

PREPARATION D'OXYDES DE LINALOL PAR BIOCONVERSION

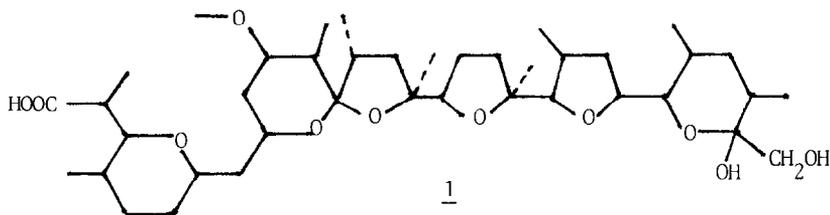
L. David et H. Veschambre

ERA 392, Université de Clermont II, B.P. 45, 63170 AUBIERE - FRANCE.

Summary : Microbial cyclisation of linalol (+), (-) and (+) by a nigericin-producing Streptomyces albus gives linalol oxides. Cis linalol oxide gives opposite signs for the rotatory power when measured neat or in solution.

Dans le cadre d'une étude sur la biosynthèse des antibiotiques ionophores carboxyliques et plus particulièrement sur la formation des cycles tetrahydrofuranniques, selon l'hypothèse admise généralement à partir d'un précurseur polyénique ayant subi une époxydation (1), il nous a paru intéressant de tester cette réaction d'hétérocyclisation oxydante en utilisant un substrat modèle avec une souche microbienne productrice d'un de ces antibiotiques.

La souche choisie est *Streptomyces albus*, NRRL 1865, productrice de la nigéricine 1.

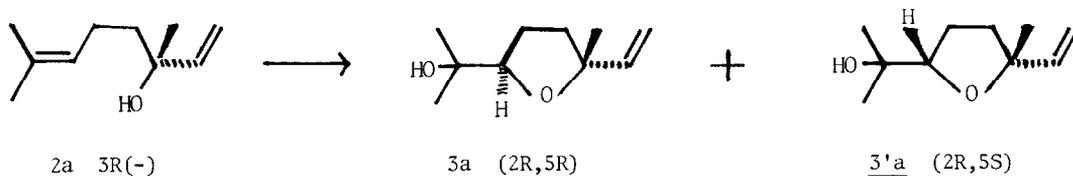


Le substrat étudié est le linalol 2 dont on pouvait attendre la transformation en oxyde de linalol 3.

Le linalol traité par d'autres souches (2) conduit avec de très faibles rendements aux oxydes de linalol identifiés, parmi d'autres produits, par chromatographie en phase gazeuse et spectrométrie de masse.

Avec *S. albus*, nous avons d'abord étudié la bioconversion du 3R (-) linalol 2a qui est ajouté (50 mg/100 ml de culture), après 24 heures de culture, dans un milieu producteur

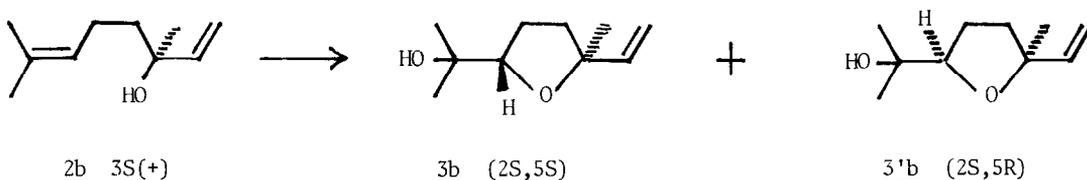
de nigéricine (5) contenant de l'oléate de méthyle. Il se forme deux composés que nous avons isolés et dont la structure a été déterminée par RMN en comparaison avec les spectres déjà publiés (4). Ce sont les isomères *trans* 3a et *cis* 3'a obtenus dans la proportion 1:2 et dont le pouvoir rotatoire est respectivement de $-7,5^\circ$ et -4° .



Les meilleurs résultats sont obtenus après 20 jours de bioconversion. Le rendement a été déterminé par addition d'un étalon interne dans le mélange 3a + 3'a et analyse par C.P.V. Il est seulement de 10 à 20 %. Le reste du linalol est vraisemblablement métabolisé par le microorganisme.

Nous avons ensuite étudié la bioconversion du (+) linalol 2b et du linalol racémique par *S. albus*.

Les résultats concernant le 3S (+) linalol sont en accord avec ceux observés dans le cas du (-) linalol puisque les 2 isomères obtenus 3b et 3'b (dans la proportion 2:1) sont bien les énantiomères de 3a et 3'a. On constate également que, dans les 2 cas, l'oxyde de linalol majoritaire dans le mélange a un carbone 5S, 3'a à partir du (-) linalol et 3b à partir du (+) linalol.



Le linalol racémique conduit aux résultats attendus. En effet, dans le mélange des oxydes *trans* 3a + 3b, c'est le composé 3b (5S) qui est majoritaire (pouvoir rotatoire positif), alors que dans le mélange des oxydes *cis* 3'a + 3'b c'est le composé 3'a (5S) qui est majoritaire (pouvoir rotatoire négatif). (Voir tableau I).

Enfin, nous avons repris la synthèse chimique de Félix et coll. (5). Nous avons cherché à préparer l'époxyde de (-) linalol en traitant cet alcool par une solution étherée d'acide perchlorique. Nous avons obtenu, non pas l'époxyde du (-) linalol, mais directement le mélange des oxydes de linalol. Les deux isomères, séparés par distillation à l'aide d'une colonne à bande tournante Nester-Faust NFA 100, sont identiques à ceux formés par bioconversion du (-) lina-

TABLEAU I

Linalol	Agent de transformation	Oxyde de linalol <i>trans</i>	% (a)	(α) _J ^{25°}	Oxyde de linalol <i>cis</i>	% (a)	(α) _J ^{25°}
<u>2a</u> (-)3R	<i>Streptomyces albus</i>	<u>3a</u> (2R,5R)	35 %	- 7°.5 C = 0,054 CHCl ₃	<u>3'a</u> (2R,5S)	65 %	- 4°.1 C = 0,053 CHCl ₃
<u>2b</u> (+)3S	<i>Streptomyces albus</i>	<u>3b</u> (2S,5S)	65 %	+ 7°.3 C = 0,047 CHCl ₃	<u>3'b</u> (2S,5R)	35 %	+ 4°. C = 0,028 CHCl ₃
<u>2a</u> + <u>2b</u>	<i>Streptomyces albus</i>	<u>3a</u> (43 %) + <u>3b</u> (57 %)	50 %	+ 1°.1 C = 0,03 CHCl ₃	<u>3'a</u> (68 %) + <u>3'b</u> (32 %)	50 %	- 1°.5 C = 0,04 CHCl ₃
<u>2a</u>	a. perphalique	<u>3a</u> (2R,5R)	50 %	- 6°.8 C = 0,06 CHCl ₃ - 10°.1 C = 0,103 CH ₃ OH - 10°.9 pur	<u>3'a</u> (2R,5S)	50 %	- 4°. C = 0,052 CHCl ₃ + 11°.7 C = 0,105 CH ₃ OH + 3°.6 pur
<u>2a</u>	a. perphalique	<u>3a</u> (2R,5R)	50 %	- 12°. pur	<u>3'a</u> (2R,5S)	50 %	+ 3°.4 pur

(a) : % dans le mélange.

lol par *S. albus*. Ils ont des pouvoirs rotatoires de $-6,8^\circ$ et -4° (tableau I).

Les pouvoirs rotatoires des oxydes de linalol 3a et 3'a obtenus par Félix et coll. sont respectivement de -12° et $+3,4$ (tableau 1). Ces pouvoirs rotatoires paraissent très différents de ceux que nous avons observés pour les mêmes isomères y compris pour le signe de l'oxyde *cis*. En fait les pouvoirs rotatoires ont été déterminés par ces auteurs sur les produits purs ; nous avons retrouvé, dans les mêmes conditions des valeurs très voisines (tableau 1). Nous avons également montré que les pouvoirs rotatoires de l'oxyde *cis* sont de signe opposé en solution dans le chloroforme et dans le méthanol. Il s'agit donc d'un exemple supplémentaire des variations du pouvoir rotatoire suivant les conditions expérimentales de sa mesure.

REMERCIEMENTS

Nous remercions MM. A. KERGOMARD, M.F. RENARD (Université de Clermont II) et M. A.F. THOMAS (Firmenich, Genève) pour d'utiles discussions et Mesdames G. KERGOMARD et N. GRANGEMARL pour leur collaboration technique.

REFERENCES ET NOTE :

- 1 - J.W. WESTLEY, Polyether antibiotics Biosynthesis. Dans "Antibiotics" vol. IV Biosynthesis ed. CORCORAN J.W., Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1981.
- 2 - J. SHIMIZU, M. HEHARA and M. WATANABE. Agric. Biol. Chem., 46, 1339 (1982).
K.M. MADYASTHA, P.K. BHATTACHARYYA and C.S. VAIDYANATHAN, Can. J. Microbiol., 23, 230 (1977).
- 3 - Milieu de production de la nigéricine pour 1 litre : glucose 10g, casamino-acid 4g, extrait de levure 1g, et extrait de viande 1g. Le pH est ajusté à 7 avec de la soude concentrée avant stérilisation.
- 4 - A.F. THOMAS, W. THOMMEN, B. WILLHALM, E.W. HAGAMAN and E. WENKERT, Helv. Chim. Acta, 57, 2055 (1974).
- 5 - D. FELIX, A. MELERA, J. SEIBL and E. sz KOVATS, Helv. Chim. Acta, 46, 1513 (1963).

(Received in France 7 December 1983)