

PRÉNYLATION EN MILIEU ACIDE DU (-)- ET DU (+)-LIMONÈNE

SYNTHÈSE DES (-)- ET (+)- α -BISABOLOLS ET DES (-)- ET (+)-ÉPI-8- α -BISABOLOLS

DIDIER BABIN, JEAN-DOMINIQUE FOURNERON et MARC JULIA*

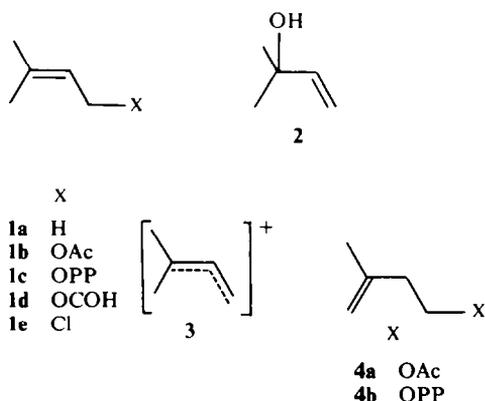
Laboratoire de Chimie de l'Ecole Normale Supérieure, associé au C.N.R.S. N° 32, 24, rue Lhomond, 75231
Paris, Cedex 05, France

(Received in the UK 13 March 1980)

Abstract—In formic acid-dichloromethane solution optically active limonene and α,α -dimethylallyl alcohol give a mixture of C_{15} products from which optically active α -bisabolol and epi 8- α -bisabolol can be isolated.

Résumé—En milieu formique le limonène optiquement actif et le diméthylvinylcarbinol fournissent un mélange de produits de prénylation d'où l'on sépare l' α -bisabolol optiquement actif et son épimère en 8.

Il a été montré précédemment que dans des conditions appropriées l'acétate de méthyl-3 butène-2 ol-1 (acétate de prényle) **1b** ou le méthyl-2 butène-3 ol-2 (diméthylvinylcarbinol, DMVC) **2** donnaient naissance à des espèces électrophiles schématisées par **3**, (que nous appellerons cations prényles pour simplifier, sans préciser leur structure) capables d'attaquer la double liaison de l'acétate de méthyl-3 butène-3 ol-1 (acétate d'isopentényle IPA) **4a**, sur le carbone terminal pour donner l'enchaînement iso-prénique des monoterpènes.¹⁻⁴ On sait que les organismes vivants réalisent cette synthèse par attachement des pyrophosphates de prényle et isopentényle **1c** et **4b**.^{5,6} La possibilité de greffer un synthon prénylique primaire sur une double liaison carbone-carbone, ouvrait une voie vers des terpènes supérieurs. Les premiers résultats sont décrits ici.



Le greffage d'un tel synthon sur la double liaison exocyclique du limonène **5**, devait en effet conduire au cation **6**, qui est considéré comme intermédiaire dans la biosynthèse et la synthèse⁷ des bisabolènes **7** et de l' α -bisabolol **8** (R = H) à partir du nérolidol **9**.^{8,9,10} Les résultats obtenus dans les réactions $C_5 + C_5$ rendaient vraisemblable la formation des bisabolènes **7** en opérant dans des conditions peu nucléophiles,⁽¹⁾ ou d' α -

bisabolol **8**, en opérant en présence de nucléophiles.^{3,4} Il se posait de toutes façons la question de la compétition entre les deux doubles liaisons du limonène **5**.

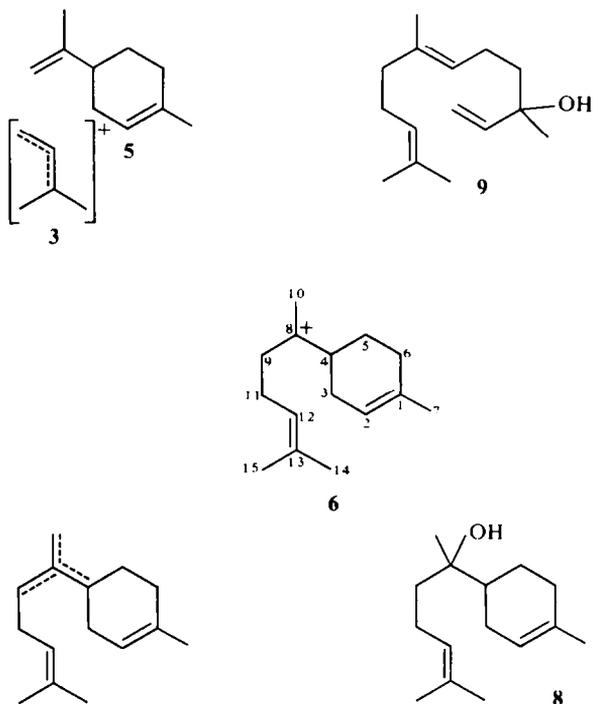
Les cinq isomères des bisabolènes **7**, ont été synthétisés sélectivement.¹¹ Nous avons préparé le mélange des 5 isomères par déshydratation de l' α -bisabolol **8** commercial (Dragosantol) et leur présence dans des mélanges réactionnels pouvait donc être détectée facilement. Pour l' α -bisabolol **8** les travaux antérieurs ont abouti à une situation confuse. La structure **8** (désignée par la suite sous le nom d' α -bisabolol), présente en effet quatre diastéréoisomères, épimères deux à deux sur les C4 et C8, † **10** (4R, 8R); **11** (4R, 8S); **12** (4S, 8S) et **13** (4S, 8R).

Les cyclisations du nérolidol **9**, ou de certains de ses esters donnent le mélange des quatre diastéréoisomères.^{8,9,10} D'autres voies de synthèse conduisent également à ce mélange.¹⁸ La configuration S proposée¹⁴ pour le carbone 4 du (-)- α -bisabolol naturel, a été confirmée^{15c} par corrélation avec le (-)- β -bisabolène **7** de configuration connue^{11c}. Par contre deux synthèses récentes^{13,15a,b} attribuent au carbone 8 des configurations absolues opposées, avec des arguments sérieux.

Les deux couples d'énantiomères **10, 12** et **11, 13** donnent par chromatographie en phase vapeur (CPV par la suite) sur colonne capillaire enduite d'une phase polaire (Carbowax)^{15a} les deux pics A et B (par ordre d'élution). Ils montrent en ¹H RMN, des signaux différents à 1,11 ± 0,01 ppm et 1,14 ± 0,01 ppm respectivement^{13,14,15} pour le méthyle en C8.

Nous avons isolé selon^{15a} le (-)- α -bisabolol de l'huile essentielle de camomille allemande (Matricaria chamomilla) et le professeur Kergomard¹³ nous a fourni un échantillon de (+)- α -bisabolol naturel, qu'il tenait lui-même du professeur Paknikar.¹⁶ Nous avons groupé dans le Tableau 1 les caractéristiques physiques: $[\alpha]_D$, CPV, RMN, des produits naturels et des produits obtenus par synthèse.

† Cette numérotation est la plus généralement employée, l' α -bisabolol **8** étant considéré comme un sesquimenthane.^{12,11,13}



7 $\Delta 8,9$: isomères α (E,Z).
 $\Delta 8,10$: isomère β
 $\Delta 4,8$: isomère γ (E,Z)

Pour connaître avec certitude la configuration relative, nous avons préparé selon,¹⁷ le *p*-phénylazo-phénylurèthane **12a** du (-)- α -bisabolol naturel. Une étude par rayons X,¹⁸ indique sans ambiguïté la configuration 4S,8S ou 4R,8R de cette substance.

Dans la première technique de prénylation utilisée précédemment¹ l'IPA (**4a**) était traité par l'acétate de prényle dans le cyclohexane contenant du perchlorate de lithium et un peu d'acide acétique. Des acétates diéniques en C₁₀ étaient obtenus. Dans les mêmes conditions le (+)-limonène, traité par l'acétate de prényle n'a pas fourni de composé en C₁₅ mais un peu d'hydrocarbures en C₁₀ et un acétate en C₁₀ ayant en

CPV le même temps de rétention que l'acétate d' α -terpinéol **14b**. L'acétate de prényle reste pratiquement inchangé. Lorsque l'acétate d'isopentényle était traité par le DMVC dans le dichlorométhane en présence d'acide trifluoroacétique, le monoacétate d'un diol C₁₀ était obtenu.³ Le même traitement appliqué au (+)-limonène n'a fourni qu'une trace d'alcools en C₁₅ (après saponification du mélange réactionnel) à côté de beaucoup d' α -terpinéol **14a**. Il semble que la protonation du limonène dans ces conditions soit plus rapide que la réaction désirée.

Les acides de Lewis tels que SnCl₄ et BF₃-Et₂O qui donnent parfois de bons résultats dans des cyclisations

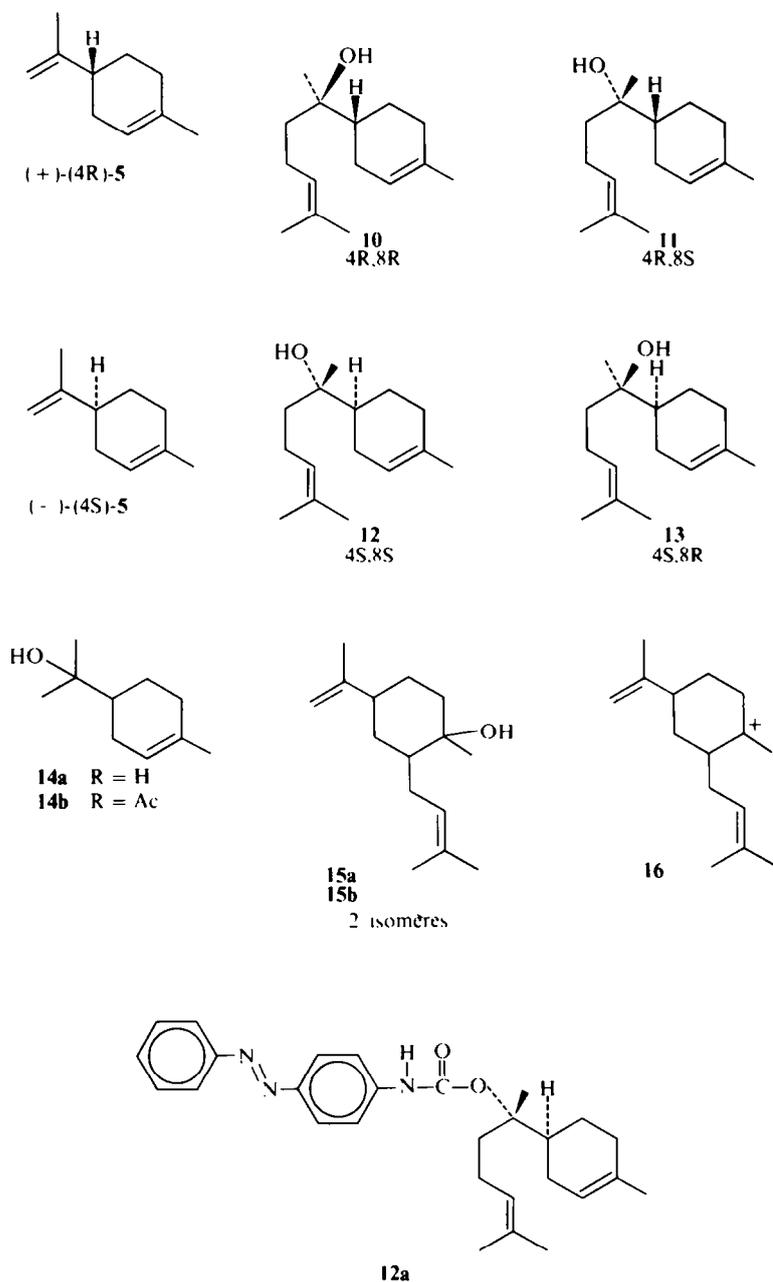
Tableau 1. Caractéristiques physiques des α -bisabolols naturels et synthétiques

Origine	$[\alpha]_D$ t, c, solvant	CPV	RMN (CDCl ₃)	Référence
camomille allemande	23°, 1,06, CHCl ₃ ; -66,3°	A	1,11 (250 MHz)	ce travail
camomille allemande	24°, 1,16, EtOH; -68,4°	A	1,10 (270 MHz)	(15a)
Atalanta monophylla corréa*	23°, 2,6; CHCl ₃ ; +53,8°	A	1,11 (250 MHz)	ce travail
6Z-farnesal	..	A	1,10 (270 MHz) 1,04**	(15a, 15b)
6E-farnesal	..	B	1,13 (270 MHz) 1,06**	(15a, 15b)
commerciale (Dragoco)	—	AB	1,11; 1,14 (250 MHz)	ce travail
(+)-limonène	23°, 1, 1, CHCl ₃ ; +63,7° (60 MHz)	—	1,12; 1,15	(14)
(-)-limonène	24°, 0,8, CHCl ₃ ; -60,2°	—	1,12; 1,15 (60 MHz)	(14)
(+)-limonène	25°, 1,2, EtOH; +55,4°	—	1,10 (60 MHz)	(13)
(+)-limonène	25°, 1, EtOH; +57,5°***	—	1,12 (60 MHz)	(13)

*Isolé par le professeur Paknikar,¹⁶ et obtenu du professeur Kergomard.

**Dans CCl₄.

*** $[\alpha]_{570}$.



d'alcools polyéniques,¹⁹ n'ont pas permis de condenser le DMVC et le limonène. Le remplacement du DMVC par le chlorure d'isoprène **1e**, qui avait pu être additionné sur l'IPA,²⁰ ne nous a pas davantage permis d'obtenir des composés en C₁₅.

Une troisième technique utilisée pour attacher les synthons en C₅, était le traitement par l'acide formique seul ou dans le chlorure de méthylène.⁴ La réaction du DMVC et du (+)-limonène dans ces conditions a montré la formation d'alcools en C₁₅, en quantité appréciable. Après quelques essais on a pris pour 1 mole de (+)-(R)-limonène, 2 moles de DMVC et 20 moles d'acide formique† et la quantité suffisante de

chlorure de méthylène pour avoir un milieu homogène (en son absence le milieu est biphasique et la réaction n'a pas lieu) Après 30 mn à 20° ou 2 h à 0°, on observe la transformation totale du DMVC.

La CPV sur colonne ordinaire montre un pic correspondant aux 4 diastéréoisomères de l' α -bisabolol **8** et deux autres composés isomères **15a** et **15b** dans les proportions 45, 40 et 15 respectivement. La CPV sur colonne capillaire permet de dédoubler le pic correspondant à l' α -bisabolol, en deux pics A et B de même intensité. Les pics correspondants à **15a** et **15b** restent uniques.

Le traitement appliqué à 0,2 moles de (+)-limonène a permis d'isoler les produits volatils: formiate de prényle **1d** (60% sur le DMVC initial) et le (+)-limonène inchangé (55%). Après méthanolyse ou saponification, on isole par distillation simple l' α -

†Nous avons utilisé avec le même succès de l'acide formique commercial (98-100%) ou anhydre après distillation sur acide borique (21).

terpinéol **14a** et le mélange des alcools, **10** et **11**; **15a** et **15b**.

Une distillation avec une colonne à bande tournante permet de séparer une fraction contenant seulement **15a** et **15b**, une fraction intermédiaire contenant 85% de **10** + **11** et 15% de **15a** + **15b**, puis une fraction contenant le mélange **10** + **11** pur à 95%. Les rendements calculés sur le (+)-limonène consommé sont 15% en **10** + **11** et 20% en **15a** + **15b**. Les composés **15a** et **15b**, sont séparés par chromatographie sur silice. Les structures proposés sont en accord avec les propriétés spectrales et le mode de formation: l'attaque du cation prényne **3** sur la double liaison endocyclique. Il semble que sur les quatre isomères possibles, deux seulement soient formés. Les stéréochimies précises n'ont pas pu être déterminées par l'analyse des spectres. L'étude de ces produits est en cours.

Pour séparer l' α -bisabolol de son épimère en -8, nous avons transformé le mélange **10** + **11** obtenu ci-dessus en *p*-nitrobenzoates (PNB par la suite). Le mélange d'esters, obtenu sous forme d'huile, a pu être résolu par chromatographie liquide à haute pression (HPLC). Les échantillons ainsi isolés sous forme d'huiles ont été réduits par l'hydrure de lithium et d'aluminium et purifiés par chromatographie sur silice.

Les propriétés des deux composés obtenus, groupées dans le Tableau 2 montrent bien qu'il s'agit de deux diastéréoisomères et que l'un d'entre eux d'identifie (Tableau 1) au (+)- α -bisabolol naturel. Les opérations analogues effectuées avec l'(-)-*S*-limonène ont fourni les produits antipodes optiques des précédents (Tableau 2).

Comme la substance synthétique identique au (-)- α -bisabolol naturel provient du (-)-4*S*-limonène, ceci confirme la configuration *S* pour le carbone 4 et par suite la configuration absolue 4*S*,8*S* **12** du (-)- α -bisabolol.¹⁸

L'avantage principal de cette synthèse est sa grande simplicité. Elle fournit en effet en une seule opération simple, suivie d'une méthanolyse et d'une distillation à la bande tournante, un mélange de deux des diastéréoisomères qui avait précédemment été obtenu en quatre étapes¹⁴ avec un rendement inférieur. Grâce au pouvoir séparateur de la HPLC, on a pu isoler chacun des quatre diastéréoisomères de l' α -bisabolol, dont deux sont identiques aux produits naturels, (+) et (-). Le mécanisme de cette réaction est à l'étude. Il faut rappeler ici que la cation bisabolyle **6**, est proposé comme intermédiaire dans la synthèse d'autres sesquiterpènes polycycliques. Ces transformations ont pu être réalisées en laboratoire.⁷ Si l'on rappelle que la

déshydratation de l' α -bisabolol et de l'épi- α -bisabolol par l'oxychlorure de phosphore dans la pyridine donne un mélange des stéréoisomères de bisabolène **7**, et que ce mélange peut être isomérisé en γ -bisabolène et cyclisé efficacement en cedrènes (α et épi- α).⁷ on a donc réalisé du même coup une synthèse simple de ces substances.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les (+) et (-)-limonènes sont des produits commerciaux Fluka. Leur pureté optique est mentionnée dans le texte. Le DMVC (98%) provient de chez Aldrich. Ils sont utilisés tels quels. Le CH₂Cl₂ est distillé avant usage.

Les analyses par CPV sont faites avec: un appareil Varian 1740, sur colonne A: Carbowax 20M, 3 m, 5% sur support Gas. Chrom Q et B: DC 550 (silicone), 5 m, 15% sur le même support. Les dosages sont effectués à l'aide d'un appareil Intersmat Minigrator. Les analyses fines sont réalisées avec un appareil Girdel sur colonnes capillaires en verre, enduites de phase Carbowax 20M (dimensions 45 x 0,4 mm) C et SE 52 (25 m x 0,6 mm) D. Les temps de rétention et les pourcentages sont obtenus à l'aide d'un appareil Spectra. Physic Système 1.

Les spectres de masse sont obtenus avec un appareil Varian Mat CH7. Les spectres de RMN sont enregistrés dans CDCl₃ avec le TMS comme référence interne avec un appareil CAMECA à 250 MHz pour le ¹H, et Bruker WH 90 pour le ¹³C. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm. Les pouvoirs rotatoires sont mesurés avec un appareil Perkin-Elmer 141 dans le chloroforme, et les spectres infrarouge sont obtenus en film avec un appareil Perkin-Elmer 599.

Les analyses par HPLC ont été effectuées avec un appareil Waters sur une colonne de silice Zorbaxsil, les produits sont détectés par U.V. à 254 nm.

Isolement du (-)- α -bisabolol méthyl-6(méthyl-4-cyclohexène-3-yl)-2 heptène-5 ol-2 12

Le produit est isolé de l'essence de camomille selon.^{15a} Après plusieurs chromatographies sur silice, et deux distillations Eb_{0,2} = 92° (bain d'huile), on obtient le (-)- α -bisabolol légèrement contaminé par du guaiazulène (présent en grande quantité dans l'essence de départ) qui donne une coloration bleu-vert et une odeur caractéristique au produit. L'analyse par CPV sur colonne C 165° ne permet pas de mettre en évidence une impureté.

$[\alpha]_D^{23} = -66,3^\circ (1,16)$ (lit.^{15a} $[\alpha]_D^{23} = -68,4^\circ (EtOH)$).

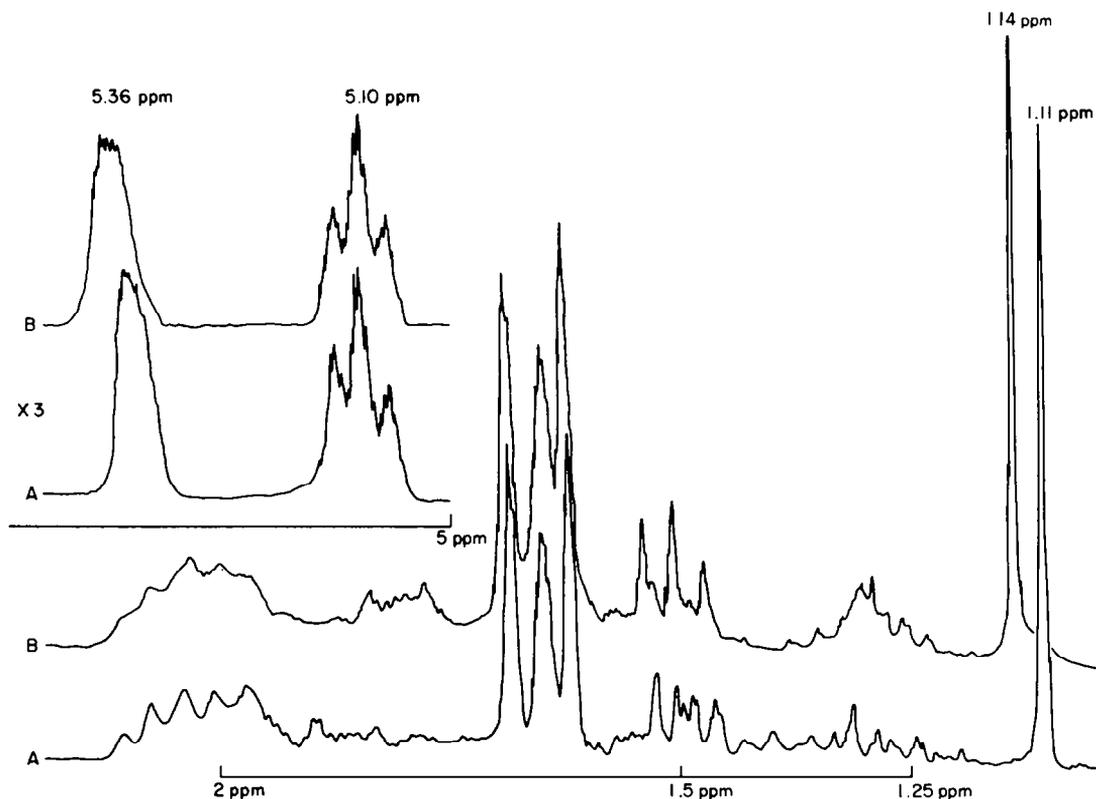
RMN. -¹H. Le spectre est reproduit sur la Figure 1 Courbe A.

RMN. -¹³C: 133,7 (s), 131,24 (s), 124,31 (d), 120,3 (d); 74,21 (s); 43,01 (d); 40,16 (t); 31,1 (t); 27,02 (t); 25,73 (q); 23,4 (3 signaux superposés) (q et t); 22,17 (t); 17,77 (q).

Tableau 2. Constantes des quatre diastéréoisomères synthétiques

Diastéréoisomères	Origine	$[\alpha]_D^{23}$, C, CHCl ₃	CPV	RMN
(+)- α -bisabolol (10)	(+)-limonène	(1,36), 51, 5° (62°)*	A	1,11
(+)-épi- α -bisabolol (11)	(+)-limonène	(2,8), 45,3° (54,5°)*	B	1,14
(-)- α -bisabolol (12)	(-)-limonène	(0,5), -59°C (66,4°)*	A	1,11
(-)-épi(8)- α -bisabolol (13)	(-)-limonène	(1,65), -44,7° (58,7°)*	B	1,14

* La valeur entre parenthèse est le pouvoir rotatoire corrigé compte tenu de fait que le (+)-limonène utilisé avait un $[\alpha]_D^{23} = 104^\circ$. Comme la valeur la plus élevée mesurée est de 125,6°^(11a) la pureté optique de notre produit de départ est de 83%. Pour le (-)-limonène utilisé, la pureté optique était plus faible: 76% en prenant en compte la valeur la plus élevée—122,1°—^(11a)



Spectres de ^1H RMN des (\pm) - α -bisabolols (courbe A) et des (\pm) -épi-(8)- α -bisabolols (courbe B).

Masse 15a m/e (intensité): 222 (1); 204 (15); 161 (8); 121 (21); 119 (60); 109 (60); 109 (72); 95 (24); 93 (43); 79 (28); 69 (100).

P-Phénylazo-phényluréthane du (-)- α -bisabolol **12a**

Le *p*-phénylazo-phényl isocyanate est préparé d'après ref. 22 et 23. L'uréthane est préparé selon **17**, à partir de 300 mg (1,2 mmole) d'isocyanate et de 111 mg de **12** (0,5 mmole). On obtient 210 mg (95%) de cristaux oranges. La cristallisation dans le pentane fournit des aiguilles fines $F = 103-104^\circ$ (Litt.¹⁷) F : $103-103,5^\circ$ de l'éther de pétrole. Par recristallisation dans le méthanol on obtient des aiguilles plus grandes $F = 103,5^\circ-104^\circ$ qui sont utilisées pour l'étude par rayons X.¹⁸

$[\alpha]_D^{210} = +7,7^\circ$ (0,83, CHCl_3).

RMN- ^1H : 1,48 (s, 3H); 1,60 (s, 3H); 1,66 (s, 6H); 5,1 (t, 7Hz, 1H); 5,36 (s, 1H); 6,74 (s, 1H); 7,4 à 7,56 (m, 5H); 7,8 à 7,94 (m, 4H).

Masse m/e (intensité): 445 (1); 306 (1); 241 (19); 204 (19); 93 (67); 77 (56); 69 (100).

Préparation des 5 isomères du bisabolène **7**

On traite 2,85 g de "Dragosantol" commercial (qui contient 85% soit 10 mmoles d' α -bisabolol) par POCl_3 dans la pyridine d'après (ref. 24). Après chromatographie sur silice (éluant: pentane) on obtient 1,6 g (82%) d'un mélange des isomères du bisabolène **7**.

CPV, colonne **D**, 140° , 5 pics: temps de rétention en s (proportions). 1392 (9,8); 1445 (25,8); 1494 (10,6); 1602 (12,9); 1692 (41).

RMN: 1,62 à 1,7 (méthyles allyliques); 2,7 (t); 4,74 (s); 5,12 (m); 5,38 (m); 5,38 (m).

Le signal à 2,7 ppm est caractéristique de protons bisallyliques en C_{11} et C_3 des isomères 7α Δ , 8,9 et 7γ Δ , 4,8.^{11a,11c}

Le signal à 4,74 ppm est attribuable aux protons en C_{10} de l'isomère 7β Δ , 8,10.^{11c} Le signal à 5,12 ppm correspond au proton vinylique en C_{12} (présent dans tous les isomères)^{11a,11c} et au proton en C_9 de l'isomère 7α .^{11a}

Prénylation du limonène

Dans les essais préliminaires on dissolvait 1,36 g (10 mmoles) de (+)-limonène, et la quantité voulue de DMVC dans le volume désiré de CH_2Cl_2 à 0° ou 20° .

On ajoutait rapidement l'acide formique. Au temps choisi on versait dans l'eau et extrayait avec du pentane. A la phase organique, lavée et séchée sur MgSO_4 , on ajoutait une quantité connue de *n*-décane et dosait le formiate de prényle **1d** et le (+)-limonène sur colonne **B** à 120° . On ajoutait ensuite à la solution, une quantité connue de *n*-dodécanol, filtrait, évaporait le pentane, reprenait à l'éther sec et traitait la solution par LiAlH_4 en excès pendant 2 h. à 20° . Après traitements usuels, les alcools étaient dosés sur colonne **A** à 200° . Les étalons choisis avaient une réponse en CPV, pratiquement égale à celles des produits à doser.

Dans les essais préparatifs on dissout 34,4 g de DMVC (0,4 mole) et 27,2 g (0,2 mole) de (+)-limonène dans 120 cm^3 de CH_2Cl_2 et ajoute rapidement 200 cm^3 d'acide formique. Après 25 mn à 20° , on verse dans 500 cm^3 d'eau et extrait au pentane. On lave à l'eau et sèche sur MgSO_4 . Le pentane est distillé. Si la distillation est trop rapide un peu de formiate de prényle **1d** peut être entrainé. On distille ensuite sous 17 mm sur colonne Vigreux de 20 cm et obtient deux fractions.

I. $\text{Eb}_{17} = 42-44^\circ$, 27,2 g **1d** Rdt: DMVC = 60%.
II. $\text{Eb}_{17} = 60-64^\circ$, 14 g (+)-limonène: récupération 55%.

Le résidu (22 g) est dissous dans 250 cm^3 de méthanol. On ajoute 10 gouttes de HCl concentré et agite une nuit à 20° . Après évaporation sous vide des $\frac{2}{3}$ du méthanol, on ajoute de l'eau salée et extrait avec de l'éther. Après lavage et séchage, l'évaporation du solvant laisse 19,5 g de mélange brut qui est

distillé sur une colonne Vigreux de 20 cm. On obtient deux fractions:

III. $E_{b_{0,2}} \leq 120^\circ$, 8 g (26%) **14a** pur à 90% CPV colonne A 150°.

IV. $120^\circ \leq E_{b_{0,2}} \leq 140^\circ$ 9,5 g (39%) de **10** et **11**, **15a**, **15b** cpv colonne A 200° (**10** et **11** donnent 1 pic).

Résidu 2g: ne contient pas les alcools en C₁₅ ci-dessus. La fraction IV est redistillée sur une colonne à bande tournante métallique Nester-Faust semi-micro. On obtient trois fractions:

IV₁ $E_{b_{0,2}} < 82^\circ$ 4,5 g (18,4%) **15a** + **15b**.

IV₂ $82^\circ \leq E_{b_{0,2}} \leq 84^\circ$ 2,5 g (10,2%) **15a** + **15b** (20%);

10 + **11**, 80%.

IV₃ $E_{b_{0,2}} \geq 84,85^\circ$ 2 g (8,2%) **10** + **11** (95%); **15a** + **15b** (5%).

Résidu 0,5.

Ces trois fractions sont analysées par CPV sur colonne A à 200°. 2 g de la fraction IV₁, chromatographiés sur silice (éluant: éther de pétrole 85; éther 15), fournissent des échantillons purs de **15a**; (200 mg) et **15b** (450 mg).

Méthyl (méthyl-3, butène-2) yl-2, (méthyl-1, éthène-1 yl)-4, cyclohexanol: **15**.

Isomère **15a** C₁₅H₂₆O. $[\alpha]_D^{25} = -0,16^\circ$ (C = 18, CHCl₃).

IR/3450, 1635, 1375, 895 cm⁻¹.

Masse. *m/e* (intensité): 222 (20), 204 (100); 189 (21); 161 (35); 153 (30); 139 (38); 107 (48); 93 (49).

RMN ¹H: 1,25 (s, 3H); 1,63 (s, 3H); 1,70 (s, 3H); 1,74 (s, 3H); 4,70 (d, 5,5 Hz, 2H); 5,36 (t, 7 Hz, 1H).

RMN ¹³C: 150,08 (s); 132,08 (s); 123,21 (d); 108,13 (t); 70,91 (s); 46,44 (d); 45,41 (d); 40,81 (t); 32,59 (t); 28,84 (q); 28,45 (t); 27,22 (t); 25,91 (q); 20,94 (q); 17,96 (q).

Isomère **15b**: C₁₅H₂₆O $[\alpha]_D^{25} = +16^\circ$ (C=13, CHCl₃).

I.R.: identique à **15a**.

Masse. *m/e* (intensité): 222 (36); 204 (40); 189 (19); 161 (33); 135 (40); 107 (39); 93 (100).

RMN ¹H: 1,2 (s, 3H); 1,64 (s, 3H); 1,72 (s, 6H); 4,71 (s, 2H); 5,09 (t, J = 7 Hz, 1H).

RMN ¹³C: 146,36 (s); 131,76 (s); 123,47 (d); 108,58 (t); 72,08 (s); 45,47 (d); 38,29 (d); 35,31 (t); 29,87 (t); 28,06 (q); 27,67 (t); 26,64 (q); 25,92 (t); 21,26 (q); 18,03 (q).

En CPV sur colonne C 165°: chacun des deux isomères donne 1 pic **15a**, 2258 s; **15b**, 2617 s.

Mélange **10** et **11**.

I.R. = 3490, 1445, 1380, 1120 cm⁻¹.

Masse identique au (-)- α , bisabolol naturel **12**.

RMN ¹H: Superposition des deux spectres de la Figure 1.

Analyse par CPV colonne C 165°.

2 pics d'égale intensité A 3836 s et B 3865 s.

Paranitrobenzoates **10** et **11**

On procède comme décrit dans ref 25. Sur 1,4 g de mélange **10**, **11**. On obtient après purification sur silice (éluant: pentane: 95; éther: 5) 1,6 g (68%) d'une huile légèrement jaune.

C₂₂H₂₉O₄N. $[\alpha]_D^{25} = +15^\circ$ (C=8, CHCl₃).

I.R. 1710. 1600. 1525, 1350, 1290, 735 cm⁻¹.

Masse *m/e* (intensité): 204 (26); 189 (3); 161 (12); 150 (24); 119 (100).

RMN ¹H: 1,55 (s); 1,56 (s); 1,58 (s); 1,62 (s); 1,66 (s); 5,0 (s, 1H); 5,4 (s, 1H); 8,12 (d, 9 Hz, 2H); 8,24 (d, 9 Hz, 2H).

Analyse par HPLC. Eluant Hexane-éther 95,5, 0,5 débit 2 cm³.mn. 2 pics d'égale intensité: 18 mn et 19,2 mn

Les deux épimères **10PNB** et **11PNB** sont séparés à l'aide d'un appareil de HPLC Dupont Instrument, sur une colonne Zorbaxsil (25 x 1 cm) (éluant: cyclohexane avec 0,5% AcOEt).

Les produits sont détectés par UV, à 254 nm.

A chaque injection de 30 mg maximum, on recueille 3 fractions, les deux pics étant mal résolus. Après évaporation du solvant, réduction par LiAlH₄ dans l'éther et purification sur colonne de silice, on obtient chacun des diastéréoisomères **10** et **11** purs et un mélange enrichi (80% de **10**: 20% de **11** déterminée par RMN).

Il est à noter que **10PNB** est élué sur silice après **11PNB**.

Les rendements en **10** et **11**, à partir du mélange des PNB, sont évalués à 30 et 15%; 50% pour la fraction intermédiaire.

Des opérations analogues réalisées avec le (-)-limonène, fournissent, les antipodes de **15a** et **15b**, et les composés **12** et **13**.

Les caractéristiques des 4 diastéréoisomères sont indiquées dans le texte. Les spectres de masses et IR sont identiques entre eux. Les spectres de RMN-¹H sont identiques deux à deux et sont reproduits sur la Figure 1.

Par CPV sur colonne C à 165°, ils donnent 1 pic unique A ou B.

Remerciements Nous remercions très vivement le Dr. Brian J. Willis qui nous a gracieusement fourni un échantillon d'essence de camomille allemande "German Extra", de Fritzsche, Dodge and Olcott Inc., la Société Dragoco S.A., pour les dons généreux et répétés de "Dragosantol", et enfin les Professeurs Kergomard et Veschambre qui ont eu l'amabilité de nous fournir un échantillon de (+)- α -bisabolol, qu'ils tenaient eux-mêmes du Professeur Paknikar.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 M. Julia, C. Perez et L. Saussine, *J. Chem. Res. (S)* 268; (M) 3401, (1978).
- 2 M. Julia, C. Perez et L. Saussine, *Ibid. (S)* 311; (M) 3877, 1(78).
- 3 M. Julia et L. Saussine, *Ibid. (S)* 269; (M) 3420 (1978).
- 4 D. Babin, J. D. Fourneron et M. Julia, à paraître. *Bull. Soc. Chim. Fr.*
- 5 J. W. Cornforth, *Quart. Rev.* **23**, 125 (1969); *Chem. Soc. Rev.* **2**, 1 (1973).
- 6 C. P. Poulter et H. C. Rilling, *Acc. Chem. Res.* 307 (1978) et réf. citées.
- 7 N. H. Andersen, Y. Ohta et D. D. Syrdal, "Bioorganic Chemistry" Tome II. "Substrate Behaviour, Van Tamelen Editor 1978. Academic Press. N.Y. et références citées; N. H. Andersen et D. D. Syrdal, *Tetrahedron Letters* 2455 (1972).
- 8 "The Total Synthesis of Natural Products" J. Ap. Simon Editor. J. Wiley and Sons, vol. 2, p. 234 (1973) N.Y.
- 9 C. D. Gutsche, J. R. Maycock et C. T. Chang, *Tetrahedron* **24**, 859 (1968). Voir aussi E. P. Brody et C. D. Gutsche, *Ibid.* **33**, 723 (1977).
- 10 W. Rittersdorf et F. Cramer, *Ibid.* **24**, 43 (1968).
- 11 α -bisabolènes. E et Z. F. Delay et G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **62**, 369 (1970); F. Giraudi, M. Plattier et P. Teisseire, *Recherches* 205, (1973); β -bisabolène. R. J. Crawford, W. F. Ermann et C. D. Broadder, *J. Amer. Chem. Soc.* **94**, 4298 (1972); γ -bisabolènes E et Z. L. E. Wolinsky et D. J. Faulkner, *J. Org. Chem.* **41**, 697 (1978).
- 12 L. Ruzicka et Capato, *Helv. Chim. Acta* **8**, 259 (1925).
- 13 A. Kergomard et H. Veschamore, *Tetrahedron* **33**, 2215, (1977).
- 14 W. Knöll et C. Tamm *Helv. Chim. Acta.* **58**, 1162 (1975).
- 15 M. A. Schwartz et G. C. Swanson, *J. Org. Chem.* **44**, 953 (1979); T. Iwashita, T. Kusumi et H. Kakisawa, *Chem. Lett.* 947 (1979); I. Yosioka, T. Nishimo, T. Tani et I. Kitagawa, *Yagukagu Zasshi* **96**, 1229 (1976) [*Chem. Abstr.* **85**, 198083 (1976)].

- ¹⁶V. Sampath, M. R. Thakar, S. K. Paknikar, B. K. Sabata et S. C. Bhattacharayy *Ind. J. Chem.* **7**, 1060 (1969).
- ¹⁷K. G. O'Brien, A. R. Penfold et R. L. Werner, *Aust. J. Chem.* **6**, 166 (1953).
- ¹⁸T. Prangé, D. Babin, J. D. Fourneron et M. Julia, *Compt. Rend. Ac. Sci., Série C* **289**, 383 (1979).
- ¹⁹W. S. Johnson, *Bioorganic Chemistry* **5**, 51 (1976) et références citées.
- ²⁰J. Tanaka, *Nippon Kagaku Zasshi* **89**, 875 (1968) [*Chem. Abstr.* **70**, 29080 g (1969)].
- ²¹H. I. Schlesinger et A. W. Martin, *J. Amer. Chem. Soc.* **36**, 1589 (1914).
- ²²"Organic Synthesis" coll. vol. 3 p. 668, 711, 712. J. Wiley & Sons. Inc., New York (1955).
- ²³"Organic Reactions" vol. 3, p. 387. J. Wiley & Sons Inc., New York (1947).
- ²⁴J. M. Forrester et T. Money, *Can. J. Chem.* **50**, 3310 (1972).
- ²⁵H. C. Brown et E. N. Peters, *J. Amer. Chem. Soc.* **97**, 1927 (1975).