

140. Synthèse totale de l'ambréinolide racémique et de quelques-uns de ses dérivés¹⁾

par P. Dietrich²⁾ et E. Lederer.

(26 III 52)

L'oxydation de l'ambréine, $C_{30}H_{52}O$ (I), triterpène tricyclique de l'ambre gris, par le permanganate, l'acide chromique ou l'ozone conduit à une lactone $C_{17}H_{28}O_2$, F. 141°, $[\alpha]_D = +30^\circ$ ($CHCl_3$) (VII), appelée ambréinolide³⁾ 4). Cette substance, dont la structure chimique ressort des travaux de Ruzicka, Lardon & Jeger³⁾ 5) et de ceux de notre laboratoire⁴⁾ 6) 7), présente un intérêt pour la parfumerie comme point de départ pour la préparation de substances odorantes. C'est ainsi que la réduction de l'ambréinolide (VII) — substance inodore — par le $LiAlH_4$ donne un glycol $C_{17}H_{32}O_2$, F. 133°, $[\alpha]_D = -27^\circ$ (VIII), que l'on peut déshydrater en un oxyde $C_{17}H_{30}O$, F. 83°, $[\alpha]_D = -10^\circ$ (IX), qui présente une forte odeur ambrée⁸⁾. L'isomérisation de l'ambréinolide par les acides conduit aux iso-ambréinolides que l'on peut également transformer en oxydes odorants. Un traitement acide de l'ambréinolide permet en outre la préparation d'une cétone tricyclique $C_{17}H_{26}O$, Eb. 125—128°, $[\alpha]_D = +80^\circ$, qui a aussi une forte odeur ambrée⁸⁾.

Stoll & Hinder⁹⁾ ont effectué des transformations analogues dans la série du sclaréol (XIV) et ont également obtenu des substances à odeur plus ou moins ambrée, ayant le système bicyclique de l'ambréine. Remarquons toutefois que parmi toutes ces substances, c'est l'oxyde $C_{17}H_{30}O$, F. 83° (IX), préparé à partir de l'ambréinolide qui semble présenter l'odeur ambrée la plus fine.

La chimie de l'ambréinolide présente aussi un intérêt du point de vue de ses relations avec les di- et triterpènes des plantes¹⁰⁾.

¹⁾ 14me communication sur les constituants de l'ambre gris; 13me communication: P. Dietrich & E. Lederer, C. r. **234**, 637 (1952).

²⁾ Boursier d'échange, C.N.R.S.-Ecole Polytechnique, Zurich.

³⁾ L. Ruzicka & F. Lardon, Helv. **29**, 912 (1946).

⁴⁾ E. Lederer, F. Marx, D. Mercier & G. Pérot, Helv. **29**, 1354 (1946).

⁵⁾ L. Ruzicka, O. Dürst & O. Jeger, Helv. **30**, 353 (1947).

⁶⁾ E. Lederer, D. Mercier & G. Pérot, Bl. **1947**, 345.

⁷⁾ E. Lederer & D. Mercier, Exper. **3**, 188 (1947).

⁸⁾ C. Collin-Asselineau, E. Lederer, D. Mercier & J. Polonsky, Bl. **1950**, 720.

⁹⁾ M. Stoll & M. Hinder, Helv. **33**, 1251 (1950); M. Hinder & M. Stoll, Helv. **33**, 1308 (1950).

¹⁰⁾ Pour plus de détails, voir les revues de E. Lederer, «Odeurs et parfums des Animaux», in Progrès dans la Chimie des Substances Naturelles, Vol. **6**, p. 87—153, Springer, Wien 1950, et de O. Jeger, «Über die Konstitution der Triterpene», même collection, Vol. **7**, p. 1—86, 1950.

*Ruzicka, Dürst & Jeger*¹⁾ ont d'abord établi ces relations en dégradant l'ambréinolide en un acide $C_{16}H_{28}O_2$ (XI) que *Hosking & Brandt*²⁾ avaient déjà obtenu à partir du diterpène manool. Ensuite *Lederer & Mercier*³⁾ ont isolé la lactone $C_{16}H_{26}O_2$ (XII) des produits d'oxydation de l'ambréine, lactone obtenue par *Ruzicka & Janot*⁴⁾ par oxydation du diterpène sclaréol (XIV). La transformation du sclaréol en ambréinolide (VII) vient d'être effectuée avec un bon rendement⁵⁾.

*Ruzicka, Gutman, Jeger & Lederer*⁶⁾ ont montré que l'acide $C_{15}H_{26}O_2$ (XIII) obtenu par dégradation de l'ambréine peut être préparé également à partir de l'acide oléanolique, triterpène du groupe de la β -amyrine. Plus tard, *Meisels, Jeger & Ruzicka*⁷⁾ ont obtenu le même acide aussi à partir de l' α -amyrine.

Ces travaux ont donc montré que le système bicyclique de l'ambréine qui est présent dans l'ambréinolide a même structure et configuration que celui des noyaux A et B d'un grand nombre de diterpènes et triterpènes des plantes. Ce système bicyclique est dérivé de la tétraméthyl-1,1,6,10-*trans*-décaline; la configuration *trans*-décalinique ressort des travaux de *Ruzicka*⁸⁾, de *Campbell & Todd*⁹⁾ et de *Barton & Schmeidler*¹⁰⁾.

Plusieurs travaux récents décrivent la synthèse de substances bicycliques dérivées de la tétraméthyl-1,1,6,10-décaline, par cyclisation de substances insaturées aliphatiques ou monocycliques. C'est ainsi que *Caliezi & Schinz*¹¹⁾ ont cyclisé l'acide farnésique en acide α -bicyclo-farnésique par chauffage avec de l'acide formique; ce même acide a été aussi obtenu par cyclisation des acides α - et β -dihydro-ionylidène-acétique¹²⁾. Des cyclisations analogues ont été effectuées aussi par *Zobrist & Schinz*¹³⁾ ainsi que par *Naves*¹⁴⁾ (synthèses de la bicyclo-farnésylidène-acétone) et par *Stoll & Commarmont*¹⁵⁾ (synthèses des α - et β -bicyclo-farnésals et du β -bicyclo-farné-

1) *L. Ruzicka, O. Dürst & O. Jeger, Helv. 30, 353 (1947).*

2) *J. R. Hosking & C. W. Brandt, Ber. 68, 1311 (1935).*

3) *E. Lederer & D. Mercier, Exper. 3, 188 (1947).*

4) *L. Ruzicka & M. M. Janot, Helv. 14, 645 (1931).*

5) *E. Lederer & M. Stoll, Helv. 33, 1345 (1950); E. Lederer, D. Mercier & M. Stoll, Helv. 34, 789 (1951).*

6) *L. Ruzicka, H. Gutman, O. Jeger & E. Lederer, Helv. 31, 1746 (1948).*

7) *A. Meisels, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. 32, 1075 (1949).*

8) *L. Ruzicka, M. W. Goldberg, H. W. Huysler & C. F. Seidel, Helv. 14, 545 (1931); L. Ruzicka & L. Sternbach, Helv. 21, 565 (1938).*

9) *W. P. Campbell & D. Todd, Am. Soc. 64, 928 (1942).*

10) *D. H. R. Barton & G. A. Schmeidler, Soc. 1948, 1197.*

11) *A. Caliezi & H. Schinz, Helv. 32, 2556 (1949).*

12) *A. Caliezi & H. Schinz, Helv. 33, 1129 (1950).*

13) *F. Zobrist & H. Schinz, Helv. 32, 1192 (1949).*

14) *Y. R. Naves, Helv. 32, 1802 (1949).*

15) *M. Stoll & A. Commarmont, Helv. 32, 1836 (1949).*

sol), en employant les acides phosphorique ou sulfurique. Dans aucun cas cependant la configuration stérique de ces corps n'a été déterminée et l'homogénéité des substances huileuses paraît douteuse¹).

Dans la présente communication nous décrivons la synthèse totale de l'ambréinolide racémique (VII) et de ses dérivés VIII, IX et X²). La synthèse de l'ambréinolide s'effectue très simplement par chauffage de l'acide farnésyl-acétique (VI) avec de l'acide formique. Au cours de cette opération il y a cyclisation avec formation du système *trans*-décalinique de l'ambréine et lactonisation.

Nous avons préparé l'acide farnésyl-acétique (VI), qui n'a pas encore été décrit, de la façon suivante: nous avons synthétisé le bromure de farnésyle (IV) d'après Ruzicka & Firmenich³) en partant du nérolidol (III)⁴) et l'avons condensé avec le malonate d'éthyle. Nous avons ainsi obtenu le farnésyl-malonate d'éthyle (V) sous forme d'une huile incolore, Eb._{0,3 mm} 158—160°, n_D = 1,4740.

La saponification du farnésyl-malonate d'éthyle, suivie de décarboxylation nous a fourni l'acide farnésyl-acétique (VI) sous forme d'une huile incolore, Eb._{0,15 mm} 154—155° (n_D = 1,4870, d₄ = 0,875; RM calculée (3 $\bar{\nu}$) 80,84; trouvée 80,95).

Nous avons effectué la cyclisation de l'acide farnésyl-acétique (VI) en ambréinolide (VII) par chauffage avec de l'acide formique concentré pendant 20 min., à l'ébullition. La partie neutre du produit de la réaction a donné une fraction distillant à 140—156° (0,2 mm). Après saponification, ce produit a donné une partie acide qui ne se lactonise pas et une autre qui se lactonise spontanément. Cette lactone se présente, après chromatographie sur alumine et recristallisation dans l'éther de pétrole, sous forme de prismes incolores, brillants, fondant à 136—138°. Cette substance est saturée et a la formule brute C₁₇H₂₈O₂.

Les spectres infrarouges de la lactone synthétique F. 138° et de l'ambréinolide F. 141° sont identiques⁵), ce qui prouve l'identité de leur structure chimique. La lactone F. 138° est donc le racémique de l'ambréinolide.

Un mélange, à parties égales, de l'ambréinolide, F. 141° et de la lactone racémique, F. 138° fond à 130°; le mélange de cette dernière avec l'iso-ambréinolide F. 143°⁶) fond à 105—120°. Rappelons à ce sujet que des racémiques peuvent donner des dépressions de point de fusion en mélange avec l'un de leurs composants optiquement

¹) H. Schinz a récemment exposé la théorie de ces cyclisations (Chimia 5, 107 (1951)).

²) Voir la note préliminaire: C. r. 234, 637 (1952).

³) L. Ruzicka & G. Firmenich, Helv. 22, 392 (1939).

⁴) Synthèse totale du nérolidol: L. Ruzicka, Helv. 6, 492 (1923).

⁵) Ces courbes ont déjà été publiées dans la note préliminaire; C. r. 234, 637 (1952).

⁶) C. Collin-Asselineau, E. Lederer, D. Mercier & J. Polonsky, Bl. 1950, 720.

actifs; par contre les spectres infrarouges des solutions d'un racémique et des antipodes optiques doivent être identiques¹⁾.

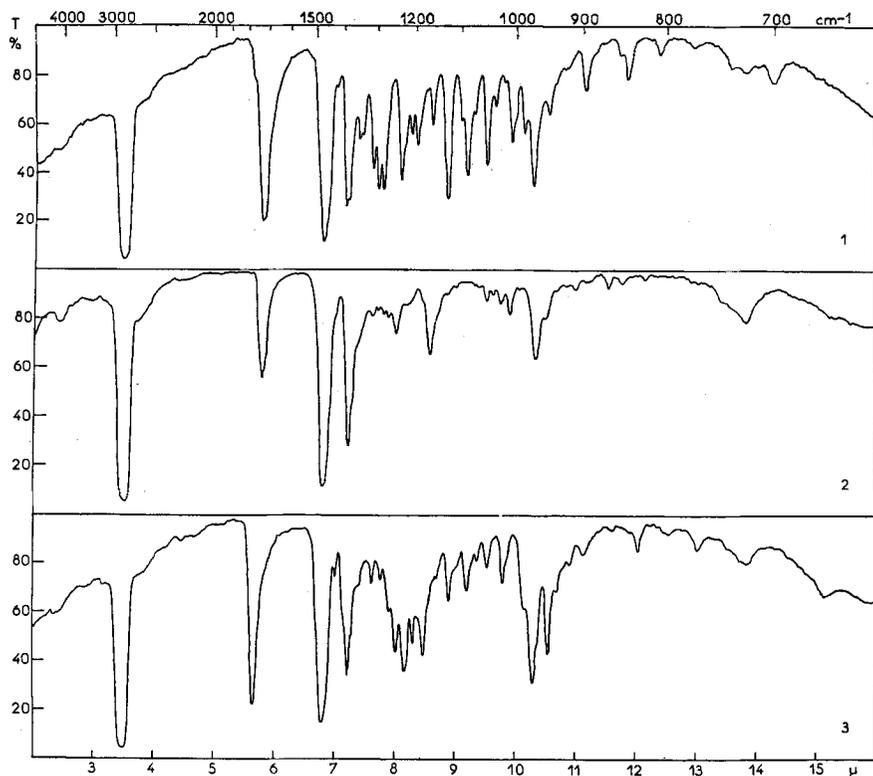


Fig. 1.

Courbes d'absorption infrarouge de l'ambréinolide (1), de l'iso-ambréinolide F. 143° (2) et de l'iso-ambréinolide F. 98° (3) dans le nujol (Spectrographe Baird).

La fig. 1 montre, par comparaison, les spectres infrarouges de l'ambréinolide et des deux iso-ambréinolides, F. 143° et F. 98°, décrits précédemment²⁾; on voit que les courbes des iso-ambréinolides sont très différentes de celles de l'ambréinolide même³⁾.

La bande caractéristique du groupement lactonique de l'ambréinolide se trouve à 5,80 μ , celle de l'iso-ambréinolide F. 143° à 5,78 μ ; celle de l'isomère F. 98° est déplacée et se trouve à 5,65 μ ; ceci semble indiquer que cette dernière substance est une γ -lactone⁴⁾.

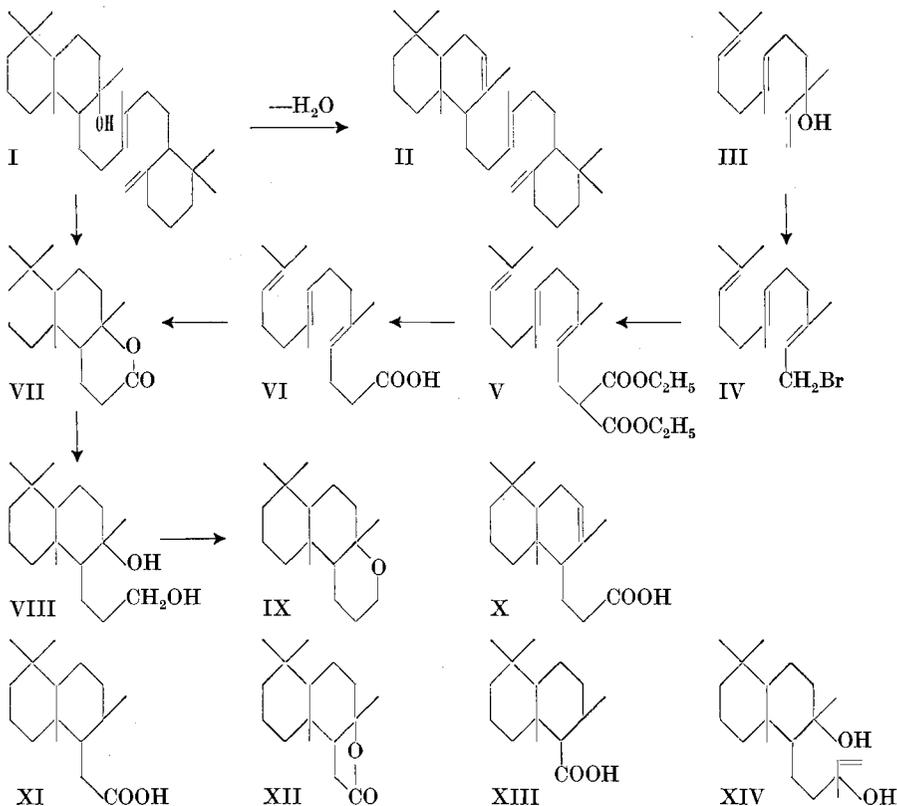
¹⁾ Voir p. ex. A. Campbell & H. N. Rydon, *Chemistry and Industry* **1951**, 312.

²⁾ C. Collin-Asselineau, E. Lederer, D. Mercier & J. Polonsky, *Bull.* **1950**, 720.

³⁾ Nous remercions Monsieur H. H. Günthardt, Laboratoire du Prof. L. Ruzicka, Zurich, pour les spectres infrarouges.

⁴⁾ R. S. Rasmussen & R. R. Brattain, *Am. Soc.* **71**, 1073 (1949).

La réduction de l'ambréinolide racémique F. 138° (VII) par LiAlH_4 conduit au glycol racémique $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_2$, F. 128—129° (VIII). Un mélange à parties égales de ce glycol avec le glycol F. 133° (VIII), $[\alpha]_D = -27^{01}$, fond à 125—130°.



La déshydratation du glycol racémique F. 128—129° (VIII) nous a donné l'oxyde racémique $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}$, F. 78—79° (IX); un mélange, à parties égales, de cet oxyde avec l'oxyde F. 82—84°, $[\alpha]_D = -10^{01}$ fond à 76—80°.

Les spectres infrarouges de l'oxyde racémique et de celui dérivé de l'ambréine sont identiques (fig. 2). La bande caractéristique du groupement oxydique est ici à 9,15 μ .

L'odeur ambrée des deux oxydes paraît également identique.

Nous avons aussi préparé l'acide insaturé $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2$ (X) par déshydratation de l'ambréinolide racémique. Cet acide fond à 122—123° et donne 3 à 4 degrés de dépression du F. avec l'acide X, F. 122—123°, obtenu à partir de l'ambréinolide optiquement actif²⁾.

¹⁾ C. Collin-Asselineau, E. Lederer, D. Mercier & J. Polonsky, Bl. 1950, 720.

²⁾ L. Ruzicka & F. Lardon, Helv. 29, 912 (1946).

Dürst, Jeger & Ruzicka¹⁾ ont décrit une synthèse partielle de l'ambratriène (II) à partir de l'acide insaturé X et de la dihydro- γ -ionone. La synthèse totale de l'ambréinolide rend donc également possible la synthèse totale de l'ambratriène.

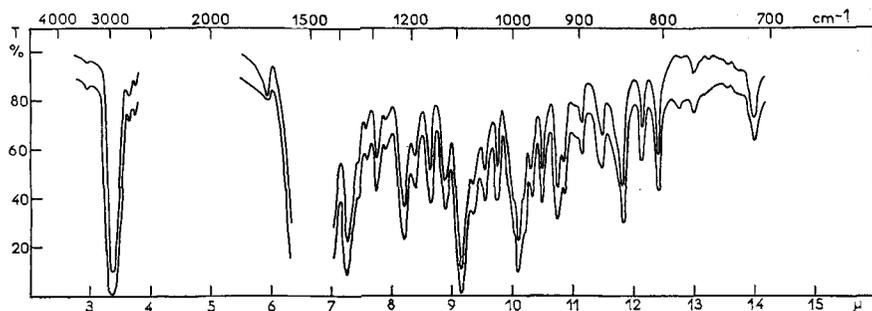


Fig. 2.

Courbes d'absorption infrarouge de solutions saturées des oxydes $C_{17}H_{30}O$ dans CS_2 :
 courbe supérieure: oxyde racémique F. 78—79°,
 courbe inférieure: oxyde F. 83°.

La courbe supérieure est déplacée de 10% pour faciliter la comparaison.

Nous avons maintenant la possibilité de tenter d'autres synthèses totales dans le groupe des di- et triterpènes naturels.

Partie expérimentale.

(Tous les F. sont corrigés.)

Farnésyl-malonate d'éthyle (V). 200 g de nérolidol (III), bromés avec 100 g de PBr_3 d'après Ruzicka & Firmenich²⁾, ont donné environ 250 g de produit brut. Nous avons d'autre part ajouté 155,5 g de malonate d'éthyle technique à une solution de 22,5 g de sodium dans 750 cm^3 d'alcool absolu; il se forme un léger précipité blanc. La solution a été maintenue à l'ébullition et additionnée, goutte à goutte, pendant 30 min., du bromure de farnésyle (IV) brut, sous agitation constante³⁾. Le mélange réactionnel se maintient lui-même à l'ébullition avec formation d'un précipité de NaBr. On chauffe encore à l'ébullition pendant 1 h., puis on chasse 500 cm^3 d'alcool. Le mélange réactionnel est neutre; après un repos d'une nuit nous l'avons versé dans l'eau et avons isolé l'ester par épauement à l'éther. La distillation du produit de la réaction a donné les fractions suivantes:

fraction	quantité	éb.	pression
1	44 g	107—120°	23 mm
2	45 g	54—110°	0,15 mm
3	15 g	110—150°	0,30 mm
4	176 g	158—160°	0,30 mm
5	7 g	160°	0,30 mm

résidu: 27 g d'une huile brun-claire.

¹⁾ O. Dürst, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. **32**, 46 (1949).

²⁾ L. Ruzicka & G. Firmenich, Helv. **22**, 392 (1939).

³⁾ D'après: Synthèses organiques, I, p. 159, Masson, Paris 1935.

Les fractions 4 et 5 ont été réunies: $n_D^{18} = 1,4740$.

$C_{22}H_{36}O_4$ Calculé C 72,49 H 9,96% Trouvé C 72,38 H 9,91%

Rendement 56% de la théorie à partir du nérolidol.

Acide farnésyl-acétique (VI). Nous avons chauffé à reflux pendant 2 h. 100 g de farnésyl-malonate d'éthyle (V) avec 36 g de KOH dans 450 cm³ d'éthanol. Nous avons versé ensuite le mélange réactionnel dans l'eau et l'avons séparé en partie neutre (1,7 g) et en partie acide (78 g). Cette dernière partie a été décarboxylée par chauffage pendant 2 h. sous le vide de la trompe, à 150°. La distillation du produit résultant a donné les fractions suivantes:

fraction	quantité	éb.	pression	n_D
1	8,5 g	154—155°	0,2 mm	1,4843
2	53,0 g	154—155°	0,15 mm	1,4865
3	4,5 g	140—144°	0,05 mm	1,4870

La fraction 2 a donné les % de C et H suivants:

$C_{17}H_{28}O_2$ Calculé C 77,22 H 10,68% Trouvé C 77,15 H 10,66%
PM Calculé 265 Trouvé par titrage 269.

Le rendement (fractions 1—3) est de 91% à partir du farnésyl-malonate d'éthyle et de 51% à partir du nérolidol.

Ambréinolide racémique (VII). Nous avons chauffé 65 g d'acide farnésyl-acétique (VI) avec 130 cm³ d'acide formique à 99% pendant 20 min. à 100°. Nous avons ensuite versé le mélange sur la glace et avons épuisé le produit de la réaction à l'éther. La séparation habituelle donne 33 g de fraction neutre et 32 g d'acides. A la distillation de la partie neutre, 26 g de produit passent à 140—156° (0,2 mm). Nous avons dissous cette fraction dans 200 cm³ d'éthanol contenant 20 g de KOH et avons chauffé la solution à reflux pendant 2 h. La solution alcaline a été ensuite refroidie et diluée par 500 cm³ d'eau, puis épuisée à l'éther. 100 mg seulement sont restés insaponifiables. Nous avons ensuite acidifié la solution avec H₂SO₄ dilué et l'avons épuisée à l'éther après une attente de 1 h. et demie. Nous avons ainsi obtenu 18,9 g d'acides et 7,0 g de partie neutre qui a cristallisé spontanément (F. 70—95°).

3,7 g de lactone brute, dissous dans 30 cm³ d'un mélange d'éther de pétrole- benzène (4:1) ont été chromatographiés sur 100 g d'alumine (activité I—II). Avec 1 l de benzène-éther (3:1) nous avons élué 1,6 g de substance F. 120—134°. Après trois recristallisations dans l'éther de pétrole, le F. était constant à 136—138°.

$C_{17}H_{28}O_2$ Calculé C 77,22 H 10,68% Trouvé C 77,26 H 10,74%

Le rendement en ambréinolide cristallisé est de 14% à partir de l'acide farnésyl-acétique.

Glycol racémique VIII. Nous avons chauffé à reflux 190 mg d'ambréinolide racémique F. 136—138°, dissous dans 50 cm³ de dioxanne absolu, et additionnés de 500 mg de LiAlH₄. Nous avons ensuite détruit l'excès du réactif par addition d'eau et avons isolé la partie neutre. Après distillation dans un tube à boules, nous avons obtenu 110 mg d'une huile incolore, Eb. 150° sous 0,01 mm (temp. du bain), qui a cristallisé spontanément (F. 120—125°). Après trois recristallisations dans l'éther-éther de pétrole le F. était constant à 128—129°.

$C_{17}H_{32}O_2$ Calculé C 76,06 H 12,02% Trouvé C 75,86 H 12,17%

Oxyde racémique IX. Nous avons chauffé à reflux, pendant 4 jours, 65 mg de glycol racémique F. 128—129° (VIII) dans 15 cm³ d'éthanol contenant 0,5 cm³ d'acide sulfurique concentré. Après le traitement habituel, nous avons distillé la partie neutre sous 0,001 mm; Eb. 100° (température du bain). Après trois recristallisations dans l'alcool aqueux nous avons obtenu de fines aiguilles incolores F. 78—79°.

$C_{17}H_{30}O$ Calculé C 81,53 H 12,08% Trouvé C 81,35 H 11,95%

Acide racémique X. Nous avons chauffé à reflux, pendant 4 jours, 180 mg d'ambréinolide racémique dans 10 cm³ de méthanol contenant 0,3 g d'acide sulfurique conc.¹⁾ Après saponification du produit de la réaction, nous avons distillé la partie acide à 135° (temp. du bain), sous 0,01 mm. Le distillat a été recristallisé trois fois dans l'alcool aqueux. L'acide X se présente sous forme d'aiguilles incolores, F. 122–123°.

C₁₇H₂₈O₂ Calculé C 77,22 H 10,68% Trouvé C 77,07 H 10,54%

Le traitement par l'iode¹⁾ n'est pas nécessaire et peut même conduire à un acide huileux, incristallisable.

Les microanalyses de ce travail ont été effectuées par Monsieur *M. Manser* au laboratoire microanalytique du Professeur *L. Ruzicka*, à l'Ecole Polytechnique de Zurich.

RÉSUMÉ.

La cyclisation de l'acide farnésyl-acétique (VI) préparé en partant du nérolidol (III) donne une lactone C₁₇H₂₈O₂, F. 136–138°, qui est le racémique de l'ambréinolide F. 141° (VII). L'identité de la structure chimique des deux lactones ressort de l'identité de leurs spectres infrarouges. Nous avons préparé plusieurs dérivés de l'ambréinolide racémique. L'oxyde C₁₇H₃₀O, F. 78–79° (IX), a le même spectre infrarouge et la même odeur ambrée que l'oxyde F. 82–84° préparé à partir de l'ambréine.

Institut de Biologie Physico-Chimique, Paris V^e.

141. Kastentestfunktion als Näherung für die Wellenfunktion des Elektrons im Wasserstoffatom und im Wasserstoffmolekelion

von Hans Kuhn und Wernhard Huber.

(29. III. 52.)

In vorangehenden Arbeiten²⁾ ist gezeigt worden, dass sich die Zustände von π -Elektronen in Farbstoffmolekeln in guter Näherung durch die Wellenfunktionen eines Elektrons approximieren lassen, das in einem Kasten von rechteckigem Querschnitt eingesperrt ist. Diesen fiktiven Kasten denkt man sich der mesomeren Kette der Farbstoffmolekel entlang gelegt und setzt voraus, dass im Innern desselben konstante potentielle Energie herrsche. Es ist nun nicht ohne weiteres zu verstehen, warum die erwähnten Wellenfunktionen eines Elektrons in einem solchen Kasten (im folgenden Kastentest-

¹⁾ *L. Ruzicka & F. Lardon*, *Helv.* **29**, 912 (1946).

²⁾ *H. Kuhn*, *Z. El. Ch.* **55**, 220 (1951); *H. Kuhn, R. Stupp & W. Huber*, *Chimia* **5**, 107 (1951). Bereits *O. Schmidt* (*Z. phys. Ch. (B)* **39**, 59 (1938); **42**, 83 (1939); **44**, 185, 194 (1939); **47**, 1 (1940)) vertrat die Auffassung, dass die π -Elektronen ein ähnliches Verhalten aufweisen wie Elektronen, die in einem Kasten eingesperrt sind; er ordnete aber diesen Elektronen Wellenfunktionen zu, die die Orthogonalitätsrelation in bezug auf die Wellenfunktionen der σ -Elektronen nicht erfüllen und daher physikalisch nicht sinnvoll sind.