

NOTE COURTE

DEUX VOIES DE SYNTHÈSE DE L'AMBROX[®]
(EN TROIS ÉTAPES) À PARTIR DU SCLARÉOL

A. FEKIH*, A. KHEMISS

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

(soumis en février 1996, accepté en septembre 1997)

Résumé: La synthèse de l'Ambrox[®] **5** à partir du sclaréol **2** est réalisée en trois étapes par deux méthodes: - l'une passant par le sclaréolide **1** obtenu par oxydation du sclaréol par le système O₃/peroxydes/NaOH; - l'autre passant par le sclaréol oxyde **3**. La réduction du sclaréolide **1** par LAH, ou l'oxydation du sclaréol oxyde **3** par l'ozone suivie par réduction avec NaBH₄, donnent le diol **4**, un intermédiaire commun, qui, par cyclisation, donne l'Ambrox **5**.

mots clés: Ambrox, sclaréol, sclaréolide, sclaréol oxyde,

Abstract: Starting from sclareol **2**, Ambrox[®] **5** has been constructed by two separate, three steps pathways, via sclareolide **1**, or via sclareol oxide **3**. In the first synthesis the key reactions are formation of sclareolide **1** from sclareol by oxidative degradation with O₃/peroxides/NaOH, and its reduction to the diol **4** with LiAlH₄. The second sequence involves the synthesis of sclareol oxide **3**, which is converted by reaction with ozone and in situ reduction with NaBH₄ to the diol **4**. Cyclisation of diol **4**, obtained by either method, then yields Ambrox **5**.

Introduction

L'Ambrox[®], un produit à odeur d'ambre gris, très recherché dans l'industrie des tabacs et des parfums, fait l'objet de plusieurs synthèses (1). En général, ces synthèses ont pour point de départ un dérivé naturel (2) tel que le sclaréol, ou utilisent des matières premières synthétiques (3). Le sclaréol, un labdane diterpène, est un produit naturel accessible. Il peut être extrait de la sauge sclarée (*salvia sclarea*, *lamiaceae*), cultivée dans plusieurs pays, en quantités suffisantes.

Les problèmes majeurs rencontrés dans toutes ces synthèses sont:

- la dégradation efficace de la chaîne latérale,
- l'utilisation des systèmes d'oxydation qui tiennent compte de l'effet économique,
- le respect des rejets dans l'environnement lors des processus de productions industrielles.

Résultats et discussion

Nous décrivons deux approches à l'Ambrox, à partir du sclaréol, dans lesquels ces problèmes n'existent pas. Les systèmes d'oxydation utilisés sont formés par l'ozone, les peroxydes et les peracides, des produits qui se transforment facilement après réaction. Ces réactions sont testées sur une échelle supérieure à 10 g et ont donné un rendement global très élevé (80 à 90%). Une de ces deux méthodes permet de préparer le sclaréolide **1**, un arôme pour tabac (4), avec un très haut rendement (> 96%).

Le sclaréol est oxydé par l'ozone à -40°C en milieu méthanolique. Cette oxydation est suivie par un traitement à l'eau oxygénée en milieu alcalin (NaOH). La distillation sous vide du brut de la réaction ($170^{\circ}\text{C}/100$ mbar), donne le sclaréol oxyde **3** avec un rendement de 95% (réaction-1 du schéma). Le sclaréol oxyde distillé cristallise sous forme d'aiguilles fines (PF: 40°C).

Nous avons montré (5) que l'oxydation du sclaréol oxyde **3** par des peracides, en particulier le mCPBA et l'acide peracétique, donne, après hydrolyse alcaline, le sclaréolide **1** avec un rendement de 80% (réaction-2 du schéma).

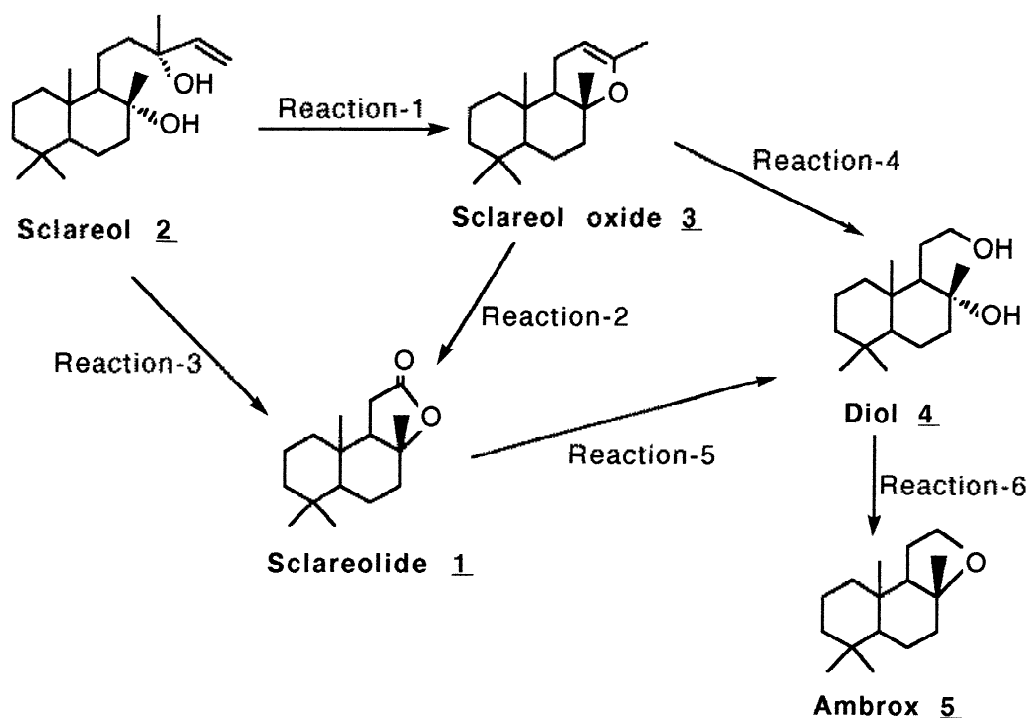
Une étude intensive a été entreprise en vue d'obtenir le sclaréolide **1** en une seule étape à partir du sclaréol sans passer par l'intermédiaire sclaréol oxyde **3** (réaction-3 du schéma). L'ozonolyse à -40°C du sclaréol, suivie de traitements successifs par les systèmes $\text{H}_2\text{O}_2/\text{OH}^-$ et $\text{CH}_3\text{CO}_3\text{H}/\text{CH}_3\text{COOH}$, donne le sclaréolide **1** avec un rendement de 96%. Le mélange réactionnel, dilué dans l'eau, laisse déposer le sclaréolide **1** sous forme gélatineuse sur les parois du récipient. Après élimination de la phase liquide, la masse gélatineuse est reprise dans l'éther dans lequel le sclaréolide **1** cristallise sous forme de beaux cristaux parfois géants.

Nous avons étudié (6) l'oxydation du sclaréol oxyde **3** par l'ozone en présence d'un agent réducteur tel que le borohydrure de sodium. Cette oxydation donne le diol **4** avec un très bon rendement (>86%) (réaction-4 du schéma). Nous avons signalé que cette méthode a l'avantage de préparer le diol **4**, un précurseur de l'Ambrox, en utilisant un réducteur convenable et accessible: NaBH_4 .

La réduction du sclaréolide **1** en diol **4** n'est possible qu'en présence des réducteurs forts tel que l'hydrure de lithium et d'aluminium LAH. Le rendement de cette réaction est de 84% (réaction-5 du schéma).

Le diol **4** est cyclisé en Ambrox **5** par le chlorure de para-toluène sulphonyle (pTSCI) en présence d'une base, tertio-amylate de sodium, dans le toluène (4), avec un rendement de 95% (réaction-6 du schéma). Cette méthode de cyclisation a l'avantage d'utiliser un solvant neutre et volatil.

L'Ambrox est obtenu avec un rendement global allant de 80 à 90% selon qu'on utilise l'enchaînement des réactions 1-4-6 ou l'enchaînement des réactions 3-5-6 (voir schéma suivant).

Schéma:

Reaction-1 : $O_3(-40^\circ C)$, H_2O_2/OH^- , Rd: 95%;

Reaction-2 : $CH_3CO_3H(-5^\circ C)$, Rd: 75%.

Reaction-3 : $O_3(-40^\circ C)$, $H_2O_2/OH^-/CH_3CO_3H$, Rd: 96%;

Reaction-4 : $O_3(-70^\circ C)$, $NaBH_4$, Rd: 86%;

Reaction-5 : LAH, Rd: 94%;

Reaction-6 : p-TSCl/ter-AmO⁻Na⁺/Tol. Rd: 95%.

Remerciements: Nous remercions le Secrétariat d'Etat à la Recherche Scientifique et à la Technologie pour son apport financier.

BIBLIOGRAPHIE.

- 1- A. FEKIH : "Le sclaréol et ses dérivés dont l'Ambrox.",
Journal de la Société Chimique de Tunisie, 1996 ; 3 : 923 - 935.
- 2- G. Ohloff, in Frag. Chemistry ed. Erust T. Theimer, Academic Press 1982, p 545.
- 3- G. Ohloff, B. Winter, C. Fehr, in "Perfumes Art. Sciences and Technologies"
p. 289, D. Elsevier Sc. Publ. London 1991.
- 4- Brevet FR. 2,676,229 (1992) (Roure SA).
- 5- A. Fekih, "Synthèse de l'Ambrox à partir du sclaréol",
Journal de la Soc. Chim. de Tunisie, 1996 ; 3 : 865 - 873.
- 6- A. Fekih, Communication présentée à l'occasion du 20^{ème} anniversaire de la
Faculté de Médecine Dentaire de Monastir-Tunisie. 20/Juin/ 1995.