

Hémisynthèse de dérivés ambrés par dégradation oxydante de la chaîne latérale du sclaréol utilisant dans les étapes clés des complexes du palladium, ou du tétr oxyde de ruthénium mis en œuvre in situ

Jean-Pierre Zahra*, Frédéric Chauvet, Ivan Coste-Manière,
Paul Martres, Patricia Perfetti, Bernard Waegell

Laboratoire de stéréochimie associé au CNRS, faculté des sciences de Saint-Jérôme,
case 532, université d'Aix-Marseille-III, 13397 Marseille cedex 20, France

(Reçu le 10 novembre 1997; accepté le 7 janvier 1998)

Summary — Oxidative degradation of the sclareol side chain : hemisyntheses of ambergris derivatives using in the key steps palladium complexes or ruthenium tetroxide generated in situ. We report the hemisyntheses of various ambergris-type derivatives : ambraoxide **4**, Ambrox® **8**, 13-methylambraoxide **13**, ambraketol **14**, norambraketol **15**, nor-norambraketol **16** and dioxepane **53**. Sclareol **12** is used as starting material because it is currently available from *Salvia sclarea*. The key steps involve an oxidative degradation of the sclareol **12** side chain, using either palladium complexes or ruthenium tetroxide generated in situ.

sclareol / Ambrox / ambraoxide / 13-methylambraoxide / ambraketol / norambraketol / nor-norambraketol / farnesylc aldehyde / palladium complex / ruthenium tetroxide generated in situ / oxidative degradation

Résumé — En utilisant le sclaréol **12 comme produit de départ, nous décrivons l'hémisynthèse de différents dérivés ambrés : l'ambraoxyde **4**, l'Ambrox® **8**, le 13-méthylambraoxyde **13**, l'ambracétal **14**, le norambracétal **15**, le nor-norambracétal **16** et le dioxépane **53**. Des complexes du palladium ou le tétr oxyde de ruthénium mis en œuvre in situ sont utilisés dans les étapes clés de dégradation oxydante de la chaîne latérale du sclaréol **12**, conduisant à ces dérivés.**

sclareol / Ambrox / ambraoxyde / 13-méthylambraoxyde / ambracetol / norambracetol / nor-norambracetol / aldéhyde farnésylique / complexe du palladium / tétr oxyde de ruthénium mis en œuvre in situ

Introduction

L'industrie des arômes et des fragrances est constamment à la recherche de nouvelles techniques sélectives et douces de synthèse de principes actifs. L'exploitation des bioconversions à l'aide de micro-organismes ou d'enzymes isolés constitue une méthode de choix [1]. Par ailleurs, la réussite spectaculaire de la synthèse énantiométrique du menthol [2] a mis en évidence l'intérêt des procédés utilisant, en chimie fine, des réactions catalysées par les complexes des métaux de transition.

L'ambre gris est depuis longtemps recherché par la parfumerie de luxe, car en dehors de son odeur propre, c'est un fixateur remarquable [3]. L'ambre gris d'abord collecté sur certains rivages a rapidement donné lieu à une chasse exagérée de la baleine bleue (*Physeter macrocephalus L.*). Cette chasse étant maintenant interdite, il s'est avéré nécessaire de trouver d'autres voies d'accès aux produits odorants constituant la fragrance de l'ambre gris. Avant d'aborder ce sujet, il est utile et

intéressant de rappeler que l'ambre gris doit ses qualités à la formation de dérivés de dégradation oxydante de son constituant principal l'ambréine **1** (fig 1), triterpène par ailleurs inodore, qui a été étudié dès 1820 par Pelletier et Caventou [4].

La formule brute de l'ambréine **1** et ses caractéristiques physiques étaient déterminées un siècle plus tard par Ribat [5] et Suzuki [6]. En 1946, Ruzicka et Lardon [7] montraient qu'il s'agissait d'un triterpène tricyclique en élucidant sa formule développée et sa stéréochimie. En fait, Ruzicka [8], Lederer [9] et Stoll [10] ont trouvé que l'infusion alcoolique de l'ambre gris était constituée de nombreux produits parmi lesquels l'ambraoxyde **4**.

Il était connu depuis longtemps que les qualités de fragrance de l'ambre gris étaient améliorées par une longue « maturation » à l'air. Selon certaines hypothèses, les composés réellement odorants résulteraient de la dégradation oxydante de l'ambréine **1** éventuellement catalysée par des dérivés cuivreux de l'hémocyanine [11, 12]. Ohloff [13] a pu obtenir le même type de produits de dégradation en réalisant la photo-oxygénéation

* Correspondance et tirés à part

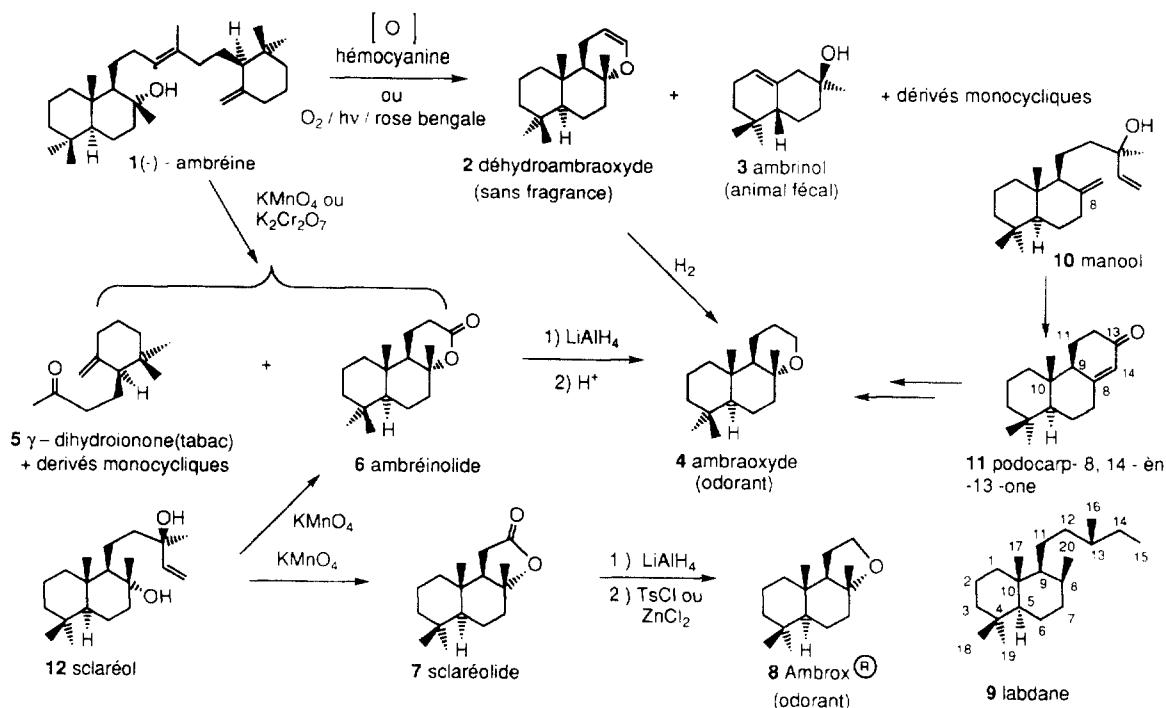


Fig 1. Dérivés odorants de la (-)-ambréine **1**, du manool **10** extrait du pin *Dacrydium colensoi* et du scalarol **12** extrait de *Salvia sclarea L.*

« in vitro » de l'ambréine (fig 1). Il s'agit de dérivés mono-, bi- et tricycliques. Si le dérivé bicyclique tel que l'ambrinol **3** possède une odeur « animale fécale », le déhydroambraoxyde **2** n'a pas d'odeur ; en revanche, son produit d'hydrogénéation [14], l'ambraoxyde **4**, est quant à lui odorant. L'oxydation chromique ou permanganique [9a,b, 15] de l'ambréine conduit, suivant les conditions expérimentales mises en œuvre, à des produits similaires, soit dérivés de la partie monocylique comme la γ -dihydroionone **5**, soit dérivés de la partie bicyclique comme l'ambrénolide **6** [16] ou le scalarolide **7** [17].

La réduction de l'ambrénolide **6** [10, 18] donne l'ambraoxyde **4** qui est odorant tandis que la réduction du scalarolide **7** conduit à l'Ambrox® **8** [18, 19] également odorant. Il s'agit d'ailleurs d'une marque déposée de Firmenich. Ces dérivés possèdent un squelette *trans*-décalinique analogue à celui du labdane **9** qui est un diterpène. D'ailleurs le dérivé labdanique qu'est le manool **10**, que l'on peut tirer du pin *Dacrydium colensoi* de Nouvelle-Zélande [20], peut être transformé en ambraoxyde **4** par l'intermédiaire de la podocarp-8,14-én-13-one **11** [21a,b]. De même, la dégradation oxydante du scalarol **12** extrait de la sauge scalarée donne naissance soit à l'ambrénolide **6**, soit au scalarolide **7** [9b, 15-17] respectivement précurseurs de l'ambraoxyde **4** et de l'Ambrox® **8** comme on vient de le voir.

Comme il existe en Haute-Provence [22] d'importantes cultures de sauge scalarée dont on peut extraire le scalarol [23], nous nous sommes proposés d'utiliser de façon catalytique des complexes du palladium [24a] et du ruthénium [24b] pour contrôler cette dégradation oxydante. L'hémisynthèse à partir du scalarol naturel, de molécules cibles comme l'ambraoxyde **4**, l'Ambrox® **8**, le 13-méthylambraoxyde **13** et les différents cétales **14**, **15** et **16** (schéma 1) doit permettre le contrôle de la configuration relative et absolue de ces produits,

ce qui est important en ce qui concerne les propriétés odoriférantes d'une part [25], et les relations structure moléculaire-odeur d'autre part [26].

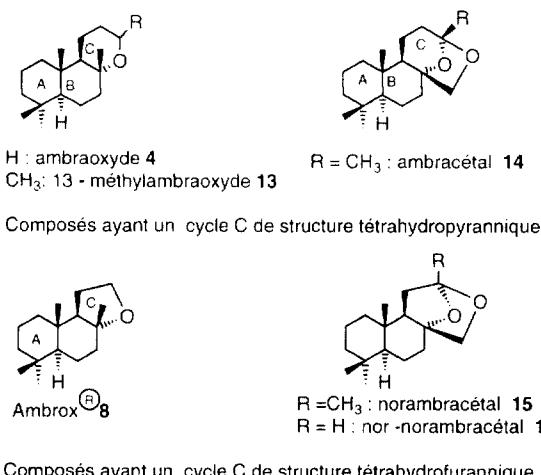


Schéma 1

Nous n'avons cependant pas fait une étude systématique des relations entre ces paramètres et la configuration absolue des molécules cibles ainsi obtenues, notre objectif étant d'abord de les obtenir par les séquences réactionnelles les plus courtes et les plus efficaces possibles. Pendant que se déroulait notre travail, diverses synthèses et hémisynthèses ont été réalisées, utilisant différentes substances naturelles comme produits de départ. Ces synthèses sont rapportées figure 2 [27-34].

En réalité cette dégradation, qui est à première vue aisée, se heurte à plusieurs difficultés, car il faut en particulier conserver la configuration absolue du carbone

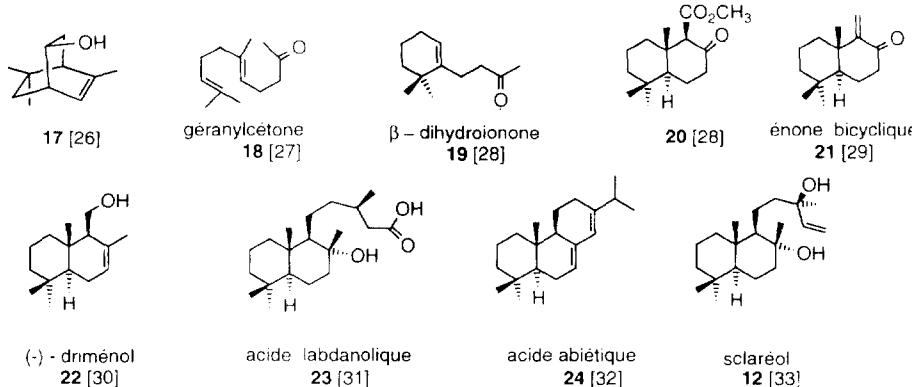


Fig 2. Structure de différents précurseurs utilisés pour la synthèse ou l'hémisynthèse d'Ambrox® **8** et de fragrances apparentées. Les chiffres entre crochets correspondent aux références.

en position 8, pour que la liaison carbone-oxygène du cycle tétrahydropyranique de **4**, ou tétrahydrofuraneque de **8** reste bien en α . Or, cet alcool tertiaire se déshydrate facilement, même dans des conditions faiblement acides, et cette déshydratation entrera fatallement en compétition avec la déshydratation de l'alcool en 13 tertiaire et allylique de surcroît. Enfin, ce dernier alcool peut se cycliser avec le précédent pour donner les oxydes de manoyle **25** et **26**. Ce sont les difficultés qu'ont rencontrées Décorzant et al [35], dans un schéma de synthèse, par ailleurs élégant, mettant en œuvre la décomposition d'un radical alcoxy dérivé – en principe sélectivement – de l'alcool en 13 par l'intermédiaire de l'hydroperoxyde formé par action de l'eau oxygénée sur le sclaréol.

En réalité, nous avons nous-mêmes vérifié qu'en milieu acide le sclaréol **12** donnait un mélange d'oxyde de manoyle **25** et d'oxyde de 13-épi-manoyle **26**. Parmi les différents acides essayés (H_2SO_4 , $TsOH$, BF_3 -éthérate, H_3PO_4 dans différents solvants éther, benzène et toluène), l'utilisation de la matrice de Doehlert [36] permet de balayer le plan expérimental et d'obtenir 85 % du mélange de **25** et **26** (schéma 2), (100 mL de benzène/1,5 mL d'acide orthophosphorique, 2 h sous reflux).

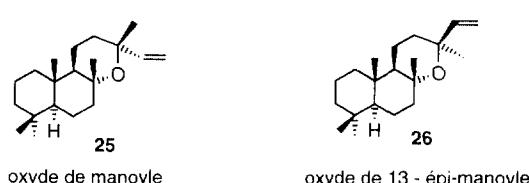


Schéma 2

Soumis aux conditions de la réaction de Mitsunobu [37], le sclaréol donne le mélange de **25** et de **26** avec un rendement plus faible. On notera que dans **25** et **26** la configuration du carbone en position 8 n'est pas modifiée par rapport à celle du sclaréol. Cela implique une différence de réactivité entre les deux fonctions alcool du sclaréol, sur laquelle il doit être possible de jouer si l'on met en œuvre des processus réactionnels dans des conditions douces comme celles de la catalyse homogène.

Le sclaréol **12** est également un précurseur possible pour les différents ambracétals **14**, **15** et **16** car il peut être transformé en manool **10** [38]. Par ailleurs, le manool **10** peut être oxydé en ambracétal **14** [39] plus facilement que le sclaréol **12**, à cause de la double liaison exocyclique déjà présente en **8**.

Synthèses de l'Ambrox

La première stratégie que nous avons mis en œuvre a consisté à contrôler la dégradation oxydante de la chaîne latérale du sclaréol **12** (schéma 3).

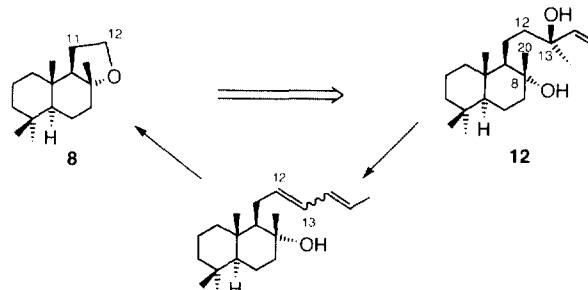


Schéma 3

Si l'on examine les formules respectives de ces deux produits, il est clair qu'il faut arriver à déshydrater chimio- et régiosélectivement l'alcool en 13 (sans toucher à l'alcool en 8) de façon à pouvoir ensuite couper oxydativement la double liaison 12,13. Il n'était donc pas a priori important de contrôler la configuration relative de cette dernière. Tsuji et al [40] avaient montré qu'il était possible de transformer l'acétate de géranyle, l'acétate de néryle et l'acétate de linalyle en un mélange de *trans*- et de *cis*-ocimène contenant de 60 à 74 % de myrcène en présence de diacétate de palladium et de triphénylphosphine. Il fallait donc acétyler le sclaréol.

Au cours de ce travail nous avons constaté par analyse par RMN [41] que le sclaréol utilisé est en fait un mélange (94:6) de **12** et de son épimère, le 13-épi-sclaréol **27**. N'ayant pu isoler de façon économique le sclaréol **12** pur, que ce soit par recristallisations successives ou par chromatographie en phase gazeuse, nous avons réalisé tous nos travaux sur le mélange 94:6 de sclaréol **12** et d'épi-sclaréol **27**.

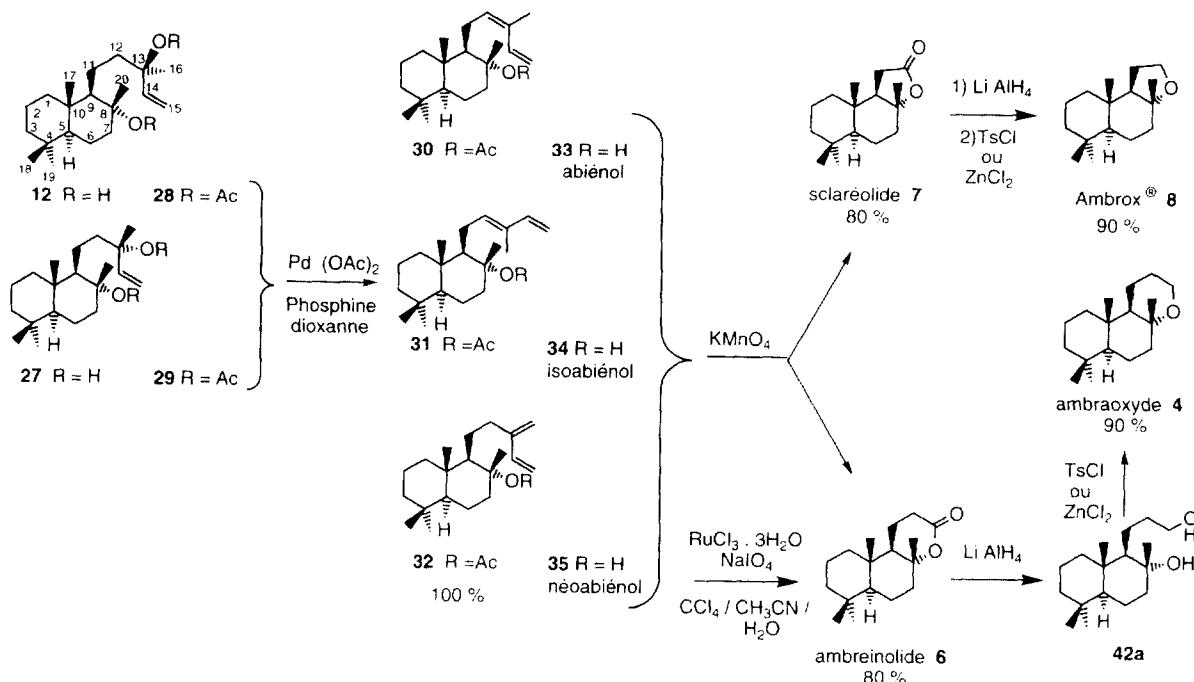


Fig 3. Dégradation oxydante du mélange de sclaréol **12** et d'épi-sclaréol **27** en Ambrox® **8** et en ambraoxyde **4** par l'intermédiaire des abiénols **33**, **34** et **35**. Ces derniers composés ne sont pas séparables. C'est ce mélange qui est oxydé par KMnO₄, mais il est peu probable que **35** donne **7** par coupure oxydante; de même, il est peu probable que **33** et **34** donnent **6** par coupure oxydante.

Cela ne posait pas de problème puisque la configuration en 13 est destinée à être détruite lors de la réaction d'élimination. Nous avons donc transformé le sclaréol commercial (extrait de *Salvia sclarea*) en diacétates **28** et **29** par traitement avec le chlorure d'acétyle en présence de *N,N*-diméthylaniline [38b,c]. L'utilisation de la DMAP (4-(diméthylamino)pyridine) n'améliore pas sensiblement les rendements [42, 43].

Les deux acétates tertiaires **28** et **29** (fig 3) obtenus avec des rendements supérieurs à 96 % ont alors été traités par le diacétate de palladium dans le dioxane sous argon en présence de diverses phosphines (tableau I) pour donner le mélange des trois acétates d'abiényle **30**, **31** et **32** qui malheureusement n'ont pu être séparés efficacement, ni par chromatographie liquide haute performance, ni en chromatographie sur colonne de silice imprégnée de nitrate d'argent. Les proportions des trois acétates ont été déterminées par RMN. Nous avons essayé de faire varier les proportions de ces trois acétates en modifiant la nature de la phosphine ajoutée (tableau I). En utilisant la tri *n*-butylphosphine, on arrive à un maximum de 80 % d'acétate de néoabiényle **32**. La température et la concentration du catalyseur ne jouent pas un rôle déterminant, si ce n'est qu'il faut travailler de préférence au-dessus de 80 °C. Dans les premières expériences que nous avons faites, soit sur un mélange enrichi contenant un minimum de 90 % d'acétate de sclaréole, soit sur un mélange relativement pauvre en ce dernier, nous avons obtenu après 2 h de réaction, un mélange contenant 80 % de **32** et 10 % de **30** et **31** en utilisant la tri-*n*-butylphosphine. Par la suite, nous avons pu obtenir exclusivement l'acétate de néoabiényle **32** avec la triphénylphosphine, mais en arrêtant la réaction au bout d'1 h. Il est clair que les acétates **30** et **31** (qui

seuls sont intéressants pour la synthèse de l'Ambrox® **8**) résultent d'une isomérisation de **32** dans les conditions de réaction, comme nous l'avons vérifié expérimentalement. D'excellents taux de conversion sont observés au bout de 5 h de réaction avec des concentrations en catalyseur de seulement 0,01–0,02 mole par mole de sclaréol).

Tableau I. Répartition des acétates d'abiényle **30**, d'isoabiényle **31** et de néoabiényle **32** obtenus lors du traitement des acétates de sclaréole **28** et d'épi-sclaréole **29** par Pd(OAc)₂ en présence de diverses phosphines.

Acétate	<i>PR</i> ₃	Répartition des acétates		
		30	31	32
28 et 29	PPh ₃	25	20	55
28 et 29	P(<i>n</i> -Bu) ₃	10	10	80
28 et 29	diphos	30	15	55

Un mécanisme plausible est décrit sur la figure 4. Le palladium II est réduit *in situ* par la phosphine [44] et s'additionne oxydativement sur la liaison carbone-acétate pour donner un complexe π allylique. Plusieurs processus de β -élimination peuvent alors se produire avec les hydrogènes H_a, H_b, H_c. Il est clair que les trois hydrogènes H_c du groupement méthyle facilitent la formation de **32** par leur nombre et par le fait qu'ils peuvent prendre facilement une conformation *syn* par rapport à la liaison C-Pd favorable à une β -élimination. Ces considérations sont en accord avec le fait que **32** est le produit cinétique de cette réaction. Il est intéressant de constater que dans ces conditions expérimentales, on n'observe pas d'isomérisation en acétate d'isosclaréole **36** (vide infra).

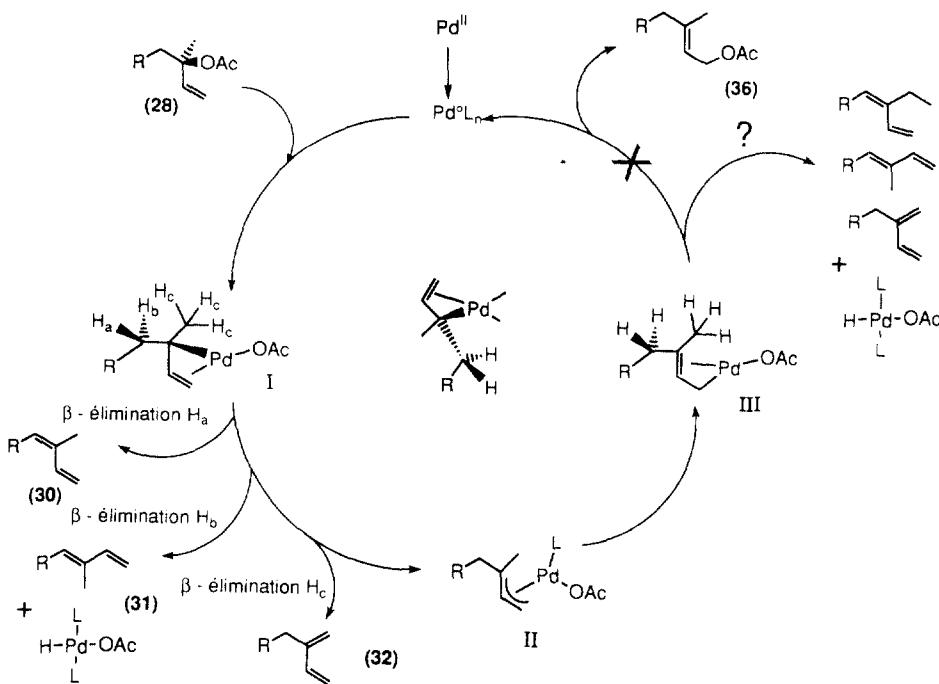


Fig 4. Mécanisme de l'élimination effectuée sur l'acétate de scalaréyle **28**, catalysée par le palladium ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) conduisant aux trois abiénols **30**, **31** et **32**. On notera qu'en présence de ce catalyseur, on n'observe pas d'isomérisation en acétate d'isoscalaréyle **36**. Cette isomérisation nécessite l'utilisation de $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (voir texte).

La réduction du mélange des trois monoacétates **30**, **31** et **32** par LiAlH_4 dans l'éther (fig 3) donne, après chromatographie sur colonne de silice, le mélange des trois alcools : l'abiénol **33**, l'isobiénol **34** et le néoabiénol **35** avec un rendement total en produit isolé de 96 % sans modification des proportions de chaque alcool, par rapport aux acétates correspondants.

La séparation chromatographique n'a pu être réalisée à l'exception de la chromatographie en phase gazeuse qui a permis de confirmer les proportions déterminées par RMN. Les abiénols n'étant pas séparables, nous avons tenté une réaction d'isomérisation en présence de trichlorure de rhodium [45], mais cette réaction n'a malheureusement pas donné de résultat (on observe soit une absence de réactivité, soit la polymérisation). Afin de vérifier que les abiénols étaient très vraisemblablement les intermédiaires des dégradations oxydantes de la chaîne latérale du scalaréol, nous avons procédé à une oxydation permanganique du mélange des trois abiénols. Cette réaction conduit au mélange d'ambrénolide **6** et de scalarolide **7** qui peuvent maintenant être séparés par chromatographie, respectivement réduits par LiAlH_4 , et cyclisés en ambraoxyde **4** et en Ambrox® **8**. Nous reviendrons plus loin sur ces réductions qui sont moins aisées qu'il n'y paraît ; en effet, la réduction des deux lactones ne conduit pas directement à la structure tétrahydrofuranoïque ou tétrahydropyranoïque, mais passe par les diols intermédiaires qu'il faut recycler.

Nous avons vu précédemment que l'acétate de palladium ne permettait pas d'isomériser la double liaison du diacétate de scalaréyle en diacétate d'isoscalaréyle **36** (fig 5). Il est par ailleurs délicat de répondre à la question posée par un rapporteur au sujet de l'absence d'isomérisation en présence de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, si ce n'est en faisant référence aux différences de nature de catalyseur et de conditions expérimentales. Il est néanmoins

possible que la β -élimination conduisant à **30**, **31** et **32**, qui se fait sur le complexe π - σ I (fig 4), soit favorisée par la présence de phosphines. Les produits d'élimination **30**, **31** et **32** ne se formeraient alors pas du tout à partir de l'autre complexe π - σ III. En revanche, la formation de ce dernier complexe serait favorisée par $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$, qui réagit en l'absence de phosphines, ce qui conduirait préférentiellement au dérivé **36** après élimination réductrice. De telles réactions d'isomérisation ont été néanmoins réalisées par Overman [46] en traitant l'acétate de déhydrolinalyle par $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ dans le THF pour donner le mélange d'acétate de déhydrogéranyl et de néryle. La stéréochimie de cette réaction d'isomérisation fait intervenir un complexe π allylique intermédiaire dans lequel la double liaison permet de donner par ozonolyse la méthylcétone **38**. L'alcool en position 8 du cétol **38** serait alors susceptible de donner un hémicétal tel que **39** qui pourrait se déshydrater en scalaroloxide **40**. Effectivement, l'isomérisation du mélange d'acétates de scalaréyle **28** et d'épi-scalaréyle **29** en présence de $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$, dans le THF à 25 °C pendant 4 h, donne pratiquement quantitativement l'acétate d'isoscalaréyle **36** qui peut être réduit également quasi quantitativement par LiAlH_4 dans l'éther, en isoscalaréol **37**. L'ozonolyse de ce dernier dans le mélange $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ à -70 °C pendant 24 h suivi d'un traitement par le sulfure de diméthyle donne directement le scalaroloxide **40** avec un rendement de 75 % [14a, 17a,b, 18]. En fin d'ozonolyse, un spectre infrarouge sur une partie adéquate du mélange réactionnel permet d'identifier une bande carbonyle et une bande hydroxyle correspondant au cétol **38** qui n'a pas pu être isolé (nous avons retrouvé le même type de comportement par la suite (vide infra) lors des oxydations au tétr oxyde de ruthénium). L'hydrogénéation catalytique du scalaroloxide **40**, en présence de palladium sur

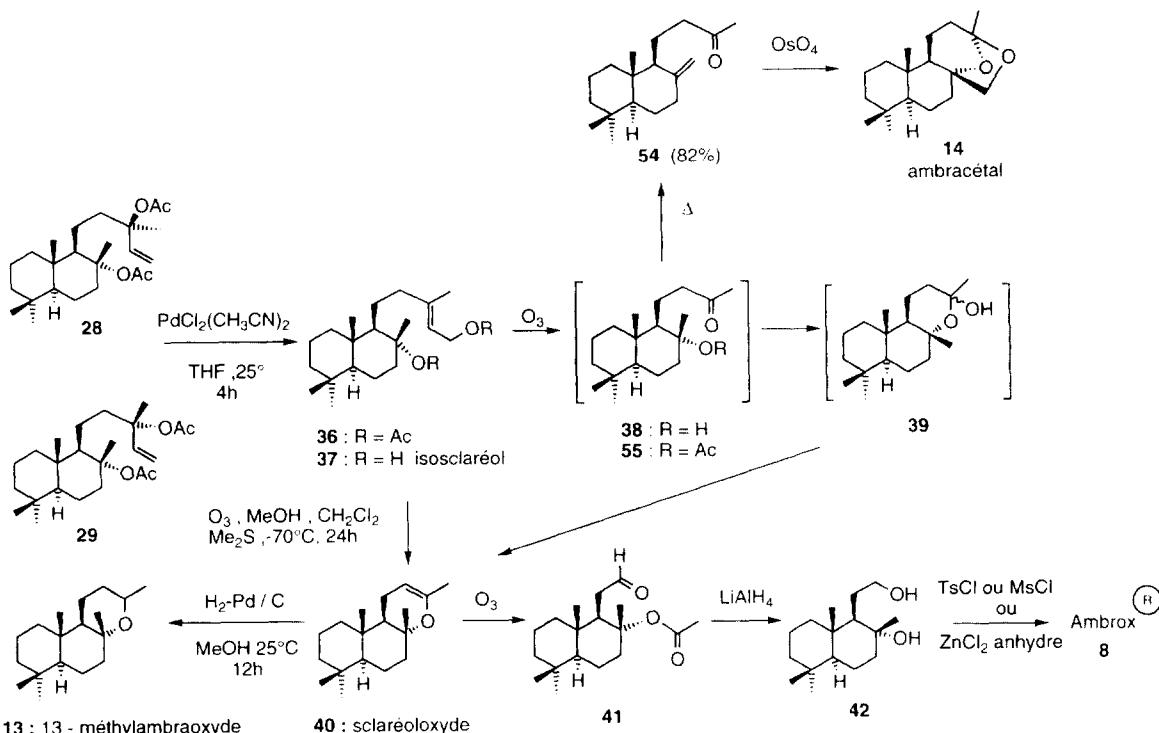


Fig 5. Synthèse de l'Ambrox® 8 et du 13-méthylambraoxyde 13 par l'intermédiaire de l'acétate d'isosclaréyle 36 obtenu par isomérisation du mélange des acétates de sclaréyle 28 et d'épi-sclaréyle 29 en présence de $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$. Ce schéma permet également d'accéder à l'ambracétal 14.

charbon dans le méthanol à 25 °C pendant 12 h, permet d'obtenir le 13-méthylambraoxyde 13 [47] avec un rendement de 98 % et sous forme d'un seul diastéréomère. On pourra remarquer que l'isomérisation en présence de $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ de l'acétate de manoyle 43 donne l'acétate d'isomanoyle 44 avec un rendement de 90 %. L'isomanool 45 obtenu quantitativement par réduction à LiAlH_4 peut être oxydé en acide anticopalique 46 [48]. L'ozonolyse de 44 permet également d'obtenir la dicétone 47 avec un rendement de 85 % (schéma 4). Cette dicétone avait précédemment été préparée par Hosking [49] par ozonolyse du manoool [50] suivie d'un traitement oxydatif alcalin ($\text{Ag}_2\text{O}, \text{KOH}$) avec un rendement de 30 à 40 %. Une nouvelle ozonolyse de 40 dans le même mélange de solvant dichlorométhane/méthanol, dans des conditions réductrices, donne l'aldéhyde acétate 41 avec un rendement de 90 %. Le diol 42 est obtenu par réduction de 41 par LiAlH_4 dans le THF à température ambiante. La cyclisation de ce diol en présence de chlorure de tosyle (ou de mésyle) ou de chlorure de zinc anhydre donne l'Ambrox® 8.

Cette dernière synthèse de l'Ambrox® 8 plus unique que la précédente, où l'intermédiaire clé est en fait constitué d'un mélange d'abiénols (l'abiénol 33 et l'isoabiénol 34), implique le sclaréoxyde 40 comme intermédiaire clé. On notera que la structure de ce dérivé correspond à une perte de deux carbones soit de l'isosclaréol 37, soit du sclaréol 12. Par ailleurs, nous avons vu que son précurseur, l'hydroxycétone 38 (qui se cyclise immédiatement, puis se déhydrate facilement pour donner 40) possède également deux carbones de moins que le sclaréol. Au vu de notre intérêt pour les oxydations de liaisons C-H et C-C par RuO_4 mis en œuvre in situ, [24b] nous avons donc envisagé d'adapter au sclaréol la stratégie de dégradation oxydante d'alcool allyliques (avec perte d'un ou plusieurs carbones) décrite par Silverstein [51].

En effet, lorsque le sclaréol 12 dissous dans un mélange $\text{CCl}_4/\text{CH}_3\text{CN}$ (1:1) est additionné à un mélange oxydant constitué de 0,026 equiv de $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ et de NaIO_4 (8 equiv) (fig 6) dans des conditions dites de Sharpless $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CCl}_4/\text{H}_2\text{O}$ (1:1:2) [57a], on obtient un mélange d'acétoxy acide 50 et de sclaréolide 7 avec des rendements respectifs de 72,5 et 16 %, supérieurs à ceux précédemment observés [52].

Il est possible de suggérer un mécanisme pour cette dégradation (fig 6). La première étape est constituée par la coupure oxydante de la double liaison terminale de la chaîne latérale du sclaréol [53, 54]. La fonction hydroxyle de l'acide carboxylique 48 formé, ainsi que l'hydroxyle en position 13 réagissent alors avec RuO_4 pour donner le ruthénate 49. Le cétoalcool 38 est alors formé facilement par ce que l'on peut appeler une décarboxylation oxydante. Nous avons déjà vu que

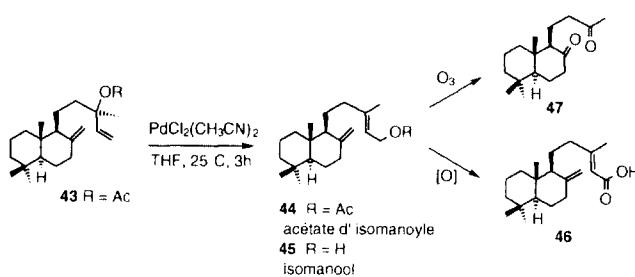
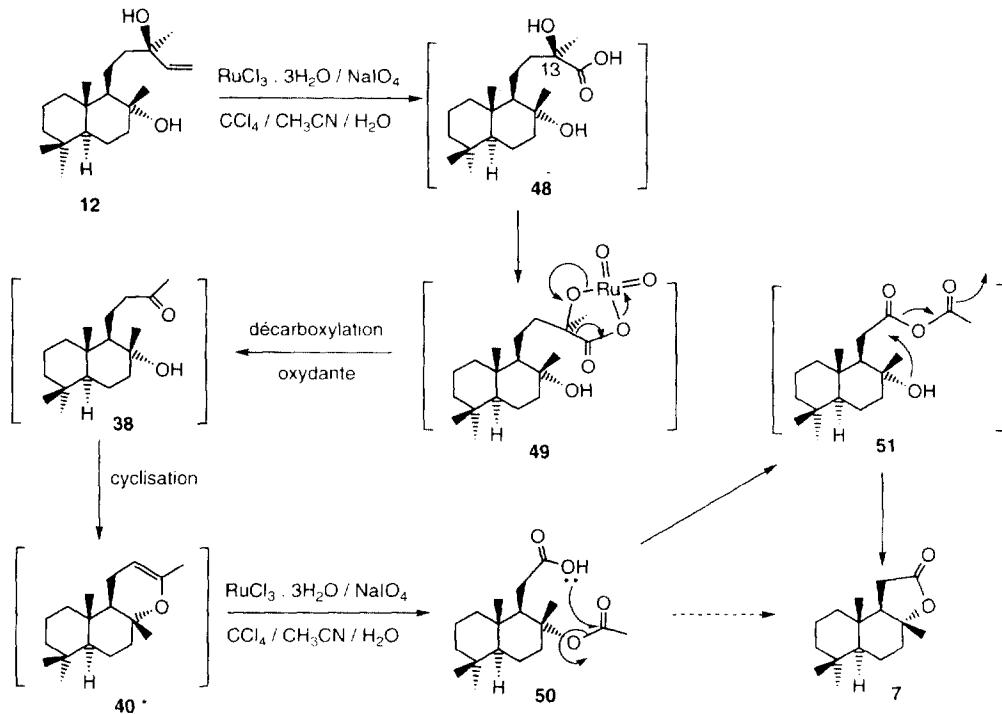


Schéma 4



* isolable lorsqu'on utilise $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ comme réoxydant en lieu et place de NaIO_4 (voir texte)

Fig 6. Mécanisme de dégradation de la chaîne latérale du scalarol **12** en scalarolide **7** par oxydation avec RuO_4 mis en œuvre in situ.

ce cétol se cyclise très facilement en scalaroloxyde **40**, d'autant plus que les conditions expérimentales dans lesquelles on opère correspondent à un milieu acide. Le rôle du pH est par ailleurs très important, car le tétr oxyde de ruthénium, responsable de la coupure des doubles liaisons formées par oxydation du $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ par NaIO_4 , n'est stable que pour des valeurs de pH inférieures à 7. L'utilisation de réoxydants tels que NaOCl ou $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ nécessite l'addition de soude pour éviter la décomposition en acide hypochloreux ClOH responsable de la formation de produits chlorés [55]. Par ailleurs, pour des conditions de pH comprises entre 7 et 12, l'espèce active est l'ion perruthénate RuO_4^- . Au-dessus de pH 12, RuO_4 est réduit en ruthénate RuO_4^{2-} qui ne peut couper les doubles liaisons [54a]. L'utilisation d'un catalyseur de transfert de phase est un facteur déterminant pour obtenir une bonne cinétique de la réaction d'oxydation [56]. Dans ces conditions et avec du bromure de tétrabutylammonium comme agent de transfert de phase, il est possible d'isoler, après neutralisation du milieu avec HCl , le scalaroloxyde **40**. Cette observation constitue un argument en faveur du mécanisme postulé pour cette oxydation. Il faut alors replacer cet oxyde dans les mêmes conditions oxydantes pour obtenir le mélange d'acétoxy-acide **50** et de scalarolide **7** qui sont obtenus par coupure oxydante de la double liaison de **40** par RuO_4 . En fait, l'acétoxy-acide **50** subit deux réactions de substitution nucléophile intramoléculaire pour donner successivement le dérivé **51**, puis le scalarolide **7**.

On aurait pu proposer une lactonisation directe de **50** en **7**, mais il a été montré que, dans ce type de milieu réactionnel, les fonctions acétates tertiaires n'étaient pas hydrolysées [57, 58]. Par ailleurs, lorsqu'on soumet

l'acétoxy-acide **50** isolé, aux mêmes conditions expérimentales qui ont permis sa préparation, en élévant la température à 35 °C, on obtient effectivement le scalarolide **7**, mais en faible quantité. Du point de vue de la stratégie de synthèse, il est intéressant de constater que la réduction par LiAlH_4 du mélange d'acétoxy-acide **50** et du scalarolide **7** donne quantitativement le diol **42**. Au bilan, la synthèse de l'Ambrox® **8**, mettant en œuvre la dégradation de la chaîne latérale du scalarol par le tétr oxyde de ruthénium – utilisé de façon catalytique – et effectué in situ, se fait avec un rendement global de 86 % alors qu'il n'est que de 50,5 % lorsqu'on utilise le permanganate de potassium, de façon stoechiométrique.

La cyclisation du diol **42** en Ambrox® **8** est une réaction plus délicate qu'il n'y paraît a priori (fig 7). En principe, pour éviter de modifier la configuration en **8**, il faut que l'oxygène de l'alcool tertiaire en position 8 donne une substitution nucléophile intramoléculaire sur le carbone 12 qui porte l'alcool primaire. Il faut donc éviter l'élimination de cet alcool tertiaire en **8**, ce qui est un processus facile, si l'on utilise un tosylate comme groupe partant. Nous avons donc pensé utiliser, comme groupe libérable, le groupement méthoxyméthyl éther complexé avec le lithium (fig 7). Ce groupe est généralement utilisé comme groupe protecteur des alcools primaires [59]. En fait, l'utilisation du diméthoxyméthane en présence de bromure de lithium et d'acide *para*-toluenesulfonique permet de préparer **52** qui n'est pas isolé mais qui, en milieu acide, donne un mélange de dioxépane **53** (attaque en a) [59] et d'Ambrox® **8** (attaque en b). Si l'on arrête la réaction au bout de 4 h, il est possible d'isoler **53** avec un rendement de 60 %. Si l'on prolonge cette réaction pendant 24 h, on peut arriver à un rendement de 50 % en Ambrox® **8**, aux côtés

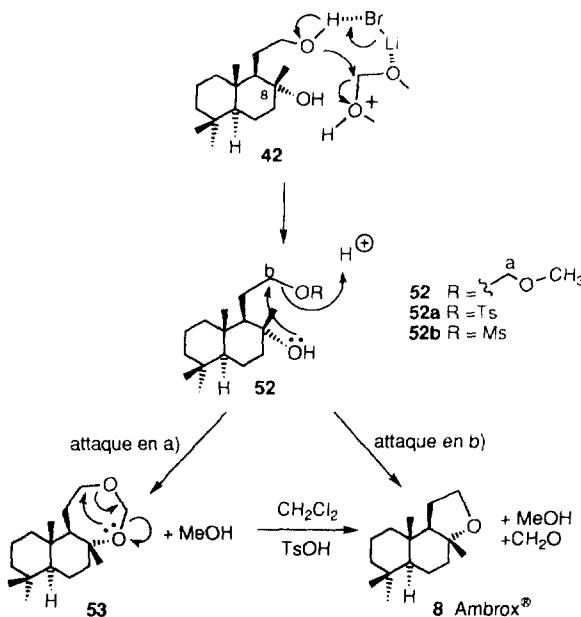


Fig. 7. Cyclisation du diol **42** en Ambrox® **8**. Formation intermédiaire du dioxépane **53**. Rendements en Ambrox® **8** obtenus à partir du diol **42** dans les conditions expérimentales mentionnées entre parenthèses : 92 % ($ZnCl_2$), 85 % (DMM, LiBr, TsOH) via **52**, 90 % (TsCl ou MsCl, NaH, CH_2Cl_2) via **52a** ou **52b** respectivement (voir texte et partie expérimentale).

de produits d'élimination de l'alcool en 8. Le dioxépane **53** peut d'ailleurs être transformé en Ambrox® **8** par traitement avec un peu d'acide *para*-toluènesulfonique dans CH_2Cl_2 . Cette procédure est néanmoins intéressante, car elle nous a permis d'obtenir le dioxépane **53** qui possède une odeur ambrée. Le remplacement du diméthoxyméthane par de l'amberlyst-15 dans l'acétone ne donne pas de meilleurs rendements en Ambrox®. L'utilisation d'un tosylate comme groupe partant implique l'usage du chlorure de tosyle dans la pyridine qui est la méthode la plus utilisée, mais l'élimination de la pyridine est la plus laborieuse. Nous avons préféré former ce tosylate (ou le mésylate) par traitement par l'hydrure de sodium en présence de chlorure de tosyle (ou de mésyle). Dans ces conditions, on observe simultanément la formation du tosylate (ou du mésylate) et la cyclisation concomitante en Ambrox® **8** avec des rendements de 90 %. Puis, nous avons réalisé cette cyclisation avec $ZnCl_2$ anhydre, plus simple à utiliser [89]. Nous avons également utilisé ces conditions pour cycliser en ambraoxyde **4** le diol **42a** (fig 3) obtenu par réduction avec $LiAlH_4$ de l'ambréinolide **6**.

L'ensemble de la séquence de dégradation oxydante de la chaîne latérale du sclaréol **12** par RuO_4 mis en œuvre *in situ*, réduction du mélange sclaréolide **7**/acétoxy acide **50** en diol **42**, et finalement cyclisation de ce dernier en Ambrox® **8** permet, dans les meilleurs cas, d'arriver en trois étapes à l'Ambrox® **8** avec un rendement global de 80 %. Cela constitue la synthèse la plus efficace et la plus rapide décrite à ce jour.

Synthèse de l'ambracétal

La difficulté majeure de la synthèse de l'ambracétal **14** réside dans la mise au point d'une approche efficace de

la méthylcétone contenant un méthylène exocyclique **54** (fig 5 et 8). En effet, la préparation d'un glycol, par osmylation par exemple, doit conduire à l'ambracétal **14** par hémicétalisation intramoléculaire, avec la stéréochimie correcte, dans la mesure où l'osmylation se fait en α . C'est d'ailleurs la raison pour laquelle la plupart des synthèses rapportées sont décrites à partir du manool **10** (fig 1) qui, tout en possédant la même chaîne latérale que le sclaréol, possède déjà ce méthylène exocyclique en 8. La cétone à méthylène exocyclique **54** peut d'ailleurs être obtenue par l'oxydation permanganique du manool [60] mais avec des rendements qui ne dépassent pas 20 %. Les difficultés de la dégradation de la chaîne latérale déjà évoquées pour le sclaréol, permettent d'expliquer ces faibles rendements et sont illustrées par la synthèse de l'ambracétal par Sundaraman et Herz [61] qui époxident la double liaison terminale de la chaîne latérale du manool par le peroxyde de *tert*-butyle en présence de $V(acac)_2$ comme première étape de cette dégradation. Mais, là aussi, les rendements en ambracétal sont peu élevés et, de plus, la synthèse n'est pas univoque. Les autres synthèses à partir du manool [39b, 62] ne sont pas non plus satisfaisantes. Le même type de difficulté a été rencontré avec l'acide épéruique **56** [63] extrait du bois de Walbala (*Eperua falcta Guyana*) qui possède une chaîne latérale différente de celle du manool, ainsi que des configurations absolues opposées de celle du sclaréol au niveau des carbones en positions 5, 9 et 10. Ce qui est néanmoins intéressant c'est la dégradation de la chaîne latérale par création d'une double liaison en 13,14 sur l'ester méthylique dérivé de **57**. Celle-ci est ensuite coupée via une réaction d'oxydation avec $KMnO_4$ pour donner **58** (schéma 5). Cela n'est pas sans rappeler la dégradation de la chaîne latérale du sclaréol par RuO_4 , mise en œuvre *in situ*, que nous avons rapportée précédemment dans la synthèse de l'Ambrox®.

L'alcool **38**, qui conduit au sclaréoloxyde **40** (fig 5), constitue un précurseur idéal de la cétone à méthylène exocyclique **54** à deux conditions. La première est de pouvoir éviter sa cyclisation en sclaréoloxyde **40** (fig 5), ce qui exclut des conditions acides. La seconde est de pouvoir contrôler la régiosélectivité de la réaction d'élimination afin d'obtenir exclusivement le méthylène exocyclique en 8, et pas de double liaison intracyclique en 8,9 ou en 7,8. C'est la raison pour laquelle, dans un premier temps, nous avons tenté de réaliser une *cis* élimination thermique sur l'acétate **55**. Celui-ci peut être aisément obtenu avec de bons rendements par ozonolyse de l'acétate **36** (fig 5). La pyrolyse de **55** donne effectivement **54**; malheureusement elle présente plusieurs inconvénients : elle est peu reproductible, n'est pas utilisable sur de grandes quantités et n'est pas régiosélective. Au vu des bons rendements et de la bonne régiosélectivité observée dans la transformation de l'ester méthylique de l'acide labdanolique **59** en **60** (schéma 6), nous avons appliqué ces conditions [64] à l'alcool **38**. Étant donné que ces dernières impliquent une *trans* élimination [65], l'examen de la conformation de l'ester phosphorique **61a** dérivé de **67**, et de celle de **61b** en conformation bateau moins favorable (schéma 7), permet de comprendre pourquoi la formation de la cétone **54** avait des chances d'être préférentielle (présence d'hydrogènes antipériplanaires sur le méthyle en position 8).

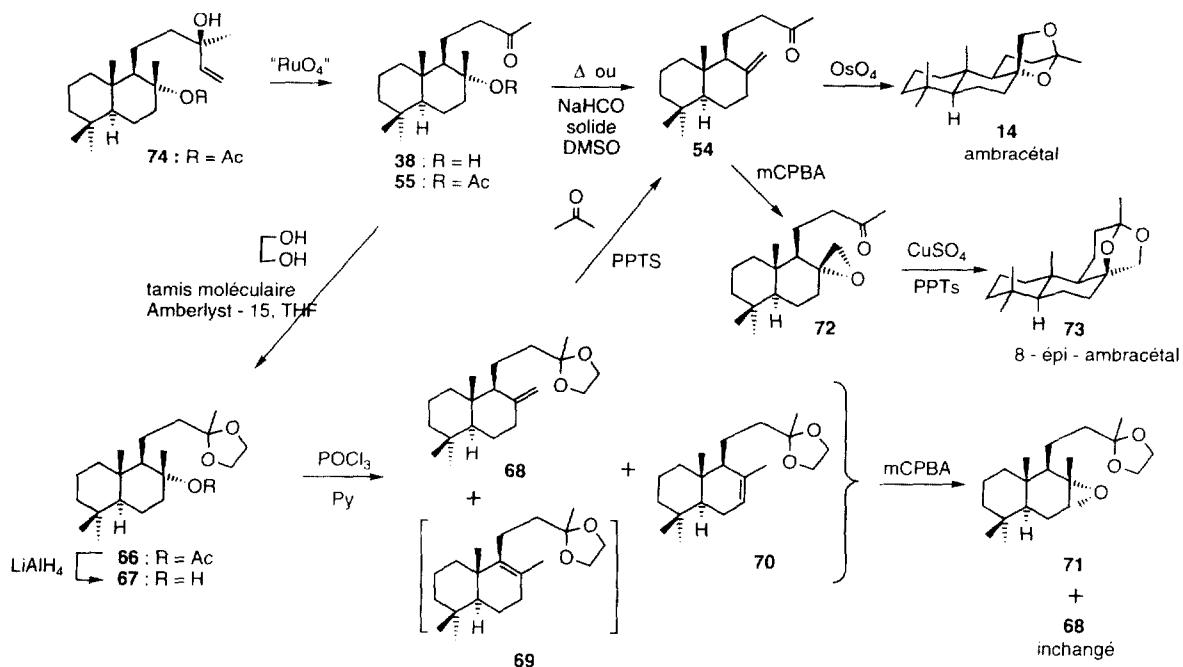


Fig 8. Préparation de l'ambracétal **14** et de l'épi-ambracétal **73** par le biais de l'intermédiaire clé **54**.

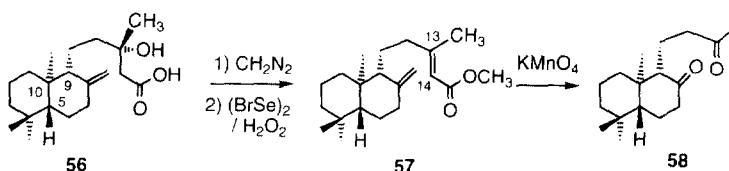


Schéma 5

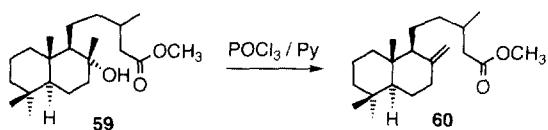


Schéma 6

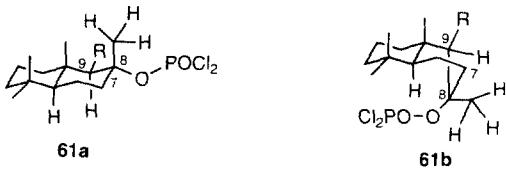


Schéma 7

Il y avait une difficulté supplémentaire dans cette approche, car il fallait protéger le carbonyle en 13 de **38** afin d'éviter la cyclisation en sclaréoloxyde **40** comme nous l'avons vu précédemment. Cela s'est avéré être un problème délicat, car il est difficile de contrôler l'acidité du milieu réactionnel lors de cette protection, ce qui conduit soit à l'élimination régiosélectivement non contrôlée de l'alcool en 8, soit à la cyclisation en sclaréoloxyde **40**. Les réactions de protection doivent donc être réalisées sur l'acétate **55** (fig 8). Malheureusement on obtient des produits de dégradation, lorsqu'on fait réagir **55** avec l'éthyléneglycol en présence d'acide *para*-toluènesulfonique [66] ou de *para*-toluènesulfonate de pyridinium [67, 68].

En essayant d'utiliser le chlorure de triméthylsilyle comme acide de Lewis [69], on n'observe pas de réaction. Il en est de même lors d'essai de *trans* acétalisation de **55** [70] avec l'éthylèneacétal de la butanone. Un premier essai de formation de diméthyl ou de diéthylcétal **62** et **63** dérivés de **55** en présence d'amberlyst-15 [71] a été couronné de succès (schéma 8). Malheureusement, lorsqu'on essaie de revenir aux alcools **64** ou **65**, ces groupes protecteurs résistent mal à la réduction de l'acétate par LiAlH₄. Finalement, c'est plutôt lors de l'hydrolyse en fin de réaction qui crée un milieu alcalin contenant des alcoxy et hydroxyaluminium que ces groupes protecteurs sont dégradés. Il n'est donc pas étonnant que la saponification des groupements acétates de **62** et **63** ne donne pas de résultats satisfaisants. Dès que l'hydroxyle en position 8 est formé, il y a probablement une *trans* cétalisation intramoléculaire avec le cétal, ou l'hémicétal formé en

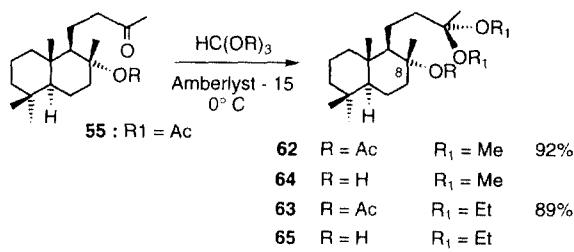


Schéma 8

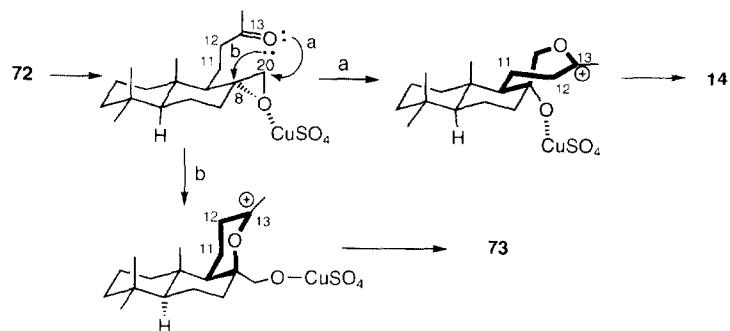


Schéma 9

13 et à nouveau formation du sclaréoloxyde **40** non désiré ici. Il nous a donc fallu revenir à la protection du carbone en 13 de **55** avec de l'éthylèneglycol sous forme de dioxolane (fig 8). Malheureusement, la réaction de l'éthylèneglycol en présence d'amberlyst-15, dans les conditions précédemment utilisées avec les orthoformiates de triméthyle ou de triéthyle, se traduit par une absence de réactivité. En fin de compte, cette protection a pu être réalisée avec un rendement de 95 % en **66** en percolant **55** dans le THF et l'éthylèneglycol sur une colonne de tamis moléculaire et d'amberlyst-15. Nous pensons que l'on peut expliquer ce succès par une plus grande surface de contact entre la résine et le substrat, conjuguée avec un temps de séjour plus faible empêchant la déshydratation, associée à un nombre relativement élevé de passages. Il est intéressant de noter que la résine peut être régénérée.

L'acétoxyacétal **66** peut alors être réduit quantitativement en alcool **67** par LiAlH₄ (fig 8) sans que l'on rencontre de problème particulier. L'application à **66** des conditions expérimentales utilisées par Cooker et Halsall [64] sur le labdanoate de méthyle **59**, conduit au produit d'élimination souhaité **68**. Malheureusement, il est toujours accompagné de **70** dans une proportion qui n'est pas inférieure à 33 %, proportion déterminée par RMN et chromatographie en phase gazeuse. Il est malgré tout intéressant de constater que **69** n'est pas formé. La formation du composé **70** peut être expliquée par la présence de **67** partiellement sous la conformation bateau **61b** du cycle B, dans laquelle la présence de la chaîne latérale R en 9 en conformation *anti* périplanaire par rapport à la liaison carbone-oxygène en 8 permet de comprendre l'absence de **69** dans les produits d'élimination. Une étude conformationnelle effectuée *a posteriori* montre que la différence d'énergie entre **61a** et **61b** est suffisamment faible pour qu'on ne puisse pas exclure **61b**. La proportion de **68** a pu être augmentée jusqu'à 87 % tout en gardant un rendement de 89 %, en modifiant les conditions de Cooker et Halsall [64], c'est-à-dire en maintenant **67** à -30 °C dans un mélange de chlorure de méthylène et d'éthylèneglycol pendant 48 h.

La séparation de **68** et de **70** sur colonne s'avérant délicate, nous avons opté pour une époxydation réalisée sur le mélange des deux alcènes qui se fait chimiosélectivement sur la double liaison trisubstituée de **70** pour donner exclusivement **71** (Rdt 90 % par rapport à **70**), **68** demeurant inchangé. Il est alors aisé de séparer **68** et **71** par chromatographie sur colonne de silice. On obtient alors **54** quasi quantitativement (98 %) à partir de

68 par *trans* cétalisation avec l'acétone en présence de PPTS, sans qu'il y ait isomérisation de la double liaison exo-méthylénique [67, 68]. L'intermédiaire clé **54** est ainsi obtenu, à partir du sclarénol, en huit étapes avec un rendement global de 48 %. L'osmylation catalytique [72] de la double liaison de **54** donne directement l'ambracétal **14**. Le glycol intermédiaire n'est pas isolé, car il se cyclise spontanément en ambracétal **14**. L'osmylation se fait uniquement par la face α , comme cela avait déjà été montré dans des conditions d'osmylation stoechiométrique [39b, 60, 62]. Cette forte stéréosélectivité est due à l'encombrement stérique des méthyles axiaux 17 et 20 sur les carbones 10 et 8 et de la chaîne latérale fixée en β sur le carbone 9.

Il avait précédemment été montré [73] que l'époxyde **72** peut être transformé en 8-épi-ambracétal **73** sous l'action de l'acide *para*-toluènesulfonique. Mais l'épi-ambracétal **73** est le produit mineur (30 %) de cette réaction qui donne essentiellement l'ambracétal **14**. Si l'époxydation se fait très probablement par la face α , l'ouverture de l'époxyde par TsOH fait certainement intervenir le carbocation tertiaire en 8. Cela explique le manque de stéréosélectivité observé, puisque l'oxygène du carbone en 13 de **72** va pouvoir attaquer ce carbocation par la face α et par la face β , ce qui conduit au mélange de 8-épi-ambracétal **73** (attaque par la face β) et d'ambracétal **14** (attaque par la face α).

Afin d'éviter ce type d'intermédiaire carbocationique, nous avons mis en œuvre le même type de réaction en utilisant le sulfate de cuivre anhydre comme catalyseur. En effet, Hanzlick et Leitwetter [74] ont montré qu'il était possible d'obtenir dans de telles conditions un acétonide de façon stéréospécifique à partir d'un époxyde et de l'acétone. Lorsque l'époxyde **72** est soumis à ces conditions, on obtient effectivement l'épi-8-ambracétal **73** avec un rendement de 90 % (schéma 9).

L'attaque de l'oxygène du carbone selon la voie b (sur le carbone 8) est favorisée par rapport à l'attaque selon la voie a (sur le carbone 20) car, dans ce dernier cas, l'intermédiaire carbocationique forme un cycle à sept chaînons, alors que l'intermédiaire formé par la voie b possède six chaînons.

Il est clair que la synthèse de l'intermédiaire clé **54** (fig 8) par l'élimination de l'alcool en 8 de **67** est défavorisée par deux éléments : d'une part, la protection et déprotection du carbone en 13, d'autre part, par la formation de **68** et de **70** qu'il faut séparer en préparant **71** de façon chimiosélective. Nous avons donc cherché à modifier les conditions d'élimination de l'acétate en 8 du produit **55**. Les conditions rapportées par Vlad [75a]

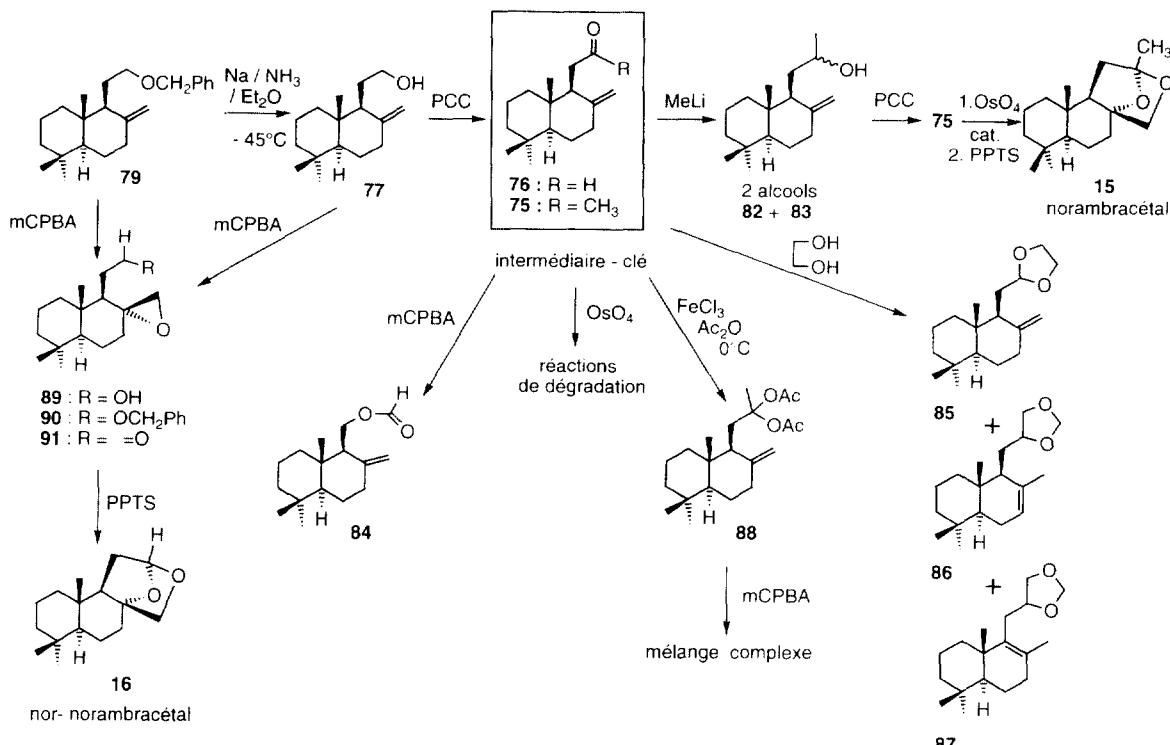


Fig 9. Synthèse du norambracétal **15** et du nor-norambracétal **16** à partir de l’aldéhyde farnésylique **76** jouant le rôle d’intermédiaire clé.

nous ont paru intéressantes. Mais elles ne se révèlent efficaces que lorsque l’on rajoute au milieu réactionnel du bicarbonate de sodium solide pour neutraliser l’acide acétique, cela permettant d’éviter l’isomérisation de la double liaison exocyclique lorsqu’elle se forme. On obtient alors **54** avec un rendement de 87 %. Bien que le mécanisme de cette réaction ne soit pas démontré avec certitude, il est probable qu’un carbocation se forme sur le carbone 8. Celui-ci est suffisamment réactif pour subir préférentiellement une élimination dans des conditions cinétiques pour donner le méthylène exocyclique. En effet, on observe la présence d’oxydes de manoyle **25** et **26** formés par cyclisation intramoléculaire, lors de la pyrolyse dans des conditions identiques du 13-monoacétate de scalaréyle. Dans ce cas, le carbocation formé en 13 est à la fois tertiaire et allylique, donc probablement assez stable pour donner une réaction intramoléculaire de cyclisation, plutôt qu’une élimination qui aurait conduit aux abiénols **33–35**. En revanche, le 8-monoacétate de scalaréyle **74** qui donnerait le même type de carbocation intermédiaire que **67**, donne exclusivement le manool **10** et pas du tout les oxydes de manoyle **25** et **26**.

La réaction de pyrolyse de **55** dans les conditions de Vlad modifiée a l’intérêt d’être reproductible, et peut par ailleurs être conduite à l’échelle de plusieurs grammes [76]. Enfin, nous avons pu obtenir cet acétate **55** directement par dégradation de la chaîne latérale du 8-monoacétate de scalaréyle **74** obtenu par monoacétylation du scalaréol **12** avec un défaut de chlorure d’acétyle en présence de *N,N*-diméthylaniline [75b]. Par cette voie, on obtient l’ambracétal **14** en quatre étapes à partir du scalaréol **12** avec un rendement global de 44 %. Ce résultat est à rapprocher de celui de Godfrey et al

[62] qui avaient obtenu l’ambracétal **14**, certes avec de faibles rendements et en mélange avec d’autres produits, par oxydation directe du scalaréol **12** avec RuO₄ dans des conditions stoechiométriques.

Bien qu’il y ait encore beaucoup de progrès à faire pour maîtriser les relations entre la structure d’un produit et ses propriétés de fragrance, cela n’a pas empêché l’émergence de nombreuses théories [25, 26]. Un certain nombre de points communs se dégagent de ces dernières. Manifestement, la stéréochimie joue un rôle important, voire déterminant. Les interactions stériques (interactions non liées entre méthyles axiaux en 1,3 par exemple, tension de cycle) influencent la forme globale où la conformation de la molécule a un effet sur la nature et la puissance de la fragrance. Enfin, les groupes polaires comme les fonctions oxygénées des éthers jouent probablement un rôle sur la fixation de la fragrance sur le ou les récepteur(s) biologique(s) approprié(s). Comme l’ambracétal **14** est connu pour ses hautes qualités de fragrance, il était intéressant de faire la synthèse de molécules apparentées comme le norambracétal **15** ou encore le nor-norambracétal **16**. Dans ces deux molécules, l’environnement des oxygènes du cétal cyclique est modifié par rapport à l’ambracétal lui-même **14**.

Il nous a semblé qu’une stratégie similaire à celle mise en œuvre pour l’ambracétal **14** devait normalement être couronnée de succès pour obtenir le nor-norambracétal **16** (schéma 10). Dans ce cas, la méthylcétone **75** (fig 9) ayant un carbone de moins dans la chaîne latérale que **54** est l’intermédiaire clé. Cette cétone peut être préparée à partir de l’aldéhyde farnésylique **76**, qui sera lui-même le précurseur du nor-norambracétal **16**. On voit immédiatement qu’un précurseur possible de **76** est

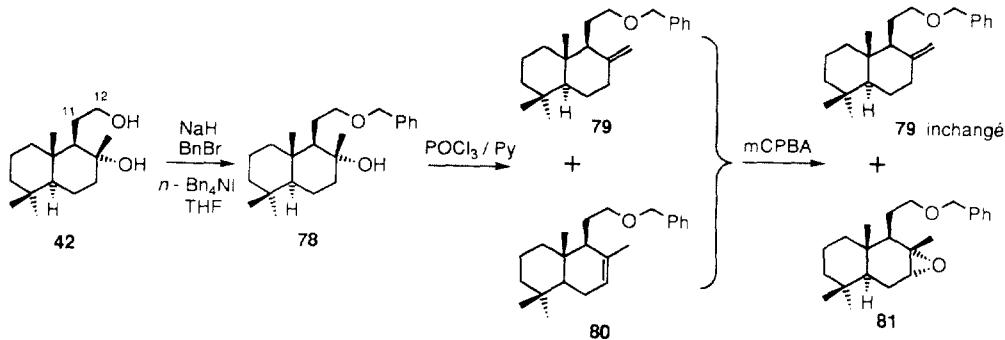


Fig 10. Synthèse du précurseur **79** de l’aldehyde farnésylique **76** (fig 9) à partir du diol **42** (fig 3).

le diol **42** obtenu comme intermédiaire de la synthèse de l’Ambrox® **8** par dégradation oxydante de la chaîne latérale du sclaréol par RuO₄ mis en œuvre in situ (fig 7). Pour atteindre cet objectif il faudra, comme dans le cas de l’ambracétal, être en mesure de déshydrater régiosélectivement l’alcool en 8 de **42** (fig 10) pour obtenir le méthylène exocyclique du précurseur **79** de **76**. Il faut donc maintenant protéger l’alcool en 12 de **42** au lieu du carbone en 13 de **55** qui est le précurseur de **54** (fig 8).

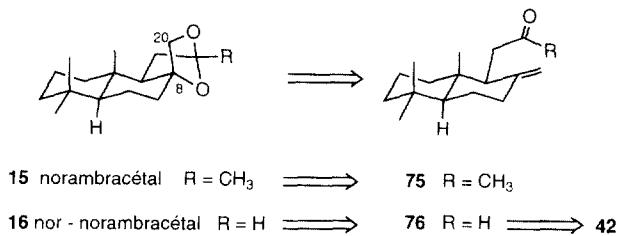


Schéma 10

La protection de l’alcool primaire de **42** (fig 10) a été faite suivant les conditions de Georgoulis [77] en faisant réagir le diol dans du THF anhydre en présence d’hydrure de sodium, d’iodure de tétrabutylammonium et du bromure de benzyle. L’éther benzylque **78** obtenu avec un rendement de 98 % est alors soumis à une réaction d’élmination sélective dans les mêmes conditions que celles utilisées lors de la formation de **54** intermédiaire de l’ambracétal **14**. On obtient un mélange de **79** et de **80** dans des proportions 88:12. Le produit d’élmination ayant une double liaison tétra-substituée en 8,9 n’est pas observé [78]. Le mélange de **79** et de **80** étant difficile à séparer, nous avons procédé à une époxydation du mélange par l’acide métachloroperbenzoïque. Seule la double liaison trisubstituée de **80** est époxydée pour donner **81**. Ce dernier est alors facilement séparé de **79** qui reste inchangé. La déprotection de **79** est réalisée par le sodium dans l’ammoniac et Et₂O à -45 °C [79]. L’alcool **77** (fig 9) ainsi obtenu avec un rendement de 90 %, est oxydé par le PCC dans CH₂Cl₂ [80] pour donner l’aldehyde farnésylique **76** avec un rendement de 90 %. Ce dernier est traité par le méthyllithium pour donner le mélange des deux alcools diastéréoisomères **82** et **83** qui, par oxydation au chlorochromate de pyridinium, donne la méthylcétone *exo*-méthylénique **75**. Le diol obtenu par osmylation catalytique de la double liaison *exo*-méthylénique de **75** est ici isolé et nécessite l’action du PPTS pour donner

le norambracétal **15**. On pourra analyser en se référant à la partie expérimentale les différences de structure entre l’ambracétal **14**, l’épi-ambracétal **73** et le norambracétal **15** telles qu’elles sont appréhendables par la RMN ¹H et ¹³C. Alors que les déplacements chimiques des protons des méthyles sont très voisins, les deux hydrogènes en 20 forment un spectre AB, où la constante de couplage est de 9 Hz dans le cas du norambracétal **15**, alors qu’elle n’est que de 7 Hz pour l’ambracétal **14**. La différence la plus importante concerne le déplacement chimique du carbone quaternaire qui porte les deux oxygènes de la fonction cétalique. Cette valeur est de 106 ppm dans le cas de l’ambracétal **14** et de 110 ppm pour le norambracétal **15**. Cette différence traduit la contrainte plus importante du système bicyclique ponté oxygéné dans le norambracétal **15**. Le norambracétal **15** peut donc être préparé en huit étapes à partir du sclaréol **12** avec un rendement global de 41,6 %.

La synthèse du nor-norambracétal **16** semblait évidente, puisqu’il s’agissait tout simplement d’osmyler l’aldehyde farnésylique **76**. En fait, cette réaction qui jusqu’ici n’avait pas causé de problèmes, donne un grand nombre de produits de dégradation que nous n’avons pas isolés. Nous avons essayé de mettre en œuvre la stratégie utilisée pour synthétiser l’épi-ambracétal **73** qui fait intervenir l’époxydation de la double liaison *exo*-méthylénique en 8 par l’acide métachloroperbenzoïque. Lorsque l’on soumet l’aldehyde farnésylique **76** à ce dernier réactif, on n’obtient pas l’époxyde souhaité que l’on aurait pu cycliser en nor-norambracétal **16** [81], mais le formiate **84** résultant d’une réaction de Bayer–Villiger. L’époxydations de Payne [82] ou par l’eau oxygénée et le chloroformate de méthyle [83], voire encore par l’hydroperoxyde de *tert*-butyle en présence de molybdène hexacarbonyle [84] ont donné des rendements trop faibles en époxyde. Nous nous sommes donc à nouveau tournés vers la protection du carbone comme nous l’avons décrit plus haut. Malheureusement, toutes les méthodes échouent dans le sens qu’on n’arrive pas à éviter l’isomérisation de la double liaison et on obtient dans ce cas le mélange de **85**, **86** et même **87**.

La protection sous forme d’acylal **88** [85] par réaction de l’aldehyde avec l’anhydride acétique en présence de chlorure ferrique anhydre se fait dans des conditions très douces. La déprotection aurait pu se faire dans des conditions douces également (MeOH, K₂CO₃), mais malheureusement l’époxydation de **88** par l’acide métachloroperbenzoïque donne un mélange complexe. En revanche, l’alcool **77** peut être époxydé par ce même

peracide pour donner **89** [28]. On peut accéder au même dérivé **89** par époxydation de **79**, ce qui donne **90**, suivie d'une hydrogénolyse de la fonction éther en présence de palladium [86]. L'aldéhyde époxydé **91** est obtenu par oxydation de **89** par le chromate de pyridinium [87]. L'action du *para*-toluenesulfonate de pyridinium dans le chlorure de méthylène sur **91** donne le nor-norambracétal **16** [88].

En conclusion, nous pouvons dire que les complexes du palladium et le tétr oxyde de ruthénium mis en œuvre *in situ*, se sont révélés des réactifs particulièrement performants pour dégrader la chaîne latérale du sclaréol **12** en vue de l'obtention de dérivés comme l'ambraoxyde **4**, le 13-méthylambraoxyde **13**, l'Ambrox® **8** ou l'ambracétal **14**. Les synthèses réalisées se situent parmi les plus courtes en termes de nombre d'étapes et parmi les plus efficaces en terme de rendements globaux. Les schémas proposés se sont montrés versatiles puisque nous avons pu accéder à des molécules originales tels que le dioxypane **53**, le norambracétal **15** ou encore le nor-norambracétal **16**; toutes ces molécules possèdent à des degrés divers des fragrances ambrées intéressantes. Par ailleurs, il faut souligner que même si nous n'avons pas cherché à récupérer ou à recycler les catalyseurs dans les étapes concernées, des molécules comme l'Ambrox® **8** ou l'ambracétal **14** ont pu être préparées à l'échelle de la dizaine de grammes, sans que cela ne pose de problèmes particuliers.

Partie expérimentale

Les spectres RMN ^{13}C ont été enregistrés sur un appareil de type Varian XL 200 ou Gémini 200, ceux du ^1H sur un appareil Varian Gémini 200. Le chloroforme deutériisé a été utilisé comme solvant. Les déplacements chimiques sont rapportés en ppm par rapport au TMS pris comme référence interne.

L'interprétation des spectres du carbone 13 a été réalisée : soit par comparaison avec les déplacements chimiques observés sur des spectres d'échantillons à structure similaire ; soit par l'utilisation des séquences impulsionales (APT ou DEPT), qui ont permis de différencier les types de carbones (primaires, secondaires, tertiaires ou quaternaires).

Les multiplicités des différents noyaux sont indiqués comme suit : s : singulet ; d : doublet ; t : triplet ; q : quadruplet ; m : multiplet. Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectromètre Philips PU 9706 en utilisant le chloroforme comme solvant. Les bandes observées sont rapportées en cm^{-1} . Les rotations ont été mesurées sur un polarimètre Perkin-Elmer 341 à 589 nm et à 20 °C dans l'éthanol. Les points de fusion ont été mesurés avec un microscope Reichert. Les purifications par chromatographie sur colonne ont été effectuées sur gel de silice 60 (230–400 mesh ASTM). Les solvants de chromatographie ont été séchés et distillés sur sodium avec de la benzophénone à l'exception, bien entendu, des solvants chlorés qui ont été séchés sur chlorure de calcium. Les hydrolyses des réactions de réduction effectuées avec l'hydrure de lithium et d'aluminium sont toujours réalisées en additionnant de l'eau (1 mL/g d'hydrure), puis de la soude à 15 % (3 mL/g d'hydrure) et enfin de l'eau (1 mL/g d'hydrure).

Préparation des oxydes de manoyle **25** et de 13-épi-manoyle **26**

Dans un ballon bicol muni d'un réfrigérant et d'un thermomètre, on dissout 10 g (32 mmol) de sclaréol dans 100 mL

de benzène au reflux. On rajoute alors 1,5 mL d'acide orthophosphorique pur. Au bout de 2 h de réaction, le milieu est refroidi et neutralisé au moyen d'une solution saturée de bicarbonate de soude (10 mL). La phase organique est alors séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le résidu huileux est chromatographié sur colonne de silice. Le mélange pentane/éther (95:5) permet d'obtenir 7,72 g d'oxydes de manoyle, soit un rendement de 82 % (rapport **25/26** : 55:45, estimé par RMN ^{13}C). Comme il s'agit de deux épimères, les temps de relaxation peuvent être estimés comme voisins pour les deux produits, et permettent donc une évaluation fiable (utilisation d'un temps d'attente assez long de l'ordre de 90 s entre deux impulsions).

IR (CHCl_3) : 3 025, 3 000, 2 950, 2 880, 1 460, 1 390, 1 380, 1 370, 1 260, 1 070, 960, 930 cm^{-1} .

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) de **25** : δ 15,3; 15,9; 18,6; 20,0; 21,3; 25,5; 28,5; 33,2; 33,4; 35,8; 37,0; 39,0; 42,1; 43,3; 56,5; 56,5; 73,1; 75,0; 110,2; 147,9.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) de **26** : δ 15,4; 15,9; 18,7; 19,9; 21,3; 23,9; 25,5; 33,4; 33,7; 34,9; 36,8; 39,4; 42,2; 43,1; 55,7; 58,5; 73,3; 76,0; 109,4; 147,7.

Préparation du diacétate de sclaréyle **28** et du diacétate de 13-épi-sclaréyle **29**

Dans un ballon bicol de 250 mL surmonté d'un réfrigérant ascendant coiffé d'un piège à chlorure de calcium et équipé d'une ampoule à addition, on introduit 7,85 g de sclaréol **12** et de 13-épi-sclaréol **27** (25,4 mmol, 1 équiv), 8,4 mL de *N,N*-diméthylaniline (66 mmol, 2,6 équiv).

Le tout est maintenu sous agitation magnétique vigoureuse pendant 10 min, puis on rajoute à l'aide de l'ampoule à addition 4,8 g de chlorure d'acétyle (61 mmol, 2,4 équiv). Le mélange réactionnel se présente sous la forme d'une suspension verte. Après 12 h d'agitation, le milieu réactionnel est refroidi à -15 °C et hydrolysé à l'aide de 100 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 15 %.

La phase aqueuse ainsi obtenue est extraite 3 fois avec 100 mL d'éther. Les phases organiques sont rassemblées, neutralisées avec une solution saturée de carbonate acide de sodium, lavées 2 fois avec 20 mL de solution saturée de chlorure de sodium et séchées sur sulfate de magnésium. Après filtration et évaporation de l'éther sous pression réduite, on obtient un produit brut huileux que l'on chromatographie sur colonne de silice flash. Le mélange, pentane/éther (93:7) permet d'éluer 9,6 g de diacétate de sclaréyle **28** qui cristallise. Le diacétate du 13-épi-sclaréyle **29** qui reste dans les eaux mères est en quantité trop faible pour être isolé. Rdt : 96 %.

IR (CHCl_3) : 2 950, 2 885, 2 865, 1 760, 1 450, 1 250 cm^{-1} .
RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) : δ 0,74 (s, 3H); 0,79 (s, 3H); 0,83 (s, 3H); 1,42 (s, 3H); 1,49 (s, 3H); 1,91 (s, 3H); 1,98 (s, 3H); 2,6 (ddd, 1H, J = 12,77; 3,93; 2,93 Hz); 5,08 (dd, 1H; (J = 10,95 et 1,05 Hz); 5,12 (dd, 1H, J = 17,6 et 1,05 Hz); 5,93 (dd, 1H, J = 10,95 et 17,6 Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) : δ 15,7; 18,4; 19,5; 20,0; 20,4; 21,4; 22,1; 22,8; 23,6; 33,1; 33,3; 38,8; 39,5; 39,6; 41,9; 42,5; 55,7; 58,7; 83,2; 87,9; 113,1; 142,0; 169,7; 170,2.

Anal calc ($\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_4$: 392,57) : % C : 73,43; % H : 10,27.
Tr : % C : 73,40; % H : 10,12.

Synthèse de l'acétate de néoabiényle **32**

Dans un tube de Schlenck, sous argon et sous agitation magnétique, on solubilise 40 g de diacétate de sclaréyle **28** (101,9 mmol, 1 équiv) dans 160 mL de dioxane distillé, on rajoute 9,14 g de triphénylphosphine (34,85 mmol, 0,34 équiv) et 1,2 g de diacétate de palladium (5,34 mmol, 0,052 équiv).

On chauffe alors avec un bain d'huile à 100 °C pendant 1 h. Après retour à température ambiante, on évapore le

dioxane sous pression réduite. On ajoute ensuite 400 mL d'eau et 500 mL d'un mélange pentane/éther (50:50), on filtre sur cérite, on décante, et on extrait avec un mélange pentane/éther (50:50). La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure d'ammonium, puis avec 400 mL d'eau. La triphénylphosphine en excès est précipitée en ajoutant du pentane froid (400 mL). Après filtration sur cérite, séchage sur sulfate de magnésium, évaporation sous pression réduite et chromatographie sur gel de silice (éluant pentane/éther : 93:7), on récupère 32,8 g d'acétate de néoabiényle. Rdt : 97 %.

Si le chauffage est prolongé pendant plusieurs heures, on obtient le mélange des acétates **30**, **31** et **32** dans les proportions 80:10:10.

IR (CHCl₃) : 2 930, 1 735, 1 460, 1 340, 1 250, 1 140, 1 035, 920 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ 0,77 (s, 3H); 0,80 (s, 3H); 0,82 (s, 3H); 0,95 (m, 1H); 1,12 (m, 1H); 1,22 (m, 1H); 1,4 (s, 3H); 1,90 (s, 3H); 2,18 (m, 1H); 2,35 (m, 1H); 2,65 (ddd, 1H, J = 12,2; 3,5 et 2,9 Hz); 5,25 (d, 1H, J = 17,6 Hz); 6,35 (ddd, 1H, J = 17,6 et 10,8 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) : δ 15,5; 18,1; 19,8; 20,0; 21,2; 22,8; 25,2; 32,9; 33,1; 34,4; 38,6; 39,1; 39,3; 41,9; 55,3; 58,7; 87,7; 113,0; 115,7; 138,7; 147,2; 169,8.

Anal calc (C₂₂H₃₆O₂ : 332,52) : % C : 79,46; % H : 10,91. Tr : % C : 79,43; % H : 10,83.

Réduction de l'acétate de néoabiényle **32** en néoabiénol **35**

Dans un ballon tricol équipé d'un réfrigérant ascendant, d'un piège à chlorure de calcium, d'une ampoule à addition, placé sous argon et dans un bain de glace, on introduit 3 g d'hydrure de lithium et d'aluminium (79 mmol, 2,2 équiv) et 50 mL d'éther anhydre. On additionne, goutte à goutte, sous agitation magnétique, une solution de 12 g d'acétate de néoabiényle **32** (36 mmol, 1 équiv) dissous dans 50 mL d'éther anhydre.

Après 1 h 30 d'agitation à température ambiante, on hydrolyse avec 3 mL d'eau, puis 9 mL de soude à 15 % et enfin avec 3 mL d'eau. La suspension obtenue est filtrée sur cérite. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Après chromatographie sur gel de silice flash (éluant : éther), on récupère 10,2 g de néoabiénol **35**. Rdt : 98 %.

IR (CHCl₃) : 3 350, 2 920, 1 440, 1 380, 1 210, 1 050, 950 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ 0,80 (s, 6H); 0,88 (s, 3H); 1,15 (s, 3H); 2,5 (m, 1H); 5,05 (dd, 1H, J = 10,75 et 1,05 Hz); 5,25 (dd, 1H, J = 17,58 et 1,05 Hz); 6,36 (dd, 1H, J = 17,58 et 10,75 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) : δ 15,1; 18,2; 20,2; 21,2; 23,6; 24,3; 31,9; 32,8; 33,1; 38,7; 39,3; 41,7; 44,2; 55,7; 61,8; 73,7; 113,1; 115,1; 138,6; 147,1.

Anal calc (C₂₀H₃₄O : 290,49) : % C : 82,69; % H : 11,79. Trouvé : % C : 82,48; % H : 11,70.

Oxydation du néoabiénol **35** en ambréinolide **6**

Dans un ballon bicol de 500 mL muni d'un réfrigérant ascendant, d'une ampoule à addition, on introduit 14,8 g de periodate de sodium (69,2 mmol, 8 équiv), 50,7 mg de chlorure de ruthénium trihydraté (0,19 mmol, 0,023 équiv) et 34 mL du mélange CCl₄/CH₃CN (50:50).

Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation vigoureuse pendant 5 min, puis on introduit 34 mL d'eau et on rajoute goutte à goutte une solution de 2,45 g de néoabiénol **35** (8,43 mmol, 1 équiv) dissous dans 25 mL du mélange CCl₄/CH₃CN (50:50). Lorsque l'addition est terminée, on

laisse revenir à température ambiante pendant 2 h, on filtre sur cérite et on extrait trois fois avec 20 mL de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont réunies et séchées sur sulfate de magnésium, puis évaporées sous pression réduite. Après purification sur gel de silice flash (éluant pentane/éther : 90:10), on récupère 2,1 g d'ambréinolide **6**. Rdt : 92 %.

IR (CHCl₃) : 3 010, 1 725, 1 450, 1 380, 1 220, 1 140, 1 050, 960 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ 0,71 (s, 3H); 0,82 (s, 3H); 0,87 (s, 3H); 1,37 (s, 3H); 2,0 (ddt, 1H, J = 12,6; 3,2 et 3 Hz); 2,52 (ddd, 1H, J = 18,8; 8,8 et 8,6 Hz); 2,65 (ddd, 1H, J = 18,8; 8,6 et 3 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) : δ 14,6; 15,3; 17,9; 19,1; 21,0; 22,4; 28,5; 32,7; 32,9; 36,8; 38,6; 40,7; 43,1; 53,1; 55,5; 83,5; 171,6.

Anal calc (C₁₇H₂₈O₂ : 264,41) : % C : 77,22; % H : 10,67. Tr : % C : 77,14; % H : 10,60.

Réduction de l'ambréinolide **6** en diol **42a**

Dans un ballon bicol de 500 mL équipé d'un réfrigérant, d'un piège à chlorure de calcium, d'une ampoule à addition, sous atmosphère d'argon et dans un bain eau/glace, on introduit 4,5 g d'hydrure de lithium et d'aluminium (118,5 mmol, 2,1 équiv) dans 100 mL d'éther anhydre. Le milieu est maintenu sous agitation magnétique vigoureuse. On ajoute goutte à goutte 15 g d'ambréinolide **6** (56,73 mmol, 1 équiv) dissous dans 50 mL d'éther. Après 30 min de réaction, on hydrolyse le milieu réactionnel dans les conditions habituelles (eau/soude/eau). La solution est filtrée sur cérite. Après évaporation sous pression réduite et purification sur gel de silice (éluant : éther), on récupère 14,8 g de diol **42a**. Rdt : 97 %.

IR (CHCl₃) : 3 010, 2 940, 1 470, 1 420, 1 390, 1 240, 1 050, 960 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ 0,76 (s, 3H); 0,78 (s, 3H); 0,84 (s, 3H); 1,13 (s, 3H); 1,81 (dt, 1H, J = 12,2 et 3,1 Hz); 3,59 (dt, 1H, J = 11,0 et 5,6 Hz); 3,70 (dt, 1H, J = 11 et 3,9 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) : δ 15,2; 18,3; 20,4; 20,7; 21,4; 24,2; 33,1; 33,3; 34,3; 39,0; 39,6; 41,9; 43,8; 56,0; 59,3; 61,6; 74,3.

Anal calc (C₁₇H₃₂O₂ : 268,44) : % C : 76,06; % H : 12,01. Tr : % C : 76,03; % H : 12,02.

Cyclisation du diol **42a** en ambraoxyde **4**

Dans un ballon de 50 mL équipé d'une agitation magnétique et sous argon, on solubilise 9 g de diol **42a** (33,53 mmol, 1 équiv) dissous dans 150 mL de 1,2-dichloroéthane. On introduit 4,56 g de chlorure de zinc anhydre (33,53 mmol, 1 équiv) et on maintient l'agitation pendant 5 h. Quand la réaction est terminée, on rajoute 50 mL de chlorure de méthylène. On lave avec deux fois 50 mL d'eau et on extrait avec deux fois 30 mL de chlorure de méthylène. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration, évaporation sous pression réduite et purification sur gel de silice (éluant pentane/éther : 96:4), on récupère 7,7 g d'ambraoxyde **4**. Rdt : 92 %.

IR (CHCl₃) : 3 010, 2 940, 2 860, 1 460, 1 420, 1 380, 1 220, 1 080, 950 cm⁻¹.

[α]_D²⁰ = -6 (c = 0,01 dans EtOH); lit [90] [α]_D²⁰ = -13 (c = 1,22 dans CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ 0,69 (s, 3H); 0,74 (s, 3H); 0,81 (s, 3H); 1,19 (s, 3H); 1,69 (ddd, 1H, J = 8,6; 2,8 et 2,4 Hz); 3,55 (m, 1H); 3,62 (m, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) : δ 16,0; 18,5; 19,0; 20,3; 20,3; 21,7; 28,1; 33,6; 33,8; 37,8; 39,4; 42,3; 42,5; 56,8; 56,8; 58,2; 61,2; 71,9.

Anal calc (C₁₇H₃₀O : 250,42) : % C : 81,53; % H : 12,07.
Tr : % C : 81,50; % H : 11,95

Préparation de l'acétate d'isosclaréyle **36**

Dans un ballon bicol de 250 mL équipé d'un piège à chlorure de calcium et d'une ampoule à addition, on introduit 5 g (12,73 mmol, 1 équiv) de diacétate de sclaréyle **28** et 150 mL de THF distillé, le tout sous agitation magnétique vigoureuse.

À l'aide de l'ampoule à addition, on rajoute goutte à goutte 66 mg (0,33 mmol, 0,026 équiv) de bischlorobisacétone-tripalladium préalablement dissous dans 15 mL de THF distillé. Le milieu réactionnel prend peu à peu une coloration jaune foncé. Au bout de 2 h d'agitation, le THF est évaporé sous pression réduite. Le concentrat est repris avec 100 mL de pentane, puis filtré sur cérite. Cette opération est renouvelée deux fois. Après évaporation du pentane et chromatographie sur colonne de silice flash, le mélange pentane/éther (93:7) permet d'éluer 4,9 g de diacétate d'isosclaréyle **36**. Rdt : 75 %.

F : 58–59 °C.

IR (CHCl₃) : 2 950, 2 880, 2 860, 1 740, 1 450, 1 445, 1 390, 1 370, 1 250, 1 230 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ 0,71 (s, 3H); 0,76 (s, 3H); 0,80 (s, 3H); 1,39 (s, 3H); 1,65 (s, 3H); 1,87 (s, 3H); 1,99 (s, 3H); 2,62 (ddd, 1H, J = 12,6; 4,03; 3,11 Hz); 4,56 (d, 2H, J = 6,76 Hz); 5,3 (t, 2H, J = 6,75 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) : δ 15,7; 16,5; 18,3; 19,9; 20,4; 20,5; 21,0; 21,4; 22,9; 33,1; 33,4; 38,7; 39,3; 39,5; 41,9; 42,7; 55,6; 58,7; 61,4; 87,9; 118,0; 143,1; 170,0; 171,0.

Anal calc (C₂₄H₄₀O₄ : 392,58) : % C : 73,43; % H : 10,27.
Tr : % C : 73,38; % H : 10,24.

Préparation de l'isosclaréol **37**

Dans un ballon tricol de 250 mL équipé d'une ampoule à addition, d'un tube à chlorure de calcium et d'un thermomètre, on met en suspension 1,06 g d'hydrure de lithium d'aluminium (28 mmol, 2,2 équiv) dans 100 mL d'éther anhydre sous agitation magnétique. Une solution de 5 g de diacétate d'isosclaréyle **36** (12,8 mmol, 1 équiv) dans 20 mL d'éther anhydre est alors ajoutée goutte à goutte, en conservant la température du milieu en dessous de 30 °C. Au bout de 2 h, l'hydrure en excès est hydrolysé dans les conditions habituelles (eau/soude/eau). Après traitement habituel et chromatographie sur gel de silice, on obtient par élution à l'éther 3,85 g d'isosclaréol **37**. Rdt : 98 %.

IR (CHCl₃) : 3 390, 2 960, 2 880, 1 460, 1 390, 1 370, 1 070, 940, 910 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ 0,77 (s, 3H); 0,78 (s, 3H); 0,85 (s, 3H); 1,014 (s, 3H); 1,7 (s, 3H); 2,10 (t, 1H, J = 7,8 Hz); 4,14 (t, 1H, J = 6,2 Hz); 5,44 (t, 1H, J = 6,2 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) : δ 15,5; 16,5; 18,5; 20,6; 21,5; 23,5; 23,9; 33,3; 33,4; 39,3; 39,8; 42,0; 42,9; 44,5; 56,1; 59,2; 61,1; 74,1; 123,5; 140,5.

Anal calc (C₂₀H₃₆O₂ : 308,50) : % C : 77,86; % H : 11,76.
Tr : % C : 77,92; % H : 11,67.

Synthèse du sclaréoloxyde **40** à partir de l'isosclaréol **37**

Dans une cuve à ozonolyse, on met 3,85 g d'isosclaréol **37** (12,5 mmol) en solution dans 100 mL d'un mélange dichlorométhane/méthanol (2:1) et l'on rajoute quelques gouttes de rouge soudan. L'ensemble est alors placé dans un dewar à

–70 °C. On fait barboter un courant d'ozone jusqu'à décoloration complète de la solution (environ 5 h). On ajoute alors 10 mL de sulfure de diméthyle. On laisse remonter lentement la solution jusqu'à la température ambiante. La solution est concentrée, reprise avec 200 mL d'éther, lavée avec deux fois 20 mL de solution saturée en chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium. Après concentration sous pression réduite et chromatographie sur gel de silice, le mélange hexane/éther (96:4) élue 2,46 g de sclaréoloxyde **40**. Rdt : 75 %.

Synthèse du sclaréoloxyde **40** à partir du sclaréol

Dans un ballon tricol de 25 mL muni d'une agitation magnétique vigoureuse, de deux ampoules à addition et d'un réfrigérant ascendant, on introduit 2,14 g d'hypochlorite de calcium (15 mmol, 15 équiv), 360 mg de bromure de tétrabutylammonium (1,1 mmol, 1,1 équiv), 6 mg de chlorure de ruthénium trihydraté (0,02 mmol, 0,02 équiv), 5 mL du mélange CCl₄/CH₃CN (50:50) et 8 mL d'eau.

Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation vigoureuse, puis on prépare deux solutions : une solution comprenant 288 mg de soude (7,2 mmol, 7,2 équiv) dans 5 mL d'eau, l'autre comprenant 308 mg de sclaréol **12** (1 mmol, 1 équiv) dissous dans 4 mL du mélange CCl₄/CH₃CN (50:50). Ces deux solutions sont rajoutées goutte à goutte et simultanément à l'aide des deux ampoules à addition en 15 min. Au bout de 30 min, la manipulation contrôlée par chromatographie sur couche mince révèle la présence d'un produit unique (*R*_f = 0,16, pentane/éther (50:50)). On rajoute alors 4 mL d'isopropanol (réaction exothermique), puis on laisse le mélange revenir à température ambiante et on filtre le tout sur cérite. On rajoute ensuite 5 mL d'eau et l'on neutralise la phase aqueuse. On extrait trois fois avec 15 mL de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite.

La chromatographie en couche mince du produit obtenu tenu révèle la présence d'une seule tache (*R*_f = 0,84, pentane/éther (50:50)).

Après chromatographie sur gel de silice flash (éluant pentane/éther : 96:4), on récupère 222 mg de sclaréoloxyde **40**. Rdt : 85 %.

IR (CHCl₃) : 3 065, 2 950, 2 900, 2 890, 1 690, 1 470, 1 390, 1 342, 1 000 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ 0,68 (s, 3H); 0,75 (s, 3H); 0,79 (s, 3H); 1,19 (s, 3H); 1,79 (s, 3H); 4,49 (m, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) : δ 15,0; 18,3; 18,5; 19,8; 20,0; 20,4; 21,5; 33,1; 33,4; 39,2; 39,3; 41,1; 41,9; 52,6; 56,2; 76,2; 94,4; 147,8.

Anal calc (C₁₈H₃₀O : 262,43) : % C : 82,38; % H : 11,52.
Tr : % C : 82,29; % H : 11,47.

Préparation du 13-méthylambraoxyde **13**

Dans un erlenmeyer de 200 mL à col rodé, on solubilise 2,46 g de sclaréoloxyde **40** (9,4 mmol) dans 50 mL de méthanol distillé. On ajoute 200 mg de palladium (10 %) sur charbon (Fluka). On maintient une légère surpression d'hydrogène et l'on agite vigoureusement pendant 24 h. On filtre sur cérite et l'on évapore le méthanol sous pression réduite. Après chromatographie sur colonne de silice (éluant pentane/éther : 96:4), on obtient 2,40 g de 13-méthylambraoxyde **13**. Rdt : 97 %.

IR (CHCl₃) : 2 995, 2 960, 2 940, 2 900, 2 875, 1 475, 1 405, 1 380, 1 360, 1 270 cm⁻¹.

[α]_D²⁰ = +7 (c = 0,01 dans EtOH).

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ 0,77 (s, 3H); 0,81 (s, 3H); 1,1 (d, 3H, J = 6,4 Hz); 1,18 (s, 3H); 1,75 (dt, 1H, J = 12,2 et 3,2 Hz); 3,93 (ddd, 1H, J = 8,8; 6,4 et 3,6 Hz).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 50 MHz) : δ 15,2; 15,4; 18,5; 21,4; 23,4; 26,3; 30,2; 33,2; 33,4; 37,1; 39,1; 42,1; 43,7; 53,0; 56,4; 66,2; 74,8.

Anal calc (C₁₈H₃₂O : 264,45) : % C : 81,75; % H : 12,19. Tr : % C : 81,69; % H : 12,08.

Synthèse du (+)-sclaréolide 7 à partir du (-)-sclaréol

Dans un ballon tricol de 500 mL, muni d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant ascendant, de deux ampoules à addition et d'un thermomètre, on introduit 60 mg de chlorure de ruthénium trihydraté (0,23 mmol, 0,023 équiv), 20 g d'hypochlorite de calcium (0,14 mol, 14 équiv), 3,6 g de bromure de tétrabutylammonium (11 mmol, 1,1 équiv) et 80 mL d'une solution 50:50 de tétrachlorure de carbone et d'acétonitrile.

Le milieu hétérogène de couleur brune, se stabilise à 20 °C. On agite le mélange pendant 5 min, puis on ajoute 75 mL d'eau distillée.

La température dans la masse monte à 24 °C, la couleur de la solution est jaune verdâtre. On charge alors dans une des ampoules à addition 3,08 g de (-)-sclaréol 12 (10 mmol, 1 équiv) en solution dans 30 mL du mélange CH₃CN/CCl₄ (50:50) et dans l'autre ampoule à addition, 30 mL d'une solution aqueuse de soude 1,66 N. On additionne goutte à goutte ces deux solutions. À la fin de l'addition, la solution jaune blanchâtre est chauffée à 30 °C pendant 20 min. On refroidit ensuite le mélange réactionnel à 0 °C à l'aide d'un bain glace/eau, puis on additionne goutte à goutte 25 mL d'isopropanol distillé. On laisse revenir à température ambiante pendant 1 h, puis on filtre sur cérite.

On rajoute ensuite 50 mL d'eau et l'on acidifie la phase aqueuse jusqu'à pH voisin de 5.

On extrait trois fois avec 75 mL de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont lavées avec quatre fois 50 mL d'eau.

Après séchage de la phase organique sur sulfate de magnésium, évaporation du solvant sous pression réduite et chromatographie sur gel de silice avec un mélange pentane/éther (50:50), on récupère 1,33 g de (+)-sclaréolide 7. Rdt : 53 %.

F : 124 °C.

IR (CHCl₃) : 1 755, 1 360, 1 140, 1 020, 950, 920 cm⁻¹.

RMN ^1H (CDCl₃, 200 MHz) : δ 0,82 (s, 3H); 0,88 (s, 3H); 0,91 (s, 3H); 1,32, (s, 3H); 0,9 et 1,5 (m, 14H).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 50 MHz) : δ 15,1; 18,1; 20,6; 20,9; 21,6; 28,7; 33,1; 33,2; 38,7; 39,5; 39,5; 42,2; 56,7; 59,1; 86,3; 176,6.

Anal calc (C₁₆H₂₆O₂ : 250,38) : % C : 76,75; H % : 10,46.

Tr : % C : 76,70; H % : 10,45.

Synthèse du (+)-sclaréolide 7 et de l'acétoxy-acide 50 à partir de sclaréol

Dans un ballon de 250 mL muni d'un réfrigérant ascendant, d'une ampoule à addition, et d'une agitation mécanique, on introduit dans l'ordre : 60 mg de chlorure de ruthénium trihydraté (0,23 mmol, 0,023 équiv), 17,5 g de periodate de sodium (81,8 mmol, 8,18 équiv) et 40 mL d'une solution de CH₃CN/CCl₄ (50:50) et 40 mL d'eau. On ajoute goutte à goutte au mélange réactionnel, à l'aide de l'ampoule à addition, 3,08 g de sclaréol 12 (10 mmol, 1 équiv) dissous dans 30 mL de mélange CCl₄/CH₃CN (50:50).

La réaction est exothermique et la température s'élève jusqu'à 45 °C. Au début de la réaction, le mélange réactionnel a l'aspect d'une suspension orangée et, au fur et à mesure, il évolue vers une émulsion blanchâtre. Lorsque le mélange réactionnel est revenu à température ambiante, on

filtre sur cérite. La solution obtenue est décantée et extraite trois fois avec 10 mL de chlorure de méthylène.

Les phases organiques sont ensuite rassemblées et séchées sur sulfate de magnésium, puis concentrées sous pression réduite et chromatographiées sur colonne de silice flash. Le mélange pentane/éther élue successivement : 0,4 g de sclaréolide 7 (Rdt : 16 %) et 2,25 g d'acétoxy-acide 50 (Rdt : 72,5 %).

• Analyses spectrales de 50

F : 154 °C.

IR (CHCl₃) : 2 940, 1 740, 1 440, 1 380, 1 350, 1 250, 1 210, 1 035, 960 cm⁻¹.

RMN ^1H (CDCl₃, 200 MHz) : δ 0,76 (s, 3H); 0,80 (s, 3H); 0,85 (s, 3H); 1,48 (s, 3H); 1,84 (s, 3H); entre 1 et 2 (m, 7H); 2,17 (s, 1H); 2,35 (m, 2H); 2,74 (m, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 50 MHz) : δ 15,6; 18,3; 19,8; 21,3; 22,0; 33,1; 33,3; 38,6; 38,8; 39,0; 41,6; 55,3; 55,4; 86,2; 169,9; 180,2.

Anal calc (C₁₈H₃₀O₄ : 310,43) : % C : 69,67; % H : 9,67.

Tr : % C : 70,03; % H : 9,66.

Réduction du mélange sclaréolide 7/acétoxy-acide 50 en diol 42

Dans un ballon bicol de 250 mL équipé d'un piège à chlorure de calcium et d'une ampoule à addition, placé dans un bain glace/eau à 0 °C, on introduit 35 mL d'éther anhydre fraîchement distillé et 750 mg de d'hydrure de lithium et d'aluminium.

Le mélange est maintenu sous agitation magnétique vigoureuse. On ajoute, goutte à goutte, 2,90 g du mélange de sclaréolide 7 et d'acétoxy-acide 50 sommairement purifié. Après complète addition, on laisse le milieu sous agitation pendant 1 h, on hydrolyse ensuite avec 0,75 mL d'eau, puis avec 2,25 mL de soude à 15 % et enfin avec 0,75 mL d'eau. Après filtration sur cérite, le solvant est évaporé sous pression réduite.

La chromatographie sur colonne de silice flash (éluant : éther) permet d'isoler 2,30 g d'ambradiol 42.

F : 130 °C.

IR (CHCl₃) : 3 380, 3 005, 2 960, 2 800, 1 395, 1 090, 1 050 cm⁻¹.

RMN ^1H (CDCl₃, 200 MHz) : δ 0,79 (s, 6H); 0,88 (s, 3H); 1,18 (s, 3H); 1,59 (d, 3H); 3,75 (dt, 3H, J = 9,9; 4,5 et 4,5 Hz); 3,41 (dt, 1H, J = 9,9; 6,8 et 6,8 Hz); 1,86 (dt, 1H, J = 9,9; 1,93 et 1,93 Hz).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 50 MHz) : δ 15,2; 18,4; 20,3; 21,4; 24,3; 27,6; 33,1; 33,3; 39,2; 39,6; 41,8; 43,8; 55,9; 59,2; 63,6; 72,6.

Anal calc (C₁₆H₃₀O₂ : 254,41) : % C : 75,53; % H : 11,88.

Tr : % C : 75,58; % H : 11,80.

Cyclisation du diol 42 en Ambrox® 8

• Méthode I

Dans un ballon de 10 mL équipé d'un réfrigérant ascendant, on introduit 200 mg de diol 42 (0,75 mmol, 1 équiv), 1,5 mL de chlorure de méthylène distillé, 50 mg d'hydrure de sodium (2,08 mmol, 2,77 équiv) et 133 mg de chlorure de méthanesulfonyle (1,35 mmol, 1,8 équiv).

La solution est maintenue à température ambiante, sous agitation magnétique vigoureuse pendant 24 h. Le mélange réactionnel est ensuite étendu avec 2 mL de chlorure de méthylène et 1 mL d'eau, puis neutralisé avec une solution de HCl à 15 %. La phase aqueuse est extraite trois fois avec 2 mL de chlorure de méthylène.

Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant sous

pression réduite et chromatographie sur gel de silice, on récupère 168 mg d'Ambrox® **8**. Rdt : 90 %.

• Méthode II

Dans un ballon de 10 mL équipé d'un réfrigérant ascendant, d'une agitation magnétique vigoureuse, on introduit 254 mg de diol **42** (1 mmol, 1 équiv), 19 mg d'acide para-toluenesulfonique (0,11 mmol, 0,11 équiv), 44 mg de bromure de lithium (0,5 mmol, 0,5 équiv) et 2 mL de diméthoxyméthane. Après 24 h d'agitation, à température ambiante, le mélange réactionnel est alors traité avec 5 mL d'éther, puis neutralisé avec une solution saturée de carbonate acide de sodium et lavé à l'aide d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. On récupère une huile orangée à laquelle on rajoute 3 mL de chlorure de méthylène et 10 mg d'acide para-toluenesulfonique. Le tout est porté au reflux pendant 3 h.

Après traitement habituel, la chromatographie sur gel de silice permet d'isoler 118 mg d'Ambrox® **8**. Rdt : 50 %.

• Méthode III

Dans un ballon monocole de 25 mL, équipé d'un piège à chlorure de calcium, on introduit 254 mg de diol **42** (1 mmol) auquel on rajoute 5 mL d'acétone anhydre et 20 mg de résine amberlyst-15.

Le tout est maintenu sous agitation magnétique vigoureuse pendant 24 h. Après évaporation de l'acétone sous pression réduite et chromatographie sur gel de silice, on récupère 106 mg d'Ambrox® **8**. Rdt : 45 %.

• Méthode IV

Dans un ballon de 50 mL équipé d'une agitation et sous argon, on solubilise 9 g de diol **42** (35,4 mmol, 1 équiv), 170 mL de 1,2-dichloroéthane. On introduit ensuite 4,82 g de chlorure de zinc anhydre (35,4 mmol, 1 équiv). Après 3 h d'agitation, on rajoute 50 mL de chlorure de méthylène, on lave avec deux fois 50 mL d'eau et l'on extrait deux fois avec 25 mL de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium puis filtrées et évaporées sous pression réduite.

Après purification du produit brut obtenu, on récupère 7,7 g d'Ambrox® **8** (éluant pentane/éther : 96:4). Rdt : 92 %.

F : 76–77 °C.

IR (CHCl₃) : 2 930, 2 880, 1 130, 1 120, 1 005 cm⁻¹.

[α]_D²⁰ = -26 (c = 0,01 dans EtOH); lit [28] [α]_D²³ = -24,9 (c = 1,0 dans CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ 0,84 (s, 6H); 0,89 (s, 3H); 1,1 (s, 3H); 3,85 (m, 2H); 0,9–2 (m, 14H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) : δ 15,0; 18,4; 20,6; 21,1; 21,1; 22,6; 33,1; 32,6; 33,6; 39,7; 39,9; 42,4; 57,2; 60,1; 64,9; 79,9.

Anal calc (C₁₆H₂₈O : 236,39) : % C : 81,29; % H : 11,93. Tr : % C : 81,27; % H : 11,90.

Oxydation permanganique du diacétate d'isosclaréyle (préparation de la cétone acétylée **55**)

Dans un ballon bicol de 250 mL surmonté d'un réfrigérant ascendant et d'une ampoule à addition, on introduit 8,52 g de KMnO₄ (34,5 mmol, 4,5 équiv), 3,56 g d'acide acétique (58,6 mmol, 7,7 équiv), 8,5 mL d'eau et 7,5 mL de toluène.

À l'aide de l'ampoule à addition, on introduit goutte à goutte 3 g (7,6 mmol, 1 équiv) de diacétate d'isosclaréyle **36** préalablement dissous dans 3 mL d'acide acétique.

Après complète addition, on laisse sous agitation vigoureuse pendant 48 h, puis on additionne 31 mL de solution de

bisulfite de sodium à 37,5 % et 20,8 mL d'acide sulfurique à 30 %.

On extrait ensuite deux fois avec 20 mL de toluène. Les phases organiques sont lavées deux fois avec 15 mL d'eau, puis séchées sur sulfate de magnésium. Après filtration et évaporation sous pression réduite, on obtient un solide de couleur brune que l'on chromatographie sur colonne de silice flash (éluant pentane/éther : 85:15). On récupère 2,09 g d'un solide blanc qui est identifié comme étant la méthylcétone acétylée **55**. Rdt : 85 %.

F : 140 °C.

IR (CHCl₃) : 3 020, 2 940, 1 735, 1 710, 1 370, 1 260, 1 210 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ 2,58 (m, 3H); 2,16 (s, 3H); 1,94 (s, 3H); 1,62 (m, 8H); 1,48 (s, 3H); 0,88 (s, 3H); 0,85 (s, 3H); 0,78 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) : δ 15,5; 18,2; 19,5; 29,9; 20,3; 21,4; 22,9; 29,7; 33,1; 33,3; 38,7; 39,4; 39,6; 41,6; 41,8; 55,6; 59,0; 87,8; 169,8; 208,8.

Anal calc (C₂₀H₃₄O₃ : 322,48) : % C : 74,48; % H : 10,62. Tr : % C : 74,51; % H : 10,55.

Protection de la méthylcétone acétylée **55** sous forme de diméthylcétal **62** ou diéthylcétal **63**

Dans un ballon monocole de 25 mL muni d'un piège à chlorure de calcium, on introduit 322 mg de méthylcétone acétylée **55** (1 mmol, 1 équiv), 0,27 mL (262 mg, 2,4 mmol, 2,4 équiv) d'orthoformiate de triméthyle (ou 0,400 mL (357 mg, 2,4 mmol, 2,4 équiv) d'orthoformiate de triéthyle), 1,5 mL de chlorure de méthylène anhydre et 80 mg de résine amberlyst-15.

Le milieu, maintenu à 0 °C, est agité pendant 12 h. On laisse remonter à température ambiante. Après filtration, évaporation du solvant et chromatographie sur gel de silice (éluant pentane/éther/chlorure de méthylène : 50:10:40), on récupère 340 mg, 92 % (ou 356 mg, 89 %) d'une huile limpide.

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) : composé **62** : δ 15,7; 18,3; 19,9; 20,1; 20,3; 20,8; 21,4; 22,9; 33,1; 33,3; 38,8; 39,4; 39,5; 39,6; 41,8; 47,9; 48,0; 56,8; 58,9; 88,1; 101,7; 170,0.

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) : composé **63** : δ 15,3; 15,4; 15,7; 18,5; 19,9; 20,2; 20,2; 21,4; 21,9; 22,8; 33,0; 33,4; 36,8; 39,3; 39,6; 40,4; 41,9; 55,3; 55,4; 55,6; 58,9; 88,0; 104,5; 170,0.

Protection de la méthylcétone acétylée **55** : préparation de l'éthylénecétal **66**

Dans une colonne à chromatographie d'un diamètre de 2,5 cm et sur une hauteur de 23 cm, on charge un mélange de tamis moléculaire 3 Å (70 g) et de résine amberlyst-15 (5 g) en prenant soin d'obtenir une répartition entre la résine et le tamis moléculaire la plus homogène possible tout le long de la colonne.

On dissout 3,6 g (11,2 mmol, 1 équiv) de méthylcétone acétylée **55** dans 21,6 mL d'éthylène glycol (24 g, 0,387 mol, 34 équiv) et 42,3 mL de THF distillé sec. Le mélange ainsi obtenu est percolé au travers de la colonne décrite précédemment. Une quarantaine de passages du mélange substrat/solvants est nécessaire pour une complète conversion. Après évaporation du THF sous pression réduite, on rajoute 10 mL d'eau et on extrait quatre fois avec 15 mL d'éther.

Les phases organiques sont ensuite rassemblées et séchées sur sulfate de magnésium. Après filtration, évaporation de l'éther sous pression réduite et chromatographie sur colonne de silice flash (éluant pentane/éther/chlorure de méthylène :

50:10:40), on récupère 3,9 g de produit cristallisé blanc : l'éthylènecétal **66**. Rdt : 95 %.

F : 104 °C.

IR (CHCl₃) : 850, 910, 1 050, 1 250, 1 370, 1 450, 1 760, 2 865, 2 885, 2 950 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ 0,85 (s, 3H); 0,91 (s, 3H); 0,93 (s, 3H); 1,40 (s, 3H); 1,53 (s, 3H); 2,0 (s, 3H); 4,0 (d, 4H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) : δ 15,7; 18,3; 19,9; 20,0; 20,4; 21,4; 22,9; 23,5; 33,1; 33,3; 38,8; 39,4; 39,5; 41,9; 55,6; 58,7; 64,5; 88,0; 110,1; 170,2.

Anal calc (C₂₂H₃₈O₄ : 366,54) : % C : 72,09; % H : 10,45.
Tr : % C : 72,15; % H : 10,37.

Réduction de l'éthylènecétal acétyle **66**

Dans un ballon bicol de 25 mL surmonté d'un réfrigérant ascendant (coiffé d'un piège à chlorure de calcium) et équipé d'une ampoule à addition et d'une agitation magnétique vigoureuse, on introduit 8 mL d'éther fraîchement distillé. Le ballon est placé dans un bain de glace/sel, et l'on rajoute 200 mg d'hydrure de lithium et d'aluminium (5,4 mmol, 2 équiv).

On introduit ensuite goutte à goutte 990 mg (2,7 mmol, 1 équiv) d'éthylènecétal acétyle **66** préalablement dissous dans 3 mL d'éther distillé sec. Après complète addition, on laisse le mélange réactionnel sous agitation pendant 15 min puis on hydrolyse dans les conditions habituelles (eau/soude 15 %/eau).

Le mélange réactionnel est ensuite filtré sur cérite. Après évaporation de l'éther sous pression réduite et chromatographie sur colonne de silice flash (éluant : éther), on récupère 858 mg d'hydroxycétal **67** (solide cristallisé blanc). Rdt : 98 %.

F : 71 °C.

IR (CHCl₃) : 3 470, 2 880, 2 960, 1 450, 1 370, 1 050, 910, 850 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ 0,88 (s, 6H); 0,95 (s, 3H); 1,23 (s, 3H); 1,75 (s, 3H); 3,81 (s, 4H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) : δ 15,5; 18,4; 19,2; 20,5; 21,5; 23,5; 24,0; 33,2; 33,4; 39,2; 39,7; 41,9; 42,0; 44,2; 51,6; 61,9; 64,5; 64,5; 74,2; 110,5.

Anal calc (C₂₀H₃₆O₃ : 324,50) : % C : 74,03; % H : 11,18.
Tr : % C : 73,96; % H : 11,09.

Déshydratation de l'hydroxycétal **67** en méthylène exocyclique **68** et intracyclique **70**

Dans un ballon bicol de 50 mL surmonté d'une ampoule à addition et maintenu sous atmosphère inerte, on introduit 500 mg d'hydroxycétal **67** (1,54 mmol, 1 équiv), 7 mL de pyridine et 3 mL de chlorure de méthylène. Le tout est maintenu à une température de -30 °C. On ajoute ensuite, à l'aide de l'ampoule à addition, 2,3 g d'oxyde de trichlorure de phosphore (15 mmol, 10 équiv) dissous dans 2 mL de chlorure de méthylène. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation vigoureuse pendant 48 h, puis hydrolysé avec 10 mL d'eau et extrait quatre fois avec 20 mL de chlorure de méthylène.

Les phases organiques sont réunies, lavées cinq fois avec 15 mL d'une solution saturée de sulfate de cuivre, puis séchées sur sulfate de magnésium. Après filtration et évaporation du solvant sous pression réduite, on chromatographie l'huile obtenue sur colonne de silice flash (éluant pentane/éther : 90:10). On récupère 420 mg d'une huile incolore comportant 87 % de méthylène exocyclique **68** et 13 % de méthylène intracyclique **70** (déterminé par RMN ¹H, ¹³C, CPG capillaire). Rdt : 89 %.

Séparation des deux alcènes **68** et **70**

Dans un ballon de 25 mL, on introduit 200 mg du mélange des deux isomères **68** et **70**, 3,2 mL de chlorure de méthylène, 3,2 mL de carbonate de sodium 0,5 M et 91 mg d'acide métala-chloroperbenzoïque 50 %. Le milieu réactionnel est maintenu à température ambiante et sous agitation magnétique pendant 1 h, décanté, puis extrait trois fois avec 3 mL de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont réunies et séchées sur sulfate de magnésium.

Après filtration et évaporation du solvant sous pression réduite, on chromatographie sur colonne de silice flash l'huile ainsi obtenue. Le mélange pentane/éther (90:10) permet d'éluer 156 mg d'une huile limpide correspondant à l'alcène à méthylène exocyclique **68**, puis 40 mg de l'époxyde intracyclique **71**. Rdt : 90 %.

• Analyses spectrales de **68**

IR (CHCl₃) : 3 040, 2 970, 1 640, 1 370, 1 220, 1 050, 870 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ 0,75 (s, 3H); 0,87 (s, 3H); 0,94 (s, 3H); 1,39 (s, 3H); 4,0 (s, 4H); 4,6 (s, 1H); 4,9 (s, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) : δ 14,4; 17,9; 19,4; 21,7; 23,8; 24,4; 33,5; 33,6; 37,9; 38,3; 39,1; 39,7; 42,2; 56,5; 56,9; 64,6; 64,6; 106,4; 110,4; 148,8.

Anal calc (C₂₀H₃₄O₂ : 306,48) : % C : 78,38; % H : 11,18.
Tr : % C : 78,31; % H : 11,20.

Déprotection de la fonction cétonique de **68**

Dans un ballon de 25 mL surmonté d'un réfrigérant ascendant, on introduit 306 mg de dioxolane **68** (1 mmol, 1 équiv), 10 mL d'acétone (purex) et 70 mg de para-toluenesulfonate de pyridinium (0,28 mmol, 0,28 équiv). Le tout est maintenu sous agitation magnétique vigoureuse et au reflux de l'acétone pendant 3 h.

On évapore ensuite l'acétone sous pression réduite, puis on étend avec 6 mL d'éther et l'on rajoute 4 mL d'eau. Le mélange réactionnel est neutralisé avec une solution de carbonate acide de sodium 30 %, décanté et extrait trois fois avec 5 mL d'éther. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur sulfate de magnésium.

Après filtration, évaporation sous pression réduite et chromatographie sur colonne de silice flash (éluant pentane/éther : 95:5), on récupère 256 mg d'une huile incolore qui est identifiée comme étant la méthylcétone méthylénique **54**. Rdt : 98 %.

IR (CHCl₃) : 3 079, 1 709, 1 638, 1 405, 886 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ 0,69 (s, 3H); 0,8 (s, 3H); 0,86 (s, 3H); 2,09 (s, 3H); 4,4 (s, 1H); 4,81 (s, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) : δ 14,3; 17,5; 19,3; 21,7; 24,5; 29,8; 33,6; 33,6; 38,3; 38,9; 39,7; 42,2; 42,8; 55,9; 56,2; 106,4; 148,7; 208,2.

Synthèse de l'ambracétal **14** à partir de la méthylcétone méthylénique **54**

Dans un ballon de 50 mL surmonté d'un réfrigérant ascendant, on introduit dans l'ordre : 20 mL de *tert*-butanol, 6 mL d'eau, 1 mL de pyridine, 1 g de *N*-oxyde de triméthylamine dihydraté (9 mmol, 4,5 équiv), 540 mg d'alcène **54** (2 mmol, 1 équiv) et une solution comprenant 5 mg de OsO₄ dans 1 mL de *tert*-butanol.

Le mélange réactionnel est ensuite porté au reflux pendant 6 h. On laisse le mélange réactionnel revenir à température ambiante, puis on lave quatre fois avec 15 mL d'une solution de bisulfite de sodium à 20 %.

Après évaporation du *tert*-butanol sous pression réduite, on ajoute à l'huile restante 25 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium. Le mélange réactionnel est extrait quatre fois avec 20 mL d'éther. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant sous pression réduite et chromatographie sur colonne de silice flash (éluant pentane/éther : 80:20), on récupère 475 mg d'ambracétal **14** (produit cristallisé blanc). Rdt : 90 %.

F : 114 °C.

IR (CHCl₃) : 2 970, 2 940, 1 470, 1 390, 1 020, 850 cm⁻¹.

[α]_D²⁰ = +22 (c = 0,01 dans EtOH).

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ 0,80 (s, 3H); 0,91 (s, 6H); 1,43 (s, 3H); 3,36 (d, 1H, 7 Hz); 4,31 (d, 1H, 7 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) : δ 14,6; 17,5; 18,3; 20,0; 21,7; 24,2; 33,1; 33,6; 35,9; 36,2; 37,3; 38,8; 41,8; 53,4; 55,7; 73,4; 82,6; 106,0.

Anal calc (C₁₈H₃₀O : 262,43) : % C : 77,64; % H : 10,86. Tr : % C : 77,59; % H : 10,78.

Époxydation de la méthylcétone méthylénique **54**

Dans un ballon monocol de 25 mL équipé d'un piège à chlorure de calcium, on introduit 100 mg de méthylcétone méthylénique **54** (0,37 mmol, 1 équiv), 1,6 mL de chlorure de méthylène, 1,6 mL de carbonate de sodium 0,5 M et 200 mg d'acide *méta*-chloroperbenzoïque (0,88 mmol, 2,2 équiv).

Le tout est maintenu sous agitation magnétique vigoureuse pendant 5 h. Le mélange réactionnel est décanté et extrait trois fois avec 5 mL de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant sous pression réduite, et chromatographie sur gel de silice (éluant pentane/éther : 80:20), on récupère 82 mg d'une huile limpide : l'époxytéone **72**. Rdt : 78 %.

IR (CHCl₃) : 2 925; 2 875; 1 710; 1 450; 1 375; 975; 895; 840; 800 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ 0,82 (s, 6H); 0,89 (s, 3H); 2,08 (s, 3H); 2,79 (d, 1H, 4,2 Hz); 2,49 (d, 1H, 4,2 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) : δ 14,5; 16,0; 18,7; 21,6; 21,8; 33,4; 33,5; 36,7; 39,0; 39,5; 40,3; 41,9; 45,1; 50,8; 53,2; 55,0; 59,5; 209,0.

Anal calc (C₁₈H₃₀O₂ : 278,43) : % C : 77,65; % H : 10,86. Tr : % C : 77,60; % H : 10,80.

Cyclisation de l'époxytéone **72** en 8-épi-ambracétal **73**

Dans un ballon de 10 mL équipé d'un réfrigérant ascendant, on introduit 80 mg d'époxytéone **72** (0,28 mmol, 1 équiv), 2 mL de chlorure de méthylène et 15 mg de *para*-toluènesulfonate de pyridinium (0,06 mmol, 0,21 équiv). Le mélange réactionnel est porté au reflux du chlorure de méthylène pendant 2 h.

Après traitement habituel et chromatographie sur gel de silice (éluant pentane/éther : 80:20), on récupère 72 mg d'un produit cristallisé blanc : le 8-épi-ambracétal **73**. Rdt : 90 %.

L'utilisation du sulfate de cuivre anhydre à la place du *para*-toluènesulfonate de pyridinium permet d'obtenir un résultat identique. Le protocole expérimental est similaire à celui évoqué précédemment. La réaction effectuée sur 80 mg de substrat nécessite 25 mg de sulfate de cuivre anhydre.

F : 120 °C.

IR (CHCl₃) : 2 910, 2 790, 1 450, 1 420, 1 390, 1 210, 1 040, 840 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ 0,89 (s, 6H); 1,11 (s, 3H); 1,43 (s, 3H); 3,31 (d, 1H, 7 Hz); 3,77 (s, 1H, 7 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) : δ 16,5; 16,9; 18,5; 19,2; 21,8; 25,0; 33,2; 33,7; 33,8; 35,3; 38,6; 41,8; 42,0; 50,4; 54,8; 76,2; 80,7; 108,5.

Anal calc (C₁₈H₃₀O₂ : 278,43) : % C : 77,64; % H : 10,86. Tr : % C : 77,59; % H : 10,78.

Synthèse du dioxépane **53**

Dans un ballon bicol de 25 mL muni d'un réfrigérant ascendant et d'une ampoule à addition, on introduit 100 mg de diol **42** et 2 mL de toluène anhydre. Le tout est porté au reflux, puis par l'intermédiaire de l'ampoule à addition, on rajoute dans le milieu réactionnel une solution comprenant 0,5 mL d'iode de méthylène et 0,5 mL de toluène anhydre. On chauffe pendant 4 h, puis on laisse revenir à température ambiante. Après traitement habituel et chromatographie sur gel de silice (éluant pentane/éther : 97:3), on récupère 62 mg d'un produit cristallisé blanc, le dioxépane **53**. Rdt : 60 %.

F : 84 °C.

IR (CHCl₃) : 1 120, 1 070, 1 030, 1 020, 995, 980, 940, 860, 1 020, 1 030 cm⁻¹.

[α]_D²⁰ = -48 (c = 0,01 dans EtOH).

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ 0,77 (s, 3H); 0,78 (s, 3H); 0,85 (s, 3H); 1,30 (s, 3H); 4,70 (d, 1H, 5,9 Hz); 4,90 (d, 1H, 5,9 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) : δ 15,5; 18,7; 19,3; 20,2; 21,4; 26,5; 33,4; 33,4; 37,9; 40,0; 41,4; 43,0; 43,0; 56,0; 60,6; 66,4; 79,1; 88,8.

Anal calc (C₁₇H₃₀O₂ : 266,42) : % C : 76,64; % H : 11,35. Tr : % C : 76,58; % H : 11,30.

Préparation du 8-monoacétate de sclaréyle **74** à partir du sclaréol **12**

Dans un ballon bicol de 250 mL équipé d'un réfrigérant, d'une ampoule à addition et muni d'une agitation magnétique vigoureuse, on introduit 7,85 g de sclaréol **12** (25,4 mmol, 1 équiv) et 4,2 mL de *N,N*-diméthylaniline (33 mmol, 1,3 équiv).

On rajoute goutte à goutte, pendant 30 min, sous agitation vigoureuse, 2,4 g de chlorure d'acétyle (30 mmol, 1,2 équiv). Le mélange est laissé à température ambiante pendant 2 h, puis refroidit à 0 °C et hydrolysé à l'aide de 50 cm³ d'une solution d'acide chlorhydrique à 15 %. On extrait ensuite trois fois avec 100 mL d'éther et l'on neutralise avec une solution saturée en carbonate acide de sodium.

Les phases organiques sont ensuite lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium et séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant sous pression réduite et chromatographie sur colonne de silice flash (éluant pentane/éther 50:50), on récupère 5,3 g de 8-monoacétate de sclaréyle **74**. Rdt : 60 %.

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) : δ 15,7; 18,3; 19,9; 20,5; 20,5; 21,4; 22,9; 27,8; 33,2; 33,4; 39,1; 39,6; 41,9; 42,9; 45,3; 55,6; 58,8; 73,4; 88,2; 111,7; 145,3; 170.

Oxydation du 8-monoacétate de sclaréyle en méthylcétone acétylée **55**

Dans un ballon bicol de 250 mL muni d'une agitation magnétique vigoureuse et d'une ampoule à addition, on introduit 30 mg de chlorure de ruthénium trihydraté (0,12 mmol, 0,023 équiv), 8,3 g de périodate de sodium (38,8 mmol, 5,5 équiv), 20 mL de mélange CH₃CN/CCl₄ (50:50) et 20 mL d'eau.

On additionne goutte à goutte, sous agitation vigoureuse, une solution comprenant 2,5 g de 8-monoacétate de

sclaréyle (7,1 mmol, 1 équiv) dissous dans 15 mL de mélange CH₃CN/CCl₄ (50:50). Le mélange réactionnel est chauffé à la température de 50 °C pendant 25 min. On laisse ensuite revenir à température ambiante, on filtre sur célite, on décante et l'on sèche la phase organique sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant sous pression réduite et chromatographie sur gel de silice flash (éluant pentane/éther : 85:15), on récupère 2,2 g de méthylcétone acétylée **55**. Rdt : 95 %.

F : 140 °C.

IR (CHCl₃) : 3 020, 2 940, 1 735, 1 710, 1 370, 1 260, 1 210 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ 0,78 (s, 3H); 0,85 (s, 3H); 0,88 (s, 3H); 1,48 (s, 3H); 1,62 (m, 8H); 1,94 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 2,58 (m, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) : δ 15,5; 18,2; 19,5; 19,9; 20,3; 21,4; 22,3; 29,7; 33,1; 33,3; 36,9; 38,7; 39,4; 41,6; 41,8; 55,6; 59; 87,8; 169,8; 208,8.

*Pyrolyse de la méthylcétone acétylée **55** en méthylcétone méthylénique **54***

Dans un tube de Schlenck, sous atmosphère inerte, on introduit 1,66 g de méthylcétone acétylée **55** (5,2 mmol, 1 équiv), 280 mg de carbonate acide de sodium solide (3,33 mmol, 0,64 équiv) et 15 mL de diméthyl sulfoxyde anhydre.

La solution, sous agitation magnétique vigoureuse, est portée à la température de 150 °C pendant 6 h. On laisse le milieu réactionnel revenir à température ambiante, on ajoute 8 mL d'eau, puis on extrait trois fois avec 20 mL d'éther. Les phases organiques sont réunies et lavées trois fois avec 20 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium, puis séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant sous pression réduite et chromatographie sur gel de silice flash (éluant pentane/éther : 95:5), on récupère 1,25 g d'une huile comprenant 87 % d'alcène **54**. Rdt : 88 %.

IR (CHCl₃) : 3 079, 1 709, 1 638, 1 405, 886 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ 0,69 (s, 3H); 0,80 (s, 3H); 0,86 (s, 3H); 2,09 (s, 3H); 4,4 (s, 1H); 4,81 (s, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) : δ 14,3; 17,5; 19,3; 21,7; 24,5; 29,8; 33,6; 38,3; 38,9; 39,7; 42,2; 42,8; 55,9; 56,2; 106,4; 148,7.

*Protection du diol **42** sous forme d'éther benzyllique **78***

Dans un ballon bicol de 50 mL placé sous atmosphère inerte et refroidi à 0 °C à l'aide d'un bain glace/eau, on introduit 3,6 g de diol **42** (14,2 mmol, 1 équiv), 5 mL de THF distillé anhydre et 600 mg d'hydrure de sodium (25 mmol, 1,7 équiv).

Avant l'addition de l'hydrure de sodium, le mélange réactionnel se présente sous la forme d'une suspension blanchâtre qui évolue vers une solution laiteuse. On rajoute ensuite 50 mg d'iodure de tétrabutylammonium (0,14 mmol, 0,1 équiv) et 2,59 g de bromure de benzyle (15,62 mmol, 1,1 équiv). Le mélange réactionnel est laissé sous agitation magnétique 2 h à température ambiante, puis on rajoute 3 mL d'eau et l'on neutralise avec une solution d'acide chlorhydrique à 15 %.

La phase aqueuse est saturée avec du chlorure de sodium et extraite trois fois avec 15 mL de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont réunies et séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant sous pression réduite et chromatographie sur gel de silice flash (éluant pentane/éther 40:60) on récupère 4,8 g d'éther benzyllique **78**. Rdt : 98 %.

IR (CHCl₃) : 3 370, 2 985, 2 875, 1 620, 1 450, 1 370, 1 250, 1 070, 750, 705 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ 0,77 (s, 3H); 0,85 (s, 3H); 1,12 (s, 3H); entre 1 et 2 (3, H); 3,33 (m, 1H); 3,6 (m, 1H); 4,5 (m, 2H); 7,33 (s, 5H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) : δ 15,0; 18,2; 20,2; 21,3; 24,2; 25,1; 33,0; 33,3; 38,7; 39,3; 41,7; 43,8; 55,9; 59,0; 71,9; 72,1; 73,0; 127,5; 127,6; 128,3; 137,7.

Anal calc (C₂₃H₃₆O₂ : 344,53) : % C : 80,18; % H : 10,53.

Tr : % C : 81,21; % H : 10,40.

*Déshydratation de l'alcool tertiaire de **78** en alcènes exocyclique **79** et intracyclique **80***

Dans un ballon tricol de 250 mL, muni d'une agitation magnétique vigoureuse, équipé d'une ampoule à addition et placé sous atmosphère inerte, on introduit 4,9 g d'éther benzyllique **78** (14,2 mmol, 1 équiv), 63 mL de pyridine et 41 mL de chlorure de méthylène anhydre.

Le mélange réactionnel est refroidi à la température de -30 °C. À l'aide de l'ampoule à addition, on introduit goutte à goutte une solution comprenant 20,23 g d'oxyde de trichlorure de phosphore (132 mmol, 9 équiv) dans 15 mL de chlorure de méthylène anhydre.

Le mélange réactionnel est laissé sous agitation vigoureuse pendant 48 h à -30 °C, puis hydrolysé à l'aide de 70 mL d'eau. Le milieu est ensuite extrait trois fois avec 40 mL de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont rassemblées et lavées à l'aide d'une solution saturée en sulfate de cuivre. Après séchage sur sulfate de magnésium et évaporation du solvant sous pression réduite, on chromatographie le brut obtenu sur gel de silice flash (éluant pentane/éther : 97:3). On récupère 4,18 g du mélange d'alcènes **79** et **80**, avec des proportions respectives de 87 % et 13 %. Rdt : 90 %.

IR (CHCl₃) : 3 040, 1 630, 1 450, 1 370, 1 100, 900 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ 0,71 (s, 3H); 0,83 (s, 3H); 0,89 (s, 3H); entre 0,95 et 2,10 (m, 13H); 2,4 (ddd, 1H, J = 2,38; 3,99 et 13,6 Hz); 3,4 (m, 1H); 3,6 (m, 1H); 4,5 (s, 2H); 4,6 (s, 1H); 4,85 (s, 1H); 7,34 (m, 5H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) : δ 14,4; 19,35; 21,7; 24,1; 24,3; 33,5; 33,6; 38,1; 38,9; 39,4; 42,1; 52,95; 55,4; 69,95; 72,7; 106,3; 127,4; 127,5; 128,3; 138,75; 148,6.

Anal calc (C₂₃H₃₄O : 326,52) : % C : 84,60; % H : 10,49.

Tr : % C : 84,64; % H : 10,41.

*Séparation du mélange d'alcènes **79** et **80***

Dans un ballon monocol de 150 mL muni d'une agitation magnétique vigoureuse, on introduit 2,05 g du mélange d'alcènes **79** et **80** (6,3 mmol, 1 équiv), 30 mL de chlorure de méthylène, 30 mL d'une solution aqueuse de carbonate de sodium 0,5 M et 400 mg d'acide méta-chloroperbenzoïque (50 %) (2,3 mmol, 0,36 équiv). Après 30 min d'agitation vigoureuse, la phase organique est décantée. On extrait la phase aqueuse deux fois avec 10 mL de chlorure de méthylène.

Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant sous pression réduite et chromatographie sur gel de silice flash (éluant pentane/éther : 97:3), on récupère 1,71 g d'alcène **79**.

*Déprotection de l'éther benzyllique **79***

Dans un ballon tricol de 500 mL muni d'un piège à ammoniac et équipé d'une agitation magnétique vigoureuse et d'une ampoule à addition, (le tout est maintenu à -40 °C à l'aide d'un bain thermorégulé), on condense 20 mL d'ammoniac. On introduit ensuite 200 mg (8,7 mmol, 1,7 équiv)

de sodium (solution bleue), puis à l'aide de l'ampoule à addition, on ajoute 1,61 g d'éther benzylique **79** (4,9 mmol, 1 équiv) préalablement dissous dans 15 mL d'éther anhydre. Quand la réaction est terminée (40 min), on neutralise l'excès de sodium avec du chlorure d'ammonium solide et on rajoute 30 mL d'éther. On laisse le mélange réactionnel revenir à température ambiante afin d'évaporer l'ammoniac.

Le mélange réactionnel est filtré sur cérite. Après évaporation du solvant sous pression réduite, on obtient 1,09 g d'alcool **77**. Rdt : 93 %.

IR (CHCl₃) : 3 350, 3 080, 2 940, 1 640, 1 440, 1 380, 1 110, 1 030, 880 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ 0,69 (s, 3H); 0,80 (s, 3H); 0,87 (s, 3H); entre 0,9 et 1,8 (m, H); 1,98 (m, 1H); 2,38 (ddd, 1H, J = 2,4; 4,0 et 13,4 Hz); 35,50 (m, 1H); 4,54 (s, 1H); 4,83 (s, 1H).

Anal calc (C₁₆H₂₈O : 236,39) : % C : 81,29; % H : 11,93.
Tr : % C : 81,33; % H : 11,89.

Oxydation de l'alcool **77** en aldéhyde **76**

Dans un ballon bicol de 50 mL muni d'une agitation magnétique vigoureuse, on introduit 1,09 g d'alcool **77** (4,6 mmol, 1 équiv), 10 mL de chlorure de méthylène et 1,03 g de chlorochromate de pyridinium (4,8 mmol, 1,05 équiv). Le mélange réactionnel est laissé à température ambiante sous agitation magnétique pendant 1 h 15, puis filtré sur une colonne de silice flash avec deux fois 100 mL de chlorure de méthylène. Après évaporation du solvant sous pression réduite, on récupère 968 mg d'aldéhyde **76**. Rdt : 90 %.

IR (CHCl₃) : 3 080, 1 740, 1 640, 880 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ 0,71 (s, 3H); 0,82 (s, 3H); 0,90 (s, 3H); 4,39 (s, 1H); 4,82 (s, 1H); 9,6 (d, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) : δ 14,5; 19,2; 21,4; 23,9; 33,1; 33,5; 37,5; 38,9; 39,3; 39,8; 42,0; 50,0; 52,2; 108,1; 203,1.

Méthylation de l'aldéhyde **76** en alcools **82** et **83**

Dans un ballon bicol de 25 mL, placé sous atmosphère inerte et muni d'une ampoule à addition, on introduit 700 mg de l'aldéhyde **76** (3 mmol, 1 équiv) dissous dans 6 mL d'éther distillé.

Le tout est maintenu sous agitation magnétique vigoureuse et refroidi à 0 °C à l'aide d'un bain glace/eau. On additionne ensuite goutte à goutte 2 mL (3,2 mmol, 1,05 équiv) d'une solution de méthyllithium 1,6 M.

Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 6 h, puis hydrolysé à l'aide d'une solution aqueuse légèrement acide, filtré sur cérite et séché sur sulfate de magnésium. Après chromatographie sur gel de silice flash (éluant pentane/éther : 40:60), on obtient 640 mg du mélange des deux alcools diastéréoisomères **82** et **83**. Rdt : 90 %.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) composé **82** : δ 0,66 (s, 3H); 0,80 (s, 3H); 0,87 (s, 3H); 1,20 (d, 3H); 2,40 (dd, 1H); 3,80 (m, 1H); 4,40 (s, 1H); 4,81 (s, 1H).

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) composé **83** : δ 0,67 (s, 3H); 0,80 (s, 3H); 0,87 (s, 3H); 1,10 (d, 3H); 2,30 (dd, 1H); 3,80 (m, 1H); 4,66 (s, 1H); 4,85 (s, 1H).

Oxydation des alcools **82** et **83** en cétone **75**

Dans un ballon monocole de 50 mL muni d'une agitation magnétique vigoureuse, on introduit 1 g du mélange d'alcools **82** et **83** (4 mmol, 1 équiv), 1 g de chlorochromate de pyridinium (4,6 mmol, 1,15 équiv) et 10 mL de chlorure

de méthylène. Le tout est maintenu sous agitation magnétique vigoureuse pendant 2 h, puis le mélange réactionnel est filtré sur une colonne de silice flash avec deux fois 50 mL de chlorure de méthylène.

Après évaporation sous pression réduite du solvant et chromatographie sur gel de silice flash (éluant pentane/éther : 95:5), on récupère 890 mg de cétone **75**. Rdt : 89 %.

IR (CHCl₃) : 3 079, 1 709, 1 368, 1 405, 886 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ 0,76 (s, 3H); 0,87 (s, 3H); 0,95 (s, 3H); 2,21 (s, 3H); 4,4 (s, 1H); 4,8 (s, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) : δ 14,6; 19,3; 21,7; 23,9; 30,2; 33,5; 33,5; 37,5; 38,9; 39,0; 39,1; 42,0; 51,5; 44,5; 106,4; 149,1; 208,8.

Anal calc (C₁₇H₂₈O : 264,40) : % C : 82,23; % H : 11,36.

Tr : % C : 82,20; % H : 11,32.

Osmylation de la cétone **75**

Dans un ballon de 50 mL surmonté d'un réfrigérant ascendant, on introduit dans l'ordre 15 mL de *tert*-butanol, 4,5 mL d'eau, 0,9 mL de pyridine, 0,7 g de *N*-oxyde de triméthylamine dihydraté (6,3 mmol, 5,2 équiv), 300 mg d'alcéne **75** (1,2 mmol, 1 équiv) et une solution comprenant 5 mg de OsO₄ dans 1 mL de *tert*-butanol. Le mélange réactionnel est ensuite porté au reflux pendant 6 h. On laisse le mélange réactionnel revenir à température ambiante, puis on lave quatre fois avec 15 mL d'une solution de bisulfite de sodium à 20 %. Après évaporation du *tert*-butanol sous pression réduite, on ajoute à l'huile restante 25 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium.

Le mélange réactionnel est extrait quatre fois avec 20 mL d'éther. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le produit brut obtenu dissous dans 5 mL de chlorure de méthylène est introduit dans un ballon monocole de 15 mL. On rajoute 15 mg de PPTS, et l'on porte au reflux pendant 2 h 30. On laisse le milieu réactionnel revenir à température ambiante, puis on rajoute 1 mL d'eau et l'on neutralise avec une solution de carbonate acide de sodium à 25 %. La phase aqueuse est extraite deux fois avec 3 mL de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont réunies et séchées sur sulfate de magnésium.

Après chromatographie sur gel de silice flash (éluant pentane/éther : 90:10), on obtient 253 mg de norambracétal **15**. Rdt : 80 %.

F : 82–83 °C.

IR (CHCl₃) : 2 970, 1 450, 1 390, 1 020, 850 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ 0,80 (s, 3H); 0,86 (s, 3H); 0,95 (s, 3H); 1,58 (s, 3H); 3,3 (d, 1H, 9 Hz); 4,3 (d, 1H, 9 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) : δ 14,8; 18,0; 19,6; 20,3; 21,1; 31,6; 33,0; 33,4; 35,3; 39,3; 39,8; 41,2; 56,6; 59,1; 71,8; 86,2; 110,0.

Anal calc (C₁₇H₂₈O₂ : 264,4) : % C : 77,22; % H : 10,67.
Tr : % C : 77,25; % H : 10,55.

Acylation de l'aldéhyde **76**

Dans un ballon bicol de 50 mL placé sous atmosphère inerte, muni d'une agitation magnétique vigoureuse et refroidi à 0 °C, on introduit 484 mg d'aldéhyde **76** (2,07 mmol, 1 équiv), 1,69 g d'anhydride acétique (16,56 mmol, 8 équiv) et 10 mg de chlorure ferrique rigoureusement anhydre.

Le milieu réactionnel est agité pendant 3 h à 0 °C, puis on rajoute 10 mL de pentane et 2 mL d'eau. On neutralise la phase aqueuse avec une solution de carbonate acide de sodium et on l'extract trois fois avec 10 mL de pentane. Les phases organiques sont réunies et séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant sous pression

réduite et chromatographie sur gel de silice flash (éluant pentane/éther : 80:20), on récupère 556 mg d'acyalal **88**. Rdt : 80 %.

IR (CHCl₃) : 2 930, 2 910, 1 750, 1 370, 1 240, 1 200, 1 000, 900, 720 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ 0,67 (s, 3H); 0,80 (s, 3H); 0,87 (s, 3H); 2,0 (s, 3H); 2,1 (s, 3H); 4,74 (s, 1H); 4,88 (s, 1H); 6,76 (t, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) : δ 14,3; 19,3; 20,8; 20,8; 21,7; 24,2; 28,2; 33,4; 33,5; 37,9; 39,1; 39,2; 42,0; 51,7; 55,4; 90,5; 107,4; 147,4; 168,8; 169,1.

*Époxydation de l'alcène exocyclique **77***

Dans un ballon tricol muni d'une agitation magnétique vigoureuse, d'une ampoule à addition et placé sous atmosphère inerte, on introduit 500 mg d'alcène **77** (2,2 mmol, 1 équiv), 291 mg de bicarbonate de sodium (3,5 mmol, 1,6 équiv) et 35 mL de chlorure de méthylène. Le mélange est refroidi à -78 °C, puis à l'aide de l'ampoule à addition, on additionne, goutte à goutte, 1,04 g (4,4 mmol, 2 équiv) d'acide *méta*-chloroperbenzoïque préalablement dissous dans 20 mL de chlorure de méthylène anhydre. L'addition terminée, le mélange réactionnel prend une coloration blanc laiteux. On laisse alors le mélange revenir à température ambiante et on laisse agiter pendant 12 h. Le mélange est versé sur une solution aqueuse saturée en sulfate de fer, puis on extrait deux fois avec 50 mL d'éther. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant sous pression réduite et chromatographie sur colonne de silice (éluant pentane/éther : 30:70), on recueille 444 mg d'un liquide huileux blanc opaque : l'époxyalcool **89**. Rdt : 80 %.

IR (CDCl₃) : 3 405, 2 990, 2 875, 1 450, 1 370, 1 280, 1 050, 850 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ 0,77 (s, 3H); 0,80 (s, 3H); 0,87 (s, 3H); entre 0,8 et 2 (m, H); 2,55 (m, 1H); 2,85 (m, 1H); 3,42 (m, 1H); 3,61 (m, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) : δ 14,8; 18,8; 21,5; 21,7; 25,3; 33,3; 33,4; 36,3; 38,7; 40,3; 41,8; 51,0; 52,7; 54,8; 59,7; 63,7.

Anal calc (C₁₆H₂₈O₂ : 252,39) : % C : 76,14; % H : 11,18.
Tr : % C : 76,67; % H : 11,09.

*Oxydation de l'époxyalcool **89***

Dans un ballon de 100 mL équipé d'une agitation magnétique, on introduit successivement 90 mg d'époxyalcool **89** (0,36 mmol, 1 équiv), 0,2 g de PDC (0,53 mmol, 1,5 équiv), 5 mL de chlorure de méthylène, 800 mg de tamis moléculaire 4 Å broyé et 100 μL d'acide acétique. On place le mélange réactionnel sous atmosphère inerte et on laisse agiter pendant 10 min à température ambiante. On ajoute ensuite 150 mg de cérite et l'on maintient l'agitation pendant 30 min. On dilue le mélange réactionnel avec 50 mL d'éther, on filtre sur cérite et l'on évapore sous pression réduite. On récupère un liquide brun foncé. La chromatographie sur colonne de silice flash (éluant pentane/éther : 80:20) permet d'obtenir 80 mg d'époxyaldehyde **91**. Rdt : 91 %.

IR (CDCl₃) : 2 950, 2 920, 2 880, 1 715, 1 470, 1 400, 1 360, 1 270, 100, 1 040, 850 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ 9,58 (s, 1H); 206 (m, 1H); 202 (m, 1H); entre 201 et 0,9 (m, H); 0,9 (s, 3H); 0,83 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) : δ 14,4; 18,3; 21,3; 21,4; 33,1; 33,3; 35,3; 36,9; 38,9; 39,1; 41,5; 46,5; 49,8; 54,4; 58,6; 201,3.

Anal calc (C₁₆H₂₆O₂ : 250,38) : % C : 76,75; % H : 10,46.
Tr : % C : 76,34; % H : 10,45.

*Cyclisation de l'époxyaldehyde **91** en nor-norambracétal **16***

Dans un ballon bicol muni d'un réfrigérant descendant, d'une agitation magnétique, d'une ampoule à addition et placé sous atmosphère inerte, on introduit 220 mg d'époxyaldehyde **88** (0,9 mmol, 1 équiv) dissous dans 3 mL de chlorure de méthylène. Le tout est porté au reflux du chlorure de méthylène, puis par l'intermédiaire de l'ampoule à addition, on ajoute dans le milieu réactionnel une solution comprenant 50 mg de *para*-toluenesulfonate de pyridinium (0,2 mmol, 0,23 équiv) et 5 mL de chlorure de méthylène. Le mélange est laissé au reflux pendant 2 h. Après retour à température ambiante, on rajoute 20 mL d'eau et l'on extrait deux fois avec 20 mL d'éther. Les phases organiques sont lavées, rassemblées et séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant sous pression réduite et chromatographie sur colonne silice flash (pentane/éther : 90:10), on récupère 202 mg de nor-norambracétal **16**. Rdt : 92 %.

IR (CHCl₃) : 2 920, 1 450, 1 390, 1 360, 1 220, 1 090, 1 060, 1 040, 1 020, 960, 920, 850 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : δ 5,5 (s élargi, 1H); 3,32 (d, 1H, J = 6,3); 3,13 (d, 1H); entre 2 et 1 (m, H); 0,89 (s, 3H); 0,86 (s, 3H); 0,85 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) : δ 15,1; 17,8; 18,7; 22,0; 26,7; 32,8; 33,6; 34,0; 35,6; 40,7; 42,0; 52,8; 53,4; 74,3; 84,0; 101,1.

Anal calc (C₁₆H₂₆O₂ : 250,38) : % C : 76,75; % H : 10,46.
Tr : % C : 76,23; % H : 10,38.

Remerciements

Nous remercions chaleureusement la Société Givaudan-Roure Grasse, la région PACA, l'ANVAR, le ministère de l'Éducation nationale et de la Recherche pour leur soutien financier, Monsieur Teissiere pour nous avoir suggéré ce travail et à qui cet article est dédié, Messieurs Giraudy et Petrzilka pour d'utiles et fructueuses discussions ainsi que Charlette Ruiz et Alain Uldry pour leur aide précieuse dans la réalisation de ce manuscrit.

Références et notes

- 1 a) Petrzilka M, Ehret C, chap 19 *Natural Products*, In : *Perfumes. Art Science and Technology*, Müller PM, Lamparyk D, Eds, Blackie Academic and Professional, Chapman and Hall, 1994, p 499
b) Schreiber WL, Scharpf J, Katz I, *Chemtech* (1997) 58
- 2 Tani K, Yamagata T, Akutagawa S, Kumabayashi H, Taketomi T, Takaya H, Miyashita A, Noyori R, Otsuka S, *J Am Chem Soc* (1984) 106, 5208
- 3 a) Winter B, *Pure Appl Chem* (1990) 62, 1377
b) Winter B, *Helv Chim Acta* (1989) 72, 1278
c) Winter B, *Prog Chim Biol Res* (1989) 291, 401
- 4 Pelletier M, Caventou E, *J Pharm* (1820) 6, 49
- 5 Ribau J, *Ber* (1912) 11, 754
- 6 Suzuki M, *Japan J Med Sci Trans III* (1925) 1, 31
- 7 Ruzicka L, Lardon F, *Helv Chim Acta* (1946) 29, 912
- 8 a) Ruzicka L, Seidel CF, Pfeiffer M, *Helv Chim Acta* (1948) 31, 827
b) Ruzicka L, Büchi G, Jeger O, *Helv Chim Acta* (1948) 31, 293
- 9 a) Lederer E, Marx F, Mercier D, Perot G, *Helv Chim Acta* (1946) 29, 1354

- b) Lederer E, Mercier D, *Experientia* (1947) 5, 188
 c) Dietrich P, Lederer E, *Helv Chim Acta* (1952) 35, 1148
 d) Jeger O, Dürst O, Ruzicka L, *Helv Chim Acta* (1947) 30, 1859
 e) Ruzicka L, Firmenich G, *Helv Chim Acta* (1939) 22, 392
- 10 Stoll M, Hinder M, *Helv Chim Acta* (1950) 33, 1251
 11 Lederer E, *Prog Chem Org Nat Prod* (1950) 6, 87
 12 Lederer E, *J Chem Soc* (1949) 2115
 13 Ohloff G, Schulte-Elte KH, Muller BL, *Helv Chim Acta* (1977) 60, 2763
 14 a) Ruzicka L, Seidel CF, *Helv Chim Acta* (1950) 33, 1285
 b) Jégou E, Polonsky J, Lederer E, Schulte-Elte KH, Egger B, Ohloff G, *Nouv J Chim* (1977) 1, 529
 15 Lederer E, Stoll M, *Helv Chim Acta* (1950) 33, 1345
 16 Muntyan GE, Lazur'evskii GV, *Izv Akad Nauk Mold SSR Ser Khim Biol Nauk* (1965) 49, C A (1967) 67, 64569h
 17 a) Hinder M, Stoll M, *Helv Chim Acta* (1950) 33, 1308
 b) Ruzicka L, Seidel CF, Engel LL, *Helv Chim Acta* (1942) 25, 521
 c) Lederer E, Mercier D, Stoll M, *Helv Chim Acta* (1951) 34, 789
 d) Ruzicka L, Janol MM, *Helv Chim Acta* (1931) 14, 645
 e) Guseva KA, Rafanova RY, Bulanova AV, Virezub *Maslobino-Zhirovava Prom* (1959) 25, 29; C A (1959) 53, 12 590d
 f) Sibirtseva VE, Virezub SI, Kustova SD, *Tr Vses Nauchn-Issled Inst Sintetich i Natural'n Dushistykh Veschestr* (1961) 5, 9; C A (1961) 57, 7316b
 g) Sibirtseva VE, Kustova SD, Virezub SI, Gerasimova MN, Kaluzhskaya AS, Oreshkina KD, brevet soviétique (1960) 130, 897
- 18 a) Stoll M, Hinder M, Palluy E, *Helv Chim Acta* (1951) 34, 1664
 b) Stoll M, Hinder M, *Helv Chim Acta* (1953) 36, 1984
 19 Finholt AE, Bond AC Jr, Schlesinger HI, *J Am Chem Soc* (1947) 69, 1199
 20 a) Hosking JR, Brandt CW, *Ber* (1934) 67B, 1173; Hosking JR, Brandt CW, *Ber* (1935) 68B, 37; Hosking JR, Brandt CW, *Ber* (1935) 68B, 286; Hosking JR, Brandt CW, *Ber* (1935) 68B, 1311; Stoll M, Hinder M, *Helv Chim Acta* (1954) 37, 1856; Brandt CW, *New Zealand J Sci Technol* (1951) 33B, 141; C A (1954) 48, 3915e; Grant PK, Munro MHG, Hill NR, *J Chem Soc* (1962) 3740; Grant PK, Munro MHG, Hill NR, *J Chem Soc* (1965) 3846; Cambie RC, Mander CN, *New Zealand J Sci* (1964) 7, 188; C A (1964) 61, 12328
 b) Brandt CW, Thomas BR, *Nature* (1952) 170, 1018
 c) Enzell C, *Erdtman Acta Chem Scand* (1957) 11, 902
 21 a) Demole E, Wüest H, *Helv Chim Acta* (1967) 50, 1314
 b) Schenk HR, Gutmann H, Jeger O, Ruzicka L, *Helv Chim Acta* (1952) 35, 817
 22 Thèse Bayle JC, Marseille 10 mai 1989
 23 Naves YR, *Technologie et Chimie des Parfums Naturels* (1974) Masson Éd Paris
 24 a) Waegell B, *Organometallics in Organic Synthesis*, de Meijere A, Tom Dieck H, Eds, Springer Verlag Berlin, Heidelberg (1987) p 203
 b) Coudret JL, Waegell B, *Inorg Chim Acta* (1994) 222, 115
 25 Bersuker IB, Dimoglo AS, Gorbachov MY, Koltsa MN, Vlad PF, *Nouv J Chim* (1985) 9, 211
 26 a) Ohloff G, *Gustation and Olfaction*, Ohloff G, Thomas AF, Eds, Academic Press, New York, 1971, p 178-183
 b) Martres P, thèse de docteur en sciences, Marseille, 7 juin 1991, chap I
 c) Coste-Manière I, thèse de docteur ingénieur, Marseille, 18 juin 1987, chap I
 d) Amoore JF, *Specific arosmia and the concept of primary odors*, In : *Chem Senses Flav* (1977) 2, 267
 27 Paquette LA, Maleczka RE, *J Org Chem* (1991) 56, 6538
 28 a) Mori K, Tamura H, *Liebigs Ann Chem* (1990), 361
 b) Ohloff G, Giersch W, Pickenhagen W, Furrer A, Frei B, *Helv Chim Acta* (1985) 68, 2022
 29 Büchi G, Wüest H, *Helv Chim Acta* (1989) 72, 996
 30 Snowden RL, Linder SM, *Tetrahedron Lett* (1991) 32, 4119
 31 Gonzales-Sierra M, Rerveda EA, Lopez JT, Cortes MJ, *Heterocycles* (1987) 26, 2801
 32 Teresa JdP, Urones JG, Pedrero AM, Barcala PB, *Tetrahedron Lett* (1985) 26, 517
 33 Koyama H, Kaku Y, Ohno M, *Tetrahedron Lett* (1987) 28, 2863
 34 a) Chauvet F, Coste-Manière I, Martres P, Perfetti P, Waegell B, Zahra JP, *Tetrahedron Lett* (1996) 37, 3695
 b) Waegell B, *Pure Appl Chem* (1997) 69, 627 et références citées
 35 Decozant R, Vial C, Näf F, Whitesides G, *Tetrahedron* (1987) 43, 1871
 36 a) Doehlert DH, *Uniform Shell Designs Applied Statistics* (1970) 19, 231
 b) Mathieu D, Phan Tan Luu R, logiciel Nemrod LPRAI, université d'Aix-Marseille-III
 37 a) Mitsunobu O, Kimura J, Iizumi K, Yanagida N, *Bull Chem Soc Jpn* (1976) 49, 510
 b) Carlock JT, Mack MP, *Tetrahedron Lett* (1978) 5153
 c) Mitsunobu O, *Synthesis* (1981), 1
 38 a) Büchi G, Biemann K, *Croat Chem Acta* (1957) 29, 163
 b) Ohloff G, *Chimia* (1958) 12, 113
 c) Ohloff G, *Helv Chim Acta* (1958) 41, 845
 d) Ohloff G, *Ann* (1958) 617, 134
 e) Janet MM, *Ann Chim* (1932) 17, 5
 f) Ruzicka L, Engel LL, Fisher WH, *Helv Chim Acta* (1938) 21, 364
 g) Vlad PF, Russo AG, K'Uang-Fang C, *Zh Obshch Khim* (1969) 39, 451
 h) Hodges R, Reed RI, *Tetrahedron* (1960) 10, 71
 39 a) Schenk HR, Gutmann H, Jeger O, Ruzicka L, *Helv Chim Acta* (1954) 37, 543
 b) Scheidegger U, Schaffner K, Jeger O, *Helv Chim Acta* (1962) 45, 400
 40 Tsuji J, Yamakawa T, Kaito M, Mandai T, *Tetrahedron Lett* (1978) 2075
 41 Tomi F, Bradesi P, Bighelli A, Casanova J, *J Magn Res Analysis* (1995) 1, 25
 42 a) Höfle G, Steglich W, Vorbrüggen H, *Angew Chem* (1978) 90, 602
 b) Steglich W, Höfle G, *Angew Chem* (1969) 23, 1001
 43 a) Hassner A, Krebski LR, Alexanian V, *Tetrahedron* (1978) 34, 2069
 b) Kerb U, Stahnke M, Schulze PE, Wiechert R, *Angew Chem* (1981) 93, 89
 44 Amatore C, Jutand A, M'Barki MA, *Organometallics* (1992) 11, 3009
 45 a) Lemberg MS, brevet français (1966) 1.456.900
 b) Brieger G, Nortrick TJ, Mac Kenna C, *J Org Chem* (1969) 34, 3789
 46 a) Overman LE, Knoll FM, *Tetrahedron Lett* (1979) 321
 b) Oechlschlager AC, Mishra P, Dhami S, *Can J Chem* (1984) 62, 791
 c) Tamaru Y, Yamada Y, Ochiai H, Nakajo E, Yoshida Z, *Tetrahedron* (1984) 40, 1791

- d) Ssebuwufu PJ, Glockling F, Harriott P, *Inorg Chim Acta* (1985) 98, 235
- 47 Ohloff G, Giersch W, Schulte-Elte KH, *Helv Chim Acta* (1976) 59, 1140
- 48 Zinkel DF, Toda JK, Rowe JW, *Phytochemistry* (1971) 10, 116
- 49 Hosking JR, *Ber* (1936) 69, 780
- 50 Bailey PS, In : *Ozonation in Organic Chemistry*, Academic Press, New York, San Francisco, Londres, 1978, 151
- 51 Webster FX, Rives-Enterrios J, Silverstein RM, *J Org Chem* (1987) 52, 689
- 52 Sarragiotto MH, Gower AE, Marsiaoli AJ, *J Chem Soc, Perkin Trans I* (1989) 559
- 53 Wolfe S, Hasan SK, Campbell TR, *J Chem Soc, Chem Commun* (1970) 1420
- 54 a) Orita H, Hayakawa T, Takehira K, *Bull Chem Soc Jpn* (1986) 59, 2637
b) Coudret JL, Ernst K, de Mejeire A, Waegell B, *Synthesis* (1994) 921
- 55 Hegde SG, Vogel MK, Sadler J, Hrimyo T, Rockwell N, Hoynes R, Olivier M, Volinsky J, *Tetrahedron Lett* (1980) 21, 441
- 56 Foglia TA, Barr PA, Malloy AJ, Costanzo MJ, *J Am Oil Chem Soc* (1977) 54, 858
- 57 a) Carlsen PJH, Katsuki T, Martin VS, Sharpless KB, *J Org Chem* (1981) 46, 3936
b) Nakata OF, *Tetrahedron* (1953) 19, 1959
c) Woeff ME, Kervin JF, Owings FF, Lewis BB, Blank B, *J Org Chem* (1963) 28, 2729
- 58 Terranova E, Tenaglia A, Waegell B, *Tetrahedron Lett* (1989) 30, 5271
- 59 Gras JL, You-Yan Kong Win Chang, Guerin A, *Synthesis* (1985) 74
- 60 Schenk HR, Gutman H, Jegger O, Ruzika L, *Helv Chim Acta* (1954) 65, 543
- 61 Sundaraman P, Herz W, *J Org Chem* (1977) 42, 806
- 62 Godfrey M, Knox JR, Raston CL, White AH, *Aust J Chem* (1979) 39, 205
- 63 Dey AK, Wolf HR, *Helv Chim Acta* (1978) 61, 1004
- 64 Cooker JD, Halsal TG, *J Chem Soc* (1956), 4260
- 65 a) William H, Saunders JR, Cockerill AE, In : *Mechanisms of Elimination Reaction*, Wiley Intersciences, New York, 1973
b) Corey EJ, Hess H, Proskow S, *J Am Chem Soc* (1959) 81, 5258
- 66 Daignault RA, Elliel EL, *Org Synth* (1973) V, 303
- 67 Sterzycki R, *Synthesis* (1979), 724
- 68 Miyashita M, Yoshikoshi A, Grieco P, *J Org Chem* (1977) 42, 2273
- 69 Chan TH, Brook MA, Chaly T, *Synthesis* (1983) 203
- 70 Bauduin G, Pietra Santa Y, *Tetrahedron* (1973) 29, 4225
- 71 a) Gupta SK, *J Org Chem* (1976) 41, 2642
b) Patwardham SA, Dev S, *Synthesis* (1974) 348
- 72 Ray R, Matteson DS, *Tetrahedron Lett* (1980) 21, 449
- 73 Kumar Dey A, Wolf HR, *Helv Chim Acta* (1978) 51, 1004
- 74 Hanzlik RP, Leiwetter M, *J Org Chem* (1978) 43, 438
- 75 a) Vlad PF, Russo AG, *Zh Obshch Khim* (1973) 43, 650
b) Vlad PF, Russo AG, K'uang-fang C, *Zh Obshch Khim* (1969) 32, 551
- 76 Martres P, Perfetti P, Zahra JP, Waegell B, *Tetrahedron Lett* (1994) 35, 97
- 77 Czernecki S, Georgoulis C, Provelenghian C, *Tetrahedron Lett* (1976) 39, 3535
- 78 a) Cambie RC, Moriatti SC, Rutledge PS, Weston RJ, Woodgate PD, *Aust J Chem* (1990) 43, 1151
b) Ohloff G, Giersch W, *Croat Chem Acta* (1985) 58, 491
- 79 a) Closkey Mc CM, *Adv Carbohydr Chem* (1957) 12, 237
b) Reist EJ, Bartreska Goodman VJ, *J Org Chem* (1964) 29, 3725
- 80 Piancatelli C, Scettri A, D'Auria M, *Synthesis* (1982) 245
- 81 Hanzlich RP, Leittwetter M, *J Org Chem* (1978) 43, 438
- 82 Payne GB, *Tetrahedron Lett* (1962) 18, 763
- 83 Bach RD, Klein MW, Ryntz RA, Holubka W, *J Org Chem* (1979) 44, 2569
- 84 Rouchaud J, *J Ind Chim Belg* (1972) 37, 741
- 85 a) Kochhar KS, Bal BS, Deshpande RP, Rajadhyaksha SN, Pinnic HW, *J Org Chem* (1983) 48, 1765
b) Lowenthal AJE, In : *Protective groups in Organic Chemistry*, Mc Omie JFW, Plenum Press Ed, London and New York (1973) 327
c) Greene TW, Wuts PGM, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed, Wiley-Interscience 1991
d) Kocienski PJ, *Protecting Groups*, G Thieme Verlag Stuttgart, New York 1994
e) Corey EJ, Long AK, Greene TW, Miller JW, *J Org Chem* (1985) 50, 1920
- 86 Corey EJ, Venkateswarlu A, *J Am Chem Soc* (1972) 94, 6190
- 87 Czernecki S, Georgoulis C, Steven CL, Vijaya Kumara K, *Tetrahedron Lett* (1985) 26, 1699
- 88 Costa M, Tavares R, Motherwell WB, Curto MJM, *Tetrahedron Lett* (1994) 47, 8839
- 89 Sunggak Kim, Ki Nam Chung, Sungbong Yang, *J Org Chem* (1987) 52, 3917
- 90 Ohloff G, Vial C, Wolf HR, Job K, Jégou E, Polonsky J, Lederer E, *Helv Chim Acta* (1980) 63, 1932