

CCA - 68

547.914.3:542.91

Synthèse partielle de l'acide labdanolique à partir du sclaréol*

Sonia Bory et Edgar Lederer

Institut de Biologie physicochimique, 13 rue Pierre Curie, Paris

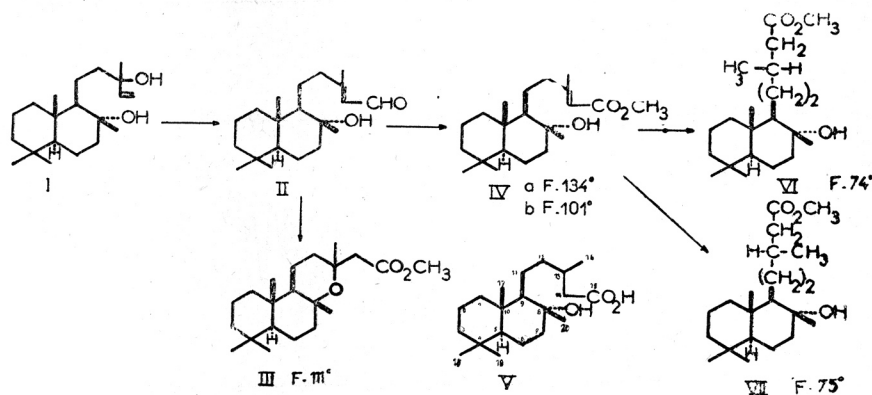
Manuscrit reçu le 3. 6. 1957

Description de la synthèse partielle de l'ester méthylique de l'acide labdanolique (VI) à partir du sclaréol (I). Cette synthèse confirme la formule V proposée par Cocker et Halsall et permet d'attribuer au méthyle fixé sur le carbone 13 la configuration absolue L.

Cocker et Halsall¹ ont isolé à partir de la résine de labdanum extraite de *Cistus ladaniferus* un nouvel acide diterpénique $C_{20}H_{36}O_3$ qu'ils ont appelé *acide labdanolique*; l'acide même est amorphe, mais son ester méthylique est cristallisé et fond à 73—74°, $[\alpha]_D = -8^\circ$. L'étude de la structure de cet ester a conduit les auteurs anglais à lui attribuer la formule (V), dans laquelle seule la configuration du méthyle fixé sur le carbone 13 est restée inconnue.

Nous décrivons ici la synthèse partielle de l'ester labdanolique (VI) et de l'un de ses stéréoisomères (VII) à partir du sclaréol (I). Cette synthèse confirme la structure de l'acide labdanolique et permet d'attribuer au méthyle en C_{13} la configuration absolue L.

Notre synthèse est illustrée par les formules (I) à (VII).



*) 27ème communication sur des substances terpéniques; 26ème comm.: P. Dietrich, E. Lederer et D. Mercier, *Ann. Chem. Liebigs* 603 (1957) 8; celle-ci a été par erreur désignée comme 23ème communication; 25ème comm.: J. Pudles et E. Lederer, *Compt. rend.* 244 (1957) 472.

L'oxydation du sclaréol (I) accompagnée d'une transposition allylique a été effectuée par le bichromate de sodium et l'acide sulfurique selon Stoll et Commarmont² qui avaient mis au point cette réaction pour la préparation du farnésal à partir du nérolidol. Le mélange d'aldéhydes (II) ainsi formés, isolé à l'aide du bisulfite de sodium a été directement soumis à une oxydation par l'oxyde d'argent. La fraction acide ainsi obtenue a été estérifiée par le

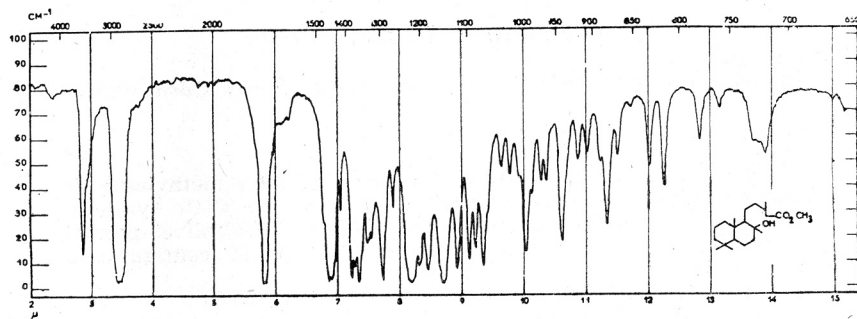


Fig. 1a.

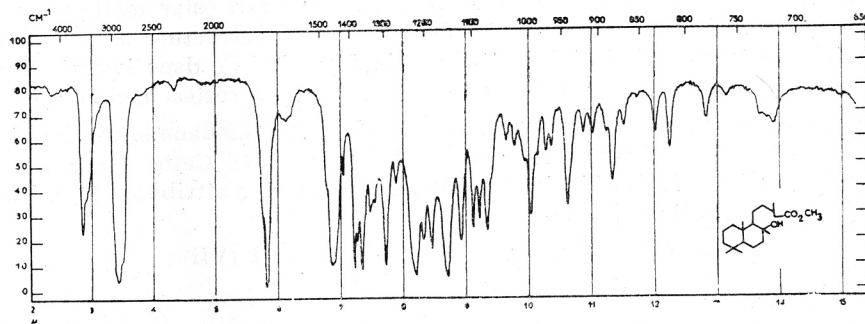


Fig. 1b.

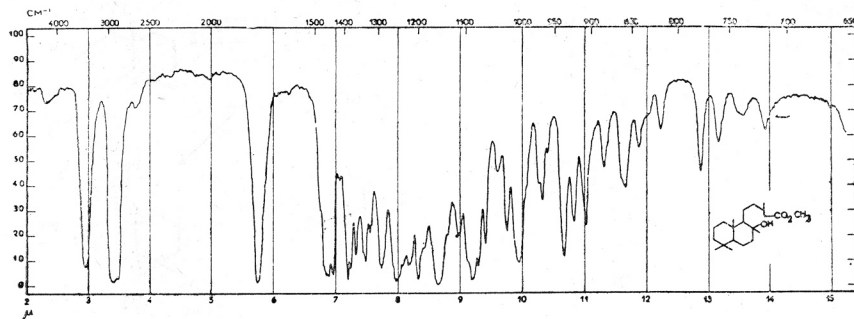


Fig. 1c.

Fig. 1. — Spectres d'absorption infrarouge mesurés dans KBr avec un Perkin-Elmer double beam No 21

- a — labdanolate de méthyle (VI) naturel.
- b — labdanolate de méthyle (VI) à partir du sclaréol.
- c — ester isomère^e (VII).

diazométhane. Deux chromatographies sur trisilicate de magnésium-Célite (2:1, activité II) ont permis de séparer trois esters méthyliques:

— un ester-oxyde $C_{21}H_{36}O_3$, F. 109—111°, $[\alpha]_D = +18^{\circ}$. Le spectre ultraviolet de cet ester n'a pas d'absorption notable au dessus de 220 m μ , son spectre infrarouge présente une forte bande CO à 1732 cm^{-1} et une bande oxyde à 1117 cm^{-1} ; il n'y a pas de bande OH dans la région 3300 cm^{-1} . D'après ces données on peut attribuer à cet ester la formule (III).

— deux esters hydroxylés $C_{21}H_{36}O_3$, α, β insaturés.

L'un, (IVa), fond à 132—134°, $[\alpha]_D = +42^{\circ}$. Son spectre ultraviolet présente un maximum d'absorption à 222 m μ , $\log \epsilon = 4,09$; son spectre infrarouge présente des bandes OH à 3550 cm^{-1} , CO à 1708 cm^{-1} et $-C=C-$ à 1650 cm^{-1} .

Le deuxième ester (IVb) fond à 99—101°, $[\alpha]_D = +1^{\circ}$. Son spectre ultraviolet présente également un maximum à 222 m μ , $\log \epsilon = 4,15$; le spectre infrarouge présente des bandes OH à 3560 cm^{-1} , CO à 1706 cm^{-1} et $-C=C-$ à 1650 cm^{-1} .

L'hydrogénation catalytique de chacun des deux esters (IV a et b) en solution alcoolique en présence de PtO_2 , conduit à un mélange des deux mêmes esters diastéréoisomères saturés $C_{21}H_{38}O_3$ (VI et VII), F 72—74° et F 74—75°. Les deux esters insaturés (IV a et b) sont donc des stéréoisomères (cisoïde et transoïde).

Par chromatographie du produit d'hydrogénation sur trisilicate de Mg-Célite (2:1, activité II) on sépare les deux esters (VI) et (VII).

L'ester (VI) $C_{21}H_{38}O_3$, F. 72—74°, $[\alpha]_D = -7^{\circ}$, est identique à l'ester méthylique de l'acide labdanolique; le mélange de l'ester synthétique et de l'ester naturel que nous devons à l'obligeance du Dr. Halsall ne donne pas d'abaissement de point de fusion; les spectres IR de ces deux produits sont identiques (fig. 1a, b).

L'ester (VII), F. 74—75°, $[\alpha]_D = +2^{\circ}$, donne, en mélange avec l'ester (VI) ou avec l'ester labdanolique naturel un abaissement de point de fusion de 10° environ; son spectre IR est nettement différent de celui de son isomère stérique (VI). (fig. 1c).

Ställberg-Stenhagen³ a montré que les β -méthyl acides (p.ex. l'acide méthyl-3-tétracosanoïque) sont $D(+)$ ou $L(-)$; étant donné que l'ester labdanolique VI est lévogyre et son isomère VII dextrogyre, le méthyle du premier doit avoir la configuration $L(VI)$ **.

PARTIE EXPERIMENTALE

Oxydation du sclaréol

10 g de sclaréol (I) sont oxydés par le bichromate de sodium et l'acide sulfurique d'après le mode opératoire décrit par Stoll et Commarmont². On obtient 7,850 g de produit neutre qui, dissous dans 2 cm³ d'alcool et 4 cm³ d'éther, sont agités pendant 1 heure avec 55 cm³ d'une solution de bisulfite de sodium à 36°B. La solution

* Toutes les rotations ont été mesurées dans le chloroforme.

** J. D. Cocker et T. G. Halsall¹ indiquent pour l'acide labdanolique $[\alpha]_D = -7^{\circ}$; nous trouvons pour l'acide diastéréoisomère obtenu par saponification de l'ester (VII) $[\alpha]_D = +5^{\circ}$. Le sens de la rotation des esters méthyliques et des acides libres est donc le même.

bisulfite, épuisée à l'éther pour éliminer les substances non aldéhydiques, est additionnée de 60 cm³ de soude à 36%. On épuise cette solution à l'éther et on lave à l'eau. On obtient 3,910 g de partie aldéhydique (39% de la théorie).

Oxydation de la partie aldéhydique

3,9 g de partie aldéhydique (II) sont dissous dans 20 cm³ d'alcool. On ajoute une solution de 6,4 g de nitrate d'argent dans 4 cm³ d'eau. On ajoute ensuite 30 cm³ de KOH 0,81 N en maintenant la température entre 10 et 15°. Après 1 heure d'agitation on ajoute 30 cm³ de KOH 0,81 N et 5 cm³ d'alcool. Après 3 heures d'agitation on ajoute encore 20 cm³ de KOH 0,81 N et on agite 3 heures et 30 min. La partie acide est isolée à la manière habituelle. On estérifie par le diazométhane en solution étherée; le rendement en ester est de 3,520 g (82% de la théorie).

Cet ester est chromatographié sur 93 g de trisilicate de magnésium + Célite (2:1; activité II).

1. 300 cm ³ éther de pétrole		rien
2. 300 cm ³ éther de pétrole : benzène	9:1	0,090 g
3. 300 cm ³ éther de pétrole : benzène	1:1	0,899 g
4. 300 cm ³ benzène		0,628 g
5. 300 cm ³ benzène : éther	19:1	0,886 g
6. 300 cm ³ benzène : éther	9:1	0,547 g
7. 300 cm ³ benzène : éther	3:1	0,227 g
8. 300 cm ³ benzène : éther	1:1	0,227 g

La fraction 3 (III) est recristallisée cinq fois dans le méthanol; elle fond alors à 109—111° [α]_D = + 18° ± 1° (c = 1,4; CHCl₃)

C₂₁H₃₆O₃ calculé % C = 74,95 H = 10,78
trouvé C = 74,84 H = 10,80

La fraction (5) contient l'ester hydroxylé $\alpha\beta$ insaturé (IVa); recristallisé trois fois dans l'éther de pétrole il fond à 132—134° (0,260 g) [α]_D = 42° ± 1° (c = 1,13; CHCl₃)

C₂₁H₃₆O₃ calculé % C = 74,95 H = 10,78
trouvé C = 74,84 H = 10,78

La fraction 6 et les deux premières eaux-mères de la fraction 5 (0,881 g) sont rechromatographiées sur 26 g de trisilicate de magnésium + Célite (2:1; activité II).

1. 80 cm ³ éther de pétrole		rien
2. 80 cm ³ éther de pétrole + benzène	9:1	rien
3. 80 cm ³ éther de pétrole + benzène	1:1	traces
4. 100 cm ³ benzène		0,251 g
5. 80 cm ³ benzène		0,166 g
6. 80 cm ³ benzène		0,104 g
7. 80 cm ³ benzène		0,071 g
8. 80 cm ³ benzène		0,053 g
9. 80 cm ³ benzène + éther	99:1	0,040 g
10. 80 cm ³ benzène + éther	99:1	0,030 g
11. 80 cm ³ benzène + éther	19:1	0,032 g
12. 80 cm ³ benzène + éther	9:1	0,060 g

Les fractions 5 à 10 contiennent l'ester hydroxylé $\alpha\beta$ insaturé (IVb). Recristallisé quatre fois dans l'éther de pétrole à 0° il fond à 99—101° (0,170 g) [α]_D = + 1° ± 1° (c = 1,17; CHCl₃)

C₂₁H₃₆O₃ calculé % C = 74,95 H = 10,78
trouvé C = 74,95 H = 10,76

Hydrogénation de l'ester F 99—101°

223 mg d'ester F 99—101°, dissous dans 4 cm³ d'alcool, sont hydrogénés en présence de 26 mg d'oxyde de platine à pression ordinaire. On filtre et on chasse

l'alcool. Une chromatographie sur 26 g de trisilicate de magnésium + Célite (2:1; activité II) permet de séparer les deux esters isomères.

1. 30 cm ³ éther de pétrole		rien
2. 30 cm ³ éther de pétrole : benzène	9:1	rien
3. 30 cm ³ éther de pétrole : benzène	3:1	rien
4. 30 cm ³ éther de pétrole : benzène	1:1	rien
5. 20 cm ³ benzène		rien
6. 20 cm ³ benzène		0,039 g
7. 20 cm ³ benzène		0,029 g
8. 30 cm ³ benzène		0,031 g
9. 30 cm ³ benzène		0,023 g
10. 30 cm ³ benzène		0,016 g
11. 30 cm ³ benzène		0,013 g
12. 30 cm ³ benzène		0,012 g
13. 30 cm ³ benzène		0,009 g
14. 30 cm ³ benzène		0,007 g
15. 30 cm ³ benzène		0,009 g
16. 30 cm ³ benzène		0,006 g
17. 30 cm ³ benzène : éther	9:1	0,015 g
18. 30 cm ³ benzène : éther	9:1	0,002 g

La fraction 6 recristallisée trois fois dans l'éther de pétrole à -15° donne l'ester (VII) F 74—75° $[\alpha]_D + 2^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 5,67$; CHCl_3)

$\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}_3$ calculé % C = 74,51 H = 11,32
trouvé C = 74,60 H = 11,40

Les fractions 12 à 17 recristallisées trois fois dans l'éther de pétrole à -15° donnent l'ester (VI) (labdanolate de méthyle); F 72—74° $[\alpha]_D = -7^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 4,86$; CHCl_3).

$\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}_3$ calculé % C = 74,51 H = 11,32
trouvé C = 74,50 H = 11,27

L'hydrogénation de l'ester insaturé F 132—134° donne des résultats tout à fait analogues.

Remerciements: Nous remercions Mme C. Collin-Asselineau et M. P. Dietrich pour de nombreux conseils, et les Ets. Firmenich et Cie, Genève, pour une bourse d'études accordée à l'un de nous (S. B.).

BIBLIOGRAPHIE

1. J. D. Cocker, T. G. Halsall, *J. Chem. Soc.* **1956**, 4259, 4262.
2. M. Stoll, A. Commarmont, *Helv. Chim. Acta* **32** (1949) 1354, 1356.
3. S. Stållberg-Stenhagen, *Arkiv Kemi* **26 A** (1948) No 1.

IZVOD

Parcijalna sinteza labdanolne kiseline iz sklareola

Sonia Bory i Edgar Lederer

Autori su opisali parcijalnu sintezu metilnog estera labdanolne kiseline (VI) polazeći od sklareola. Ovom sintezom potvrđena je formula V što su je predložili Cocker i Halsall, a ujedno je time omogućeno odrediti apsolutnu L konfiguraciju metilnoj grupi vezanoj na C₁₃ ugljikovu atomu.

INSTITUT DE BIOLOGIE PHYSICO-CHEMIQUE
13 RUE PIERRE CURIE, PARIS

Primljeno 3. lipnja 1957.