

SYNTHÈSE DE L'AMBROX[®] A PARTIR DU SCLAREOL

A. FEKIH

*Laboratoire de chimie, Département des sciences fondamentales et mixtes,
Faculté de médecine dentaire, 5000 Monastir, Tunisie*

(Soumis en décembre 1995, accepté en septembre 1996)

RÉSUMÉ:

L'Ambrox[®] I (substance parfumante très appréciée) a été synthétisé à partir du (-) sclaréol naturel. Les réactions clefs sont: l'oxydation de la chaîne latérale du sclaréol conduit au sclaréolide III. La réduction de sclaréolide III donne le diol IV dont la cyclisation conduit à l'ambrox I.

ABSTRACT:

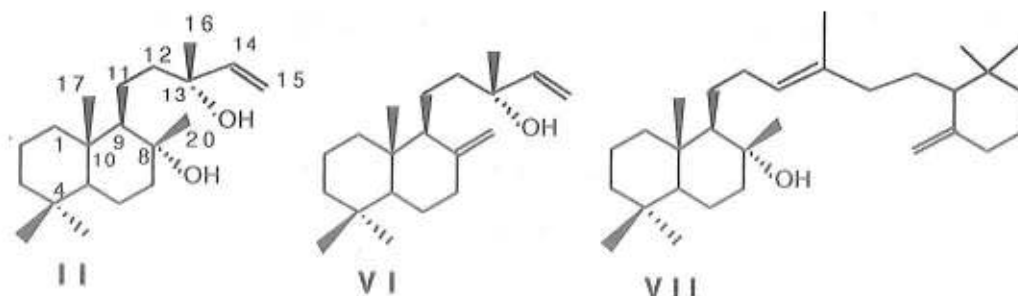
Starting from (-)sclareol II, a natural product from *Salvia sclarea*, the Ambrox[®] I (an expensive flavouring and perfuming agent) has been constructed. The key reactions are: the formation of the lactone ring of sclareolide III based on the oxidative degradation of the side chain of sclareol and the reduction of the lactone ring to the furan ring of Ambrox[®] via the diol IV.

Introduction:

La synthèse de l'Ambrox[®] I, produit très recherché dans l'industrie des parfums, a fait l'objet de nombreuses études(1) depuis sa découverte vers 1950.

En général, ces synthèses ont pour point de départ un dérivé naturel(2) tel que le sclaréol II, le manool VI ou l'ambreine VII. D'autres synthèses ont utilisé des matières premières synthétiques(3) aboutissant en général à des produits ayant un niveau de perception olfactif moins intéressant que celui obtenu à partir des dérivés naturels.

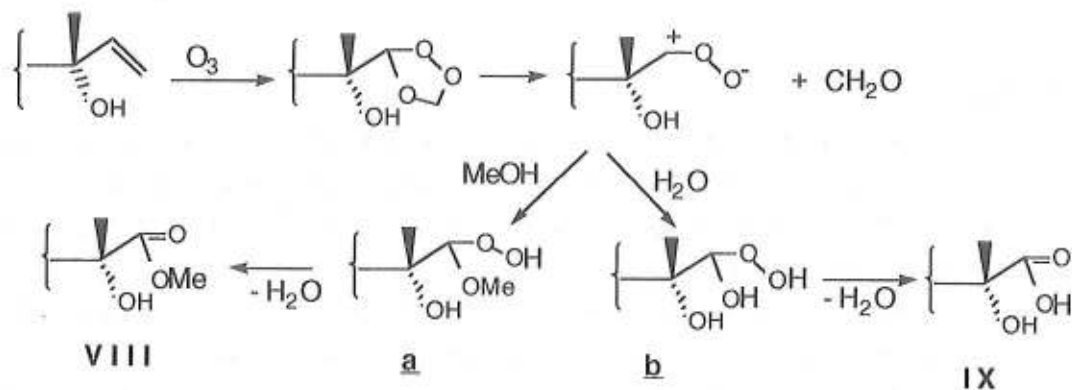
L'accessibilité du produit de départ est l'un des facteurs essentiels d'une synthèse. Le sclaréol, un labdane diterpène, est un produit naturel pouvant être extrait de la plante sauge sclarée "*Salvia sclarea, lamiaceae*", avec des quantités suffisantes. Cette plante cultivée en particulier en France, en Espagne et au Maroc, pourrait être également cultivée en quantités industrielles en Tunisie. En général le sclaréol constitue entre 0,5 et 1% du poids de la plante sèche résiduelle (c-à-d. après extraction de l'huile essentielle) suivant l'origine de la plante(7).



Résultats et discussion:

L'oxydation du sclaréol par l'ozone dans le méthanol à -40°C conduit à un mélange contenant deux produits principaux VIII et IX dans des proportions relatives 1:2 respectivement. La réaction de l'ozone sur la double liaison commence par la formation de l'ozonide primaire. Celui-ci se décompose de deux façons(4,5) en donnant un carbonyl oxyde et un aldéhyde. Le carbonyl oxyde se forme préférentiellement du côté le plus substitué. L'intermédiaire carbonyl oxyde est attaqué par le méthanol lorsque celui-ci est le solvant de la réaction¹⁰ (schéma -1). Ce phénomène de participation intramoléculaire du groupement OH allylique dans l'intermédiaire de Criegee a été également observé lors de l'ozonolyse du manool(11).

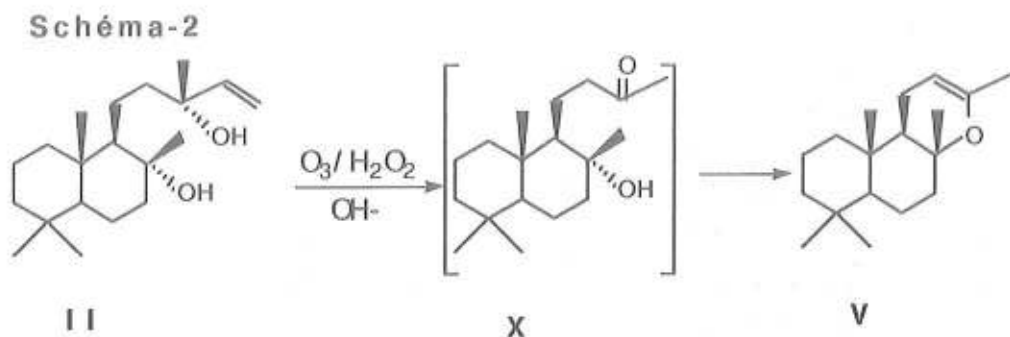
Schéma-1



Le produit VIII possède une masse trouvée de 340,102 (calculée : 340,502) tandis que le produit IX possède une masse trouvée de 326,097(calculée: 326,475). En IR, ces deux produits possèdent une forte absorption à 1715 cm^{-1} .

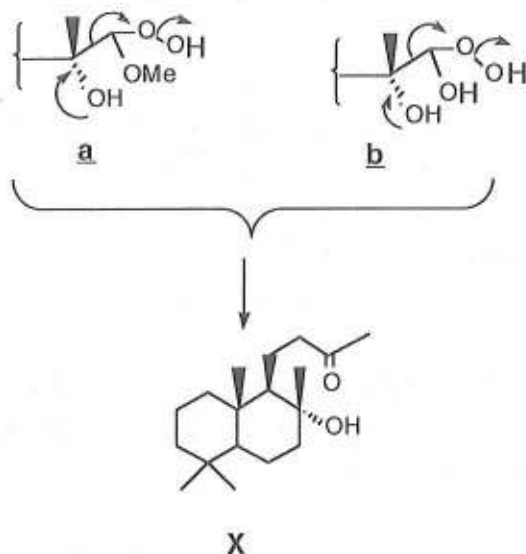
L'oxydation du sclaréol par l'ozone dans le méthanol à -40°C suivie de traitement par un mélange d'eau oxygénée et de soude aqueuse donne un brut dont la

distillation à 100°C (200 mbar) donne le sclaréol oxyde V avec un rendement de 94%. Il a été démontré (8) que la dégradation du sclaréol en milieu oxydant donne l'hydroxy cétone X. Celui-ci sous l'action de la chaleur perd une molécule d'eau pour donner le sclaréol oxyde V (schéma-2).



La formation de l'hydroxy cétone X se fait probablement par décomposition des deux intermédiaires a et b, précédemment décrits, selon le schéma-3 suivant:

Schéma-3



L'oxydation du sclaréol oxyde V par différents oxydants peroxydiques, donne essentiellement le sclaréolide III. Les résultats d'oxydations sont résumés dans le tableau suivant:

Tableau: Oxydation du sclaréol oxyde V par différents oxydants peroxydiques.

Entrée	milieu oxydant	Sclaréolide III. (%) ^a
1	H ₂ O ₂ /H ₂ SO ₄ /THF	40%
2	H ₂ O ₂ /AcOH/THF	45%
3	mCPBA/CH ₂ Cl ₂	75%
4	CH ₃ CO ₃ H/CH ₂ Cl ₂	80%
5	tBuOOH/H ₂ SO ₄ (cat) CH ₂ Cl ₂ /reflux	40%

a- après hydrolyse à la soude aqueuse.

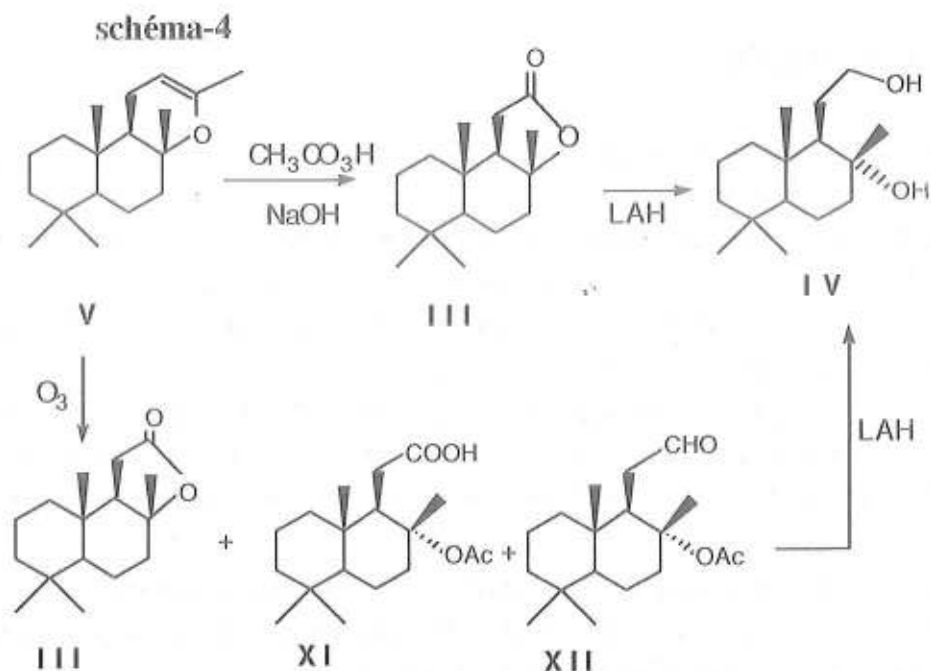
Nous notons en particulier que l'oxydation de la fonction énole éther du sclaréol oxyde V par les peracides (entrée-3 et 4 du tableau) donne un mélange de sclaréolide III et d'acide hydroxy acétylé XI. L'hydrolyse par la soude du groupement acétyle du produit XI donne l'hydroxy acide correspondant qui se cyclise en lactone III en perdant une molécule d'eau.

Le traitement du sclaréol oxyde V par un peroxyde (H₂O₂ ou tBuOOH) en milieu acide (entrée 1, 2 et 5 du tableau) donne en moyenne 40% du sclaréolide III isolé par chromatographie sur couche épaisse (C.C.E).

La réduction du sclaréolide III par l'hydrure de lithium et d'aluminium (LAH) conduit au diol IV avec un rendement supérieur à 90%.

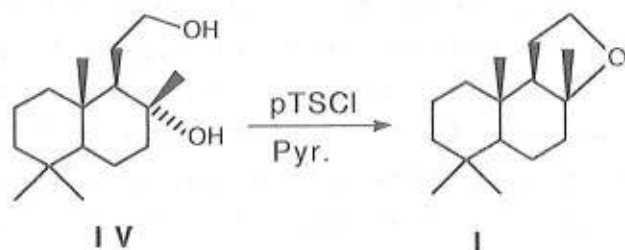
L'oxydation du sclaréol oxyde V par l'ozone à -40°C dans l'éther éthylique donne principalement trois produits qui sont le sclaréolide III, l'acide hydroxy acétylé XI et l'aldéhyde hydroxy acétylé XII (schéma-4).

La réduction par LAH du mélange des produits III, XI et XII donne un seul produit : le diol IV, avec un rendement voisin de 85% à partir du sclaréol oxyde V (schéma-4).



La cyclisation du diol IV en ambrox I se fait très facilement par le chlorure de p-toluène sulfonyle dans la pyridine à température ambiante (Schéma-5).

Schéma-5



Le rendement de la réaction de cyclisation est de 80%. Le rendement global en ambrox à partir du sclaréol est voisin de 70%. L'ambrox obtenu possède une forte tonalité de l'ambre gris.

Conclusion:

Nos études se poursuivent intensivement pour minimiser le nombre des étapes intermédiaires et d'augmenter le rendement global de synthèse .

Notre intention est actuellement tournée vers la synthèse du sclaréolide III à partir du sclaréol en une seule étape. Nous avons trouvé des résultats très encourageants.

Partie expérimentale:

Généralités.

Les points de fusion sont déterminés en tubes capillaires avec un appareil Buchi et non corrigés.

Les spectres infra rouge (IR) sont exprimés en cm^{-1} enregistrés sur spectromètre Perkin-Elmer 297 avec comme spectre de bande $1601,4 \text{ cm}^{-1}$ du polystyrène.

Les spectres de masse, exprimés en m/z , sont enregistrés par impact électronique sur appareil AEI type MS-50 (puissance d'ionisation 70 eV).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN) sont enregistrés sur spectromètre Varian T-60. La référence interne utilisée est le tétraméthylsilane (TMS). Le solvant est le chloroforme *d* (CDCl_3). Les déplacements chimiques sont exprimés en δ (ppm) et les constantes de couplage *J* en Hz.

La chromatographie analytique sur couche mince (ccm) est réalisée sur plaque de silice Merk (60-F 254) et révélée par exposition à la lumière ultraviolette et/ou par vaporisation d'une solution aqueuse d'acide sulfurique 60% et chauffage à 150°C .

La chromatographie préparative sur couche épaisse (CCE) est réalisée sur plaque de verre de 20/20 enduite de silice 1,5 cm d'épaisseur (Kieselgel 60-F 254 Merck).

Ozonolyse du sclaréol : Préparation du sclaréol oxyde V.

10 g (0,03 moles) de sclaréol sont dissouts dans 100 ml de méthanol. La solution est refroidie à -40°C et un courant d'ozone est barboté dans la solution pendant 45 mn. L'excès d'ozone dans la solution est chassé par barbotage d'azote, puis une solution de H_2O_2 30% (30 ml, 0,9g, 0,03 mole) et une solution aqueuse de soude (1,8g NaOH, 0,05 mole, 20 ml H_2O) est ajoutée sous forte agitation. Le bain refroidissant est enlevé, et lorsque la solution revient à la température ambiante, une solution de sulfite de sodium (20 ml, solution concentrée) est ajoutée. L'agitation est poursuivie à température ambiante pendant 30 mn. La solution est ensuite diluée dans l'eau puis extraite par l'acétate d'éthyle (3 x 30 ml). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé sous pression réduite pour obtenir 8,4 g du produit brut.

1,5 g du brut de la réaction est chauffé dans un tube à boule à $175^\circ\text{C}/100 \text{ mbar}$ donne 1 g de sclaréol oxyde V distillé. Celui-ci cristallise sous forme d'aiguilles fines.

PF: 40°C

IR: 1680 (éther vinylique).

RMN - ^1H , δ (ppm): 4,37(m,1H); 1,67(s,3H); 1,13(s,3H), 0,86(s,3H); 0,8(s,6H).

SM: m/z (%)= 262(M^+ , 35); 247(10); 244(10); 229(20); 219(3); 204(5); 191(4);

177(25); 163(5); 149(15); 137(20); 123(40); 109(90); 95(65);

81(80); 69(45); 55(40); 43(100).

Avant la distillation du brut de l'ozolyse, et par séparation sur chromatographie sur couche épaisse (CCE), nous avons pu isoler les deux produits VIII (0,4 g) et IX (0,8 g) dont les spectres de masse et de RMN sont les suivants:

Produit VIII:

SM:m/z(%)= 340(M⁺,2); 322(0,1); 307(1); 292(2); 281(3); 262(12); 245(8);
229(6); 219(4); 204(4); 177(10); 163(6); 149(7); 137(23); 123(24);
109(40); 95(38); 81(40); 69(40); 55(40); 43(100); 41(50).

RMN-1H:d(ppm)= 3,4(s, 3H, OCH₃); 2,3(s large, 2H, 2-OH); 1,40(s, 3H,
CH₃ lié à C13); 1,33(s, 3H, CH₃ lié à C8); 0,85(s, 3H); 0,8(s, 6H).

Produit IX:

SM:m/z(%)= 326(M⁺,4); 308(3); 290(2); 278(3); 262(6); 245(6); 238(5);
229(4); 219(5); 209(5); 191(7); 177(7); 163(5); 149(5); 137(10);
123(12); 109(20); 95(22); 81(23); 69(35); 55(34); 43(100); 41(45).

RMN-1H:d(ppm)= 1,50(s, 3H, Me en α de l'acide); 1,33(s, 3H, Me lié à C8);
0,86(s, 3H); 0,8(s, 6H).

Préparation du sclaréolide III par oxydation du sclaréol oxyde V par l'acide peracétique.

A une solution de 2 g de sclaréol oxyde V, fraîchement distillé, dans 50 ml de chlorure de méthylène, est ajoutée, goutte à goutte, 3 ml (1,5 eq mol) d'une solution d'acide peracétique CH₃CO₃H 38%. La réaction est exothermique et la solution prend une teinte jaunâtre. L'agitation est poursuivie, à température ambiante, pendant une heure. La solution est diluée dans 200 ml d'eau puis extraite par CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). La phase organique est lavée par le thiosulfate de sodium aqueux puis séchée sur sulfate de magnésium. L'évaporation du solvant sous pression réduite donne 1,8 g du brut.

Le produit brut de la réaction est dissout dans 50 ml de méthanol. Dans cette solution est ajouté 1,5 ml d'une solution aqueuse de NaOH à 10%. L'agitation est poursuivie à température ambiante pendant une heure puis à reflux pendant 20 mn. A la solution refroidie, est ajouté 200 ml d'eau et on laisse reposer toute la nuit. Sur les parois du bécher se dépose le sclaréolide III sous forme gélatineuse. La phase liquide est enlevée et le produit gélatineux est lavé plusieurs fois (3 fois 50 ml) à l'eau distillée. Le produit gélatineux est ensuite dissout dans l'éther éthylique puis séché sur sulfate de magnésium. La cristallisation dans l'éther donne le sclaréolide III sous forme de cristaux légèrement bruns.

P.F: 122 (éther) ⁶.

[α]_D: + 41,3 (c: 1,35 ; EtOH)

S.M: m/z (%): 235(M⁺, 15%), 207(10%), 150(20%), 137(25%), 123(70%),
109(50%), 95(70%), 82(70%), 69(70%), 55(50%), 43(100%).

Réduction du sclaréolide III en diol IV.

1 g de sclaréolide III est dissout dans 100 ml d'éther anhydre. 1 g d'hydrure de lithium et d'aluminium (LAH) est ajouté lentement à la solution et à la température ambiante. La solution est ensuite chauffée à reflux pendant une heure. 50 ml d'acétate d'éthyle sont ajoutés lentement puis la solution est acidifiée par 10 ml d'une solution aqueuse de HCl 10%. La solution est diluée dans l'eau et extraite par l'éther éthylique (3 x 20 ml). La phase étherée est séchée sur sulfate de sodium puis l'éther est évaporé: 0,6 g de diol IV sont obtenus après cristallisation dans l'hexane.

PF: 130°C (Hexane).

RMN -1H, d(ppm): 3,3 à 3,9(m, 2H, CH₂-12); 3,2(s large, 2H, OH); 1,2(s, 3H,
CH₃ lié à C-8); 0,9 (s, 3H, CH₃ lié à C-10); 0,86(s, 6H, gem. di-Me liés à C-4).

SM:m/z(%)=236(2), 221(25), 195(25), 177(43), 165(8), 151(28), 137(25),
123(25), 109(80), 95(85), 83(60), 69(100), 55(54), 43(70).

Ozonolyse du sclaréol oxyde V. Réduction des produits d'ozonolyse par LAH; préparation du diol IV.

1 g de sclaréol oxyde V fraîchement distillé est dissout dans 50 ml d'éther éthylique. La solution est refroidie à -40°C. Un courant d'ozone est barboté dans la solution pendant 30 mn. L'excès d'ozone dans la solution est chassé par barbotage d'azote, puis une solution d'eau oxygénée à 30% (3 ml) est ajoutée sous agitation. Le bain refroidissant est enlevé et la solution revient progressivement à la température ambiante. Une solution de sulfite de sodium est ajoutée (2 ml) et l'agitation est poursuivie pendant 20 mn. La solution est ensuite diluée à l'eau distillée puis extraite par l'acétate d'éthyle (3 x 20 ml). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis le solvant est évaporé à sec sous pression réduite.

Le brut de la réaction est repris dans l'éther éthylique anhydre (50 ml). A cette solution est ajouté de l'hydrure de lithium et d'aluminium (1 g) en petites portions et la solution est agitée à température ambiante pendant 30 mn puis à reflux pendant 1 heure. Pour détruire l'excès de LAH, 40 ml d'acétate d'éthyle sont ajoutés lentement à cette solution, suivis de 5 ml de HCl 10%. La solution est diluée dans l'eau puis extraite par l'éther éthylique (3 x 20 ml). La phase étherée est séchée et le solvant est évaporé. La cristallisation dans l'éther donne le diol IV pur. PF: 129-130°C (litt⁹: 132°C).

Préparation de l'ambrox I.

0,6 g du diol IV sont dissouts dans 10 ml de pyridine. A cette solution, ajouter 0,6 g de chlorure de p-toluène sulfonyle (1,5 eq.mol) et agiter à température ambiante toute la nuit. Ajouter un mélange d'eau et de glace. Diluer dans l'eau et extraire à l'éther éthylique. Laver la

phase organique avec une solution de 10% HCl aqueux. Sécher sur sulfate de magnésium et évaporer l'éther: 0,4 g d'ambrox I sont obtenus après cristallisation dans l'éther de pétrole.

PF: 75°C (éther de pétrole)

$[\alpha]_D$: -24,9 (c: 2,1; EtOH).

RMN-¹H: δ (ppm): 3,8(m, 2H, CH₂ en α de O); 1,1(s, 3H, CH₃ en C-8);
0,8(s, 3H, CH₃ en C-10); 0,75(s, 6H, 2CH₃ gem).

SM:m/z(%): 236(M⁺, trace), 221(100%), 137(40%), 97(80%), 43(90%).

Remerciements:

Nous remercions le Secrétariat d'Etat à la Recherche Scientifique et à la Technologie pour son aide financière.

BIBLIOGRAPHIE.

- 1- a) A.Fekih, Journal de la Société Chimique de Tunisie. même numéro.
b) E. Lederer, J.Chem.Soc. (1949), 2122.
c) L. Ruzicka et C.F. Seidl, Helv. Chim. Acta (1950), 33, 1285.
d) M. Stoll et M. Hinder, Helv. Chim. Acta(1950), 33, 1251.
- 2- G. Ohloff, "Fragrance Chemistry", ed Erust. T. Theimer. Academic Press 1982, p. 545.
- 3- a) T. Kawanobe, K. Kogani et M. Matsui, Agric. Biol. Chem. (1986), 50, 1475
b) Brevet Européen 170955 A2 (1985) Firmenich SA.
c) Brevet Européen 165458 A2 (1985) T. Hazegawa Co Ltd.
- 4- S. Fliszar et M. Granger, J. Am. Chem. Soc. (1970), 92, 3361. et références citées dedans.
- 5- P.A.Cole et C.H. Robinson, J. Chem. Soc. Chem. Com. (1986), 1651.
- 6- Ohloff et coll. Helv. Chim. Acta (1986), 69, 163.
- 7- J.C. Doré et J.N. Jarnbert, Parfums cosmétiques et arômes. (1985), 61, 79.
- 8- L. Ruzicka, C.F. Siedel et L.L. Engell. Helv. Chim. Acta. (1942), 25, 621.
- 9- M. Stoll et M. Hinder. Helv. Chim. Acta. (1953), 245, 1984.
- 10- Le carbonyl oxyde peut, aussi, être attaqué intramoléculairement par le groupement hydroxy se trouvant dans la position α pour donner l'intermédiaire époxyhydroperoxyde \underline{c} isolé par les chercheurs Russes. (Voir C.A. (1993), 118, 39180p).
- 11- Everest et coll, Aust. J. Chem. (1988), 41, 1025.