

PRÉPARATION DU SCLARÉOLIDE PAR OZONOLYSE DU SCLARÉOL. SYNTHÈSE DE L'AMBROX[®] EN TROIS ÉTAPES.

A. FEKIH *, F. HABBACHI **

* Laboratoire de Chimie, Département des Sciences Fondamentales et Mixtes,
Faculté de Médecine Dentaire- 5000 Monastir - Tunisie

** Institut Préparatoire aux Études d'Ingénieurs de Gabes, Tunisie.

(Soumis en juillet 1999, accepté en juin 2000)

RÉSUMÉ: Le sclaréolide est obtenu quantitativement (> 96%) et en une seule étape, par ozonolyse du sclaréol en présence du système oxydant CH₃CO₃H/H₂O₂/NaOH. Le sclaréolide, un produit commercial très demandé, peut donner l'Ambrox[®] par réduction suivie de cyclisation du bicyclohomofarnésane 8α-12diol intermédiaire.

ABSTRACT: Sclareolide was obtained in high yield (> 96%) in a one pot reaction from sclareol by ozonolysis and treatment *in situ* by H₂O₂/NaOH/CH₃CO₃H. This commercially interesting product gave Ambrox[®] in very good yield (Total yield from sclareol > 85%) by reduction and subsequent cyclisation of the intermediary bicyclohomofarnesane 8α-12diol.

Key words: Ambrox[®], sclareol, sclareolide, ozonolysis.

INTRODUCTION

L'Ambrox[®], un perhydronaphtofurane initialement découvert et breveté par Firmenich, est un produit très recherché dans l'industrie des parfums et des arômes car il possède une forte odeur d'ambre gris. Sa synthèse totale ou partielle a fait l'objet de plusieurs études [1,2]. Le produit naturel le plus disponible possédant une structure convenable et pouvant servir comme matière de départ pour la synthèse partielle de l'Ambrox[®] est le (-)-sclaréol. Ce produit est obtenu par extraction au méthanol de la plante délipidée, Sauge sclarée (*Salvia sclarea*, L.).

Toutes les méthodes de synthèses de l'Ambrox[®] utilisant le sclaréol comme matière de départ, se basent sur la dégradation de la chaîne latérale de celui-ci. Parmi les nombreux produits d'oxydation qui ont été obtenus, on trouve le sclaréolide, un produit commercial [3], et qui constitue le produit d'oxydation le plus intéressant. Le sclaréolide, un intermédiaire précieux dans la synthèse de l'Ambrox[®], est utilisé comme arôme dans l'industrie de tabac et comme matière première dans la synthèse des produits naturels [4] ou d'autres produits possédant un caractère olfactif intéressant [5].

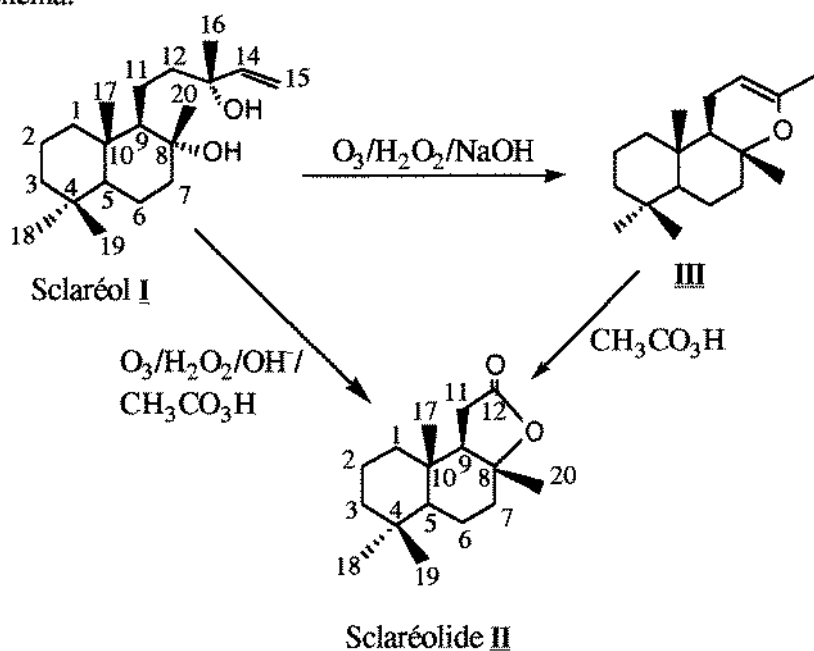
Les méthodes d'oxydation du sclaréol en sclaréolide utilisent en particulier le trioxyde de chrome [6], les complexes de palladium ou de tétraoxyde de ruthénium [7] et l'hypochlorite de sodium comme oxydant et RuCl_3 comme catalyseur [3a]. Dans toutes ces méthodes, et bien d'autres [1], il existe des difficultés incontournables qui rendent le procédé industriel difficile, coûteux et surtout polluant à cause de ses rejets qui contiennent des produits non biodégradables, en particulier les oxydes métalliques sous forme de suspensions ou de solutions.

Dans ce travail, nous présentons une méthode d'oxydation du sclaréol économique, facile, ne portant pas atteinte à l'équilibre écologique et pouvant donner le sclaréolide avec un rendement quantitatif ($> 96\%$). Nous présentons, en effet, une deuxième voie [8] de synthèse pouvant donner l'Ambrox[®] avec un rendement très élevé ($\approx 88\%$) à partir du sclaréol.

RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

Nous avons décrit la synthèse du sclaréol oxyde **III** comme étape intermédiaire dans la synthèse de l'Ambrox[®] [8]. Le sclaréol oxyde **III** est obtenu avec un rendement de 95%, en une seule étape, par ozonolyse du sclaréol **I** en milieu oxydant basique $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$ suivie de distillation sous vide (entrée-1 du tableau). Nous avons également montré [2] que l'oxydation du sclaréol oxyde **III** par un peracide tel que l'acide peracétique donne un produit principal: le sclaréolide **II**.

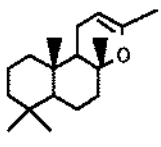
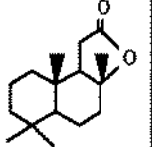
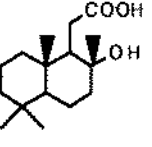
Schéma:



Dans ce présent papier, nous décrivons une méthode d'obtention du sclaréolide **II** en une seule étape à partir du sclaréol sans passer par l'intermédiaire sclaréol oxyde **III**. Nous avons combiné les deux systèmes oxydants décrits dans le schéma, à savoir $\text{O}_3/\text{H}_2\text{O}_2/\text{OH}^-$ et $\text{CH}_3\text{CO}_3\text{H}$, et nous avons obtenu un résultat très intéressant.

Ainsi l'ozonolyse du sclaréol en présence du système oxydant $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}/\text{CH}_3\text{CO}_3\text{H}$ donne le sclaréolide **II** avec un rendement quantitatif ($> 96\%$) (entrée-2 du tableau).

Tableau: Ozonolyses du sclaréol en milieux peroxydiques

Sclaréol (Entrée)	Système oxydant				Traitement du brut par NaOH aqueux: sclaréolide
(1)	O ₃ , MeOH H ₂ O ₂ , NaOH	95 %			
(2)	O ₃ , MeOH H ₂ O ₂ , NaOH CH ₃ CO ₃ H		90 %	6 %	96 %
(3)	O ₃ , MeOH CH ₃ CO ₃ H		81 %	12 %	93 %
(4)	O ₃ , CH ₂ Cl ₂ H ₂ O ₂ , NaOH R ₄ N ⁺ Br ⁻ mCPBA	4 %	80 %	7 %	87 %
(5)	O ₃ , CH ₂ Cl ₂ mCPBA		70 %	18 %	88 %

- Remarques:
- Les produits ont été isolés par CCE.
 - D'autres produits inconnus, de proportions pondérales comprises entre 4 et 10%, ont été isolés par CCE et n'ont pas été identifiés.
 - Les hydroxyacides décelés dans les bruts des réactions disparaissent totalement en se transformant en sclaréolide après traitement par NaOH aqueux.

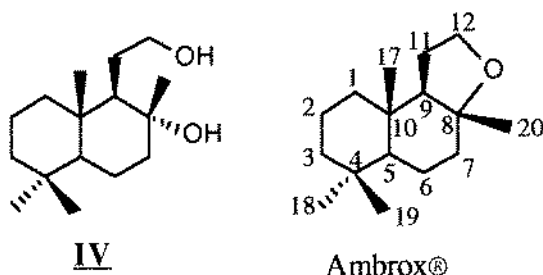
Dans tous les essais réalisés et décrits dans le tableau, le processus d'oxydation du sclaréol est formé de deux phases: une ozonolyse à -40°C suivie d'un traitement avec un peroxyde. Le peroxyde peut être de l'eau oxygénée alcaline et/ou un peracide (acide peracétique ou acide méta-chloroperbenzoïque). Les bruts des réactions contiennent deux produits principaux: le sclaréolide et l'hydroxyacide. Ce dernier, se cyclise facilement en sclaréolide par traitement basique.

Lorsque nous utilisons l'acide peracétique seul et en excès (entrée-3 du tableau) nous obtenons, après traitement par la soude, le sclaréolide avec un rendement de 93%. Mais lorsque nous traitons le brut de la réaction d'ozonolyse successivement par l'eau oxygénée alcaline et l'acide peracétique, nous obtenons une réaction plus propre. Le sclaréolide se dépose au fond du bécher après dilution du brut de la réaction dans l'eau alcaline et repos toute la nuit (entrée-2 du tableau).

Lorsque l'ozonolyse est réalisé dans CH₂Cl₂, le traitement du brut par le système oxydant H₂O₂/NaOH/mCPBA nécessite la présence d'un catalyseur de transfert de phase Bu₄N⁺Br⁻ (entrée-4 du tableau). Lorsque le brut d'ozonolyse est traité seulement par l'acide méta-chloroperbenzoïque

(entrée-5 du tableau), nous obtenons des résultats comparables à ceux de l'entrée-4 du tableau (Rd: 87 et 88 % en sclaréolide respectivement).

Le sclaréolide **II**, obtenu par ozonolyse du sclaréol suivie d'une oxydation par le système $H_2O_2/OH^-/CH_3CO_3H$ (entée-2 du tableau), est réduit par l'hydrure de lithium et d'aluminium LAH en bicyclohomofarnésane 8 α -12 diol **IV** avec un rendement de 94%. La cyclisation intramoléculaire du diol **IV** par le chlorure de p-toluène sulphonyle dans le toluène et en présence du tertio-amylate de sodium [10], donne l'Ambrox[®] avec un rendement de 97%. Le rendement global en Ambrox[®] à partir du sclaréol est de 88%.



CONCLUSION

Nous avons mis au point une méthode facile, économique et non polluante, nous permettant d'obtenir le sclaréolide **II**, un produit commercial très demandé, à partir du sclaréol en une seule étape avec un rendement quantitatif (96%). cette méthode nous permet d'obtenir l'Ambrox[®] avec un rendement pouvant atteindre 88% à partir du sclaréol.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Généralités

Les points de fusion sont déterminés en tubes capillaires avec un appareil Büchi et sont non corrigés. Les spectres de masse, sont enregistrés sous impact électronique (70 eV) sur un appareil AEI type MS-50. Les spectres infra rouge (IR), exprimés en cm^{-1} , sont enregistrés sur un spectromètre Perkin-Elmer 297. Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN) sont enregistrés sur un spectromètre Varian T-60. La référence interne utilisée est le tétraméthylsilane (TMS). Le solvant est le chloroforme d ($CDCl_3$). Les spectres RMN du ^{13}C sont enregistrés sur un appareil Bruker AC300. La chromatographie analytique sur couche mince (ccm) est réalisée sur plaque de silice Merck (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 mm d'épaisseur (Kieselgel 60-F 254 Merck). Le pouvoir rotatoire α_D est mesuré sur un polarimètre Perkin-Elmer 241.

Oxydation du sclaréol en sclaréolide II

50 g de sclaréol sont dissouts dans 1 litre de méthanol. La solution est refroidit à -40°C à l'aide d'un bain d'acétone et de carbo-glace. L'ozone est barboté dans cette solution pendant 3 heures

avec un flux de 0,12 mol/heure. L'excès d'ozone est chassé de la solution par barbotage de l'azote pendant 10 à 15 mn. Le bain refroidissant est enlevé, puis 150 ml d'eau oxygénée sont ajoutés (solution 30% aqueuse) goutte à goutte sous forte agitation, suivie d'une solution d'hydroxyde de sodium (9g dans 100 ml d'eau). L'agitation est maintenue à température ambiante pendant 3 heures. 500 ml d'une solution d'acide peracétique 38% dans l'acide acétique sont ajoutés goutte à goutte, sur une période d'une heure. L'agitation est maintenue à température ambiante pendant 48 heures. L'excès de peroxyde est détruit par addition, goutte à goutte, d'une solution aqueuse formée par 80 g de sulfite de sodium heptahydrate dans 300 ml d'eau distillée. L'agitation est continuée à température ambiante jusqu'à ce que le test d'iode n'indique plus la présence de peroxydes. La solution est diluée dans 2 litres d'eau. Le méthanol est évaporé sous pression réduite. La solution est laissée réposer dans un grand béccher pendant 24 heures: un produit gélatineux se dépose au fond et sur les parois du béccher. La solution est décantée, le précipité est lavé à l'eau distillée (2x500 ml), puis dissout dans 500 ml d'éther. La solution étherée, séchée sur sulfate de sodium (200 g) puis évaporée à sec sous pression réduite, donne 39,4 g de sclaréolide (Rdt. 96%). La cristallisation dans l'éther (300 ml) donne 38 g le sclaréolide sous forme de cristaux parfois géants.

$[\alpha]_D^{20}$: + 41,3 (c : 1,35; EtOH) (litt [11]: +48)

P.F.: 119-122°C (éter) (litt [11]: 124°C)

IR (CH₂Cl₂): 2920, 1750, 1490, 1380.

S.M: m/z (%): 250 (M⁺ ·, trace), 235 (15), 207 (10), 150 (20), 137 (25), 123 (70), 109 (50), 95 (70), 82 (70), 69 (70), 55 (50), 43 (100).

RMN-¹³C, δ(ppm): C₁ (39,50), C₂ (18,08), C₃ (42,17), C₄ (33,16), C₅ (56,65),

C₆ (56,55), C₇ (38,51), C₈ (86,35), C₉ (59,10), C₁₀ (36,05), C₁₁ (28,71), C₁₂ (176,83),

C₁₇ (15,06), C₁₈ (33,16), C₁₉ (21,57), C₂₀ (20,92).

Réduction du sclaréolide II en bicyclohomofarnésane 8α-12-diol IV

1,5 g de sclaréolide II est dissout dans 150 ml d'éther anhydre. 1,2 g d'hydrure de lithium et d'aluminium (LAH) est ajouté lentement à la solution à température ambiante. La solution est ensuite chauffée à reflux pendant une heure. 80 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 donne 1,45 g de diol IV (Rdt. 94%).

PF: 130°C (Hexane), (litt.[13]: 131-132°C)

RMN -¹H, δ (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).

Préparation de l'Ambrox®

0,3 g du diol IV sont dissouts dans 10 ml de toluène contenant 0,12 g de ter-amylate de sodium. A cette solution est ajouté, goutte à goutte, une solution de 0,3 g de chlorure de p-toluène

sulfonyle (1,5 eq.mol) dans 50 ml de toluène. La solution est agitée à température ambiante toute la nuit. La solution est diluée dans l'eau et extraite à l'éther éthylique. La phase organique est lavée avec l'eau salée (NaCl), séchée sur sulfate de magnésium, et évaporée sous pression réduite: 0,25 g d'Ambrox® sont obtenus .

PF: 75°C (éther de pétrole), (litt.[12]: 76-77°C).

$[\alpha]_D^{20}$: -24,9 (c: 2,1 ; EtOH), (litt.[14]: -23,6).

IR (CH₂Cl₂): 2920, 1490, 1380.

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).

RMN-¹³C, δ (ppm): C₁ (39,36), C₂ (18,43), C₃ (44,23), C₄ (33,42), C₅ (56,05),

C₆ (20,48), C₇ (41,91), C₈ (72,99), C₉ (59,24), C₁₀ (39,36), C₁₁ (27,90), C₁₂ (64,06),

C₁₇ (15,34), C₁₈ (33,43), C₁₉ (21,50), C₂₀ (24,63).

REMERCIEMENTS

Nous remercions le Secrétariat d'Etat à la Recherche Scientifique et à la Technologie pour son aide financière et le Prof. David Crich de l'Université de Chicago pour les spectres d'RMN-¹³C.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] A. Fekih, *J. Soc. Chim. Tunisie*, **1996**, 3(12), 923, et références citées dedans.
- [2] A. Fekih, *J. Soc. Chim. Tunisie*, **1996**, 3(12), 865.
- [3] a) Schneider, T. Salberg, T. Gerke, PCT Int. Appl. WO. 9321174, **1993**.
Chem. Abstr., **1993**, 120: 192054m.
b) P.F. Vlad, M.N. Kolsta, *Chem. Abstr.*, **1989**, 110: 179248b.
- [4] a) P.A. Zerotic, H. Fang, A. Ribeiro, G. Dubay, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 1156.
b) I.K. Kaleria, M.C. Yurii, S.A. Yurii, B. Gabrielli, A.P. Anatolii, F.V. Pavel, *Synthesis*, **1997**, 1045.
- [5] D. Helmlinger et G. Frater, *Tetrahedron Letters*, **1992**, 33, 6119.
- [6] a) V.E. Sibirtseva, S.I. Verezub, et S.D. Kustova, *Chem. Abstr.*, **1962**, 57: 7316b.
b) V.E. Sibirtseva, S.A. Leshchiner, S.D. Kustova, *Chem. Abstr.*, **1965**, 62: 13184e.
c) L. Ruzicka et M. Janot, *Helv. Chim. Acta*, **1931**, 14, 650.
- [7] J.P. Zahra, F. Chavet, I. Cost-Manière, P. Martres, P. Perfetti, B. Wagell, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1997**, 134 (10), 1001.
- [8] A. Fekih et F. Habbachi, *J. Soc. Chim. Tunisie*, **2001**, 4(9), sous presse.
- [9] A. Fekih, A. Khemiss, *J. Soc. Chim. Tunisie*, **1997**, 4(1), 73.
- [10] B. Wagell, J.P. Zahra, P. Martres, E. Giraudi, M. Petrzilka, Brevet FR. 2676229, **1992**;
Chem. Abstr., **1992**, 118: 255152y.
- [11] G. Ohloff, C. Vial, E. Demole, P. Enggist, W. Giersch, E. Jégou, A.J. Caruso, J. Polonsky, E. Lederer, *Helv. Chim. Acta*, **1986**, 69, 163.
- [12] R.C. Cambie, K.N. Joblin, A.F. Preston, *Aust. J. Chem.*, **1971**, 24, 583.
- [13] M. Hinder, M. Stoll, *Helv. Chim. Acta*, **1950**, 33, 1308.
- [14] G.M. Whitesides, *Tetrahedron*, **1987**, 43, 1871.