

**134. Synthèses stéréosélectives de deux trioxydes  $C_{18}H_{30}O_3$   
stéréo-isomères,  
d'ambréinolide et de sclaréol-lactone à partir de dérivés  
du (+)-manool**

par **Edouard Demole** et **Hans Wuest**

(11 V 67)

**Introduction.** – La dégradation du (+)-manool (**1**) et du (–)-sclaréol en dérivés odorants a suscité un certain nombre de travaux d'intérêt tout à la fois académique et industriel. En règle générale, ce sont les oxydes cycliques comprenant de 16 à 18 atomes de carbone et retenant le système *trans*-décalinique intact, qui présentent le plus souvent des propriétés organoleptiques intéressantes. L'on doit citer à cet égard les oxydes **2** [1], [2] et **3** [3], et tout particulièrement les deux cétales internes stéréo-isomères **4** et **5** élégamment étudiés par JEGER *et al.* [4]. Ces cétales possèdent une odeur de type ambré-boisé caractérisé par une puissance remarquable. Quant aux trioxydes **11** et **14**  $C_{18}H_{30}O_3$  mentionnés dans le titre du présent travail, ils sont à notre connaissance les seuls triéthers jamais préparés dans cette série.

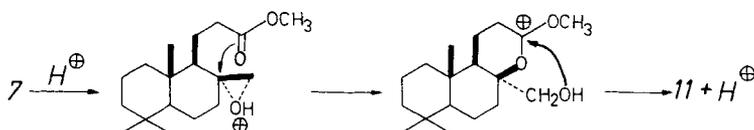
Les relations entre structure moléculaire et odeur obéissent ici aux règles empiriques valables pour le cas général des substances odorantes à poids moléculaire élevé et à structure rigide [5]. C'est dire que l'odeur pourra subir des modifications profondes et imprévisibles à partir de très légers changements structuraux. Le cas récemment mis en lumière des terpényl-cyclohexanols à odeur de santal [6] illustre bien l'importance de ce phénomène, dont nous décrivons un nouvel exemple frappant dans le présent travail.

**1. Trioxydes A (**11**) et B (**14**), ambréinolide (**17**).** – Nous avons préparé ces trois substances en partant de l'acide **6a**, lui-même obtenu en oxydant le (+)-manool (**1**) suivant la méthode légèrement modifiée de RUZICKA *et al.* [7]. L'ester méthylique correspondant **6b** doit d'abord être quantitativement époxydé par l'acide *m*-chloroperoxybenzoïque [8] en solution chloroformique. Dans le but de fixer les proportions relatives des deux époxydes épimères **7** et **8** ainsi formés, nous avons réduit leur mélange au moyen d'hydrure de lithium et d'aluminium, acétylé partiellement les diols primaires-tertiaires **9a** et **10a**, puis séparé et dosé les monoacétates **9b** et **10b** par chromatographie sur acide silicique. Le résultat obtenu montre que l'époxydation procède avec une assez bonne stéréosélectivité et livre les époxydes  $\alpha$  (**7**) et  $\beta$  (**8**) dans un rapport pondéral proche de 8:1. La face la moins encombrée de la molécule de l'ester **6b** subit donc préférentiellement l'attaque électrophile, conformément à une règle aujourd'hui bien vérifiée [9].

L'épimère principal  $\alpha$  (**7**) du mélange des deux époxydes cristallise aisément et peut être isolé à l'état pur, F. 43°.

a) *Trioxyde A* (**11**). Le trioxyde A (**11**), F. 114–111°, se forme régulièrement en petite quantité dans les conditions mêmes de l'époxylation de l'ester **6b** décrites

ci-dessus. Il constitue le plus important des produits secondaires de cette réaction et peut être obtenu avec un rendement de 50% si l'on opère à la température d'ébullition du chloroforme. On peut penser que l'acide *m*-chlorobenzoïque libéré durant la réaction d'époxydation initiale catalyse ensuite l'isomérisation de l'époxy-ester **7** en trioxyde A. Tout le processus doit vraisemblablement débiter par une protonation du groupe époxyde, ce qui déclencherait l'addition de l'oxygène cétonique sur le cation tertiaire potentiel en C-8<sup>1</sup>), l'ouverture simultanée du pont époxydique et l'apparition d'une nouvelle liaison entre le cation formé en C-13 et l'hydroxyle libéré en C-20 (voir les formules).



Dans l'ensemble, on peut rapprocher ce mécanisme intramoléculaire de celui des réactions  $S_N2$  ordinairement subies par les époxydes, ce qui rend parfaitement explicable l'inversion de configuration apparue en C-8 dans la molécule du trioxyde A. JÉGER *et al.* [4] ont décrit une réaction d'isomérisation presque identique au cours de leur étude des cétales internes **4** et **5**, aussi évoquerons-nous plus complètement leurs résultats lors de la discussion de la stéréochimie des trioxydes A (**11**) et B (**14**).

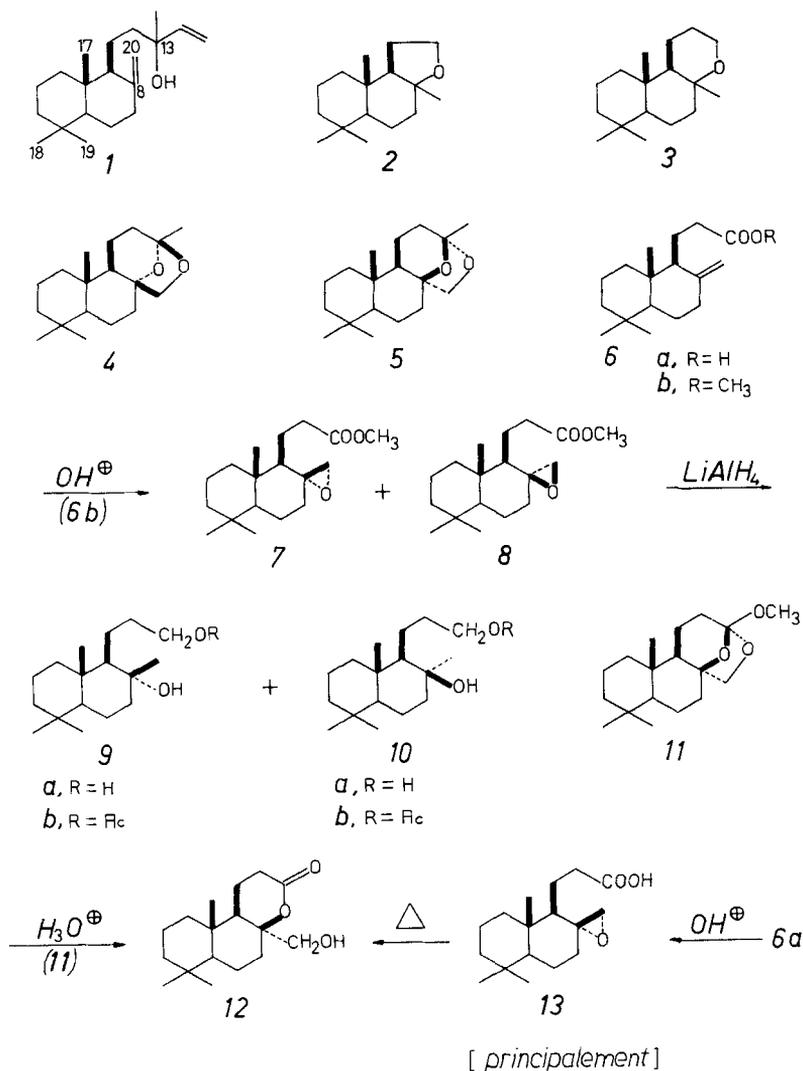
Le trioxyde A n'est pas réduit par l'hydruire de lithium et d'aluminium dans les conditions habituelles. La structure **11** est confirmée par les données des spectrométries de masse (ion moléculaire,  $m/e$  294), infra-rouge (aucune bande d'absorption OH ou C=O) et de RMN. (fig. 1). Dans le but de vérifier cette structure par voie chimique, nous avons hydrolysé le trioxyde A en milieu acide et obtenu avec un excellent rendement l'hydroxy-20-*épi*-ambréinolide (**12**) attendu. Celui-ci a été identifié par comparaison directe avec le produit authentique dérivant de la cyclisation de l'époxy-acide **13**, ainsi que par ses spectres infra-rouge (bandes OH et C=O à 3500 et 1720  $cm^{-1}$  respectivement) et de RMN. (fig. 3). Jointes aux implications stéréochimiques discutées plus loin, ces résultats confirment pleinement la structure **11** pour le trioxyde A.

b) *Trioxyde B* (**14**). L'épimère B, F. 68–70°, prend naissance lorsqu'on abandonne une solution benzénique du mélange 8:1 des époxy-esters **7** et **8** au contact d'un adsorbant tel que l'acide silicique<sup>2</sup>). Ces conditions particulières, proches de celles d'une catalyse acide hétérogène, provoquent l'inversion du cours stérique normal de l'isomérisation de **7** et la formation préférentielle du trioxyde B. D'après son spectre de RMN., le produit isomérisé, obtenu avec un rendement de 20%, contient en effet 90% d'épimère B (**14**) et 10% d'épimère A (**11**). Ces proportions sont sensiblement inverses de celles que l'on reçoit en effectuant l'isomérisation dans le milieu homogène décrit plus haut.

Cette inversion spectaculaire de stéréosélectivité peut s'expliquer si l'on admet que l'adsorption de la molécule de **7** sur l'acide silicique s'effectue par sa face  $\alpha$  et par l'intermédiaire du groupe méthoxycarbone. Dans le complexe transitoire **7**  $\rightarrow$

<sup>1</sup>) Numérotation basée sur le squelette du labdane, selon COCKER & HALSALL [10]. Voir la formule **1**.

<sup>2</sup>) MALLINCKRODT, analytical reagent, 100 mesh.



( $\text{SiO}_3\text{H}_2$ )<sub>x</sub> ainsi créé, l'oxygène cétonique n'aurait plus la possibilité de s'additionner directement sur le groupe époxyde pour conduire au trioxyde A (**11**), et la réaction continuerait plutôt par le processus  $\text{S}_{\text{N}}1$  suivant, aboutissant à l'épimère B (**14**) (voir les formules)<sup>3)</sup>.

Une telle hypothèse offre l'avantage d'expliquer pourquoi l'époxy-cétone **18**, déjà étudiée par JEGER *et al.* [4], se cyclise également d'une manière différente suivant les conditions utilisées, ainsi que nous le verrons plus loin.

Les données des spectrométries de masse, infra-rouge et de RMN. (fig. 2) confirment la structure **14** pour le trioxyde B, dont l'hydrolyse acide conduit d'autre

<sup>3)</sup> Nous remercions le Professeur A. ESCHENMOSER (ETH, Zürich) d'avoir bien voulu nous exprimer son opinion à ce sujet.



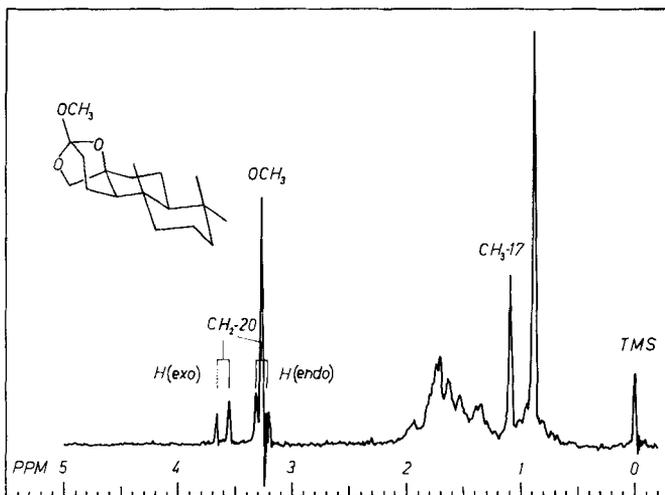


Fig. 1. Spectre de RMN. du trioxyde A (**11**) ou méthoxy-13-diépoxy-8 $\beta$ ,13; 13,20-trisnor-14,15,16-labdane (CCl<sub>4</sub>)

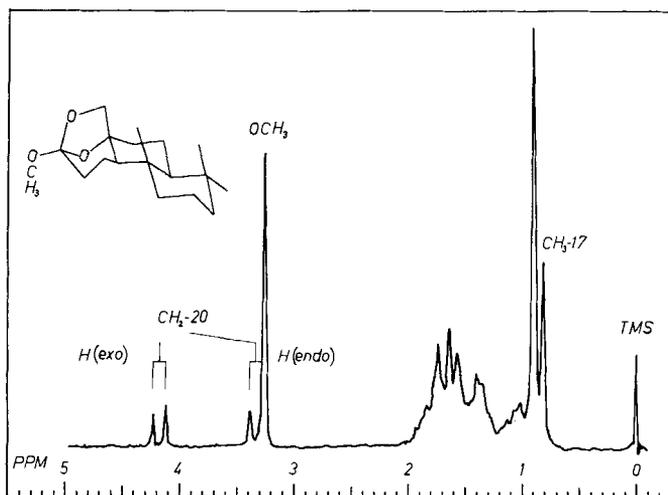


Fig. 2. Spectre de RMN. du trioxyde B (**14**) ou méthoxy-13-diépoxy-8 $\alpha$ ,13; 13,20-trisnor-14,15,16-labdane (CCl<sub>4</sub>)

isomère **11**, le signal correspondant au proton le plus déblindé du méthylène en C-20 apparaît avec un décalage diamagnétique relatif d'environ 0,5 ppm. La table suivante permet de se convaincre de la grande analogie qui existe entre ces résultats et ceux de JEGER *et al.* [4].

Les spectres de RMN. des deux hydroxy-lactones **12** et **15** présentent eux aussi une différence intéressante. Dans le cas du premier stéréo-isomère (fig. 3), on constate que les protons carbinoliques du méthylène en C-20 se manifestent par un singulet situé à  $\delta = 3,54$  ppm. Chez le second stéréo-isomère (fig. 4), ces deux protons perdent

Comparaison des signaux de RMN. caractéristiques des cétales **4** et **5** et des trioxydes **11** et **14**.Valeurs  $\delta$  (ppm), déterminées dans le  $\text{CCl}_4$ 

Substances	$\text{CH}_3$ -17	$\text{CH}_3$ -18,-19	$\text{CH}_2$ -20	
			H ( <i>endo</i> )	H ( <i>exo</i> ) <sup>a)</sup>
Cétal <b>4</b>	0,80	0,88	3,21	4,17
Trioxyde B ( <b>14</b> )	0,81	0,91	3,31	4,17
Cétal <b>5</b>	1,08	0,88	3,18	3,63
Trioxyde A ( <b>11</b> )	1,08	0,88	3,26	3,60

a) Dans le système bicyclo[1,2,3]dioxane. Ces attributions demandent encore à être vérifiées et confirmées, mais semblent particulièrement raisonnables dans les cas du cétal **4** et du trioxyde B (**14**) où les protons *endo* se trouvent blindés par le méthyle en C-17. Nous remercions le Professeur O. JEGER (ETH, Zürich) et le Dr. B. WILLHALM (FIRMENICH & CIE, Genève) de nous avoir exprimé leur opinion à ce sujet.

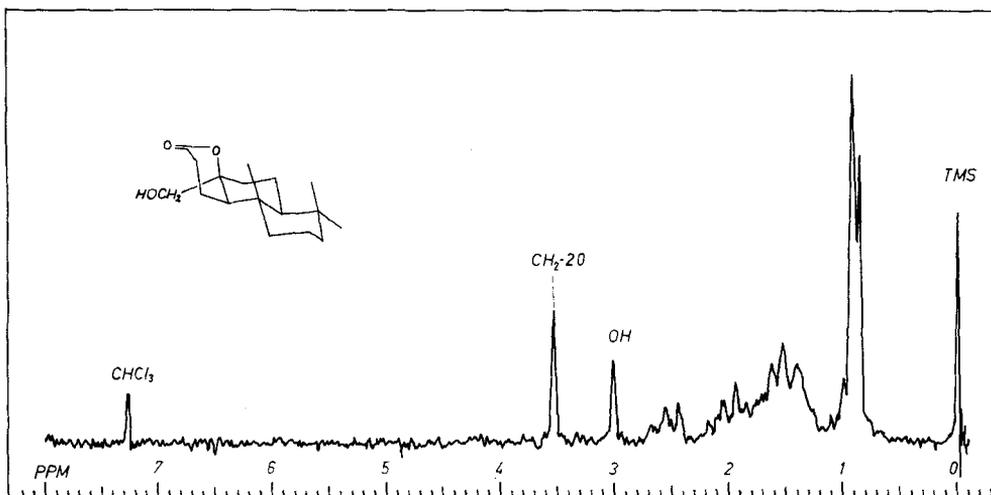


Fig. 3. Spectre de RMN. de l'hydroxy-20-épi-ambréinolide (**12**)  
( $\text{CCl}_4 + \text{CDCl}_3$ )

au contraire leur équivalence magnétique et apparaissent sous forme d'un quadruplet *AB* très déformé dont le centre de gravité se trouve à  $\delta = 3,88$  ppm ( $J = 12,5$  cps). L'existence d'une inhibition de la rotation libre du groupe  $-\text{CH}_2\text{OH}$  *axial* aussi bien qu'une influence éventuelle du centre asymétrique voisin en C-8 peuvent toutes deux répondre de ce phénomène.

Nous ne pouvons clore cette discussion sans revenir brièvement aux réactions en grande partie stéréosélectives qui permettent d'isomériser **7** en trioxydes A (**11**) ou B (**14**) suivant les conditions expérimentales adoptées. Il était fort tentant d'essayer d'étendre ces résultats au cas similaire de l'époxy-cétone **18** déjà étudiée par JEGER *et al.* [4]. Répétant une expérience de ces auteurs, nous avons constaté que l'isomérisation de l'époxy-cétone **18** pure, F.  $34^\circ$ , en milieu benzénique et en présence d'acide *p*-toluènesulfonique, livre presque quantitativement un mélange 1:9 de cétal **4** et d'isocétal **5** (proportions déterminées par chromatographie en phase vapeur sur huile

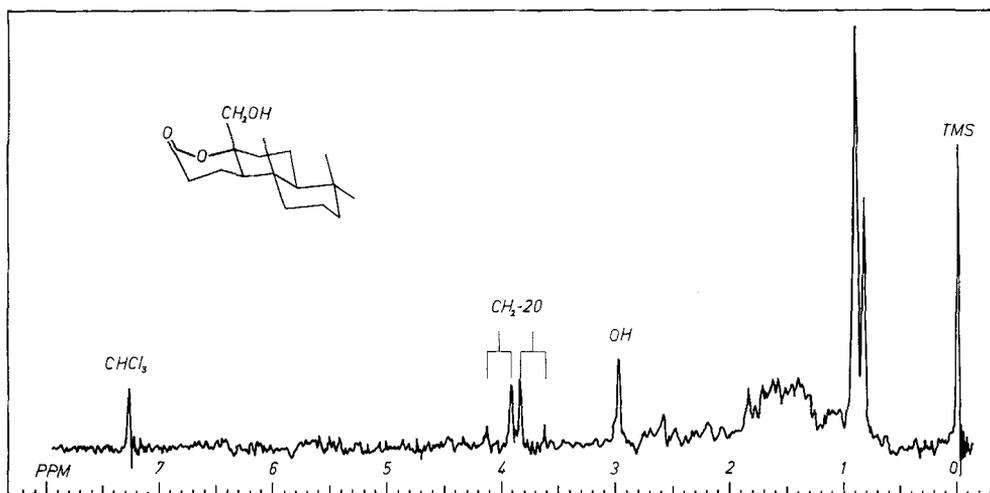


Fig. 4. Spectre de RMN. de l'hydroxy-20-ambréinolide (15)  
( $\text{CCl}_4 + \text{CDCl}_3$ )

de silicone). La même réaction, réalisée suivant notre méthode, en présence d'acide silicique à la température ambiante, conduit par contre à 40% d'un mélange 3:1 de cétal **4** et d'isocétal **5**. Ceci confirme clairement que l'acide silicique catalyse l'isomérisation de l'époxy-cétone **18** et de l'époxy-ester **7** suivant un mécanisme aprotique particulier qui provoque une importante rétention de configuration en C-8.

c) *Ambréinolide* (**17**) [7], [11]. On obtient cette substance en réduisant le mélange 8:1 des époxy-esters **7** et **8** par l'hydruire de lithium et d'aluminium, isolant le diol principal **9a** [3] ainsi formé, puis l'oxydant par l'anhydride chromique en milieu pyridinique [12]. L'ambréinolide est ainsi obtenu avec un rendement de 35%<sup>4</sup>) par rapport à l'ester initial **6b**. Ce résultat montre que l'épimère principal, F. 43°, des époxy-esters intermédiaires **7** et **8** possède bien la configuration  $\alpha$  que nous lui avons assignée.

**2. Sclaréol-lactone** (**22**) [13]. – La sclaréol-lactone (**22**) résulte classiquement de l'oxydation contrôlée du (–)-sclaréol. Nous l'avons également obtenue à partir du (+)-manool (**1**) en dégradant tout d'abord celui-ci en méthylcétone **19** suivant la procédure légèrement modifiée de Ruzicka *et al.* [7]. L'action de deux équivalents d'acide *m*-chloroperoxybenzoïque en milieu chloroformique conduit ensuite aisément à l'époxy-acétate **20**, chez qui la liaison (C-8)-O  $\alpha$  caractéristique de la série du sclaréol se trouve déjà présente. Enfin, une réduction par l'hydruire de lithium et d'aluminium permet d'accéder au diol **21** [14] qui, après une purification facile destinée à le libérer de la présence d'un peu d'épimère en C-8, se laisse aisément cycliser en sclaréol-lactone (**22**) par l'action de l'anhydride chromique en milieu pyridinique [12].

La sclaréol-lactone (**22**) est ainsi obtenue avec un rendement de 34%<sup>4</sup>) par rapport à la cétone **19** et présente des propriétés en accord avec les données de la littérature [14].

<sup>4</sup>) Il ne s'agit nullement d'un rendement maximum.

**3. Note sur les propriétés organoleptiques des trioxydes A (11) et B (14).** – Si le trioxyde B (14) possède une odeur de type boisé-ambré d'intensité et de qualité comparables à celle des cétales internes 4 et 5, l'épimère A (11) apparaît par contre très peu odorant. Nous désirons rapprocher cette particularité du cas des (triméthyl-2,2,3-*exo*-norbornyl-5-*exo*)-3-cyclohexanols *axial* et *équatorial* entre lesquels il existe une différence similaire d'odeur [6b] [15]. Il est en effet frappant de constater que, dans ces deux séries pourtant fort différentes, ce sont régulièrement les épimères présentant le maximum de contraintes stériques internes (orientation *axiale* des substituants respectifs –OH et –CH<sub>2</sub>–O–) qui possèdent les odeurs les plus intenses. On ne peut guère, pour l'heure, concilier ces faits avec la théorie dite «stéréochimique» de l'olfaction [16] sans devoir recourir à des extrapolations et raffinements fort discutables.

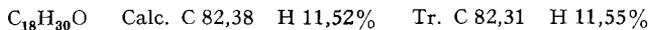
Nous remercions la Direction de la Maison FIRMENICH & CIE, Genève, de l'autorisation de publier ce travail.

### Partie expérimentale

Les déterminations spectrométriques ont été effectuées au moyen des appareils suivants: spectromètre IR. PERKIN-ELMER No. 125 à double faisceau; spectromètre de masse ATLAS No. CH 4 IV-58 (ATLAS-WERKE AG, Bremen); appareil VARIAN A-60 pour la résonance magnétique nucléaire [standard interne (CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Si]. Les F., déterminés au microscope à platine chauffante, sont corrigés.

1. *Cétone 19 à partir du (+)-manool (1)* [7]. Placer 232 g (0,8 mole) de (+)-manool recristallisé, F. 48–52°,  $[\alpha]_D^{20} = +36,5^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 10,02), avec 1,5 l d'acétone dans un ballon de 10 l muni d'un agitateur efficace et d'un thermomètre. Ajouter par portions, durant 6 h, 420 g (2,66 moles) de permanganate de potassium en maintenant la température entre +2 et +5° (refroidir extérieurement avec de l'eau glacée). Continuer d'agiter pendant 3 h en laissant le mélange revenir à la température ambiante, puis l'abandonner durant la nuit. – Entraîner le produit à la vapeur d'eau en recueillant une première fraction de 3 l de distillat, que l'on jette. Laisser couler les portions suivantes de distillat dans un décanteur de 5 à 10 l contenant 2 l d'éther de pétrole (Eb. 50–70°). Séparer continuellement la phase aqueuse tout en poursuivant l'entraînement à la vapeur jusqu'à l'obtention de 80 l d'eau. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium, filtrer et concentrer. Distiller sous vide poussé le résidu obtenu (85 g): Eb. 110–118–124°/0,001 Torr, 79,5 g (38%).

La pureté de la cétone 19 peut être contrôlée par chromatographie sur couche mince (silicagel G; benzène/acétate d'éthyle 9:1; acide phosphomolybdique à 10% dans l'éthanol comme révélateur). Ce contrôle est surtout utile pour déceler d'éventuelles traces de manool (1). La cétone 19 peut, le cas échéant, être purifiée par l'intermédiaire de sa semicarbazone F. 188° ou par chromatographie directe sur acide silicique en présence, successivement, de benzène et de chloroforme. Analyses et caractéristiques spectrales:  $d_4^{20} = 0,9756$ ;  $n_D^{20} = 1,5069$ ;  $[\alpha]_D^{20} = +35^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 12,4). IR.:  $\nu = 1710$  cm<sup>-1</sup> (C=O), 880, 1410, 1640, 1780, 3080 cm<sup>-1</sup> (>C=CH<sub>2</sub>); SM.: pic moléculaire à *m/e* 262; RMN.:  $\delta = 0,7$  (3 H, s), 0,8 (3 H, s), 0,87 (3 H, s), 2,0 (3 H, s), 4,4 (1 H, s), 4,75 (1 H, s), (CCl<sub>4</sub>).



2. *Ester 6b* [7] [17]. Placer 18 g (450 mmoles) de NaOH et 100 ml d'eau dans un ballon muni d'une agitation magnétique et introduire 25,6 g (160 mmoles) de brome en 20 min et à +2–5°. Continuer d'agiter pendant encore 30 min à cette température. Introduire 12,619 g (48 mmoles) de cétone 19 en solution dans 50 ml de dioxanne, ceci toujours à froid. Laisser revenir à la température ambiante durant la nuit, chauffer 2 h à 40–45°, extraire à l'éther (2×) en lavant la phase organique avec de la soude caustique à 2% (2×) et à l'eau (3×). L'extractif étheré représente 2,17 g de fraction neutre. Acidifier les eaux alcalines avec de l'acide sulfurique dilué et isoler de la manière habituelle la fraction acide qui représente 12,5 g. Après plusieurs recristallisations à –20° dans l'éther de pétrole (éb. 50–70°), on obtient l'acide 6a pur, F. 110–112°;  $[\alpha]_D^{20} = +43,5^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1,15). IR.:  $\nu = 880, 1640, 3080$  cm<sup>-1</sup> (>C=CH<sub>2</sub>), 1700 cm<sup>-1</sup> (C=O), 2300–3600 cm<sup>-1</sup> (OH),

(KBr); SM.: pic moléculaire à *m/e* 264; RMN.:  $\delta = 0,71$  (3 H, s), 0,82 (3 H, s), 0,88 (3 H, s), 4,53 (1 H, s), 4,85 (1 H, s), (CCl<sub>4</sub>).

C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub> Calc. C 77,22 H 10,67% Tr. C 77,41 H 10,64%

Chauffer à reflux, pendant 1 h sous azote, un mélange de 9,2 g (35 mmoles) d'acide **6a** recristallisé (F. 109–111°) avec 6,0 g (50 mmoles) de diméthylformamide-diméthylacétal dans 150 ml de benzène absolu [18]. Refroidir, reprendre à l'éther et laver la phase organique avec acide chlorhydrique à 10% (2 ×), eau (1 ×), soude caustique à 2% (3 ×) et eau (3 ×). Après le traitement habituel, on obtient 8,5 g d'ester **6b** brut que l'on distille: Eb. 129–130°/0,01 Torr, 6,855 g (70%). Ce produit, examiné par chromatographie en phase vapeur à 210° sur une colonne apolaire (silicone rubber gum), est homogène et possède les caractéristiques suivantes:  $n_D^{20} = 1,5019$ ;  $[\alpha]_D^{22} = +38^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 1,045$ ). IR.:  $\nu = 1740$  cm<sup>-1</sup> (C=O), 890, 1640, 3080 cm<sup>-1</sup> (>C=CH<sub>2</sub>), (liq.); SM.: pic moléculaire à *m/e* 278; RMN.:  $\delta = 0,70$  (3 H, s), 0,82 (3 H, s), 0,88 (3 H, s), 3,58 (3 H, s), 4,48 (1 H, s), 4,82 (1 H, s), (CCl<sub>4</sub>).

C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub> Calc. C 77,65 H 10,86% Tr. C 77,76 H 10,85%

3. *Epoxy-esters 7 et 8.* Placer 2,78 g (10 mmoles) d'ester **6b** et 35 ml de chloroforme dans un ballon muni d'un agitateur magnétique, d'un thermomètre et d'une ampoule à décantier. Ajouter ensuite, en 15 min à +2°, une solution de 2,5 g (12 mmoles) d'acide *m*-chloroperoxybenzoïque à 85% dans 20 ml de chloroforme. Continuer l'agitation 2 h à froid puis abandonner le tout 2 jours à 20°, évaporer le chloroforme sous vide, reprendre à l'éther en présence de 100 ml de soude caustique à 2%. Laver la phase organique avec ce même réactif (2 × 50 ml) puis à neutralité. On obtient finalement 2,979 g (101%) d'époxy-esters **7** et **8** bruts. Ce mélange ne montre qu'une tache à l'examen par chromatographie sur couche mince (silicagel G; hexane/acétate d'éthyle 9:1) et cristallise spontanément après une semaine à 0°: F. 30–38°. Deux recristallisations de 350 mg de ce produit dans l'éther de pétrole (éb. 30–50°) à -20°, permettent d'obtenir 109 mg d'époxy-ester **7 pur**, F. 39,5/42–44°;  $[\alpha]_D^{22} = +12^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 1,01$ ). IR.:  $\nu = 1735$  cm<sup>-1</sup> (C=O), (KBr); SM.: pic moléculaire à *m/e* 294; RMN.:  $\delta = 0,83$  (6 H, s), 0,90 (3 H, s), 2,72 (1 H, *d*,  $J = 4$  cps)<sup>5</sup>, 3,57 (3 H, s), (CCl<sub>4</sub>).

C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub> Calc. C 73,43 H 10,27% Tr. C 73,72 H 10,41%

*Vérification de la stéréosélectivité de l'époxydation de 6b.* Placer 0,08 g (2 mmoles) d'hydruure de lithium et d'aluminium avec 5 ml d'éther absolu dans un ballon comprenant agitation magnétique, réfrigérant, ampoule à décantier et gardes à chlorure de calcium. Introduire en 15 min une solution de 0,334 g (1,1 mmole) du mélange brut des époxy-esters **7** et **8** dans 1 ml d'éther absolu à la température du reflux (refroidissement externe à l'eau glacée). Poursuivre l'agitation 3 h au reflux, détruire l'excès d'hydruure, ajouter une solution aqueuse concentrée de chlorure d'ammonium, extraire le tout à l'éther (2 ×) et laver la phase organique à l'eau (4 ×). On obtient 0,315 g du mélange brut des glycols **9a** et **10a**.

Laisser ce produit en contact avec 8 ml de pyridine absolue et 2 ml d'anhydride acétique pendant 3 jours à 20°, verser le tout sur un excès d'acide chlorhydrique à 10% et extraire à l'éther (2 ×). Lavages de la phase organique: acide chlorhydrique à 10% (1 ×), eau (1 ×), hydrogéné-carbonate de sodium à 5% (1 ×) et eau (3 ×). Il reste finalement 0,339 g de mélange brut des monoacétates **9b** et **10b**, à chromatographier sur une colonne de 15 g d'acide silicique MALLINCKRODT (v. tableau 1).

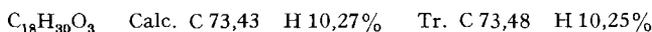
L'examen des fractions 5 à 19 par chromatographie sur couche mince montre que la séparation obtenue est parfaitement nette. Les fractions 5 à 9 correspondent à l'hydroxy-acétate **10b**; RMN.:  $\delta = 0,84$  (3 H, s), 0,85 (3 H, s), 0,92 (3 H, s), 1,10 (3 H, s), 1,97 (3 H, s), 3,95 (2 H, *t*,  $J = 6$  cps), (CCl<sub>4</sub>). Les fractions 12 à 19 correspondent à l'épimère **9b**; RMN.:  $\delta = 0,79$  (6 H, s), 0,87 (3 H, s), 1,09 (3 H, s), 1,97 (3 H, s), 3,96 (2 H, *t*,  $J = 6$  cps), (CCl<sub>4</sub>). Les fractions 1 à 4 sont composées d'un acétate insaturé résultant vraisemblablement de la déshydratation partielle des diols **9a** et **10a** dans les conditions de l'acétylation. Admettant que cette déshydratation ait intéressé le même pourcentage de chaque diol, on calcule que les époxy-esters **7** et **8** doivent s'être formés dans un rapport quantitatif proche de 8:1 durant l'époxydation de l'ester **6b** décrite plus haut. Si l'on admet en revanche que seul l'épimère axial **10a** a subi la déshydratation, on arrive au rapport moins favorable de 3:1. Nous estimons cependant, au vu d'autres évidences indirectes, que le premier chiffre doit être raisonnablement exact.

<sup>5</sup>) Le second doublet du système AB est dissimulé à  $\delta = \sim 2,3$  dans un multiplet complexe.

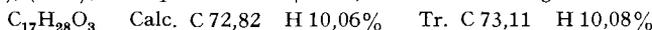
Tableau 1. *Chromatographie (colonne de silice) de 0,339 g du mélange brut des hydroxy-acétates 9b et 10b*

Solvant	Fraction	ml	mg élués		
Benzène/acétate d'éthyle 19:1	1	10	3	} 41	
	2	10	33		
	3	10	5		
	4	50	–		
Benzène/acétate d'éthyle 9:1	5	10	12,5	} 26,5	
	6	2	3		
	7	2	6		
	8	2	3		
	9	2	2		
	10	2	–		
	11	5	–		
	12	10	57		} 219
	13	10	57		
	14	10	42		
	15	10	27		
	16	10	18		
	17	10	10		
18	10	7			
19	10	1			
Bilan			286,5 (84%)		

4. *Trioxyde A (11)*. Mélanger 1,12 g (4 mmoles) d'ester **6b** et 0,93 g (4,5 mmoles) d'acide *m*-chloroperoxybenzoïque à 85% dans 15 ml de chloroforme. Après 1 h à 20°, porter la solution 72 h à reflux, évaporer le chloroforme sous vide, reprendre le résidu à l'éther, laver la phase organique avec de la soude caustique à 2% (2×) puis à neutralité. Réduire le produit (1,20 g) avec 200 mg d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 20 ml d'éther absolu (conditions utilisées plus haut). Chromatographier l'huile obtenue (1,17 g) sur 30 g d'oxyde d'aluminium neutre, activité III. Le benzène (30 ml) permet d'éluier 593 mg de trioxyde A (50%) qui, après recristallisation dans l'éther de pétrole (Eb. 50–70°) à –20°, présente les propriétés suivantes: F. 114–116°,  $[\alpha]_D^{20} = +33^\circ$ , (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1,01). IR.: aucun groupe C=O ou OH, (KBr); SM.: pic moléculaire à *m/e* 294; RMN.: voir la Fig. 1.

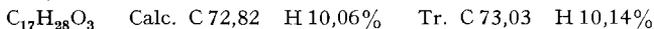


5. *Hydroxy-20-épi-ambréinolide (12)*. – a) *A partir du trioxyde A (11)*. Abandonner 2 h à 20° un mélange de 250 mg (0,85 mmole) de trioxyde A, 10 ml d'éthanol et 1 ml d'acide chlorhydrique concentré. Verser le tout dans l'eau, extraire à l'éther (2×), laver à l'hydrogénocarbonate de sodium à 5% (2×) puis à neutralité. Recristalliser le produit obtenu dans l'éther de pétrole (Eb. 80–100°) à 0°. On recueille 140 mg de cristaux F. 172–179° (59%). Après une nouvelle cristallisation dans un mélange chloroforme/acétate d'éthyle à 0°, l'hydroxy-20-épi-ambréinolide présente les propriétés suivantes: F. 176–179°;  $[\alpha]_D^{21} = -15,6^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1,15). IR.:  $\nu = 3500 \text{ cm}^{-1}$  (OH),  $1720 \text{ cm}^{-1}$  (C=O), (KBr); SM.: pic *M*-18 à *m/e* 262; RMN.: voir la Fig. 3.



b) *A partir de l'acide 6a*. Ajouter 450 mg (2,2 mmoles) d'acide *m*-chloroperoxybenzoïque à 85% à une solution de 530 mg (2 mmoles) d'acide **6a** dans 7,5 ml de chloroforme. La température s'élève de 24° à 30°. Après 12 h à 20°, concentrer à sec sous vide, reprendre le résidu dans 30 ml de benzène anhydre, ajouter 10 mg d'acide *p*-toluènesulfonique et porter le tout 1 h à reflux. Evaporer le benzène sous vide, reprendre à l'éther et laver avec de la soude caustique à 2% (3×) puis à neutralité. Cristalliser le produit obtenu (406 mg) dans un mélange chloroforme/éther à –20°. On obtient 193 mg (34,5%) de cristaux F. 167/171–177°. Après deux nouvelles recristallisations analytiques dans l'acétate d'éthyle froid, l'hydroxy-20-épi-ambréinolide (**12**) présente les propriétés suivantes: F. 177–181°;  $[\alpha]_D^{21} = -14,9^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1,14). Les spectres IR., de masse et

de RMN. sont identiques à ceux de l'hydroxy-20-*épi*-ambréinolide préparé à partir du trioxyde A (**11**); F. du mélange: 174,5–179°. Valeur de Rf sur couche mince de silicagel G: 0,21 (benzène/acétate d'éthyle 1:1).

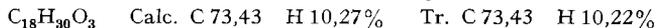


6. *Trioxyde B (14)*. Abandonner 70 h à la température ambiante un mélange de 800 mg d'époxy-esters **7** + **8** (~8:1) avec 25 g d'acide silicique pour chromatographie MALLINCKRODT et 60 ml de benzène. Transvaser le tout dans une colonne à chromatographie et traiter avec 300 ml d'éther. On élue ainsi 715 mg de produit que l'on rechromatographie sur 35 g d'acide silicique (voir tableau 2).

Tableau 2. *Chromatographie (colonne de silice) de 0,715 g de trioxyde B (14) brut*

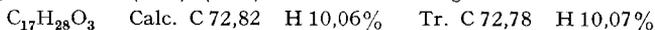
Solvant	Fraction	ml	mg élués
Éther de pétrole (Eb. 50–70°)/ acétate d'éthyle 19:1	1	20	56
	2	10	70
	3	10	47
	4	10	12
	5	10	2
	6	60	5
	7	20	32
	8	20	55
	9	20	56
Éther de pétrole (Eb. 50–70°)/ acétate d'éthyle 9:1	10	20	114
	11	20	50
	12	20	16
	13	40	13
Ether de pétrole (Eb. 50–70°)/ acétate d'éthyle 4:1	14	40	17
	15	40	24
	16	40	51
	17	40	75
		Bilan	695 (97%)

Les fractions 1 à 5 correspondent à un rendement de 23,5% en trioxyde B (**14**), contaminé par environ 10% de trioxyde A (**11**) (RMN.). Après recristallisation dans très peu d'éther de pétrole (Eb. 30–50°) à –40°, puis sublimation à 60–70° sous 0,001 Torr, le trioxyde B est pur et présente les propriétés suivantes: F. 68–70°;  $[\alpha]_D^{25} = \sim \pm 0^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>). IR.: aucun groupe OH ou C=O, (KBr); SM.: pic moléculaire à *m/e* 294; RMN.: voir la Fig. 2.



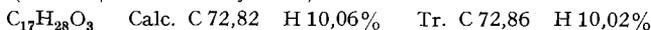
Il est possible de purifier plus facilement le trioxyde B (**14**) en réduisant directement, par l'hydrure de lithium et d'aluminium, le produit brut de cyclisation des époxy-esters **7** et **8**. La fraction inchangée de ces derniers, transformée en diols **9a** et **10a** polaires, est alors aisément éliminée par chromatographie sur oxyde d'aluminium, comme il a été vu dans le cas du trioxyde A (**11**).

7. *Hydroxy-20-ambréinolide (15)*. – a) *A partir du trioxyde B (14)*. Traiter 241 mg (0,82 mmole) de trioxyde B dans les conditions décrites plus haut pour l'hydrolyse du trioxyde A (**11**). Recristalliser le produit obtenu dans un mélange chloroforme/éther de pétrole (Eb. 50–70°) à –20°. On recueille 166 mg (72%) de cristaux F. 168–172°. Après une nouvelle cristallisation dans l'acétate d'éthyle, l'hydroxy-20-ambréinolide est pur: F. 169–172°;  $[\alpha]_D^{25} = \sim \pm 0^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>). IR.:  $\nu = 3440 \text{ cm}^{-1}$  (OH),  $1710 \text{ cm}^{-1}$  (C=O), (KBr); RMN.: voir la Fig. 4.



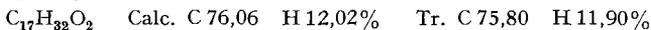
b) *A partir de l'ester 6b*. Dissoudre 5,325 g (19 mmoles) d'ester **6b** dans 70 ml de pyridine absolue et ajouter, par portions et en refroidissant légèrement, 4,80 g (19 mmoles) de tétraoxyde d'osmium. Durée 1 h, température maximum 25–30°. Agiter 12 h à 20°, ajouter une solution de 9 g d'hydrogénosulfite de sodium dans 150 ml d'eau et 100 ml de pyridine [19]. Après 45 min d'agi-

tation à 20°, verser le mélange dans un excès d'eau et extraire à l'éther (2 ×) en lavant avec acide chlorhydrique à 10% (2 ×), eau (1 ×), hydrogénocarbonate de sodium à 5% (1 ×), et à neutralité. On obtient 6,054 g d'une huile visqueuse. Porter celle-ci 45 min à reflux dans une solution de 1,2 g de soude caustique, 80 ml d'eau et 20 ml d'éthanol; refroidir, ajouter 15 ml d'acide chlorhydrique à 10%, agiter le tout 2 h à 20°, filtrer les cristaux précipités. Chauffer le produit 15 min à 120–150° sous 10 Torr, puis le recristalliser dans l'acétate d'éthyle à –20°. On obtient ainsi l'hydroxy-20-ambréinolide (**15**) pur: 3,278 g (61,5%), F. 169,5–172°;  $[\alpha]_D^{22} = -2,5^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 10,03). Les spectres IR., de masse et de RMN., sont identiques à ceux de l'hydroxy-20-ambréinolide (**15**) obtenu à partir du trioxyde B (**14**); F. du mélange: 169–173°. Valeur de Rf sur couche mince de silicagel G: 0,26 (benzène/acétate d'éthyle 1:1).



8. *Transformation de l'hydroxy-20-ambréinolide (15) en diol 9a*. Ajouter 400 mg de chlorure de tosylate à une solution de 560 mg (2 mmoles) d'hydroxy-20-ambréinolide dans 10 ml de pyridine absolue. Après une nuit à 20°, verser le tout sur un excès d'eau et isoler le *tosylate 16* de la manière habituelle. Par cristallisation dans un mélange de chloroforme et d'éther de pétrole (Eb. 80–100°) à –10°, on obtient un premier jet cristallin F. 187–189° (509 mg). Les spectres IR. et de RMN. de cette substance sont en accord avec la structure **16**.

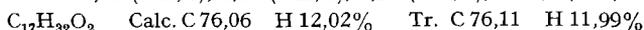
La réduction suivante est effectuée d'après [20]: Placer 200 mg d'hydrure de lithium et d'aluminium avec 5 ml d'éther anhydre dans un ballon muni d'un agitateur magnétique, d'un réfrigérant, d'une ampoule à décanter et de gardes à chlorure de calcium. Introduire ensuite une solution de 434 mg de tosylate **16** dans 10 ml de tétrahydrofurane anhydre. Durée 15 min, sans refroidir. Agiter le mélange 1 h à reflux, détruire l'excès d'hydrure (avec EtOAc), ajouter une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, extraire à l'éther (2 ×) et laver à l'eau. Après traitement habituel, on obtient 262 mg de produit à recristalliser dans l'acétate d'éthyle à –20°. Il reste finalement 225 mg de *diol 9a* (rendement = 84% à partir de **16**). Propriétés: F. 131–133,5°;  $[\alpha]_D^{21} = -24^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1,04). Les spectres IR., de masse et de RMN. de cette préparation sont identiques à ceux du diol **9a**, F. 131,5–134°, préparé à partir de l'époxy-ester **7** (voir au bas de la page); F. du mélange: 130–133°.



9. *Essais d'isomérisation de l'époxy-cétone 18*. – a) *En présence d'acide p-toluènesulfonique* [4]. Porter 5 h à reflux une solution de 250 mg d'époxy-cétone **18** [4] et de 14,5 mg d'acide *p*-toluènesulfonique dans 30 ml de benzène anhydre. Laisser reposer 15 h à 20°, traiter. On obtient 264 mg de cristaux bruns à purifier par filtration sur une colonne de 7,5 g d'oxyde d'aluminium (activité III) en présence de benzène. Examiner le produit élué (219 mg, 87%) par chromatographie en phase vapeur sur huile de silicone (225°; colonne de 1,74 m, débit d'hélium 42 ml/min). Deux pics apparaissent dans un rapport quantitatif proche de 9:1 correspondant, respectivement, à l'*isocétal 5* et au *cétal 4*. L'*isocétal 5* quitte le premier la colonne.

b) *En présence d'acide silicique* MALLINCKRODT. Agiter 75 h à 20° un mélange de 300 mg d'époxy-cétone **18** [4] avec 10 g d'acide silicique en présence de 25 ml de benzène. Transvaser dans une colonne à chromatographie, éluer avec de l'éther sulfurique. On recueille 273 mg de produit à purifier par chromatographie sur 12 g d'oxyde d'aluminium neutre (activité I/II). Examiner le produit éluable à l'éther de pétrole (Eb. 50–70°), soit 118 mg (39%), par chromatographie en phase vapeur comme ci-dessus. Les pics correspondant à l'*isocétal 5* et au *cétal 4* apparaissent dans un rapport proche de 1:3.

10. *Ambréinolide (17)*. Réduire 8,0 g du mélange 8:1 des époxy-esters **7** et **8** par 1,2 g d'hydrure de lithium et d'aluminium dans les conditions déjà décrites (p. 1322). Chromatographier le produit obtenu (7,655 g) sur 350 g d'oxyde d'aluminium neutre (activité III). Les fractions éluées avec le mélange benzène/éther 1:1, puis à l'éther pur, correspondent à un rendement de 60% (4,389 g) en glycol **9a** par rapport aux époxy-esters **7** et **8** initiaux. Après deux recristallisations à 0° dans l'éther de pétrole (Eb. 30–50°) et l'acétate d'éthyle respectivement, le *diol 9a* est obtenu pur: F. 131,5–134°;  $[\alpha]_D^{22} = -28^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 0,99). IR.:  $\nu = 3400 \text{ cm}^{-1}$  (OH), (KBr); SM. pic *M*-18 à *m/e* 250; RMN.:  $\delta = 0,80$  (6 H, s), 0,87 (3 H, s), 1,14 (3 H, s),  $\sim 3,6$  (2 H, m), (CCl<sub>4</sub> + CDCl<sub>3</sub>).



L'oxydation suivante est inspirée de [12]. Placer 40 ml de pyridine anhydre dans un ballon muni d'un agitateur mécanique, d'un thermomètre et d'une ampoule à décanter. Introduire 3,0 g

d'anhydride chromique en 10 min à une température maximum de 30°. Continuer d'agiter 1 h à la température ambiante puis introduire une solution de 2,23 g (8,3 mmoles) de diol **9a** dans 20 ml de pyridine anhydre. L'introduction nécessite 5 min et la température s'élève à 28°. Poursuivre l'agitation 6 h à 20°, abandonner le tout pour la nuit, diluer à l'eau, filtrer et extraire à l'éther (2 ×) en lavant la phase organique avec eau (1 ×), acide chlorhydrique à 10% (3 ×), eau (1 ×), soude caustique à 2% (2 ×) et eau (3 ×). Par cristallisation dans l'acétate d'éthyle, le produit obtenu livre un premier jet cristallin de 872 mg, F. 138–141°; un second jet de 404 mg, F. 133–140°, peut être obtenu en reprenant les eaux-mères à l'éther. Ces deux fractions représentent un rendement de 58% en ambréinolide (**17**). Recristalliser le tout dans l'éther de pétrole (Eb. 30–50°) à 0°, puis dans l'acétate d'éthyle à –10°. L'ambréinolide est ainsi obtenu pur: F. 142–144°;  $[\alpha]_D^{20} = +30^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 0,99). IR.:  $\nu$  1720 cm<sup>-1</sup> (C=O), (KBr); SM.: pic moléculaire à *m/e* 264; RMN.:  $\delta = 0,83$  (6 H, s), 0,88 (3 H, s), 1,37 (3 H, s),  $\sim 2,5$  (2 H, m), (CCl<sub>4</sub> + CDCl<sub>3</sub>).

C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub> Calc. C 77,22 H 10,67% Tr. C 77,09 H 10,76%

11. *Sclareol-lactone* (**22**). Placer 33,4 g (0,12 mole) de cétone **19** avec 100 ml de chloroforme dans un ballon de 2 l muni d'un agitateur mécanique, d'un thermomètre et d'une ampoule à décanter. Ajouter ensuite, en 30 min à +15–20°, une solution de 90 g (0,44 mole) d'acide *m*-chloroperoxybenzoïque à 85% dans 500 ml de chloroforme. Poursuivre l'agitation 8 h à la température ambiante, abandonner le tout durant 48 h, reprendre l'agitation 6 h à 40°. Evaporer le chloroforme à froid sous vide, reprendre la masse semi-cristalline dans l'éther de pétrole (Eb. 30–50°) en présence de soude caustique à 5%. Extraire 2 × à l'éther de pétrole, laver avec soude caustique à 5% (4 ×), eau (3 ×), sécher et concentrer. On obtient 37,6 g (100%) de produit brut. Spectre de RMN.:  $\delta = 0,80$ , 0,83, 0,90 (3 × 3 H, s), 1,95 (3 H, s), 2,37 (1 H, *d*, *J* = 5 cps), 2,66 (1 H, *d*, *J* = 5 cps), 3,93 (2 H, *t*), (CCl<sub>4</sub>). Réduire 34,0 g (0,115 mole) de cet *époxy-acétate* **20** au moyen de 8 g (0,2 mole) d'hydrure de lithium et d'aluminium dans les conditions déjà décrites à la p. 1322. Cristalliser le produit obtenu dans l'éther à 0°. On obtient un premier jet cristallin de 12,096 g, F. 128,5–130°. Un second jet de 4,485 g, F. 125–128°, peut être recueilli après concentration des eaux-mères et nouvelle dilution par l'éther de pétrole (Eb. 50–70°). L'ensemble de ces fractions correspond à un rendement de 57% en *diol* **21**. La substance peut être obtenue pure après deux nouvelles cristallisations: F. 130–131°;  $[\alpha]_D^{20} = -17^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1,00). IR.,  $\nu = 3270$  cm<sup>-1</sup> (OH); (KBr); SM., pic moléculaire peu intense à *m/e* 254, *M*-18 à *m/e* 236; RMN.:  $\delta = 0,78$  (6 H, s), 0,88 (3 H, s), 1,2 (3 H, s), 3,45 (2 H, s), 3,6 (2 H, m), (CDCl<sub>3</sub>).

C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub> Calc. C 75,53 H 11,89% Tr. C 75,41 H 11,91%

On peut former le *monoacétate du diol* **21** en abandonnant 200 mg de celui-ci au contact de 5 ml de pyridine anhydre et de 1 ml d'anhydride acétique pendant 6 h à 20°. Après traitement usuel, on isole 220 mg de substance, Eb. env. 140°/0,001 Torr;  $[\alpha]_D^{25} = +9^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1,00). IR.:  $\nu = 3500$  (OH), 1730 (C=O), 1240 cm<sup>-1</sup> (AcO–), (liq); SM.: pic *M*-60 à *m/e* 236; RMN.:  $\delta = 0,80$  (6 H, s), 0,89 (3 H, s), 1,12 (3 H, s), 1,98 (3 H, s), 4,05 (2 H, *t*, *J* = 7,5 cps), (CCl<sub>4</sub>).

C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub> Calc. C 72,92 H 10,88% Tr. C 73,07 H 10,72%

Oxyder 10,515 g (41,4 mmoles) de diol **21** en présence de 18,5 g (185 mmoles) d'anhydride chromique et de 260 ml de pyridine anhydre, dans les conditions déjà décrites pour l'obtention de l'ambréinolide (**17**) (voir p. 1325). Le traitement habituel permet d'isoler 8,371 g de produit cristallisé à purifier par chromatographie sur 150 g d'acide silicique. Recueillir la fraction la moins polaire, éluee par 400 ml de mélange benzène/acétate d'éthyle 19:1, représentant 7,831 g. Après recristallisation dans l'éther de pétrole (Eb. 80–100°) à 20°, on obtient 6,288 g (60%) de *sclareol-lactone* (**22**), F. 121–123°. Après une nouvelle recristallisation, on observe les caractéristiques suivantes: F. 124–126°;  $[\alpha]_D^{20} = +50,5^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1,03). IR.:  $\nu = 1770$  cm<sup>-1</sup> (C=O), (KBr); SM.: pic moléculaire à *m/e* 250; RMN.:  $\delta = 0,84$  (3 H, s), 0,90 (6 H, s), 1,29 (3 H, s), (CCl<sub>4</sub>).

C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub> Calc. C 76,75 H 10,47% Tr. C 76,76 H 10,40%

#### SUMMARY

Ambréinolide, sclareol-lactone and a pair of new trioxides C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub> have been synthesized from suitable derivatives of (+)-manool through stereoselective reactions.

Only one of the epimeric trioxides, namely 13-methoxy-8 $\alpha$ , 13; 13,20-diepoxy-14,15,16-trisnor-labdanone (**14**), has been found to display a powerful amber-like odour

closely related to that of the well known diepoxy compounds  $C_{18}H_{30}O_2$  [4]. The other epimer is much less fragrant.

FIRMENICH & CIE,  
Laboratoire de Recherches, Genève

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] M. STOLL & M. HINDER, *Helv.* **33**, 1251 (1950).
- [2] M. HINDER & M. STOLL, *Helv.* **33**, 1308 (1950).
- [3] C. COLLIN-ASSELINEAU, E. LEDERER, D. MERCIER & J. POLONSKY, *Bull. Soc. chim. France* **1950**, 720.
- [4] U. SCHEIDEGGER, K. SCHAFFNER & O. JEGER, *Helv.* **45**, 400 (1962).
- [5] M. STOLL, *La France et ses Parfums* **8**, 227 (1965).
- [6] a) E. DEMOLE, *Helv.* **47**, 319 (1964); b) *idem, ibid.* **47**, 1766 (1964).
- [7] H. R. SCHENK, H. GUTMANN, O. JEGER & L. RUZICKA, *Helv.* **35**, 817 (1952).
- [8] N. N. SCHWARTZ & J. H. BLUMBERGS, *J. org. Chemistry* **29**, 1976 (1964).
- [9] L. F. FIESER & M. FIESER, «Steroids», Reinhold Publ. Co., New-York 1959, pp. 14, 98.
- [10] J. D. COCKER & T. G. HALSALL, *J. chem. Soc.* **1956**, 4262.
- [11] L. RUZICKA & F. LARDON, *Helv.* **29**, 912 (1946); E. LEDERER, F. MARX, D. MERCIER & G. PEROT, *Helv.* **29**, 1354 (1946).
- [12] M. STOLL & M. HINDER, *Helv.* **36**, 1984 (1953); E. S. ROTHMAN, M. E. WALL & C. R. EDDY, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 531 (1954); V. I. STENBERG & R. J. PERKINS, *J. org. Chemistry* **28**, 323 (1963).
- [13] L. RUZICKA & M. M. JANOT, *Helv.* **14**, 645 (1931).
- [14] M. HINDER & M. STOLL, *Helv.* **36**, 1995 (1953).
- [15] L. A. KHEIFITS & I. S. AULTSCHENKO, Conférence donnée à Genève par S. VOITKEVITSCH le 17 novembre 1966.
- [16] J. AMOORE, *Ann. New-York Acad. Sci.* **116**, 467 (1964).
- [17] A. H. HOMEYER, F. C. WHITMORE & V. H. WALLINGFORD, *J. Amer. chem. Soc.* **55**, 4211 (1933).
- [18] H. BRECHBÜHLER, H. BÜCHI, E. HATZ, J. SCHREIBER & A. ESCHENMOSER, *Helv.* **48**, 1746 (1965).
- [19] J. S. BARAN, *J. org. Chemistry* **25**, 257 (1960).
- [20] E. HARDEGGER, H. FURTER & J. KISS, *Helv.* **41**, 2408 (1958).

### 135. Desaminierung von 6-Aminopenicillansäure

von D. Hauser und H. P. Sigg

(12. V. 67)

TESTA *et al.* [1] haben vor einiger Zeit die Desaminierung von 6-Aminopenicillansäure (6-APA) (**1**) mit Natriumnitrit in verdünnter Salz- oder Bromwasserstoffsäure beschrieben, wobei die Autoren 6-Chlor-, bzw. 6-Brom-penicillansäure (**2**, bzw. **3**) isolieren konnten.

Im folgenden berichten wir über Desaminierungsversuche, die zur Herstellung der 6-Hydroxypenicillansäure und deren Derivate geführt haben. Dieses Ziel konnte auf zwei verschiedenen Wegen erreicht werden: Durch Desaminierung von 6-APA (**1**) mit salpetriger Säure und durch Umlagerung eines Nitrosamids zum entsprechenden 6-Acyloxy-penicillin.

*A. Desaminierung mit Salpetriger Säure.* Der Umsatz von 6-APA (**1**) mit Natriumnitrit in 90-proz. Essigsäure lieferte nach Chromatographie des komplexen Reaktions-