

## L'Ambrox<sup>®</sup> et l'ambracétal à partir du sclaréoloxyde via des radicaux alcoxy

A. Fekih<sup>\*</sup>, F. Aloui, K. Gafsi

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

(Reçu le 17 Janvier 2003, accepté le 30 Septembre 2003)

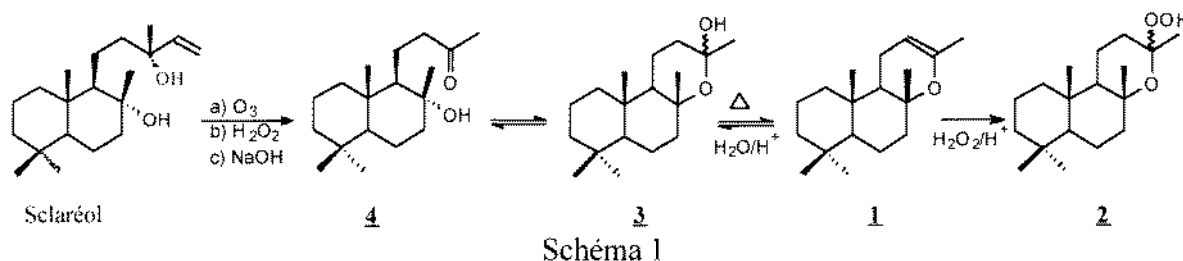
**RESUME :** L'Ambrox<sup>®</sup> et l'ambracétal **5** ont été obtenus par une nouvelle méthode utilisant des radicaux alcoxy tertiaires **6** générés "in situ" à partir de l'hémicétal **3** ou l'hydroperoxyhémicétal **2**. Les radicaux alcoxy tertiaires **6** subissent une  $\beta$ -fragmentation ou 1,5-abstraction d'hydrogène pour donner respectivement l'Ambrox<sup>®</sup> et l'ambracétal **5**. L'hémicétal **3** est synthétisé par ozonolyse du sclaréol en milieu peroxydique alcalin ( $H_2O_2/NaOH$ ). L'hydroperoxyhémicétal **2** est préparé à partir du sclaréoloxyde **1** en présence d'un mélange  $H_2O_2/AcOH$ . Le sclaréoloxyde **1** est obtenu par déshydratation de l'hémicétal **3** sous vide poussé.

**ABSTRACT:** Ambrox<sup>®</sup> and ambraketol **5** are obtained by a new method using tertiary alkoxy radicals **6** generated "in situ" from hemiketal **3** and hydroperoxyhemiketal **2**. Alkoxy radicals undergo  $\beta$ -fragmentation or 1,5-hydrogen abstraction gave Ambrox<sup>®</sup> and ambraketol **5** respectively. Hemiketal **3** was obtained by ozonolysis of sclareol under oxidative alkaline conditions ( $H_2O_2/NaOH$ ). Dehydration of hemiketal **3** under vacuum distillation gives sclareoloxide **1** which reacts with  $H_2O_2/AcOH$  to give hydroperoxyhemiketal **2** in quantitative yields.

**Key words:** Ambrox<sup>®</sup>, ambraketol, sclareol, sclareoloxide, alkoxy radicals.

### INTRODUCTION

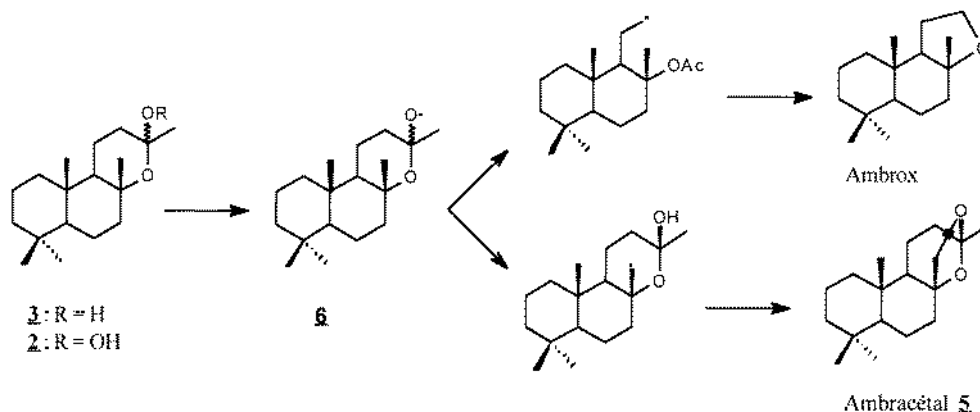
L'Ambrox<sup>®</sup> et l'ambracétal **5** (ou l'acétal de Jeger) [3] sont deux produits très recherchés dans le domaine des arômes et des parfums à cause de leur forte odeur d'ambre gris [1]. Lors de la synthèse de l'Ambrox<sup>®</sup> à partir du sclaréol [2], nous avons obtenu le sclaréoloxyde **1** avec un rendement élevé, par ozonolyse du sclaréol suivie de distillation sous vide du brut de la réaction à 100°C/200 mbar. Le sclaréoloxyde **1** provient de l'hydroxycétone **4** par déshydratation sous l'action de la chaleur. Dans nos conditions expérimentales, l'hydroxycétone **4** postulée [4] a été isolée sous sa forme plus stable : l'hémicétal **3**. Nous avons fait réagir le sclaréoloxyde **1** en présence d'eau oxygénée à froid pour isoler quantitativement l'hydroperoxyhémicétal **2** (schéma 1).



\* correspondant : e-mail : aw.fekih@fmdm.rnu.tn ; tél : 216 73460831 ; fax : 216 73461150

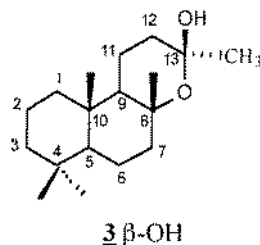


Dans le présent travail, nous décrivons une nouvelle méthode de synthèse de l'Ambrox<sup>®</sup> et de l'ambracétal **5** à partir de l'hémicétal **3** et l'hydroperoxyhémicétal **2** et faisant intervenir des radicaux alcoxy tertiaires **6** comme intermédiaires générés "in situ" par action de catalyseurs métalliques. Les radicaux alcoxy tertiaires sont des espèces très réactives [5] pouvant évoluer de deux manières : soit en subissant une  $\beta$ -fragmentation pour donner un radical plus stable et un groupement carbonyle pouvant conduire à l'Ambrox<sup>®</sup>, soit en provoquant une 1,5-abstraction d'hydrogène pour donner un autre radical et une fonction hydroxyle pouvant conduire à l'ambracétal **5**, via des intermédiaires halogénés [7] (schéma 2).



## RESULTATS ET DISCUSSIONS

L'ozonolyse du sclaréol à  $-40^{\circ}\text{C}$  suivie d'un traitement par l'eau oxygénée en milieu alcalin ( $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$ ) donne l'hémicétal **3** sous forme de deux épimères  $\beta$ - et  $\alpha$ -hydroxylés dans des proportions relatives 3:2 respectivement. Ces proportions ont été calculées en se basant sur le spectre RMN  $^1\text{H}$  par intégration des groupements méthyle en  $\text{C}_{13}$  et en  $\text{C}_8$  sous forme de quatre singulets à  $\delta(\text{ppm})$ : 1.33 ; 1.23 ; 1.18 ; 1.13. La déshydratation, par chauffage sous vide du mélange des deux épimères, donne un seul produit : le sclaréoloxyde **1**. La recristallisation dans l'éther donne un seul épimère postulé  $\beta$ -OH (F.:  $150^{\circ}\text{C}$ ) en présentant, en RMN  $^1\text{H}$ , seulement deux singulets correspondant aux groupements méthyle en  $\text{C}_8$  et  $\text{C}_{13}$  à  $\delta(\text{ppm})$ : 1.23 et 1.33. Le traitement de l'hémicétal **3**  $\beta$ -OH avec le tétraacétate de plomb en présence d'iode [8] donne un brut dont le chauffage à reflux dans le méthanol en présence de KOH aqueux donne un mélange de plusieurs produits. Les produits principaux, isolés par CCE, sont identifiés et représentés dans le tableau suivant :



**Tableau:** Produits isolés par CCE du brut de la réaction de l'hémicétal **3** avec  $\text{Pb}(\text{OAc})_4/\text{I}_2$  puis KOH

Produit	Rdt (%)
Ambrox <sup>®</sup>	40
Ambracétal <b>5</b>	15
Diol <b>7</b>	10
Dihydroxycétone <b>8</b>	15
Acéthylnaphtofurane <b>9</b>	15

Le mécanisme de la réaction de l'hémicétal **3**  $\beta$ -OH avec  $\text{Pb}(\text{OAc})_4/\text{I}_2$  fait intervenir un radical alcoxy tertiaire **6**. Celui-ci subit une  $\beta$ -fragmentation et donne lieu à un intermédiaire iodoacétylé **k**, ou subit une 1,5-abstraction d'hydrogène pour conduire à l'intermédiaire iodoalcoyle **j**. Les intermédiaires iodés **j** et **k** n'ont pas été isolés, mais, après traitement avec KOH, l'intermédiaire **k** conduit à un mélange d'Ambrox<sup>®</sup> et de diol **7**, alors que l'intermédiaire **j** conduit à l'ambracétal **5** selon le schéma 3. Il est à noter que l'obtention de l'ambracétal n'est possible que lorsque la configuration de l'hémicétal **3** est  $\beta$ -OH.

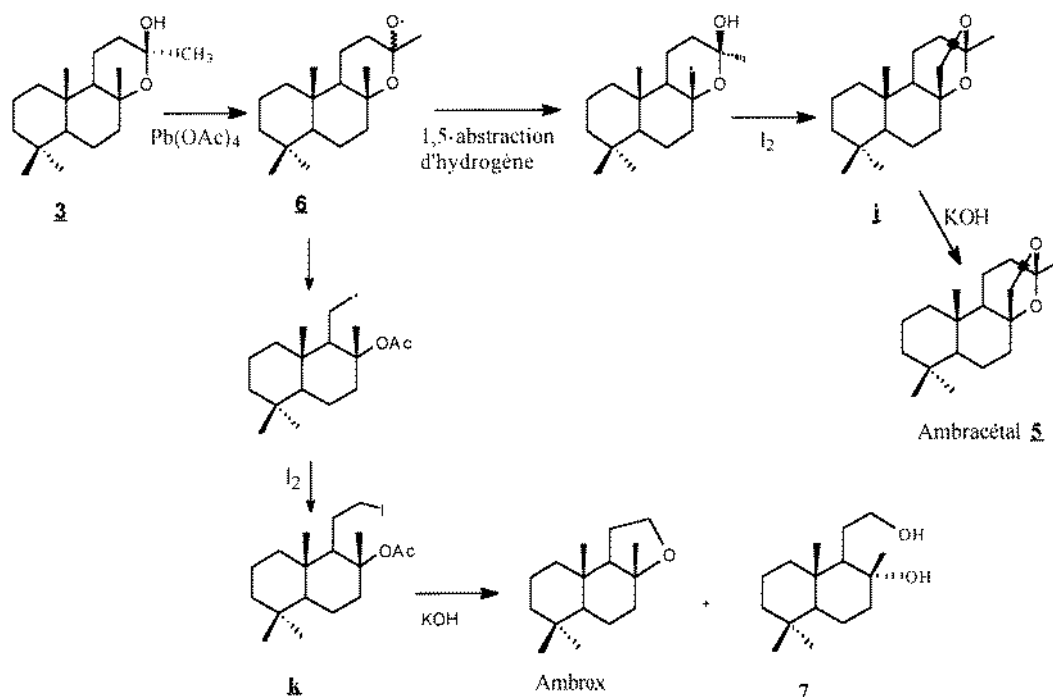


Schéma 3

Les produits **8** et **9** ne proviennent pas de l'hémicétal **3** mais de la forme ouverte : l'hydroxycétone **4**. Celle-ci réagit avec  $\text{Pb}(\text{OAc})_4/\text{I}_2$  pour donner un radical alcoxy qui subit une 1,5-abstraction d'hydrogène pour conduire à un intermédiaire iodé **h**. Après traitement avec KOH, l'intermédiaire **h** donne l'acétylnaphtofurane **9** [13] par réaction intramoléculaire, et l'hydroxycétone **8** par réaction intermoléculaire avec l'ion  $\text{OH}^-$  selon le schéma 4 :

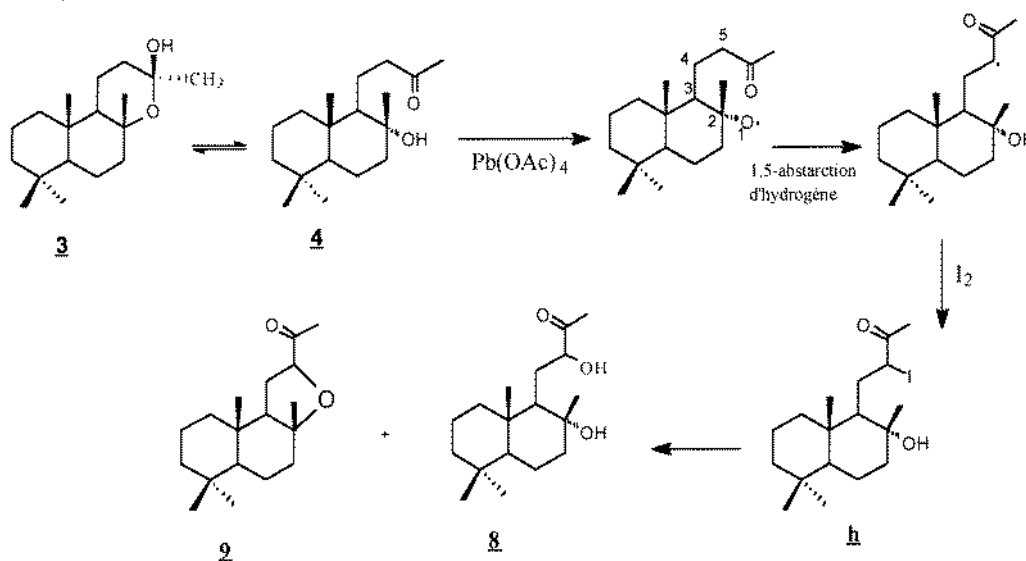
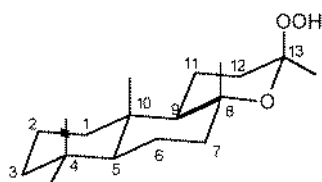


Schéma 4



Pour éviter la formation des produits secondaires **8** et **9** causés par l'ouverture de l'hémicétal **3** en hydroxycétone **4**, nous avons protégé la forme cyclique de l'hémicétal **3** sous forme d'hydroperoxyhémicétal **2**. Celui-ci est préparé avec un rendement de 90% par action du sclaréoloxyle **1** avec un équivalent molaire d'eau oxygénée en solution dans l'acide acétique à 0°C. La stéréochimie de l'hydroperoxyde **2** isolé par recristallisation [11] possède la configuration postulée  $\beta$ -OOH, en se basant sur le spectre RMN  $^1\text{H}$  qui montre en particulier que les groupements méthyle portés par les carbones C<sub>8</sub> et C<sub>13</sub> apparaissent vers les champs faibles ( $\delta = 1.33$  et 1.43 ppm). La spectrométrie de masse donne m/z : 296.148 (calculé : 296.449).



**2**  $\beta$ -OOH

Sous l'action de la chaleur, l'hydroperoxyhémicétal **2** se dégrade en donnant un mélange de plusieurs produits. Nous avons isolé par CCE le produit majoritaire et nous lui avons attribué la structure **11** [12] (Schéma 5).

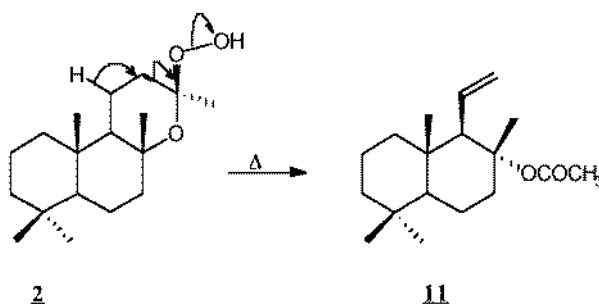


Schéma 5

L'hydroperoxyde **2** peut donner le radical alcoxy tertiaire **6** par coupure homolytique de la liaison O-O qui peut être effectuée efficacement par le couple redox Fe<sup>II</sup>/Cu<sup>II</sup> [10]. La réaction du peroxyde **2** avec le système FeSO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O/Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O dans l'acide acétique conduit à un brut à partir duquel nous avons pu isoler les produits majoritaires suivants : le diol monoacétylé **10** (40%), l'ambracétal **5** (8%) et le sclaréoloxyle **1** (30%) (Schéma 6).

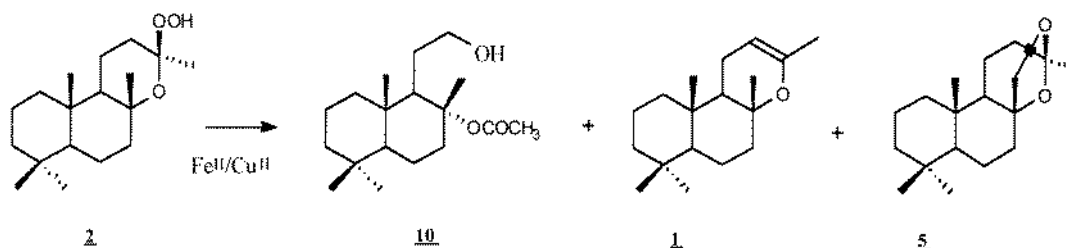


Schéma 6

Le diol monoacétylé **10** présente en IR une absorption à 1720 cm<sup>-1</sup> correspondant au groupement carbonyle de l'ester, et possède un spectre de masse présentant en particulier le pic m/z : 286 (M<sup>+</sup>) et le pic correspondant à l'élimination d'une molécule d'acide acétique m/z : 236 (M<sup>+</sup> - 50 (AcOH)). L'ambracétal **5** possède une forte odeur d'ambre gris et un spectre de masse identique à un échantillon authentique. Le sclaréoloxyle **1** est réobtenu probablement par réaction de l'ion Fe<sup>II</sup> sur l'hydroperoxyde **2** : le fer active le peroxyde en augmentant son potentiel de groupement partant [9] selon le schéma 7 :

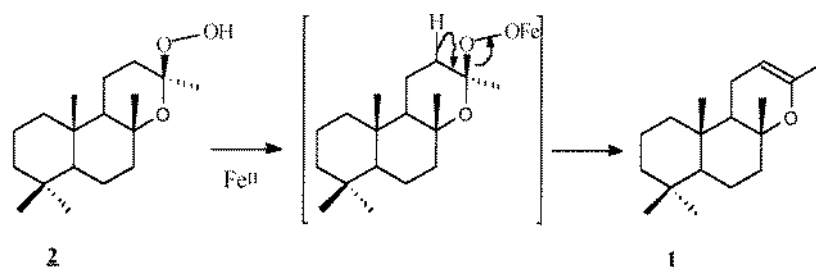


Schéma 7

Le mécanisme d'obtention du diol monoacétylé **10** par action du couple redox  $\text{Fe}^{\text{II}}/\text{Cu}^{\text{II}}$  sur l'hydroperoxyde **2** peut être représenté selon le schéma 8 suivant :

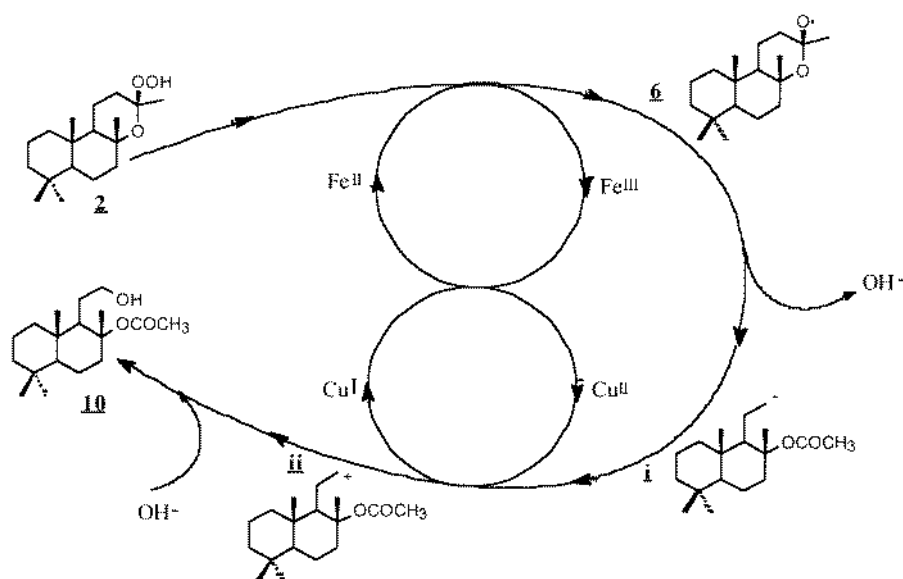
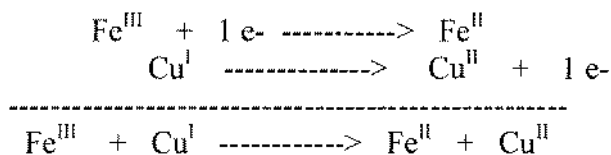
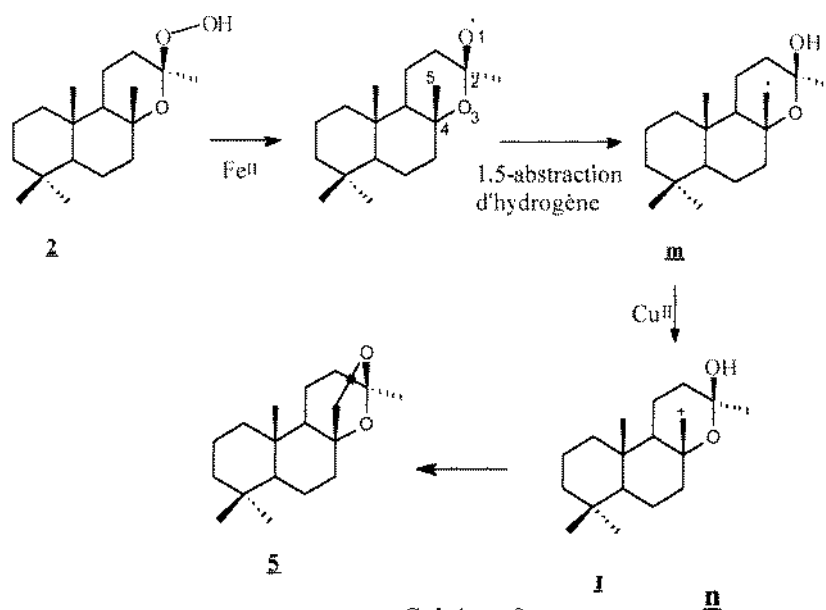


Schéma 8

L'ion  $\text{Fe}^{\text{II}}$  s'oxyde en ion  $\text{Fe}^{\text{III}}$  en provoquant la coupure homolytique de l'hydroperoxyde **2** en radical alcoxy **6** avec libération d'un ion  $\text{OH}^-$ . Ce radical alcoxy subit une  $\beta$ -fragmentation pour donner le radical **i**. L'ion  $\text{Cu}^{\text{II}}$  se réduit en ion  $\text{Cu}^{\text{I}}$  en captant un électron de l'intermédiaire **i** qui s'oxyde en carbocation **ii**. Celui-ci capte un ion hydroxyle  $\text{OH}^-$  pour conduire au diol monoacétylé **10**. Cette séquence réactionnelle peut être catalytique en fer et en cuivre. Les ions  $\text{Fe}^{\text{II}}$  et  $\text{Cu}^{\text{II}}$  se régénèrent car les couples redox existant en solution  $\text{Fe}^{\text{III}}/\text{Fe}^{\text{II}}//\text{Cu}^{\text{II}}/\text{Cu}^{\text{I}}$  forment une micro pile de f.e.m.  $\Delta E^\circ = 0.62 \text{ V}$  selon la réaction Ox-Red suivante :



Le mécanisme d'obtention de l'ambracétal **5** est semblable à celui du diol monoacétylé **10**. Le radical alcoxy tertiaire **6** subit une 1,5-abstraction d'hydrogène pour donner le radical **m**. Celui-ci s'oxyde en carbocation **n** sous l'action de  $\text{Cu}^{\text{II}}$ . Le carbocation **n** subit une attaque nucléophile intramoléculaire du groupement hydroxyle ( $\beta\text{-OH}$ ) pour donner l'ambracétal **5** (Schéma 9).

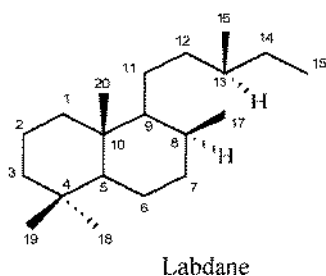


## CONCLUSION

La synthèse de l'Ambrox<sup>®</sup> et de l'ambracétal **5** à partir du sclaréoloxyde, obtenu par oxydation du sclaréol, *via* des radicaux alcoxy tertiaires constitue une nouvelle méthode élégante et facile. Le rendement global en Ambrox<sup>®</sup> et en ambracétal **5** à partir du sclaréol reste faible (de l'ordre de 15%).

## PARTIE EXPERIMENTALE

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 rouges (IR), exprimés en  $\text{cm}^{-1}$ , sont enregistrés sur un spectromètre Perkin-Elmer 297. Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN  $^1\text{H}$ ) sont enregistrés sur un spectromètre Varian T-60. La référence interne utilisée est le tétraméthylsilane (TMS). Le solvant est le chloroforme ( $\text{CDCl}_3$ ). Les spectres RMN du  $^{13}\text{C}$  sont enregistrés sur un appareil Bruker AC 300. 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  $150^\circ\text{C}$ . La chromatographie préparative sur couche épaisse (CCE) est réalisée sur plaque de verre 20/20 enduite de silice de 1.5 mm d'épaisseur (Kieselgel 60-F 254 Merck). Le pouvoir rotatoire est mesuré sur un polarimètre Perkin-Elmer 241. La numérotation utilisée est conforme aux normes de l'IUPAC :





### Oxydation du sclaréol en 14,15-bisnorlabdan-8 $\alpha$ ,13-anhydro-13-ol **3**

5 g de sclaréol (15 mmol) sont dissouts dans 100 mL de méthanol. La solution est refroidie à -40°C à l'aide d'un bain d'acétone et de carboglace. L'ozone est barboté, dans cette solution froide, pendant 45 mn avec un flux de 0.12 mol/heure. L'excès d'ozone est chassé de la solution par barbotage de l'azote pendant 5 mn. Le bain refroidissant est enlevé, puis 15 mL d'eau oxygénée (solution 30% aqueuse) sont ajoutés goutte à goutte sous forte agitation, suivie d'une solution d'hydroxyde de sodium (1 g dans 10 mL d'eau). L'agitation est maintenue à la température ambiante pendant 30 mn. L'excès de peroxyde est détruit par addition, goutte à goutte, d'une solution aqueuse formée par 8 g de sulfite de sodium heptahydrate dans 30 mL d'eau distillée. L'agitation est maintenue à la température ambiante jusqu'à ce que le test d'iode n'indique plus la présence de peroxydes. La solution est diluée dans 500 mL d'eau distillée 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 4 g de 14,15-bisnorlabdan-8 $\alpha$ ,13-anhydro-13-ol **3**, sous forme d'un mélange de deux épimères  $\beta$ -OH et  $\alpha$ -OH (88%). Le mélange des deux épimères est dissout dans l'éther et abandonné à lui-même pour cristallisation; seul l'épimère  $\beta$ -OH, le plus stable thermodynamiquement, cristallise sous forme d'une poudre blanche.

14,15-bisnorlabdan-8 $\alpha$ ,13-anhydro-13-ol **3** :

F.: 150°C (éther)

$[\alpha]_D^{20}$  : + 43,2 (c : 1,25; EtOH)

RMN  $^1\text{H}$ :  $\delta$  (ppm): 1.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub> en C<sub>13</sub>); 1.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub> en C<sub>8</sub>); 0.86 (s, 3H, CH<sub>3</sub> en C<sub>10</sub>); 0.80 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

SM: m/z (%): 280 (M<sup>+</sup>, 0); 262 (M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O, 35); 247 (262 - CH<sub>3</sub>, 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).

### Préparation du sclaréoloxyle **1** à partir du 14,15-bisnorlabdan-8 $\alpha$ ,13-anhydro-13-ol **3**

2 g d'hémicétal **3**, produit d'ozonolyse du sclaréol décrit plus haut, sont chauffés dans un tube à boules à 100°C/200 mbar. On obtient 1,3 g de sclaréoloxyle **1** distillé sous forme d'une huile incolore. Abandonné à lui-même à basse température (-15°C), le sclaréoloxyle **1** cristallise sous forme d'aiguilles fines.

Sclaréoloxyle **1** : 8 $\alpha$ -13-anhydro-14,15-bisnorlabd-12-ène :

F.: 40°C

IR (cm<sup>-1</sup>): 1680 (éther vinylique)

RMN  $^1\text{H}$ :  $\delta$  (ppm): 4.37 (t, J : 5.4 Hz, 1H); 1.67 (s, 3H, CH<sub>3</sub> en C<sub>13</sub>); 1.13 (s, 3H, CH<sub>3</sub> en C<sub>8</sub>); 0.86 (s, 3H, CH<sub>3</sub> en C<sub>10</sub>); 0.8 (s, 6H, C(Me)<sub>2</sub>)

RMN  $^{13}\text{C}$ :  $\delta$  (ppm): C<sub>1</sub> (39.32); C<sub>2</sub> (18.55); C<sub>3</sub> (41.15); C<sub>4</sub> (33.20); C<sub>5</sub> (56.20); C<sub>6</sub> (19.79); C<sub>7</sub> (41.91); C<sub>8</sub> (73.75); C<sub>9</sub> (52.46); C<sub>10</sub> (36.71); C<sub>11</sub> (18.50); C<sub>12</sub> (94.67); C<sub>13</sub> (147.87); C<sub>16</sub> (20.53); C<sub>17</sub> (24.15); C<sub>18</sub> (33.49); C<sub>19</sub> (21.62); C<sub>20</sub> (15.00)

SM: m/z (%): 262 (M<sup>+</sup>, 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)

### Préparation du 14,15-bisnorlabdan-8 $\alpha$ ,13-anhydro-13 $\beta$ -hydroperoxy **2** à partir du sclaréoloxyle **1**

Le sclaréoloxyle **1** (0,8 g, 3 mmol) est dissout dans 6 mL d'acide acétique pur. La solution est refroidie à 0°C, puis additionnée goutte à goutte de 0,35 mL d'une solution de



H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% (3 mmol, 1 éq.mol). Au bout de quelques minutes, un précipité blanc apparaît et la solution devient progressivement épaisse. L'agitation est maintenue pendant 10 mn. La solution est ensuite diluée dans l'eau et extraite à l'éther éthylique. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le 14,15-bisnorlabdan-8 $\alpha$ ,13-anhydro-13 $\beta$ -hydroperoxy **2** apparaît sous forme d'une poudre blanche (0,79 g, 90%). Le test des peroxydes sur la poudre blanche donne une coloration violette avec une solution aqueuse de KI.

F.: 169-170°C (éther)

RMN <sup>1</sup>H:  $\delta$  (ppm): 1.43 (s, 3H, C<sub>13</sub>-Me); 1.33 (s, 3H, C<sub>8</sub>-Me); 0.86 (s, 3H, C<sub>10</sub>-Me); 0.80 (s, 6H, C(Me)<sub>2</sub>)

SM: m/z (%): 296 (M<sup>+</sup>, 0.2); 262 (M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 0.2); 250 (8); 221 (0.2); 207 (5); 191 (10); 190 (10); 177 (10); 137 (20); 123 (20); 109 (35); 95 (25); 81 (30); 69 (34); 55 (37); 43 (100)

### Réaction du 14,15-bisnorlabdan-8 $\alpha$ ,13-anhydro-13 $\beta$ -hydroperoxy **2** avec Fe<sup>II</sup>/Cu<sup>II</sup>

A une solution d'hydroperoxyde **2** (0,3 g, 1 mmol) dans 5 mL de méthanol et sous azote, on ajoute Cu(OAc)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O (0,59g, 3 mmol) et FeSO<sub>4</sub>.2H<sub>2</sub>O (0,2g, 1,1 mmol) en solution dans un mélange d'acide acétique (5 mL) et H<sub>2</sub>O (5 mL). Le mélange réactionnel est agité sous azote pendant 3 heures à 45°C. La solution est ensuite diluée dans l'eau et extraite à l'éther éthylique. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut de la réaction, chromatographié sur plaque de silice (CCE, éluant cyclohexane/éther : 9/1), donne le bicyclohomofarnésane-8 $\alpha$ -hydroxyacétyl-12-ol **10** (0,1 g, 40%), le 14,15-bisnorlabdan-(8,13)-(13,17)-dianhydro **5** (20 mg, 8%) et le sclaréoloxyle **1** (70 mg, 30%).

- bicyclohomofarnésane-8 $\alpha$ -hydroxyacétyl-12-ol **10** :

IR (cm<sup>-1</sup>): 1720 (OCOME)

RMN <sup>1</sup>H:  $\delta$  (ppm): 3.6 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-O); 1.8 (s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>); 1.2-1.8 (m, 14H); 1.4 (s, 3H, Me en C<sub>8</sub>); 0.9 (s, 3H, Me en C<sub>10</sub>); 0.8 (s, 6H, C(Me)<sub>2</sub>)

SM: m/z (%): 296 (M<sup>+</sup>, trace); 236 (M<sup>+</sup> - AcOH, 2); 221 (236 - Me, 10); 203 (221 - H<sub>2</sub>O, 4); 195 (10); 177 (8); 166 (5); 151 (35); 137 (10); 123 (12); 109 (38); 95 (40); 81 (30); 69 (45); 55 (30); 43 (100)

- 14,15-bisnorlabdan-(8,13)-(13,17)-dianhydro **5** :

RMN <sup>1</sup>H:  $\delta$  (ppm): 4.35 (d, J = 7 Hz, 1H); 3.37 (d, J = 7 Hz, 1H); 1.45 (s, 3H, Me en C<sub>13</sub>); 0.9 (s, 6H, C(Me)<sub>2</sub>); 0.82 (s, 3H, Me en C<sub>10</sub>)

SM: m/z (%): 278 (M<sup>+</sup>, 5); 263 (M<sup>+</sup> - Me, 1); 236 (4); 218 (50); 203 (5); 190 (40); 175 (20); 149 (10); 135 (12); 123 (20); 109 (33); 95 (10); 81 (15); 69 (15); 55 (17); 43 (100)

### Réaction du 14,15-bisnorlabdan-8 $\alpha$ ,13-anhydro-13 $\beta$ -ol **3** avec Pb(OAc)<sub>4</sub>/I<sub>2</sub>

Une solution d'hémicétal **3** (1,1 g, 3,9 mmol) dans 5 mL de benzène pur, est ajoutée, goutte à goutte, à un mélange chauffé à reflux contenant Pb(OAc)<sub>4</sub> (2g, 4,5 mmol), CaCO<sub>3</sub> (3g) et I<sub>2</sub> (0,7 g) dans le benzène (50 mL) sous azote. Le reflux est maintenu pendant 2 heures. La solution est refroidie, filtrée puis lavée avec une solution de thiosulfate de sodium ensuite à l'eau distillée. Le benzène est évaporé sous pression réduite. Le brut de la réaction est dissout dans le méthanol (50 mL), puis est ajoutée une solution de NaOH (1g) dans l'eau (5 mL). Le mélange est chauffé à reflux pendant trois heures. La solution est refroidie, neutralisée avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (1M), concentrée sous pression





réduite, diluée dans l'eau (100 mL) et extraite avec le chlorure de méthylène. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé. Le brut chromatographié sur plaque de silice (CCE, éluant cyclohexane/éther : 9/1), donne l'Ambrox® (360 mg, 40%), le 14,15-bisnorlabdan-(8,13)-(13,17)-dianhydro **5** (150 mg, 15%), le bicyclohomofarnésane-8 $\alpha$ ,12-diol **7** (80 mg, 10%), le 14,15-bisnorlabdan-8 $\alpha$ ,12-diol-13-one **8** (125 mg, 15%) et le 14,15-bisnorlabdan-8 $\alpha$ ,12-anhydro-13-one **9** (120 mg, 15%).

- Ambrox®: [3aR-(3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,9 $\alpha$ ,9b $\beta$ )-dodécahydro-3a,6,6,9a-tétraméthyl-naphtho[2,1-b]furane

F.: 75°C (éther de pétrole), (litt.[14]: 76-77°C)

$[\alpha]_D^{20}$ : -24,9 (c : 2,1; EtOH), (litt. [15] : -23,6)

IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2920 (C-H aliphatique), 1490 (C-C aliphatique), 1380 (C-O-C)

RMN <sup>1</sup>H:  $\delta$  (ppm): 3.8 (m, 2H, CH<sub>2</sub> en  $\alpha$  de O); 1.1 (s, 3H, CH<sub>3</sub> en C<sub>8</sub>); 0.8 (s, 3H, CH<sub>3</sub> en C<sub>10</sub>); 0.75 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub> gem)

RMN <sup>13</sup>C:  $\delta$  (ppm): C<sub>1</sub> (39.36); C<sub>2</sub> (18.43); C<sub>3</sub> (44.23); C<sub>4</sub> (33.42); C<sub>5</sub> (56.05); C<sub>6</sub> (20.48); C<sub>7</sub> (41.91); C<sub>8</sub> (72.99); C<sub>9</sub> (59.24); C<sub>10</sub> (39.36); C<sub>11</sub> (27.90); C<sub>12</sub> (64.06); C<sub>17</sub> (15.34); C<sub>18</sub> (33.43); C<sub>19</sub> (21.50); C<sub>20</sub> (24.63)

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

- bicyclohomofarnésane-8 $\alpha$ ,12-diol **7** :

F.: 129-130 (hexane)

RMN <sup>1</sup>H:  $\delta$  (ppm): 3.3 à 3.9 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-O); 3.2 (s large, 2H, 2 OH); 1.2 (s, 3H, CH<sub>3</sub> en C<sub>8</sub>); 0.9 (s, 3H, CH<sub>3</sub> en C<sub>10</sub>); 0.86 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub> gem)

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)

- 14,15-bisnorlabdan-8 $\alpha$ ,12-diol-13-one **8** :

IR (film, cm<sup>-1</sup>): 3500 (OH); 1705 (C=O)

RMN <sup>1</sup>H:  $\delta$  (ppm): 3.33 (m, 1H, H en C<sub>12</sub>); 2.14 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 1.2 (s, 3H, C<sub>8</sub>-Me); 0.8 (s, 3H, C<sub>10</sub>-Me), 0.76 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub> gem)

SM: m/z (%): 296 (M<sup>+</sup>, trace); 278 (M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O, trace); 235 (278 - COMe, 15); 217 (235 - H<sub>2</sub>O, 10), 191 (217 - 'CH=CH', 100); 175 (4); 161 (5); 147 (5); 137 (35); 109 (15); 95 (12); 81 (15); 69 (65); 55 (40); 43 (90)

- 14,15-bisnorlabdan-8 $\alpha$ ,12-anhydro-13-one **9** :

IR (film, cm<sup>-1</sup>): 1705 (C=O)

RMN <sup>1</sup>H:  $\delta$  (ppm): 3.6 (m, 1H, CH-12); 2.13 (s, 3H, COMe); 1.03 (s, 3H, Me-15); 0.8 (s, 3H, Me-18); 0.76 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub> gem)

SM: m/z (%): 278 (M<sup>+</sup>, trace); 235 (M<sup>+</sup> - 43(COMe), 20); 217 (235 - H<sub>2</sub>O, 10); 191 (100); 175 (4); 161 (5); 147 (5); 137 (35); 109 (15); 95 (12); 81 (15); 69 (65); 55 (40); 43 (90)

## REMERCIEMENTS

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

## RFFRENCFS ET NOTES

[1] A. Fekih, *J. Soc. Chim. Tunisie*, 1996, 3, 923 et références citées

[2] a) A. Fekih, *J. Soc. Chim. Tunisie*, 1996, 3, 865. b) A. Fekih, A. Khemiss, *J. Soc. Chim. Tunisie*, 1997, 4, 73. c) A. Fekih, F. Habbachi, *J. Soc. Chim. Tunisie*, 2001, 4, 903. d) A. Fekih, F. Habbachi, *J. Soc. Chim. Tunisie*, 2001, 4, 909



- [3] U. Scheidegger, K. Schaffner, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta*, **1962**, 45, 400
- [4] L. Ruzicka, C. F. Seidel, L. L. Engel, *Helv. Chim. Acta*, **1942**, 45, 621
- [5] a) J. K. Kochi, Chap. 23 in "*Free radicals*" Vol 2, John Wiley and Sons **1973**. b) G. Ohloff, J. Becker, *Helv. Chim. Acta*, **1971**, 54, 2889. c) S. L. Schreiber, B. Hulin, W. F. Liew, *Tetrahedron*, **1986**, 42, 2945
- [6] R. Decorzant, C. Vial, F. Naf, G. M. Whitesides, *Tetrahedron*, **1987**, 43, 1971
- [7] a) R. A. Sneen, N. P. Marteny, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 3905. b) Z. Cerovic, J. Dinitrijevic, G. Djokic, T. Srnic, *Tetrahedron*, **1979**, 35, 2021
- [8] L'acétate de plomb est connu comme générateur des radicaux alcoxy à partir des groupements hydroxy: a) V. M. Mircovic, R. I. Mamuzic, D. Geremic, M. Mihailovic, *Tetrahedron*, **1964**, 20, 2279. b) M. Mihailovic, V. M. Mircovic, D. Geremic, *Hel. Chim. Acta*, **1973**, 56, 3056
- [9] D. E. Stevenson, J. N. Wright, M. Akhtar, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1078
- [10] J. K. Kochi, F. F. Rust, *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 3946
- [11] L'hydroperoxyde **2** donne un test positif des peroxydes en donnant une coloration violette par réaction avec une solution de KI.
- [12] SM (m/z, %): 278 ( $M^+$ , 8); 251 ( $M^+ - \cdot CH+CH$ , 0.5); 218 ( $M^+ - AcOH$ , 8); 204 (9); 191 (38); 177 (12); 163 (10); 149 (11); 137 (22); 123 (22); 109 (35); 95 (35); 81 (37); 69 (50); 55 (48); 43 (100)
- [13] L'acétylnaphthofurane **2** est un produit élé dans la synthèse de l'Ambrox®:  
Brevet américain : D. H. R. Barton, Quest international BV, US5, 473, 085, **1995**,  
*Chem. Abstr.*, **1995**, 124, 202667n
- [14] R. C. Cambie, K. N. Joblin, A. F. Preston, *Aust. J. Chem.*, **1971**, 24, 583
- [15] G. M. Whitesides, *Tetrahedron*, **1987**, 43, 1871