

## Synthèse de composés oxygénés dérivés du caryophyllène

Isabelle Bombarda<sup>1</sup>, Emile M Gaydou<sup>1\*</sup>, Jacqueline Smadja<sup>2\*</sup>, Robert Faure<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Laboratoire de phytochimie de Marseille et URA 1411, Faculté des sciences et techniques de Saint Jérôme, avenue Escadrille-Normandie-Niemen, 13397 Marseille Cedex 20

<sup>2</sup> Laboratoire de chimie organique, Université de la Réunion, 15, avenue René-Cassin, 97715 Saint-Denis Cedex 9, France

(reçu le 20 février 1995, accepté le 3 juillet 1995)

**Summary** – **Synthesis of oxygenated compounds derived from caryophyllene.** Studies of the chemical composition of clove oil indicate caryophyllene epoxide and the presence of some other oxidation derivatives. To elucidate these oxygenated compound structures, we have undertaken the synthesis of some caryophyllene oxide derivatives using 3-chloroperbenzoic acid and caryophyllene. Caryophyllene epoxide, two diepoxides, a ketoepoxide and an aldehyde were isolated. Optimization of the procedure allowed us to selectively orient the reaction towards monoepoxides (100%), ketoepoxides (99%) or diepoxides (84%). The reduction of diepoxides using lithium aluminium hydride led to two cyclic ether alcohols with tetrahydrofuranic and tetrahydropyranic rings, which were obtained in high yield and good regioselectivity. The structures of these compounds have been determined from concerted application of two-dimensional NMR techniques.

oxidation / reduction / caryophyllene / epoxide / diepoxide / ether alcohol / intramolecular cyclization

Les clous de girofle (*Eugenia caryophyllata* (Spreng) Bullock et Harisson) sont connus depuis longtemps pour leur note très épicée. L'huile essentielle de clous de girofle est utilisée dans les industries pharmaceutiques (soins bucaux), dans certains arômes alimentaires (bières, condiments, sauces) et pour aromatiser le tabac dans certains pays, notamment en Indonésie. L'huile essentielle de girofle est caractérisée par une teneur élevée en eugénol [1]. A côté de ce phénol et de divers sesquiterpènes [2], un certain nombre de produits oxygénés, comme l'oxyde du caryophyllène (fig 1), ont été caractérisés [3]. La formation de ces produits oxygénés est due, en partie, à la méthode de préparation des clous de girofle qui sont obtenus par un séchage au soleil des boutons floraux. Dans le but d'identifier certains de ces produits oxygénés, nous avons entrepris l'étude des réactions d'oxydation et de réduction du sesquiterpène majoritaire : le caryophyllène. Les produits oxygénés dérivés du caryophyllène ainsi obtenus, pourront être comparés aux produits d'oxydation que l'on rencontre dans l'huile essentielle de girofle et servir éventuellement de références, du point de vue analytique, pour permettre un contrôle qualité de ces huiles essentielles. Ce travail fait suite à notre étude sur la connaissance et la valorisation de fractions sesquiterpéniques isolées d'huiles essentielles [4] ou de composés ayant une faible valeur marchande comme l'isolongifolène [5].

## Résultats et discussion

### Réaction d'oxydation du caryophyllène

Divers agents d'oxydation sont couramment utilisés pour oxyder les composés sesquiterpéniques en sesquiterpénols, particulièrement l'oxygène moléculaire [6] ou les acétates métalliques [7]. Mais ces méthodes conduisent à de nombreux sous-produits et les rendements sont généralement faibles. L'oxydation des sesquiterpènes est aussi accomplie par les peracides carboxyliques et plus particulièrement l'acide 3-chloroperbenzoïque. Cette méthode offre de nombreux avantages puisque les dérivés époxydés sont synthétisés avec de bons rendements [8]. De plus, non seulement une bonne régiosélectivité a été obtenue dans le cas des  $\beta$ -curcumène, germacrène-D et  $\alpha$ -humulène [9] mais aussi une bonne stéréosélectivité a été observée, pour les prézizaènes,  $\beta$ -sélénène et  $\alpha$ -gurjunène [10].

La réaction d'oxydation du caryophyllène **1** par l'acide 3-chloroperbenzoïque (AMCPB) nous a permis de mettre en évidence dans le milieu réactionnel un monoépoxyde **2**, un cétoépoxyde **3** et deux diépoxydes **4** et **5** (fig 2).

La maîtrise de la température de la réaction et du rapport substrat/réactif (**1**/AMCPB) permet d'orienter la réaction (tableau I), soit vers la formation exclusive

\* Correspondance et tirés à part

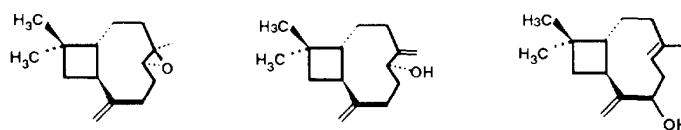


Fig 1. Composés oxygénés dérivés du caryophyllène et caractérisés dans l'huile essentielle de girofle.

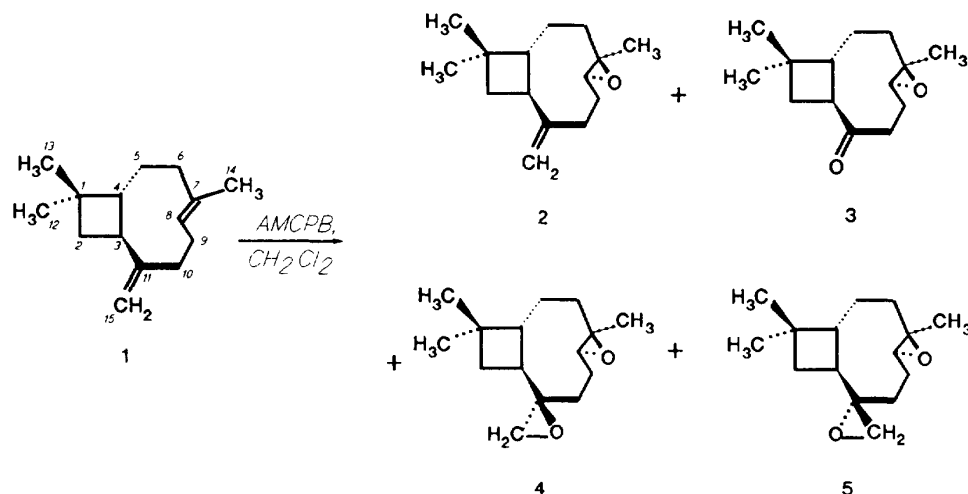


Fig 2. Réaction d'oxydation du caryophyllène 1 par l'AMCPB.

du monoépoxyde **2** (défaut de peracide, basse température; essai a), soit vers la formation du cétoépoxyde **3** avec un rendement de 99% (excès de peracide, température ambiante; essai e), soit vers la formation des dérivés diépoxydés **4** et **5** avec un rendement de 84% (excès de peracide, basse température: essai c).

Tableau I. Conditions de la réaction d'oxydation du caryophyllène 1 et rendements des différents produits.

Essai	1 : AMCPB <sup>a</sup>	Temp (°C)	Temps (h)	Composition (%) <sup>b</sup>				
				1	2	3	4	5
a	1:0,75	0	0,5	25	75	nd <sup>c</sup>	nd	nd
b	1:1,3	0	0,5	nd	52	nd	21	21
c	1:2	0	0,5	nd	nd	nd	42	42
d	1:1	25	12	nd	69	15	nd	nd
e	1:2	25	12	nd	nd	99	nd	nd

<sup>a</sup> Rapport molaire, tenant compte de la pureté de l'AMCPB (65%)

<sup>b</sup> Pourcentage relatif obtenu par CG sur une colonne Carbowax 20M

<sup>c</sup> Non détecté.

#### Structure du monoépoxyde 2

Le caryophyllène possède deux doubles liaisons; quatre monoépoxydes sont donc susceptibles de se former. Seul le monoépoxyde **2** résultant de l'époxydation par la face  $\beta$  de la double liaison C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub> trisubstituée a pu être isolé.

#### Etude du mécanisme de formation du cétoépoxyde 3

L'oxydation du groupement vinylidène du caryophyllène conduit à la formation du dérivé cétonique avec coupure de la double liaison ce qui donne le cétoépoxyde **3**. Ce norbornesquiterpène, appelé khobusone, a été isolé en 1969 par Hikino *et al* [11] à partir de *Cyperus rotundus* et avait été obtenu par Barton [12], lors de la réaction d'oxydation du caryophyllène par le permanganate de potassium. Sa structure a été établie sur la base de données spectrales et par transformation chimique de l'oxyde du caryophyllène.

Nous avons établi la configuration de ce composé par RMN <sup>1</sup>H et 2D-NOESY. Les déplacements chimiques du <sup>1</sup>H et du <sup>13</sup>C sont indiqués dans le tableau II, les constantes de couplage dans le tableau III.

Le diagramme NOESY indique que H-4 $\beta$  (1,90 ppm) est corrélé avec H-8 (2,66 ppm) et H-3 (3,03 ppm) avec CH<sub>3</sub>-14; le 7,8-époxyde résulte donc de l'attaque du peracide par la face  $\beta$ . Le mécanisme de la formation du cétoépoxyde **3** s'explique en considérant l'isomérisation des dérivés diépoxydés **4** et **5** en énols (fig 3). La mise en évidence d'un composé aldéhydique, par la présence de signaux caractéristiques d'un carbone aldéhydique à 9,4 ou 9,5 ppm en RMN <sup>1</sup>H et à 201,9 ou 202,7 ppm en RMN <sup>13</sup>C, dans le mélange brut constitué par les diépoxydes, permet de justifier la formation intermédiaire de l'énol qui réagit à son tour avec le peracide pour former un  $\alpha$ -hydroxyaldéhyde. Ce composé conduit, après libération d'une molécule de formaldéhyde, au cétoépoxyde **3** comme cela a été démontré dans le cas du longifolène [13].

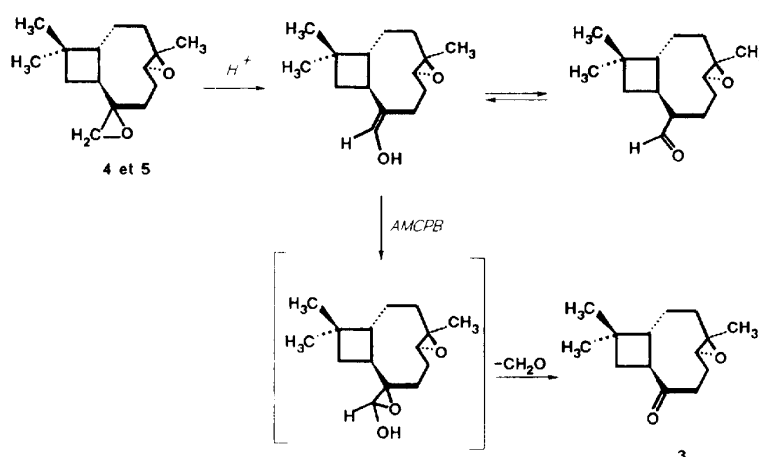


Fig 3. Mécanisme de formation du cétoépoxide 3.

Tableau II. Déplacements chimiques RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  des composés 3 et 4.

$\delta^{13}\text{C}^a$	Groupe <sup>b</sup>	Attribution <sup>c</sup>	$\delta^1\text{H}^{a,d}$
Composé 3			
214,28	C	C-11	—
61,74	CH	C-8	2,66
59,07	C	C-7	—
52,70	CH	C-3	3,03
51,41	CH	C-4	1,90
39,08	$\text{CH}_2$	C-6	2,12 ( $\alpha$ ) et 0,91 ( $\beta$ )
37,77	$\text{CH}_2$	C-10	2,54 et 2,49
35,36	$\text{CH}_2$	C-2	2,03 ( $\beta$ ) et 1,62 ( $\alpha$ )
34,59	C	C-1	—
29,41	$\text{CH}_3$	C-13	0,995
26,55	$\text{CH}_2$	C-5	1,62 ( $\beta$ ) et 1,49 ( $\alpha$ )
24,86	$\text{CH}_2$	C-9	2,37 ( $\beta$ ) et 1,41 ( $\alpha$ )
22,29	$\text{CH}_3$	C-12	1,00
16,29	$\text{CH}_3$	C-14	1,27
Composé 4			
62,59	CH	C-8	3,05
59,52	C	C-7 <sup>d</sup>	—
58,65	C	C-11 <sup>d</sup>	—
56,59	$\text{CH}_3$	C-15	2,65 (s) et 2,53 (a)
47,69	CH	C-4	1,73
46,70	CH	C-3	2,08
39,55	$\text{CH}_2$	C-6	2,10 ( $\alpha$ ) et 1,00 ( $\beta$ )
35,04	$\text{CH}_2$	C-2	1,48 ( $\alpha$ ) et 1,29 ( $\beta$ )
33,64	C	C-1	—
30,20	$\text{CH}_2$	C-10	2,02 ( $\beta$ ) et 1,51 ( $\alpha$ )
29,49	$\text{CH}_3$	C-13	0,90
27,21	$\text{CH}_2$	C-5	1,63 ( $\alpha$ ) et 1,41 ( $\beta$ )
25,12	$\text{CH}_2$	C-9	2,14 ( $\beta$ ) et 1,22 ( $\alpha$ )
21,57	$\text{CH}_3$	C-12	0,92
16,30	$\text{CH}_3$	C-14	1,25

<sup>a</sup> En ppm par rapport au TMS.<sup>b</sup> Déterminé à partir du spectre DEPT.<sup>c</sup> Déterminée à partir des spectres RMN 2D.<sup>d</sup> Attributions qui peuvent être inversées.

## Structures des diépoxydes 4 et 5

Quatre diépoxydes, 4, 4', 5 et 5' peuvent être envisagés par action de l'acide 3-chloroperbenzoïque sur le

Tableau III. Constantes de couplage<sup>a</sup>  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  des composés 3, 4, 6 et 7.

Paires <sup>b</sup>	3	4	6	7
2 $\alpha$ -2 $\beta$	-10,3	3,1	-9,9	-9,8
2 $\beta$ -3	10,3	—	8,6	10,8
2 $\alpha$ -3	7,9	—	9,9	7,7
3-4	9,0	—	11,0	11,5
4-5 $\beta$	1,1	—	11,0	6,0
4-5 $\alpha$	10,4	—	4,2	9,6
5 $\alpha$ -6 $\beta$	4,7	—	—	—
5 $\alpha$ -6 $\alpha$	4,7	—	—	—
5 $\beta$ -6 $\beta$	12,9	—	—	—
5 $\beta$ -6 $\alpha$	4,7	—	—	—
6 $\alpha$ -6 $\beta$	-13,0	—	—	-13,0
8-9 $\beta$	5,0	5,6	8,2	5,7
8-9 $\alpha$	10,0	10,1	8,2	3,5
9 $\alpha$ -9 $\beta$	—	—	-12,7	—
10 $\alpha$ -10 $\beta$	—	—	-11,4	—
15s-15a	—	-5,2	—	—

<sup>a</sup>  $J$  en Hz.<sup>b</sup> Attribution qui peut être inversée.

caryophyllène (fig 4). L'analyse en CG du milieu réactionnel, constitué par les supposés diépoxydes, montre la présence de plusieurs pics mal résolus. Une chromatographie liquide sur colonne de silice, nous a permis d'isoler et d'identifier le composé correspondant au premier pic en CG que nous avons appelé diépoxyde 4.

L'analyse RMN 2D-NOESY du composé 4 montre que le proton H-4 (1,73 ppm) est corrélé à H-8 (3,08 ppm). La stéréochimie  $\beta$  du proton H-4 nous indique que l'époxyde porté par C-7-C-8 résulte de l'attaque du peracide par la face  $\beta$ . De plus, les corrélations entre H-4 et H-6 (1,00 ppm) et entre H-4 et le  $\text{CH}_3$ -13 (0,90 ppm) précisent que H-6 et  $\text{CH}_3$ -13 sont en  $\beta$ . Le fait que H-2 $\beta$  (1,29 ppm) soit corrélé à H-15 (2,65 ppm) et que H-10 $\beta$  (2,02 ppm) soit corrélé à H-15 (2,53 ppm) montre que l'époxyde porté par C-11-C-15 est  $\beta$ . En effet, de telles corrélations ne peuvent exister que si l'époxyde est  $\beta$ . Les déplacements chimiques  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  sont indiqués dans le tableau II, les constantes de couplage dans le tableau III.

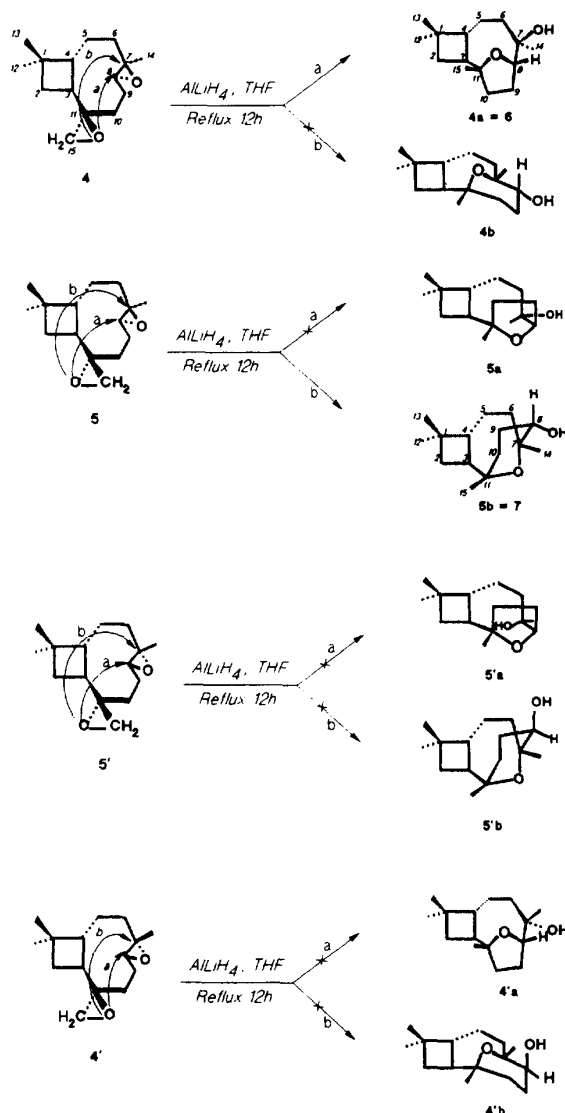


Fig 4. Produits de réduction possibles des diépoxydes du caryophyllène.

Aucun autre diépoxyde n'a pu être isolé à l'état pur. Une analyse RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  réalisée sur le mélange nous permet d'avancer la structure du diépoxyde 5. En effet, en plus des déplacements chimiques correspondant au composé 4, le spectre  $^{13}\text{C}$  du mélange présente des signaux à 60,90 ppm, 59,89 ppm et 58,96 ppm qui peuvent être attribués à deux carbones CH-7 et deux carbones CH-11 mais aussi des signaux à 62,68 et 61,00 ppm pour deux carbones CH-8.

La présence de signaux à 50,14 et 47,83 pm, que l'on attribue à deux atomes de carbone CH<sub>2</sub>-15, montre que les composés diépoxydés correspondants présentent une configuration différente pour l'époxyde C<sub>11</sub>-C<sub>15</sub> par rapport au composé 4 puisque ces déplacements sont plus blindés par rapport au déplacement de CH<sub>2</sub>-15 dans 4 (effet de blindage de l'époxyde porté par C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub>.)

#### Réactions de réduction des époxydes du caryophyllène

Parmi tous les agents de réduction utilisables en synthèse organique, nous avons retenu l'hydrure de lithium et d'aluminium qui s'avère être efficace en général pour la réaction de réduction des dérivés époxydés [8]. Le Li-NH<sub>3</sub> (liq) a également fait l'objet d'essais sur le monoépoxyde de caryophyllène [14].

La réduction du cétoépoxyde 3 par LiAlH<sub>4</sub>, réalisée par Hikino *et al* [11], a montré que seule la fonction cétone est réduite, conduisant à la formation d'un époxyalcool. Le 7,8-époxycaryophyllène 2 semble difficilement réductible. En effet, la réduction de 2 par LiAlH<sub>4</sub> (4 équiv, reflux pendant 2 j) ou par LiEt<sub>3</sub>BH (2 équiv, température ambiante pendant 2 j) n'a pas permis l'obtention de l'alcool correspondant.

La réaction de réduction des quatre diépoxydes probables **4**, **4'**, **5** et **5'** peut, en théorie, conduire à quatre 7,8-époxy-9-ols, compte tenu du fait que le 7,8-époxyde n'est pas réduit par  $\text{LiAlH}_4$ . Toutefois nous n'avons isolé que deux éther-alcools. A partir des quatre diépoxydes, huit éther-alcools sont susceptibles de se former, résultant de l'attaque de l'oxygène de l'époxyde 11-15 sur le carbone C-8 (voie a, composés **4a**, **4'a**, **5a** et **5'a**) ou sur le carbone C-7 (voie b, composés **4b**, **4'b**, **5b** et **5'b**) (fig 4).

L'éther-alcool **6** a été isolé avec 93% de rendement lors de la réaction de réduction du diépoxyde **4** par 2 équivalents de  $\text{LiAlH}_4$ . Cet éther-alcool avait été obtenu par Tkachev *et al* [7c] comme sous-produit de la réaction du caryophyllène avec le diacétate de mercure. Le mécanisme de formation du composé **6** implique dans une première étape la formation de l'époxyalcool résultant de la réduction du 11,15-époxyde par une attaque de l'hydrure sur le carbone C-15, le moins substitué. L'ouverture du 7,8-époxyde par attaque de l'oxygène de l'alcool sur le carbone C-8, suivant une  $\text{S}_\text{N}2$ , forme le composé **6**. L'attaque s'effectue en *anti* par rapport à la liaison C-O de l'époxyde qui se rompt. Il en résulte une inversion de la configuration du carbone C-8. L'analyse RMN bidimensionnelle (HMBC, COSY) nous permet de reconstituer le squelette carboné du composé **6**; le cycle étheré est un cycle tétrahydrofuranique (une attaque de l'oxygène de l'alcool sur le carbone C-7 aurait conduit à un cycle tétrahydropyranique; ce cas de figure fait l'objet d'une discussion présentée ci-après). La configuration du composé **6** est imposée par le mécanisme de sa formation. Elle est confirmée par l'analyse RMN 2D-NOESY. La corrélation entre le méthyle 15 et le proton H-10 localisé à 1,60 ppm, indique que ce proton est en  $\beta$ ; H-10 $\beta$  est corrélé à un proton H-9 localisé à 1,99 ppm. Il s'agit donc du proton H-9 $\beta$ . La tache de corrélation résultant de l'interaction entre H-9 $\beta$  et le méthyle 15 positionne ce méthyle en  $\alpha$  puisque, d'après la conformation de la molécule, seul un méthyle en  $\alpha$  est capable de présenter une telle corrélation. On retrouve ainsi pour le carbone C-7 la configuration qu'il avait dans le composé **4**. La présence de taches de corrélations entre les protons H-3 (2,09 ppm) et H-9 $\alpha$  (1,77 ppm) ou entre H-3 et H-10 $\alpha$  (1,73 ppm) confirme que le cycle furanique présente l'oxygène en  $\beta$  par rapport au pont éthylène C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>. Les déplacements chimiques  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  sont indiqués dans le tableau IV, les constantes de couplage dans le tableau III.

La réaction de réduction par  $\text{LiAlH}_4$  a ensuite été réalisée sur le mélange des dérivés diépoxydés **4** (50%) et **5** (50%). Deux éther-alcools sont ainsi isolés : le composé **6** (50%), qui résulte de la réduction de **4** et le composé **7** (35 à 50%) (fig 4). La détermination de la stéréochimie du composé **7** par l'analyse RMN et la connaissance du mécanisme de formation de ces éther-alcools, permet de confirmer le précurseur de **7**. L'analyse RMN 2D-HMBC et COSY du composé **7** montre que le cycle étheré est un cycle tétrahydropyranique. Les structures **5a**, **4'a** et **5'a** n'ont pas été mises en évidence. L'analyse RMN 2D-NOESY montre que le proton H-3 (1,98 ppm) est corrélé avec H-12, H-2 $\alpha$  (1,49 ppm) et H-6 $\alpha$  (1,84 ppm). Aucune tache de corrélation avec le proton H-9 n'est observée ce qui aurait dû être le cas pour les composés **4b** et **4'b**. Seules les structures

**Tableau IV.** Déplacements chimiques RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  des composés **6** et **7**.

$\delta^{13}\text{C}^a$	Groupe <sup>b</sup>	Attribution <sup>c</sup>	$\delta^1\text{H}^{a,d}$
<b>Composé 6</b>			
85,80	CH	C-8	3,93
81,85	C	C-11	—
74,23	C	C-7	—
42,28	CH	C-4	1,87
39,63	CH	C-3	2,09
39,28	CH <sub>2</sub>	C-10	1,73 ( $\alpha$ ) et 1,60 ( $\beta$ )
35,23	CH <sub>2</sub>	C-2	1,43( $\alpha$ ) et 1,35 ( $\beta$ )
32,24	CH <sub>2</sub>	C-6	1,74 et 1,40
30,40	CH <sub>3</sub>	C-13	0,94
27,58	CH <sub>2</sub>	C-9	1,99 ( $\beta$ ) et 1,77 ( $\alpha$ )
26,61	CH <sub>3</sub>	C-15	0,97
22,66	CH <sub>3</sub>	C-14	1,17
22,05	CH <sub>3</sub>	C-12	0,92
19,33	CH <sub>2</sub>	C-5	1,76 ( $\alpha$ ) et 1,30 ( $\beta$ )
33,78	C	C-1	—
<b>Composé 7</b>			
78,02	C	C-7	—
73,79	C	C-11	—
70,52	CH	C-8	3,50
48,41	CH	C-3	1,98
47,64	CH	C-4	1,85
39,20	CH <sub>2</sub>	C-6	1,84( $\beta$ ) et 1,66 ( $\alpha$ )
36,07	C	C-1	—
35,93	CH <sub>2</sub>	C-2	1,49 ( $\beta$ ) et 1,15 ( $\alpha$ )
30,59	CH <sub>3</sub>	C-13	0,99
29,76	CH <sub>3</sub>	C-14	1,03
28,74	CH <sub>3</sub>	C-15	1,19
25,99	CH <sub>2</sub>	C-9	2,08 ( $\alpha$ ) et 1,69 ( $\beta$ )
25,00	CH <sub>2</sub>	C-10	1,70 ( $\alpha$ ) et 1,51 ( $\beta$ )
23,43	CH <sub>2</sub>	C-5	1,54 et 1,44
20,60	CH <sub>3</sub>	C-12	0,98

<sup>a</sup> En ppm par rapport au TMS.

<sup>b</sup> Déterminé à partir du spectre DEPT.

<sup>c</sup> Déterminée à partir des spectres RMN 2D.

**5b** ou **5'b** peuvent vérifier cette corrélation. De plus, la corrélation entre H-4 et H-8 permet d'affirmer que le proton H-8 est en position axiale et par voie de conséquence la fonction hydroxyde est équatoriale. Le composé **7** a donc pour structure celle correspondant au composé **5b**, ce qui confirme la formation du diépoxyde **5** lors de la réaction d'oxydation du caryophyllène par l'AMCPB. Les déplacements chimiques  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  de **7** sont indiqués dans le tableau IV, les constantes de couplage dans le tableau III.

Il semble donc que si l'époxydation de la double liaison exocyclique C<sub>11</sub>-C<sub>15</sub> peut se faire suivant les deux faces du caryophyllène, l'époxydation de la double liaison C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub> se fait exclusivement suivant une attaque par la face  $\beta$  c'est-à-dire la plus dégagée.

## Partie expérimentale

### Protocole général pour la réaction d'oxydation

L'acide 3-chloroperbenzoïque (AMCPB, Fluka Chemicals, 65% de pureté) a été utilisé comme agent d'oxydation. Une solution de 204 mg (1 mmol) de caryophyllène (Fluka

Chemicals) dans 5 mL de dichlorométhane est agitée à 0°C ou à température ambiante durant l'addition de petites quantités d'AMCPB (0,75 à 2 équiv, en tenant compte de la pureté de 65%) dans 2 mL de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation de 0,5 h à 12 h. En fin de réaction, l'excès de peracide est éliminé par réaction avec le sulfite de sodium (solution aqueuse à 10%). Le mélange réactionnel est lavé trois fois avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 10% puis à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis filtrée et concentrée. Les pourcentages relatifs des divers produits formés sont déterminés par chromatographie en phase gazeuse.

#### Protocole général pour la réaction de réduction

La réaction s'effectue entre 220 mg (1 mmol) d'époxyde de sesquiterpène ou de dérivé carbonyle et 76 mg (2 mmol) d'hydruure de lithium et d'aluminium (LiAlH<sub>4</sub>, Fluka Chemicals), au reflux du tétrahydrofurane anhydre (5 mL, Fluka Chemicals) pendant 12 h. En fin de réaction, le complexe Li-Al-alcoolate est hydrolysé avec une solution d'acide sulfurique à 10%. On agite 1 à 2 min. Après avoir ajouté 3 mL d'eau, on extrait les alcools avec 3 x 5 mL d'éther éthylique. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée.

#### Chromatographie en phase gazeuse

L'installation comporte l'appareillage suivant : un chromatographe DELSI série 30 équipé d'une colonne capillaire et d'un détecteur à ionisation de flamme (FID); un intégrateur enregistreur Shimadzu CR 3A : vitesse de déroulement du papier 3 mm.min<sup>-1</sup>; une colonne capillaire Carbowax 20M, longueur : 25 m, diamètre : 0,32 mm, épaisseur de phase : 0,2 µm, gaz vecteur : hélium, pression : 0,4 bar, débit de fuite : 8 mL · min<sup>-1</sup>, sensibilité : 0,1. atténuation : 3, température injecteur : 250°C, température détecteur : 250°C, température four : programmation de température de 70°C à 220°C, pas de programmation de 3°C · min<sup>-1</sup> ou en isotherme à 170°C; quantités injectées : 0,2 à 0,5 µL. Les indices de rétention ont été calculés par rapport aux hydrocarbures linéaires suivant la norme AFNOR [15].

#### Analyse chromatographique couplée à la spectrométrie de masse

Les couplages CG-SM ont été réalisés sur un chromatographe Delsi équipé d'une colonne capillaire et couplé à un spectromètre de masse Ribermag R-10-10C muni d'un système informatique Sidar.

Colonne capillaire : WAX 51, longueur : 25 m, diamètre : 0,32 mm, épaisseur de phase : 0,20 µm, gaz vecteur : hélium, température four : programmation de température de 150 à 220°C, 3°C · min<sup>-1</sup>, IE : 70 eV, source ionique : 220°C.

#### Analyse chromatographique sur couche mince

Les analyses CCM ont été réalisées sur des plaques en verre (5 x 10 cm, gel de silice 60 F<sub>254</sub>, 0,25 mm, Merck). Les spots sont visualisés par examination sous le lampe ultraviolette (254 nm et/ou 366 nm) et/ou par pulvérisation d'une solution d'acide sulfurique à 5% dans l'éther diéthylique.

#### Analyse RMN

Tous les spectres ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker AMX-400. Les spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C ont été réalisés en solution dans le chloroforme deutérié dans des

tubes de 5 mm de diamètre extérieur. Le tétraméthylsilane a été utilisé comme référence interne pour toutes les mesures. Les constantes de couplage proton-proton ont été obtenues en augmentant la résolution des spectres <sup>1</sup>H en utilisant la technique de la multiplication gaussienne [16]. La multiplicité des atomes de carbone a été établie à partir des spectres DEPT obtenus pour des impulsions P = 90° et P = 135° [17]. Les séquences impulsionsnelles standard (programme Bruker) ont été utilisées pour les expériences de corrélations homonucléaires et hétéronucléaires [17].

#### Monoépoxyde 2 (4,12,12-triméthyl-8-méthylène-5-oxatricyclo[8.2.0.0<sup>4,6</sup>]dodécane-9-one)

La réaction entre le caryophyllène 1 (*trans*-(1*R*,9*S*)-8-méthylène-4,11,11-triméthylbicyclo[7.2.0]undéc-4-ène), 55 µL (0,25 mmol) et l'AMCPB (65% pureté), 68 mg (0,25 mmol, 1 équiv, en tenant compte de la pureté du peracide), pendant 12 h à température ambiante, conduit au monoépoxyde 2 qui représente 69% du milieu réactionnel brut et à l'époxycétone 3 (15%) (essai d, tableau I). Une purification par CL sur silice à partir de 192 mg d'un mélange composé par 52% de monoépoxyde 2 et 42% de diépoxyde 4 et 5, éluant pentane-éther éthylique (70:30, v/v, 400 mL) permet de récupérer 82 mg du composé 2 (*R*<sub>f</sub> 0.75). L'acide 3-chlorobenzoïque résiduel, présent dans le milieu réactionnel brut, est éliminé avant la purification des composés par CL par filtration après précipitation dans le pentane. L'indice de rétention (sur CW 20M, IR 1934) est identique à celui obtenu à partir d'un échantillon commercial (Fluka Chemicals) d'époxyde de caryophyllène.

#### Epoxycétone 3 (4,12,12-triméthyl-5-oxatricyclo[8.2.0.0<sup>4,6</sup>]dodécane-9-one)

55 µL (0,25 mmol) de caryophyllène sont mis à réagir avec 135 mg (0,5 mmol, 2 équiv) d'AMCPB à température ambiante. Le cétoépoxyde 3 est alors obtenu avec 99% de pureté CG et un rendement de 99% (IR 2310).

#### Diépoxydes 4 et 5 (4,12,12-triméthylspiro[5-oxatricyclo[8.2.0.0<sup>4,6</sup>]dodécane-9,2'-oxiranes])

La réaction entre le caryophyllène 1, 110 µL (0,5 mmol) et l'AMCPB, 269 mg (1 mmol, 2 équiv), conduit à un mélange des deux diépoxydes 4 (42%) et 5 (42%). Une purification par CL à partir de 192 mg d'un mélange contenant 43 mg de diépoxydes, éluant pentane-éther éthylique (70:30, v/v, 400 mL) permet d'isoler 28 mg de diépoxyde 4 sous forme de cristaux en fibres (IR 2337). Le diépoxyde 5 n'a été obtenu qu'avec une pureté de 50% (IR 2356).

#### Ether-alcool 6 (1,4,4,8-tétraméthyl-12-oxatricyclo[7.2.1.0<sup>2,5</sup>]dodécane-8-ol)

La réduction du caryophyllène diépoxyde 4, 29 mg (0,12 mmol), par LiAlH<sub>4</sub>, 9 mg (0,24 mmol, 2 équiv), conduit uniquement à l'éther-alcool 6 (*R*<sub>dt</sub> 75%). Le produit présente une pureté CG de 93% suffisante pour l'analyse par RMN (IR 2090).

#### Ether-alcool 7 (1,4,4,8-tétraméthyl-12-oxatricyclo[6.3.1.0<sup>2,5</sup>]dodécane-9-ol)

Un mélange de 46 mg (0,195 mmol) constitué par les diépoxydes 4 et 5 est réduit par 15 mg (0,39 mmol, 2 équiv) de LiAlH<sub>4</sub>. Après 12 h au reflux du THF, le milieu réactionnel brut est composé de 50% de 6 et de 50% de 7. Une CL

sur silice, à partir de 43 mg de mélange brut, éluant pentane-éther éthylique (20:80, v/v), permet d'isoler le composé **7**, 13 mg (pureté CG 89%, *R<sub>f</sub>* 0,80 et IR 2152). Le composé **6** est ensuite élué sous forme de mélange avec **7**.

## Références

- 1 a) Muchalal M, Crouzet J, *J Agric Biol Chem* (1985) 49, 1583- 1589  
b) Vernin G, Metzger J, Fraisse D, Scharff C, *Perf Flavorist* (1984) 9, 71-80, 83-86
- 2 Gaydou EM, Randriamiharisoa RP, *Perf Flavorist* (1987) 12, 45-51
- 3 Lawrence BM Major tropical spices-clove. In *Essential Oils 1976- 1978*. Lawrence BM Ed, Wheaton, IL, Allured, Carol Stream, 1978, pp 84-145
- 4 Bombarda I, Hémisynthèse d'alcools sesquiterpéniques : application à la valorisation de la fraction hydrocarbure de l'huile essentielle de vétiver bourbon. Thèse, 1994, Université de Droit d'Economie et des Sciences d'Aix-Marseille
- 5 Bombarda I, Smadja J, Gaydou EM, Conan JY, Faure R, *J Agric Food Chem* (1994) 42 (1), 138-142
- 6 a) Shieh B, Matsubara Y, *Yukagaku* (1981) 30 (4), 223-226  
b) Kazuo A, Masaaki I, *Bull Chem Soc Jpn* (1979) 52(1), 261-262  
c) Ter Heide R, Visser J, Van der Linde LM, Van Lier FP, *Dev Food Sci* (1988) 18, 627-639
- 7 a) Haruo S, Masaaki I, Shoji I, *Bull Chem Soc Jpn* (1978) 51(8), 2439-2440  
b) Iwamuro H, Hashimoto M, Matsubara Y, *Nippon Nogeï Kagaku Kaishi* (1981) 55(9), 793-797  
c) Tkachev AV, Gatilov YuV, Korobeinicheva IK, Dubovenko Zh, Pentegova VA, *Khim Priir Soedin* (1983) 2, 164-172 (CA 99(13):105534z)
- 8 Tressl R, Engel KH, Kassa M, Koppler H, *J Agric Food Chem* (1983) 31, 892-897
- 9 a) Weyerstahl P, Marshall-Weyerstahl H, Scholz S, *Liebigs Ann Chem* (1986) (7), 1248-1254  
b) Iwamuro H, Hashimoto M, Matsubara Y, *Nippon Nogeï Kagaku Kaishi* (1981) 55(9), 793-797  
c) Maurer B, Hauser A, Patentschrift (Switz) CH 654,824 (Cl.C07C49/413), 14 Mars 1986, Appl 82/6, 815, 23 Nov 1982
- 10 a) Nagashima T, Yoshida T, Eur Pat Appl EP 78,925 (Cl.C07C31/137), 18 May 1983, JP Appl 81/177,480, 5 Nov 1981  
b) Palmade M, Pasnelle P, Streith J, Ourisson G, *Bull Soc Chim Fr* (1963) 1950-1960  
c) Richardson DP, Messer AC, Newton BA, Lindeman NI, *J Chem Ecol* (1991) 17, 663-685
- 11 Hikino H, Aota K, Takemata T, *Chem Pharm Bull* (1969) 17(7), 1390
- 12 Barton L, *J Chem Soc* (1951) 2988-2991
- 13 Nayak UR, Dev S, *Tetrahedron* (1963) 19, 2293-2300
- 14 Tkachev AV, *Zh Org Khim* (1989) 25 (1), 122-132 (CA 111:134519v)
- 15 Recueil de Normes Françaises, Huiles essentielles, 3ème ed, Afnor, Paris, 1989
- 16 Ferridge AG, Lindon JC, *J Magn Reson* (1978) 31, 337-340
- 17 Doddrell DM, Pegg DT, Bendall MR, *J Magn Reson* (1982), 48, 323-327