

MISE AU POINT

LE SCLAREOL ET SES DERIVES DONT L'AMBROX ®**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)

I- INTRODUCTION.**I-1- Sources du sclaréol**

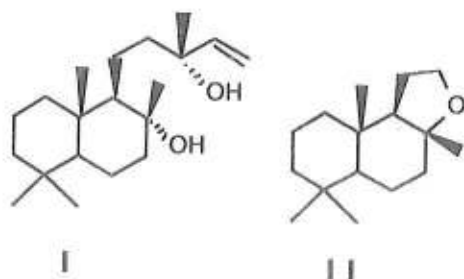
Le (-)-sclaréol (Labd-14-ène-8 α ,13 β -diol) I est un labdane diterpène largement répandu dans la nature. Il a été isolé pour la première fois en 1931 de l'huile essentielle de la sauge sclarée (*Salvia sclarea*, Lamiaceae)(1).

La sauge sclarée est une plante cultivée dans de nombreux pays en particulier en Australie, en Europe de l'Est (Russie) et aux U.S.A.; elle est aussi cultivée en France, en Espagne et au Maroc. En Tunisie, cette plante pourrait être cultivée en quantités industrielles. Elle prospère bien dans les endroits irrigués et ensoleillés; elle craint la gelée.

Le sclaréol se trouve dans l'huile essentielle de la sauge sclarée avec des proportions comprises entre 1 et 2% suivant l'origine de la plante(2). Le sclaréol est un produit peu volatil; il est normal que seulement une faible quantité sera déplacée par entraînement à la vapeur pendant l'extraction de l'huile essentielle. La fraction de sclaréol restante dans la plante épuisée peut être extraite par le méthanol. En général, le sclaréol constitue entre 0,5 et 1% du poids de la plante sèche.

I-2- Utilisations du sclaréol

Le sclaréol commercial est utilisé comme fixateur et comme corps naturel dans l'industrie des parfums car il possède une activité antibactérienne très remarquable(3). Le sclaréol est également utilisé comme aromatisant dans l'industrie de tabac et comme synthon pour la préparation d'une série de produits possédant une odeur d'ambre, en particulier l'ambrox I I, un produit très recherché dans l'industrie des parfums de luxe et des eaux de toilettes(4,5) (voir § II-2).



L'huile essentielle de la sauge sclarée est largement utilisée comme arôme dans l'industrie alimentaire et comme parfum dans l'industrie des détergents, du savon, des crèmes et des lotions. Elle est également utilisée en médecine traditionnelle (6).

I-3- Marché du sclaréol

Le commerce du sclaréol n'est pas stable car sa disponibilité sur les marchés aussi bien que sa qualité dépendent des conditions climatiques .

Le prix actuel du sclaréol I est de l'ordre de 170 DT/Kg et celui de l'ambrox I est de l'ordre de 1020 DT/Kg.

Le marché mondial du sclaréol est généralement compris entre 20 T/an et celui de l'ambrox entre 2-4 T/an .

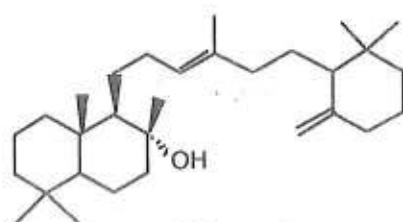
L'huile essentielle de la sauge sclarée est souvent peu disponible en quantités suffisantes sur le marché mondial. Son prix est situé entre 100 et 200 DT/Kg suivant sa qualité et son origine.

II- UTILITÉ DU SCLARÉOL DANS LA SYNTHÈSE DES PRODUITS A ODEUR D'AMBRE GRIS.

II-1 Nature et origine de l'ambre gris

L'ambre gris est l'un des remarquables produits utilisés dans la formulation des parfums finis. Si on demande à un spécialiste de dresser une liste de 4 ou 5 produits qui peuvent exister dans les parfums les plus chers, l'ambre gris serait sans doute l'un de ces 4 ou 5 produits.

L'ambre gris est une sécrétion pathologique d'un cachalot très répandu : *Physeter macrocephalus*. L'animal libère l'ambre spontanément et la drogue est recueillie sur les mers ou sur leurs rivages. La composition de cette matière a été étudiée(7) vers 1950 et l'odeur typique de l'ambre gris résulte de la dégradation oxydante de l'Ambréine III, un triterpène tricyclique non odorant, qui en est un constituant majeur.



III

Une étude plus poussée(8) sur la décomposition de l'ambréine, présentée en 1977, utilisant la technique d'analyse par CG-SM a révélé la présence de plusieurs substances à odeur ambrée dont l'ambrox II. Celui-ci, porte l'effet de l'ambre gris avec une excellente diffusion. Cette odeur atteint sa maturité après au moins une année de stockage de l'ambréine dans l'éthanol (9).

La formule chimique de l'ambrox II a été découverte par voie de synthèse par Hinder et Stoll(10) en 1950. Depuis cette découverte, de très nombreuses synthèses(5) ont été proposées par différents groupes de recherches. La majorité de ces synthèses est basée sur la dégradation par oxydation des diterpènes tels que le (-) sclaréol I, le (+)-manool IV ou l'ambréine III. Tous ces produits de départ sont d'origine naturelle et fournissent généralement une bonne qualité d'Ambrox II.

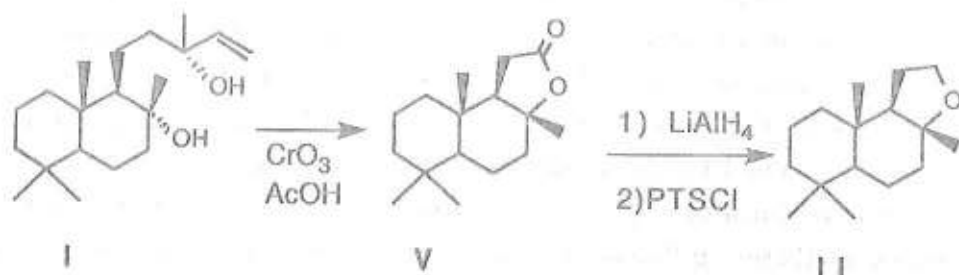
D'autres synthèses utilisent des matières premières synthétiques(11,12) et aboutissent toutes au caractère qualitatif typique de l'ambre gris mais avec un niveau de perception olfactif moins intéressant. L'ambrox II obtenu est toujours accompagné de son épimère l'iso-ambrox. Celui-ci possède qualitativement l'odeur de l'ambrox, mais diffère par le niveau de perception comme le montre le tableau suivant:

Produit	Formule	Niveau de perception
Ambrox		0,4 ppb*
iso-Ambrox		28 ppb*
*partie par billion		

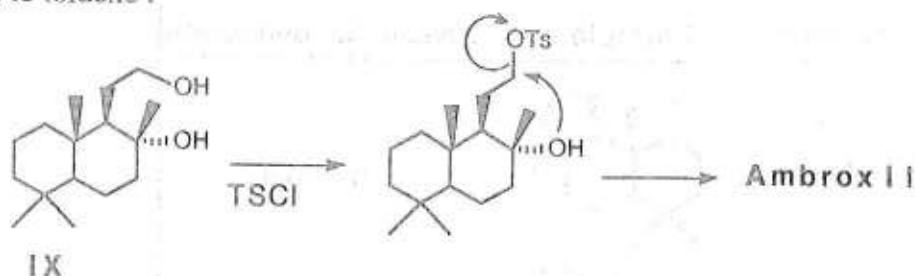
II-2- Dégradations du sclaréol en produits à odeur d'ambre gris

Le (-)-sclaréol I, obtenu de la sauge sclarée (*Salvia sclarea*, lamiaceae), est oxydé avec le trioxyde de chrome dans l'acide acétique glacial(13) et donne le sclaréolide V qui est identique au produit obtenu par oxydation chromique de l'ambréine III(14). La lactone V est un intermédiaire important, car il est utilisé comme aromatisant dans l'industrie de Tabac; il permet aussi d'accéder à l'Ambrox® II. La lactone V, traitée successivement par l'hydruure de lithium et d'aluminium (LAH) puis par le chlorure de p-toluène sulfonyle (PTSCI) dans la pyridine, donne l'Ambrox® II possédant une forte odeur d'ambre gris (schéma).

Schéma-1

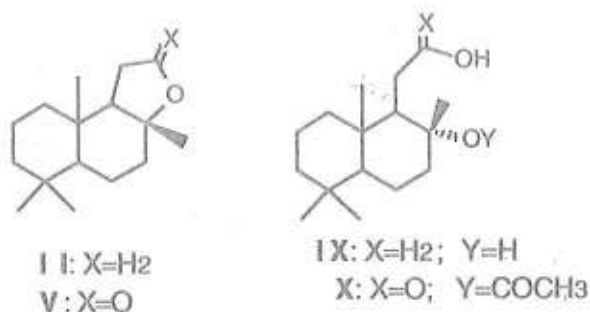


La préparation de l'Ambrox II par cyclisation du diol IX en présence du chlorure de sulfonyle et d'une base dans un solvant organique inerte a été récemment brevetée(24). L'Ambrox est préparé avec un rendement de 96% par cyclisation du diol IX en présence de tert-amyrate de sodium et de chlorure de tosylo dans le toluène :



Une récente méthode de préparation du sclaréolide V à partir du sclaréol utilise un agent oxydant en milieu aqueux et en absence d'un solvant organique(25). Cette méthode décrit l'oxydation du sclaréol en milieu aqueux, par le système oxydant formé de RuCl_3 comme catalyseur et NaOCl comme oxydant, en présence d'un émulsifiant Déhydol TA 20 qui est un alcool gras éthoxylé. Le rendement de cette réaction est de 75% en sclaréolide V.

Un brevet Japonais(30), décrit une méthode de préparation de l'Ambrox par utilisation de catalyseurs de transfert de phase pendant l'oxydation du sclaréol par KMnO_4 . Il utilise un support solide (Terre alba, silice ou alumine) pour la déshydratation du diol IX.

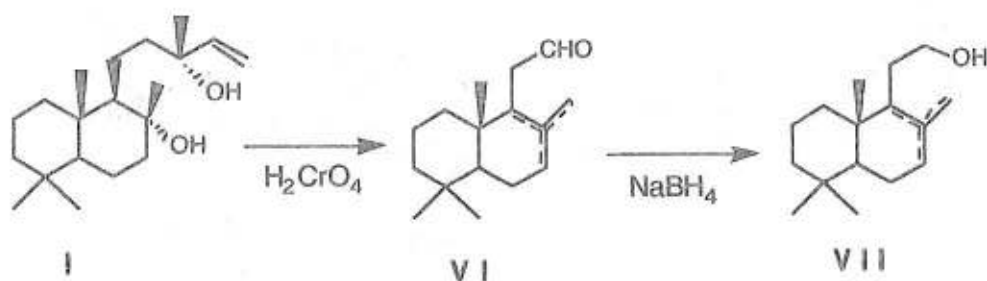


La méthode décrite dans ce brevet est comme suit:

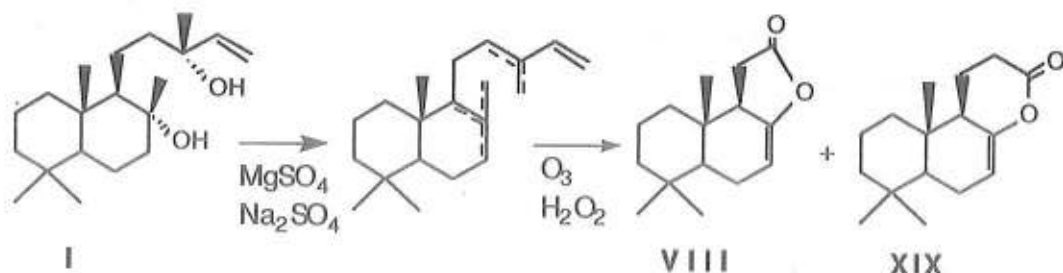
A un mélange de sclaréol dans $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{Cl-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Cl}$ contenant $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$, on ajoute KMnO_4 par petites portions à 25-40°C. Le mélange est agité à la même température pendant 5h. pour donner un mélange de sclaréolide V et d'acide hydroxyacétylé X. Le produit X est saponifié et lactonisé en sclaréolide V. Le rendement global en sclaréolide V est 81,8%. La réduction du produit V par LiAlH_4 donne le diol IX avec un rendement de 95%. Le diol IX est chauffé dans le butanol à 25-40°C (100mm Hg) pendant 3h en présence de "terra alba" activée (prétraitée avec H_2SO_4 conc. et l'hexane puis séchée) pour donner 90,5% d'ambrox.

E. Sibertseva et coll (13C) ont pu convertir le sclaréol I en produits bicyclohomofarnésals VI lesquels peuvent être réduits en bicyclohomofarnésols VII. Les produits VI et VII possèdent tous les deux une odeur d'ambre gris (schéma-2).

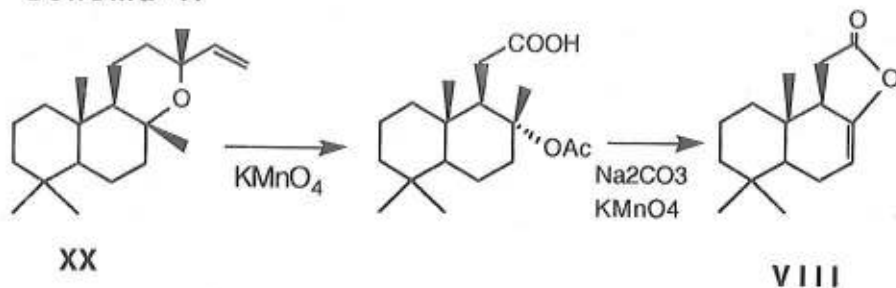
Schéma-2 :



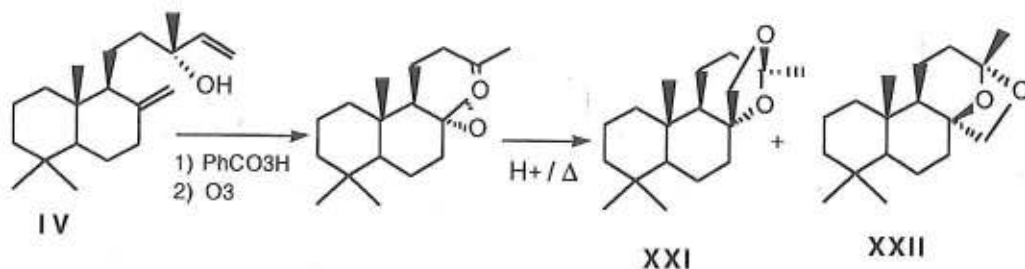
Parmi d'autres séquences de transformation du sclaréol, la société Reynolds Tobacco Co. a breveté(15) la préparation de deux produits VIII et XIX utilisés comme aromatisants de tabac (schéma-3).

Schéma-3:

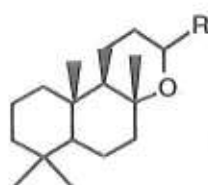
Le produit VIII est également préparé(15) à partir de l'oxyde de manoylé XX produit naturel extrait à partir de l'arbre *Dacrydium Colensoi* ("Silver pine") de nouvelle Zélande (schéma-4).

Schéma-4:

Le manool IV, extrait à partir de l'arbre *Dacrydium biforme* ("Pink pine"), est dégradé par le permanganate de potassium ou par le tétraoxyde d'osmium-periodate de sodium en acétals internes XXI et XXII possédant, tous les deux, une intense odeur d'ambre gris (16) (schéma-5).

Schéma-5:

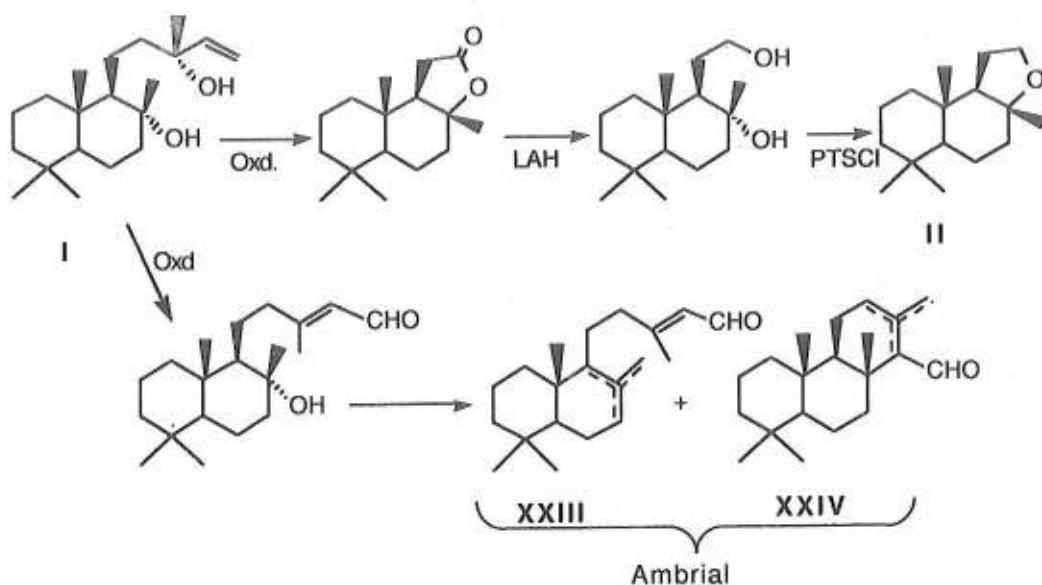
Cote et coll (22) ont synthétisé, à partir du sclaréol, un mélange possédant une odeur d'ambre formé par l'Ambrox II, l'ambroxide XXIX, le méthyl ambroxide XI et l'ambracetal XXI. Cette synthèse utilise comme étape clef l'élimination et l'isomérisation catalysées respectivement par $Pb(OAc)_2$ et $PdCl_2(MeCN)_2$.



XI: R= CH₃
 XXIX: R= H

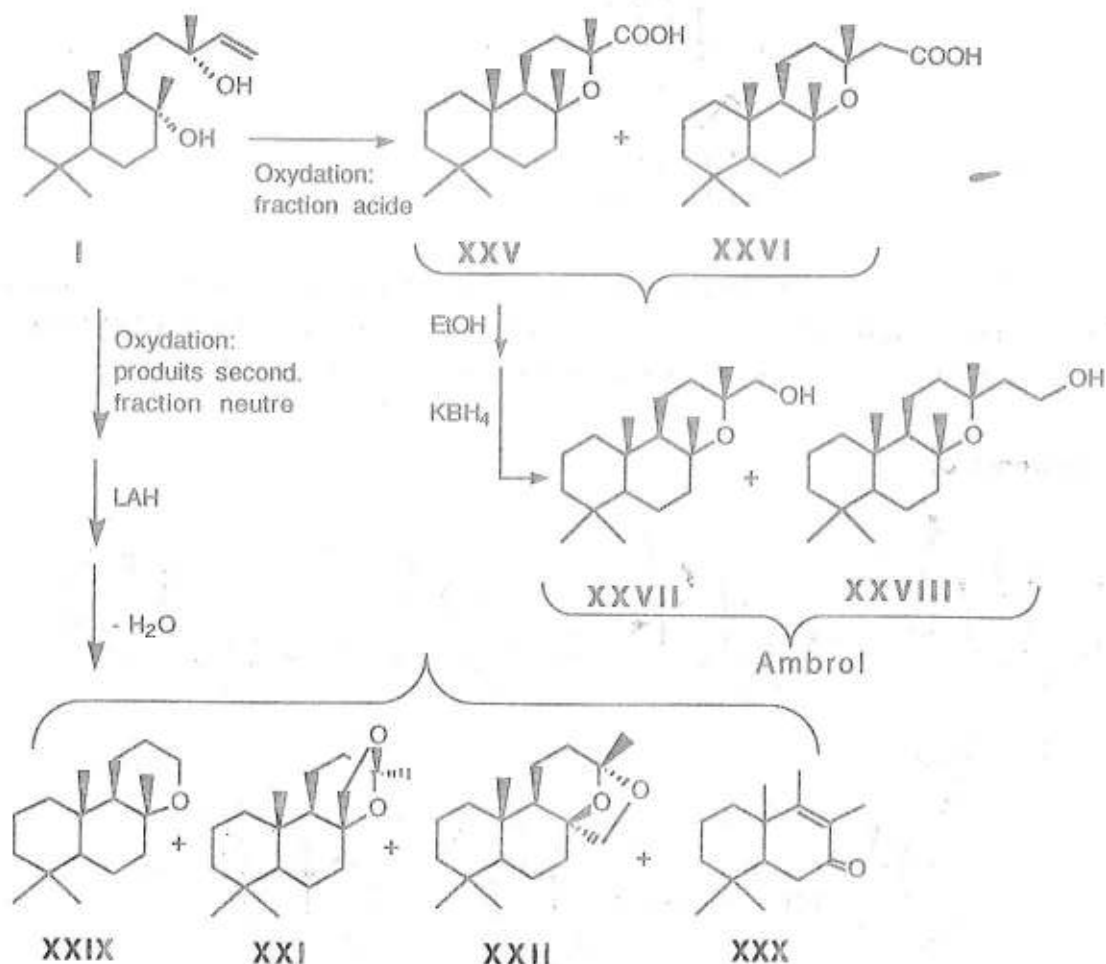
E. Sebertseva et coll (13) ont examiné l'oxydation du sclaréol et ont réalisé une méthode industrielle pour la synthèse de l'ambrox I I et de l'ambrial (XXIII et XXIV), mélange de produits ayant une forte odeur d'ambre gris (schéma-6).

Schéma-6:



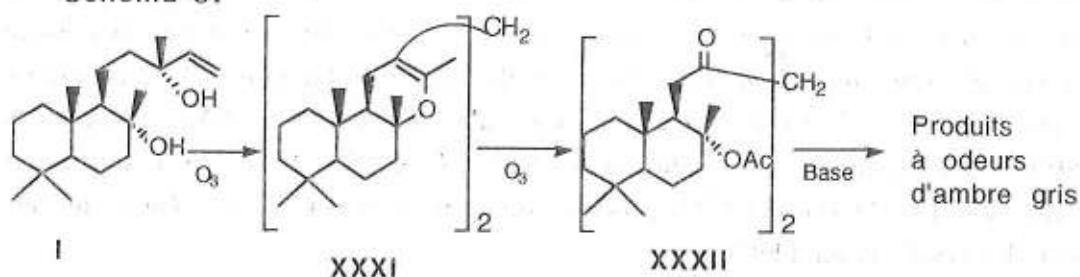
Vlad et coll(17,18,19) ont étudié la composition des produits secondaires obtenus pendant la synthèse de l'ambrox: les acides XXV et XXVI, isolés de la fraction acide, sont estérifiés puis réduits en ambrol (alcools XXVII et XXVIII). Ces derniers possèdent l'odeur d'ambre. Les produits secondaires se trouvant dans la fraction neutre de l'oxydation de sclaréol, sont réduits puis déshydratés pour donner un mélange ayant une odeur forte, fine et stable, celle de l'ambre gris. Cette odeur est due à l'ambroxide XXIX, aux acétals intramoléculeux XXI et XXII, aux alcools insaturés VII et à la cétone bicyclique XXX (schéma-7). Kosev et Coll(20) ont également étudié la synthèse des produits odorants à partir du sclaréol et ils ont trouvé des résultats semblables.

Schéma-7:



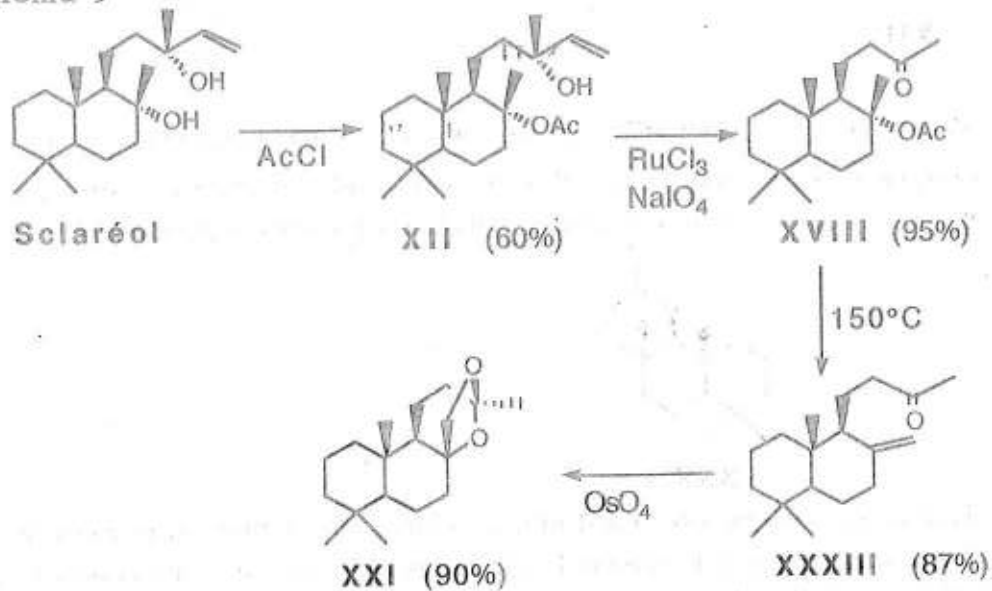
Une méthode d'obtention de nouveaux produits possédant une odeur d'ambre analogue à celle de l'Ambrox, à partir du sclaréol, a été rapportée dans la littérature (21). Les étapes clés de la synthèse de ces produits sont la décomposition du sclaréol par l'ozone avec formation de XXXI. L'ozonolyse de l'intermédiaire XXXI donne XXXII qui, par décomposition par catalyse basique, donne de nouveaux produits odorants (schéma-8).

Schéma-8:

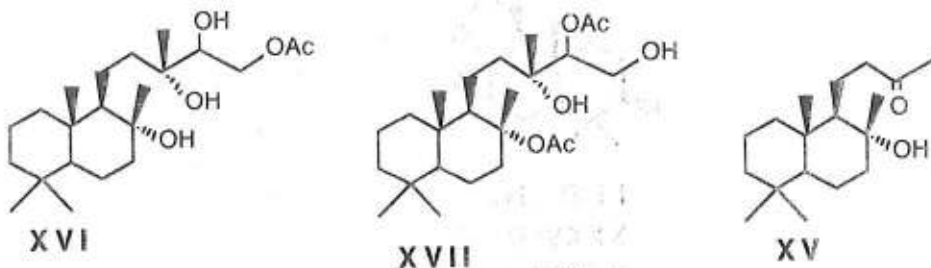


Récemment, Martre et Coll(27), ont utilisé le sclaréol pour accéder à l'ambrocétal XXI, produit qui possède une forte odeur d'ambre gris. Le sclaréol est monoacétylé en XII dont la chaîne latérale subit une dégradation par le tétraoxyde de ruthénium RuO_4 , généré in situ, pour donner le cétoacétate XVIII. La pyrolyse du produit XVIII à $150^\circ C$ donne la cétooléfine XXXIII, qui, traitée par une quantité catalytique de tétraoxyde de d'osmium OsO_4 et l'oxyde de triméthyl amine dans un mélange de ter-butanol et pyridine, donne l'ambrocétal XXI avec un rendement global de 44% (schéma-9).

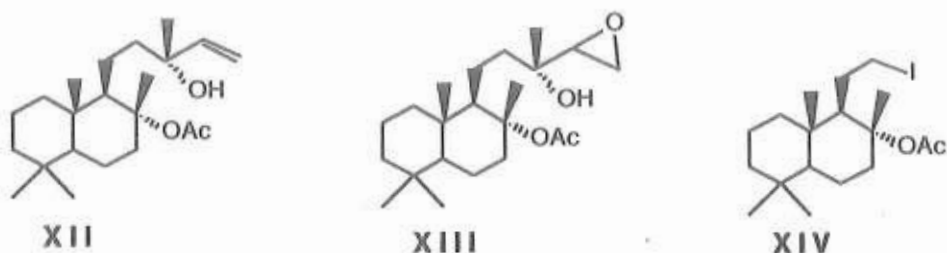
Schéma-9



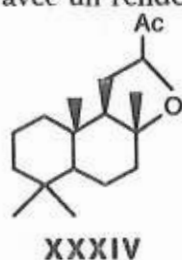
Gerke T., décrit une nouvelle méthode de dégradation du sclaréol en hydroxycétone XV, un important intermédiaire dans la synthèse de l'Ambrox(26). Le sclaréol réagit avec $NaBO_3 \cdot 4H_2O$ dans l'acide acétique pour donner les intermédiaires XVI et XVII. Ceux-ci sont traités avec $Pb(OAc)_4$ pour donner l'hydroxycétone XV.



Cristenson (23) a utilisé la β -fragmentation des radicaux alkoxy du sclaréol, comme étape clef dans la synthèse de l'Ambrox. Le sclaréol monohydroxyacétylé XII est oxydé pour donner 87% du sclaréol époxyde XIII, qui, traité par $Pb(OAc)_4/CaCO_3$ et l'iode dans le benzène, donne 50% de l'iodo éthyl décaline XIV. L'hydrolyse par KOH de l'ester iodé XIV donne, après cyclisation, l'Ambrox I I.



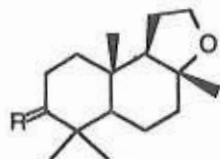
Barton et coll(28) ont utilisé le tétroxyde d'osmium OsO_4 comme catalyseur du réarrangement du produit XXXIV obtenu par dégradation oxydante du sclaréol. L'Ambrox a été obtenu avec un rendement global de 74% à partir du sclaréol.



Barréro et coll (29) ont transformé le sclaréol en Ambrox en provoquant la dégradation catalysée par le tétroxyde d'osmium en présence du periodate de sodium $NaIO_4$, suivie d'un traitement au borohydrure de sodium $NaBH_4$ comme agent réducteur.

L'ambrox I I a été fermenté par *cladosporium oxysporium* (31) en dérivés oxydés: -3-cétoambrox XXXV (le produit le plus intéressant utilisé comme arôme dans le tabac), et β et 3α -hydroxyambrox XXXVI et XXXVII.

Le mélange de fermentation est ajouté a une concentration de 5 à 10 ppm au tabac .



I I: R = H₂

XXXV: R = O

XXXVI: R = β -OH

XXXVII: R = α -OH

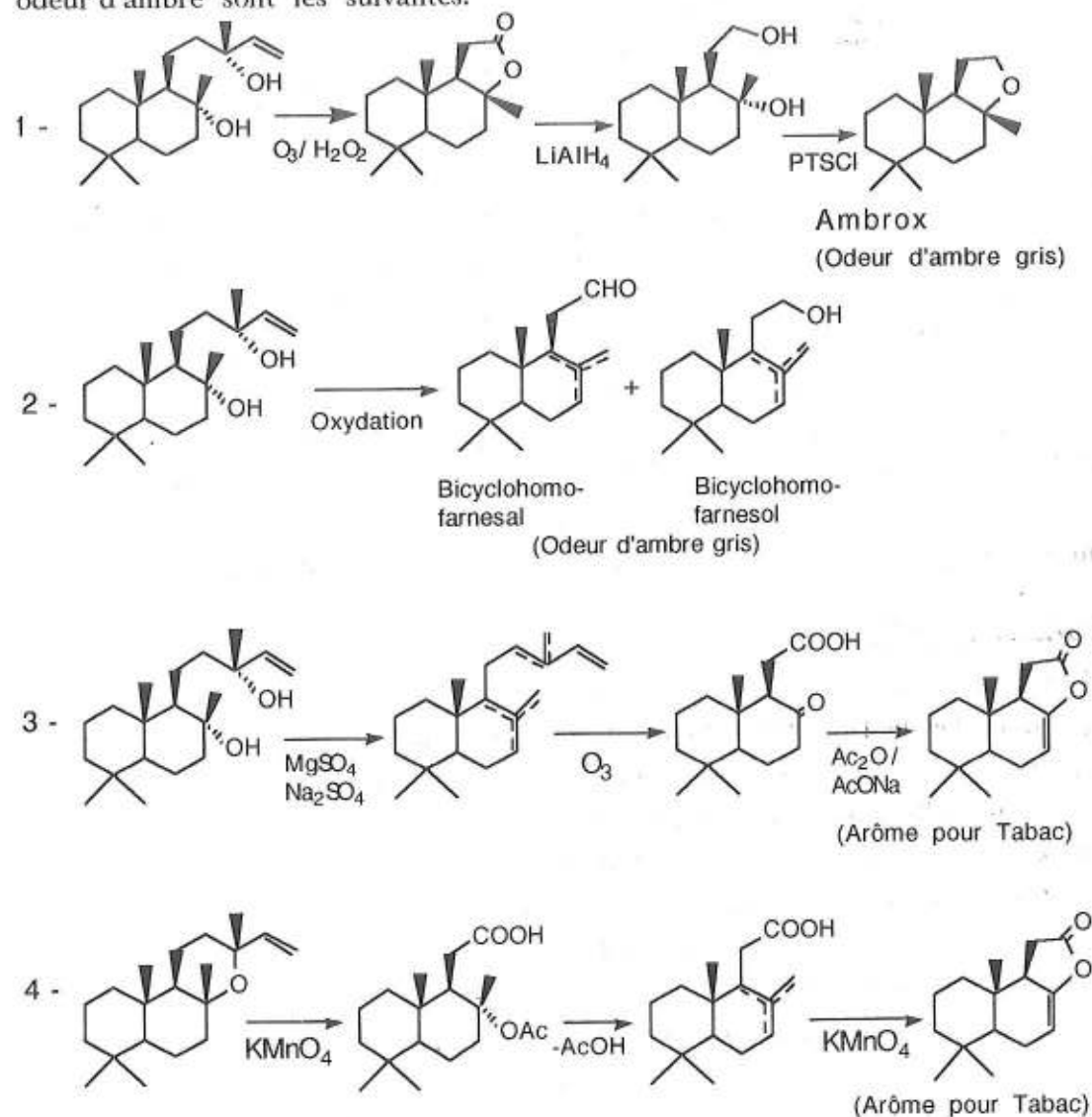
Méthode:

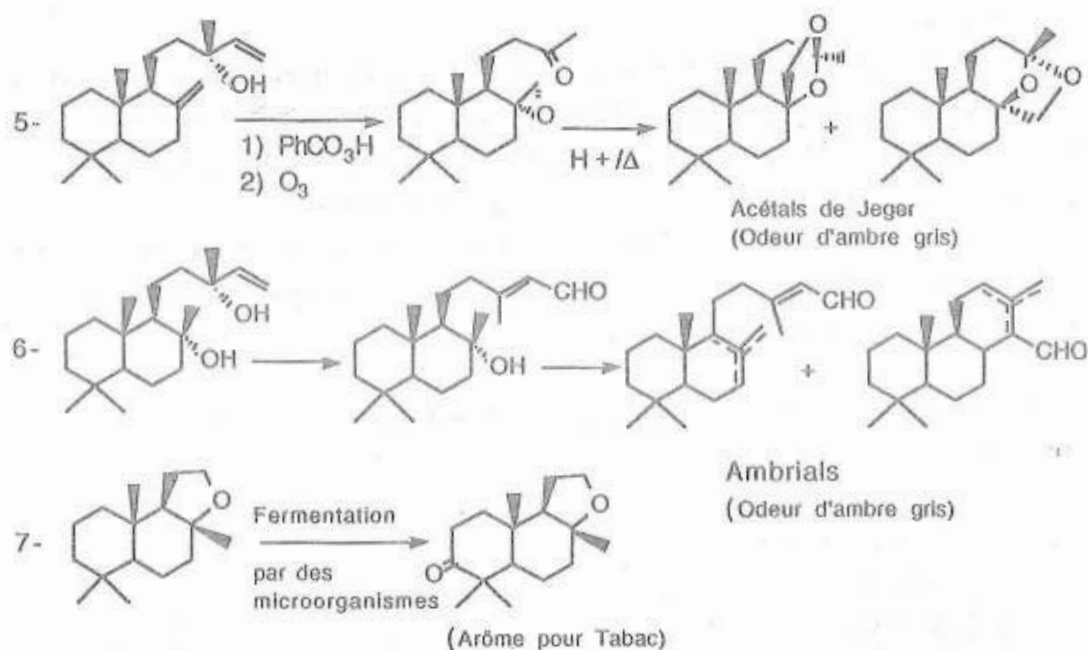
10 g d'Ambrox I I dans 10 l de média sont fermentés par *c.oxysporium* sous agitation de 800 tpm pendant 45 h. Le mélange de fermentation contient 620 mg de XXXV; 2100 mg de XXXVI et 350 mg de XXXVII. Les cigarettes imprégnées de ces produits développent, en fumant, une odeur de musk et de cèdre.

L'Ambrox I I, l'ambracetal XXI et tous les autres produits à odeur d'ambre gris, décrits précédemment, peuvent être utilisés dans les formulations des parfums comme le décrit un brevet japonais(32).

II-3 Voies industrielles des dérivés du sclaréol possédant un intérêt commercial .

Les voies industrielles actuellement utilisées dans la synthèse des produits à odeur d'ambre sont les suivantes:





III- CONCLUSION.

Malgré les nombreux résultats réalisés dans ce domaine, la recherche reste toujours très dynamique surtout pour l'élaboration de nouvelles méthodes technologiques qui tiennent compte de l'effet économique et surtout pour respecter la pureté écologique lors des processus de productions et aussi pour réduire ou enlever les produits secondaires indésirables.

La majorité des processus d'oxydation du sclaréol utilisent le permanganate (MnO_4^-) ou le chromate (CrO_3^-) ou d'autres métaux tels que l'osmium ou le ruténium. Ces métaux seront, après réaction, déchargés dans la nature sous forme de solutions aqueuses, ce qui pose un problème de nuisance à l'environnement.

BIBLIOGRAPHIE.

- 1- L.Ruzicka et M.Janot; *Helv. Chim. Acta*, (1931), 14, 6-45.
- 2- J.C. Doré, J.N. Jaubert; *Parf. Cosm. et Arômes*, (1985), 61, 79.
- 3- A. Ulebelin, M.Miski, C.Johanson, E.Iee, T.Mabry, et S.Matlin; *Phytochemistry*, (1985), 24, 1386.
- 4- R. Décorzant, C. Vial, F. Näf, et G.M. Witesides; *Tetrahedron*, (1987), 43, 1871.
- 5- G. Ohloff in *Fragrance Chemistry*, ed. Irust T. Theimer. Academic Press. (1982), p.5-45.
- 6- B.M. Lawrence, *Perfumer & Flavorist*, (1986), 11, 111.

- 7- a) E. Lederer, J. Chem. Soc. (1949), 2122.
b) C. Collin-Ass., E. Lederer, D. Mercier, et J. Polonsky;
Bull. Soc. Chim. France; (1950), 720.
c) O. Jeger, O. Durst, et G. Buchin; Helv. Chim. Acta, (1947), 30, 1853.
d) L. Ruzicka, et C.F. Seidl; Helv. Chim. Acta; (1950), 33, 1285.
- 8- E. J. Brunke, Dragoco Report, (1979).
- 9- E. Jegou, J. Plonsky, E. Lederer, Nouv. J. Chim. (1977), 1, 529.
- 10- M. Stoll et M. Hinder, Helv. Chim. Acta (1950), 33, 1251.
- 11- a) T. Kawanobe, K. Kogani, et M. Matsui; Agric. Biol. Chem. (1986), 50, 1475.
b) Brevet Européen 170955 A2 (1985) (Firmenich SA).
- 12- Brevet européen 165458 A2 (1985) (T. Hazegawa Co Ltd).
- 13- a) E. Sibertseva, S.I. Verezub, et S.D. Kustova (Chem. Abs. (1962), 57, 7316)
b) id. Chem. Abs. (1965), 62, 13184.
c) id. Chem. Abs. (1963), 58, 24131.
- 14- E. Lederer, E. Mercier; Experimentia, (1947), 3, 188.
- 15- Brevet Français, 1,346,170, (1963); Chem. Abs. (1964), 60, 14475.
- 16- V. Sheidegger, K. Schaffner, et O. Jeger; Helv. Chim. Acta, (1962), 42, 400
- 17- P. Vlad, E. Sibertseva, et S.D. Kustova, Zhurn. Obsht. Him. (1980), 50, 218.
- 18- P. Vlad, E. Sibertseva, et S.D. Kustova, Maslo. Zhir. Prom-St. (1984), 5, 21.
- 19- Chem. Abs. (1985), 102, 12195e.
- 20- R. Kosev et coll. Chem. Abst. (1985), 103, 123722q.
- 21- Chem. Abst. (1992), 116, 129310u.
- 22- Cote et coll. Tetrahedron Lett. (1988), 29, 1017.
- 23- a) Ph. A. Christenson Tetrahedron (1988), 44, 1925.
b) Eur. Pat. Appl. EP; 296,564 (1988) (BASF K and F Corp.).
- 24- Fr. Demande FR. 2,676,229 (1992) (Roure SA).
- 25- Schneider et coll.
PCT Int. Appl. WO 93 21,174 (1993) (Henkel K-GaA).
- 26- Gerke Thomas. Ger. Offen. DE. 4,124,726 (1993) (Henkel K-GaA).
- 27- P. Martre et coll. Tetrahedron Lett. (1994), 35, 97.
- 28- DHR Barton et coll. Tetrahedron Lett. (1994), 35, 5801.
- 29- Barrero et coll. Tetrahedron, (1993), 49, 10405.
- 30- Brevet Japonais 60, 33, 184 (1984) (Takasago Co. Ltd).
- 31- Brevet Allemand: 3,439,564 (1983) (Brit-Am. Tobacco Co. Ltd).
- 32- Brevet Japonais 61 37,722 (1984) (Kazegawa Co. Ltd).