

CHROM. 3427

## OXYDATION CHROMIQUE DU SCLARÉOL\*

MARCEL FETIZON ET NGUYEN TRONG AHN\*\*

*Laboratoire de Stéréochimie, Faculté des Sciences, 91-Orsay (France)*

(Reçu le 30 janvier 1968)

## SUMMARY

*Chromic acid oxidation of sclareol*

The oxidation of sclareol with chromic acid according to the method of STOLL AND COMMARMONT was studied. Two new oxidation products were isolated and the absence of products with a pimaric skeleton was noted.

L'oxydation du sclaréol selon la méthode de STOLL ET COMMARMONT<sup>1</sup> fournit plusieurs aldéhydes que l'oxyde d'argent en milieu alcalin puis le diazométhane dans l'éther transforment en un mélange d'esters méthyliques. La chromatographie suivant BORY ET LEDERER<sup>2</sup> de 50 g de ces esters permet d'isoler environ 6 g de chacun des produits (1), (2) et (3). On peut se demander si les 60% restants sont composés de mélanges de (1), (2) et (3) ou s'ils contiennent des produits nouveaux, en particulier des composés de type pimarique (4).

L'obtention de ces derniers serait intéressante puisque d'après la règle isoprénique biogénétique<sup>3,4</sup>, un diterpène bicyclique du type Labdane (par exemple: sclaréol, manool....) serait le précurseur des diterpènes du type Pimarane, qui à leur tour, par divers réarrangements, donneraient naissance aux autres diterpènes tri-, tétra- et pentacycliques. Il est donc souhaitable de réaliser *in vitro* cette transformation "diterpène labdanique → diterpène(s) pimarique(s)" qui joue un rôle capital dans les théories biogénétiques. Il semble que le seul exemple signalé dans la littérature soit la cyclisation acide du manool en  $\Delta^{8-9}$  sandaracopimaradiène (5)<sup>5</sup>.

50 g d'esters ont donc été soigneusement chromatographiés. On constate la présence d'au moins sept produits différents. Cinq d'entre eux ont été identifiés comme étant l'oxydo 8-13 labdanoate de méthyle (1), les labdénolates de méthyle (2) et (3), l'épi-13-manoylate de méthyle (7) et le diester (8). Ni (4), ni (9), ni (10) n'ont pu être mis en évidence dans le mélange.

## ISOLEMENT ET STRUCTURE DU 13-ÉPIMANOYLATE DE MÉTHYLE (7)

Les esters oxydes (1) et (7) sortent ensemble en chromatographie sur colonne (trisilicate de magnésium/célite). En chromatographie sur couches minces, ils ont

\* Dédié à M. le Professeur E. LEDERER à l'occasion de son 60ème anniversaire.

\*\* Cet article fait partie de la thèse de doctorat d'Etat de N.T.A. soutenue le 19-6-67 devant la Faculté des Sciences d'Orsay et déposée au CNRS sous le No. A.O. 1304.

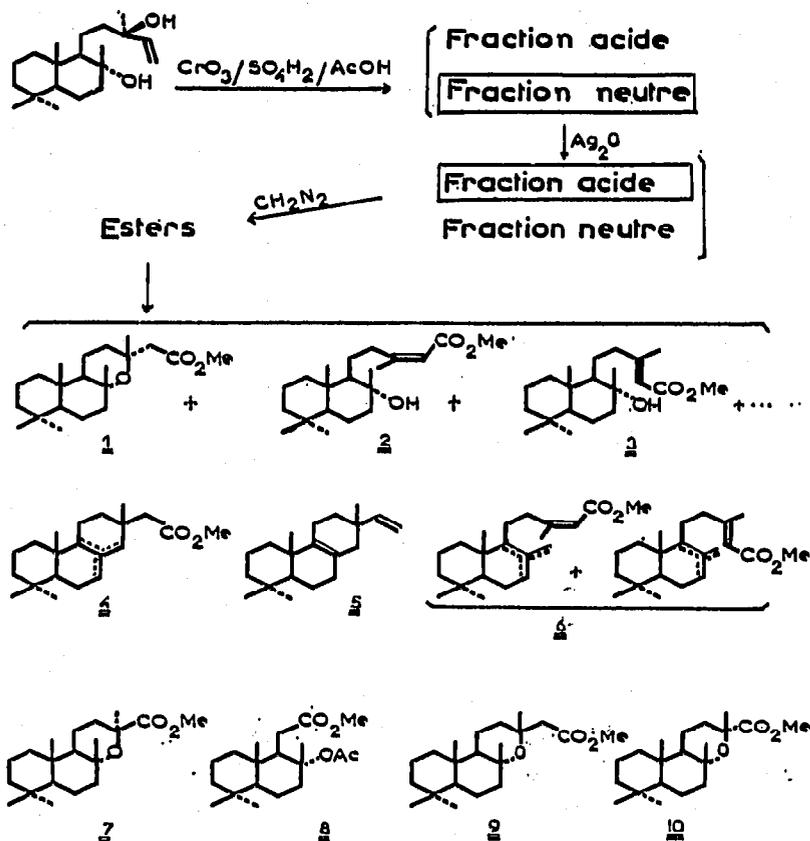


Fig. 1.

mêmes  $R_F$  sur silice, silice au nitrate d'argent et alumine. La présence de (7) a été soupçonnée, car, bien que (7) cristallise très facilement, on ne peut en isoler qu'une petite quantité (30 %) et les eaux-mères cristallisent mal.

Une chromatographie des acides correspondants a été tentée sans succès. Par contre, une séparation facile est obtenue par estérification et saponification fractionnées.

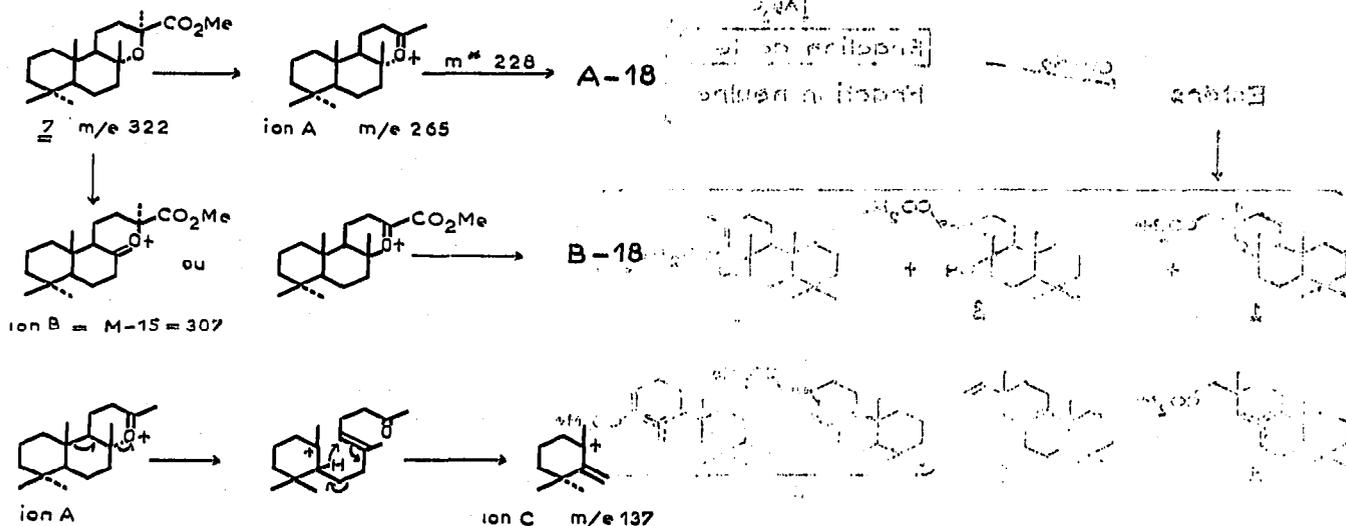
L'ester (7) ( $F : 95-97^\circ$ ) a pour formule brute, d'après l'analyse et le spectre de masse  $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_3$ . Son spectre I.R.—assez proche de celui de (7)—suggère la présence d'un groupe ester (bandes intenses à 1730, 1186, 1171 et 1160  $\text{cm}^{-1}$ ) et d'un cycle tétrahydropyrannique (bandes intenses à 1121, 1096 et 1075  $\text{cm}^{-1}$  et une bande faible à 803  $\text{cm}^{-1}$ )<sup>6</sup>. On n'observe pas de bande hydroxyle.

Le spectre de R.M.N. confirme la présence de l'ester méthylique (3H résonnant à 3,7 p.p.m.) et montre la présence de 5 méthyles tertiaires (singulets à 0,75; 0,79; 0,86; 1,13 et 1,32 p.p.m.). Il n'y a pas de proton oléfinique et le singulet (2H) à 2,46 p.p.m. qui, dans le spectre de (7), correspond au méthylène adjacent à l'ester, a disparu.

Ces résultats—jointes au fait que (7) comporte un  $\text{CH}_2$  de moins que (7)—suggèrent la formule (7) qui explique également le comportement chromatographique et la séparation aisée par saponification fractionnée. Cette formule est confirmée par le spectre de masse qui présente 3 pics importants à  $m/e$  263, 245 (pic de base) et 137.

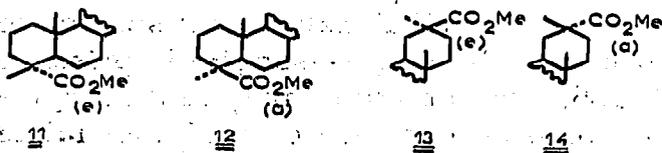
La fragmentation débute par la perte du groupe carbométhoxyle donnant l'ion A,  $m/e = 263$ . Cet ion perd ensuite une molécule d'eau donnant l'ion A-18. Cette filiation est prouvée par l'existence d'un pic métastable à  $m^* = 228$  (calc.  $263 \rightarrow 245 = 228,23$ ). Selon ENZELL ET RYHAGE<sup>7</sup> un ion tel que A peut subir une rupture de la

liaison C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>. Un transfert circulaire conduit ensuite à la rupture de la liaison C<sub>8</sub>-C<sub>7</sub> et à la migration de l'hydrogène en C<sub>5</sub> donnant l'ion C,  $m/e = 137$ . Enfin, on observe 2 petits pics à  $m/e = 307$  et 289 correspondant aux ions B et B-18 (Fig. 2).



Les constantes physiques de (7) concordent également avec celles publiées dans la littérature<sup>8</sup> ( $F = 95-97^\circ$ ,  $(\alpha)_D^{20} = 31.76^\circ$ ; Litt.:  $F = 99-100^\circ$ ,  $(\alpha)_D^{25} = 30.5^\circ$ ). L'épimère (10) possède les constantes suivantes:  $F = 84-85^\circ$ ,  $(\alpha)_D^{25} = 9.08^\circ$ . Enfin, (7) a été identifié par comparaison de son spectre I.R. avec celui du produit authentique.

Pour un ester géminé avec un méthyle sur un cycle carboné (par exemple un ester du type (11), (12), (13) ou (14) une corrélation empirique<sup>9</sup> a été établie entre son spectre I.R. et sa stéréochimie. Si l'ester est équatorial, on observe une bande intense vers  $1250\text{ cm}^{-1}$ ; s'il est axial, on observe une bande avec structure fine vers  $1150\text{ cm}^{-1}$ . Cette règle ne s'applique pas aux hétérocycles oxygénés: les spectres I.R. de (7) et de (10) contiennent tous deux une bande avec structure fine vers  $1170\text{ cm}^{-1}$ .



L'existence du 13 épi-manoylate de méthyle (7) appelle les remarques suivantes:

(a) L'inversion de configuration en C<sub>13</sub> montre que c'est l'hydroxyle en C<sub>13</sub> du sclaréol qui a été éliminé.

(b) La cyclisation a précédé l'oxydation, sinon, on aurait, dans l'état de transition (15) deux charges positives adjacentes (Fig. 4). Cette hypothèse s'accorde avec la formation d'oxyde d'épimanoyle (16) qui a été isolé de la fraction neutre d'oxydation par CPV et identifié par son temps de rétention et son spectre I.R. OHLOFF<sup>10</sup> a également montré que (16) se forme dans les conditions d'acétylation du sclaréol.

(c) Les hydroxyles du sclaréol étant tertiaires: il ne peut donc y avoir de mécanismes S<sub>N</sub>2. Les esters (7) et (10) ne sont pourtant pas souillés de leurs épimères (9) et (10). Il est donc probable qu'il n'y a pas d'ion carbonium libre dans le milieu

réactionnel et la stéréospécificité de la réaction s'expliquerait par l'existence de paires d'ions telles que (17).

En tout cas, (17) et (7) devraient se former par des mécanismes différents. Autrement, on s'expliquerait mal pourquoi (9) (qui se serait formé intermédiairement) se dégraderait totalement en (7); alors que son épimère (17) resterait inaltéré.

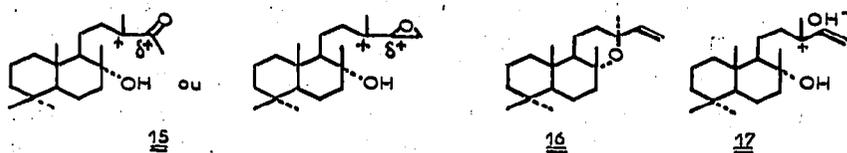


Fig. 4.

## STRUCTURE DE L'ESTER (8)

L'ester (8) (F: 70-72°) a pour formule brute  $C_{19}H_{32}O_4$ . Son spectre I.R. indique la présence de deux groupes esters (bande carbonyle large avec maxima à 1730 et 1740  $cm^{-1}$ , bandes intenses à 1245 et 1160  $cm^{-1}$ ) le composé est donc bicyclique.

L'un des groupes esters est un acétate d'après l'I.R. (1245  $cm^{-1}$ ), la R.M.N. (3H singulet à 1.87 p.p.m.:  $CH_3-CO_2R$ ) et le spectre de masse (pic intense à M-60 correspondant à la perte d'acide acétique). Le spectre de R.M.N. montre qu'il n'existe plus que 4 méthyles tertiaires résonnant à 0.80; 0.83; 0.90 et 1.5 p.p.m.: la chaîne latérale a été donc dégradée, entraînant la perte du méthyle en  $C_{13}$ . Enfin, l'apparition d'un signal à 2.32 p.p.m. (2H, singulet élargi) semble indiquer que la chaîne latérale ne comporte plus que 2 carbones.

Tous ces résultats conduisent à la formule (8) bien confirmée par le spectre de masse. Les mécanismes de fragmentations probables sont résumés dans la Fig. 5.

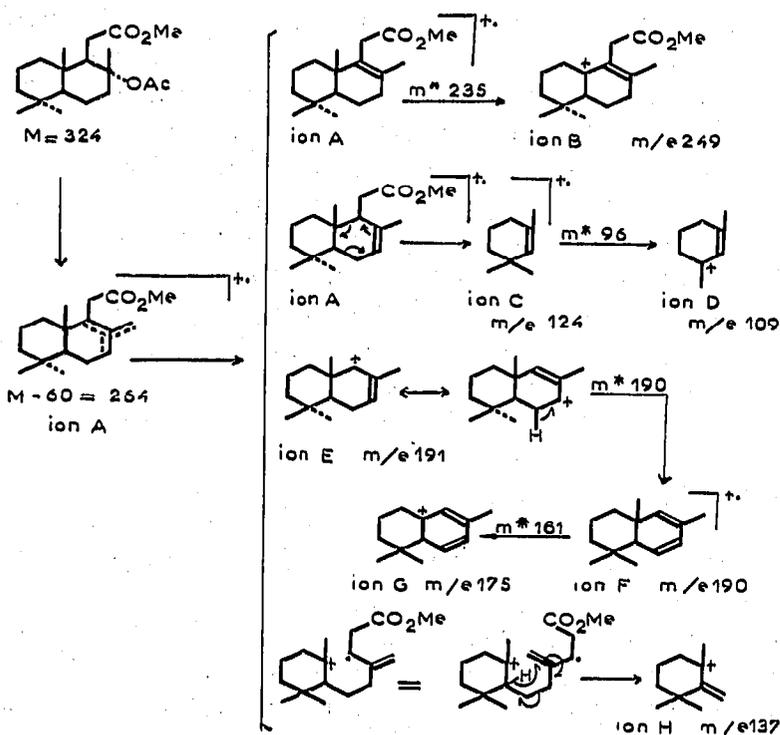


Fig. 5.

La fragmentation débute par la perte de l'acide acétique donnant les ions A (M-60). Ces ions A peuvent ensuite se fragmenter de 4 manières différentes:

(1°) La perte du méthyle angulaire donne naissance à l'ion B ( $m/e = 249$ ). Cette filiation est prouvée par l'existence d'un pic métastable à  $m^* = 235$ .

(2°) A peut subir la fragmentation de rétro Diels-Alder conduisant à l'ion C ( $m/e = 124$ ). C perd ensuite un méthyle donnant l'ion D à  $m/e = 109$  (pic de base). La filiation C → D est prouvée par 1 pic métastable à  $m^* = 96$ .

(3°) La perte de la chaîne latérale donne l'ion E ( $m/e = 191$ ). E perd un hydrogène donnant l'ion F à  $m/e = 190$ . Il existe un pic métastable à  $m^* = 190$  correspondant à cette filiation. On rencontre une fragmentation de ce type (A → E → F) dans les spectres de masse de  $\beta$ -lactames par exemple<sup>11</sup>. F perd ensuite un méthyle pour donner G ( $m/e = 175$ ,  $m^* = 161$ ).

(4°) Enfin, la liaison C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub> peut se couper. Un transfert circulaire d'un hydrogène conduit ensuite à l'ion H ( $m/e = 137$ ).

Le groupe acétoxy a bien la configuration  $8\alpha$ . En effet, la réduction de (8) par l'hydrure de lithium aluminium LAH fournit un diol identique au diol (18) authentique préparé à partir du sclaréol suivant la méthode de STOLL ET HINDER<sup>12</sup> (Fig. 6).

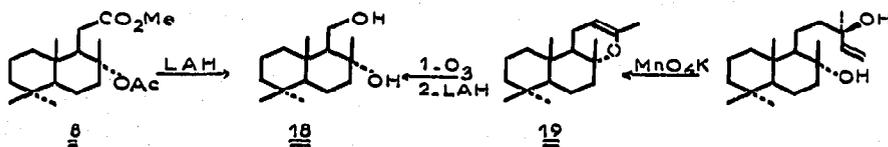


Fig. 6.

#### PARTIE EXPÉRIMENTALE

Sauf indication contraire, les points de fusion ont été pris sur un bloc Köfler et ne sont pas corrigés. Les spectres I.R. ont été déterminés sur un appareil Perkin Elmer modèle 21, en solution dans le tétrachlorure de carbone et dans le sulfure de carbone. Les spectres de R.M.N. ont été enregistrés à l'aide d'un appareil Varian A-60 et les spectres de masse à l'aide d'un appareil Atlas CH<sub>4</sub>. Les pouvoirs rotatoires sont mesurés dans le chloroforme sur un polarimètre Perkin Elmer, modèle 141.

L'alumine imprégnée de morin, pour chromatoplaque, a été préparée selon la méthode de BROCKMANN ET VOLPERS<sup>13</sup> et activée pendant une nuit à 120°. Les plaques préparatives sont utilisées suivant la technique de CERNY, JOSKA ET LABLER<sup>14</sup> et observées, après séchage, en lumière ultra-violette (lampes "Mineralight", SL 2537 et SL 3660). Les plaques préparatives sont faites avec de l'alumine au morin.

Le trisilicate de magnésium utilisé en chromatographie est préparé suivant la technique indiquée dans LEDERER ET LEDERER<sup>15</sup>.

#### Préparation des esters à partir du sclaréol

68 g de sclaréol sont oxydés par le bichromate de sodium et l'acide sulfurique d'après le mode opératoire décrit par STOLL ET COMMARMONT<sup>1</sup>. On obtient 36 g de produit neutre qui sont oxydés directement.

135 g de la fraction neutre précédente sont dissous dans 400 cm<sup>3</sup> d'éther et 200 cm<sup>3</sup> d'éthanol. On ajoute d'un coup 110 g de NO<sub>3</sub>Ag dissous dans 80 cm<sup>3</sup> d'eau, puis, goutte à goutte, 1 l de potasse aqueuse 1.1 N (63 g) en maintenant la température à 0°. On agite 16 h.

Après traitement habituel, on obtient 58 g d'acides qui sont estérifiés au diazométhane, ce qui donne 56 g d'esters méthyliques.

### Chromatographie des esters

Les 56 g d'esters sont séparés grossièrement en 2 fractions par filtration sur 1 kg de (trisilicate de magnésium + célite) (2:1, activité II): la fraction I (40 g) est celle descendue au pentane pur, la fraction II (14 g) est descendue à l'éther pur.

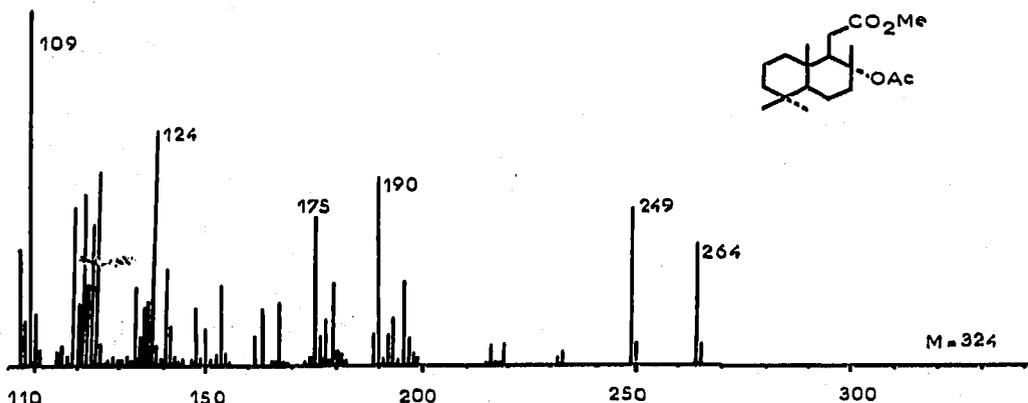
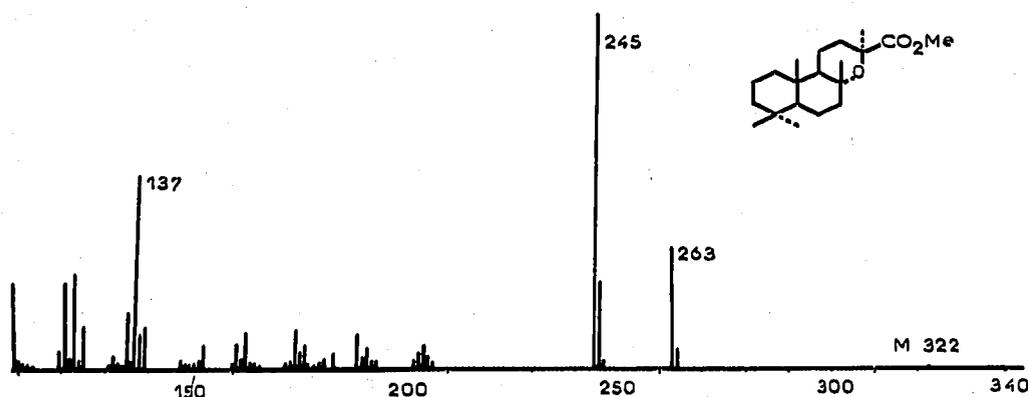


Fig. 7 et 8.

### Chromatographie de I (40 g)

On chromatographie I sur 1.5 kg de (trisilicate de magnésium + célite) et on élue successivement par:

- (1°) 21 de pentane
- (2°) 0.51 de pentane-éther (99:1)
- (3°) 2.51 de pentane-éther (98:2)
- (4°) 11 de pentane-éther (96:4)
- (5°) 21 de pentane-éther (92:8)
- (6°) 21 de pentane-éther (84:16)
- (7°) 21 de pentane-éther (70:30)
- (8°) 21 de pentane-éther (50:50)
- (9°) 11 d'éther.

Les fractions recueillies sont de 250 cm<sup>3</sup> et sont groupées en 5 parties: A, B, C, D, E.

*Partie A (24.7)*

Elle est constituée par les fractions 1 à 18 de (I).

Elle est rechromatographiée sur 1.5 kg de trisilicate de magnésium + célite. On élue successivement par :

- (1°) 21 de pentane
- (2°) 21 de pentane-éther (99:1)
- (3°) 51 de pentane-éther (98:2)
- (4°) 21 de pentane-éther (96:4).

La tête (fractions 1-13), rechromatographiée sur plaques (pentane-éther, 9:1), permet de séparer 1.1 g d'un mélange ayant probablement les structures (6), qui n'a pas été étudié, et 0.4 g d'un mélange de (1) et (7).

Les fractions (14-30) contiennent un mélange de (1) et de (7) (16 g).

Les dernières fractions (6.5 g) permettent, par chromatographies répétées sur plaques (pentane-éther, 8:2) de séparer 3.8 g d'un mélange de (1) et (7) et 2.5 g de (8).

*Partie B (4.7 g)*

Elle est constituée par les fractions 19-24 de (I) et cristallise spontanément. Les cristaux (3 g) recristallisés du méthanol aqueux deux fois donnent (2) pur.

Les eaux-mères chromatographiées sur plaques permettent de séparer 1 g de (8).

*Partie C (2.8 g)*

Constituée par les fractions 25-34 de (I), elle contient de l'ester (2) presque pur.

*Partie D (2.5 g)*

Elle est constituée par les fractions 35-45 de (I). Une partie (0.9 g) cristallise spontanément: c'est l'ester (2). Les eaux-mères (mélange de (2) et (3)) sont réunies avec celles de la partie E et chromatographiées sur plaques.

*Partie E (3.5 g)*

Par cristallisation, on obtient 1 g de (3). La chromatographie des eaux-mères (E + D) permet de séparer encore 3 g de (3) et 0.5 g de (2).

*Chromatographie de II (14 g)*

On chromatographie sur 1.5 kg de trisilicate de magnésium + célite et on élue par :

- (1°) 61 de pentane-éther (90:10)
- (2°) 21 de pentane-éther (85:15)
- (3°) 21 de pentane-éther (80:20)
- (4°) 21 de pentane-éther (75:25)
- (5°) 21 de pentane-éther (50:50)
- (6°) 21 de pentane-éther (25:75).

Les fractions sont de 250 cm<sup>3</sup> et sont groupées en 4 parties: F, G, H, J.

*Partie F (fractions 1-10; 1.3 g)*

Par chromatoplaque, on isole 0.3 g de (8) et 0.4 g de (2).

*Partie G (fractions 11-15; 4.5 g)*

Dissoute dans le pentane, elle dépose 2 g de (3). Les eaux-mères séparées par plaques donnent encore 1 g de (3) et 0.9 g de (2).

*Partie H (fractions 16-21; 2.4 g)*

Cristallise partiellement (200 mg de (3)).

Rechromatographiée sur plaque, elle donne 0.5 g de (2), 1.1 g de (3) et 0.5 g d'un alcool inconnu qui se trouve aussi dans la partie J.

*Partie J (6 g)*

Les plaques analytiques de silice imprégnée de nitrate d'argent révèlent la présence de 2 constituants principaux. Les spectres I.R. montrent que ce sont des alcools. Malheureusement nous n'avons pas pu les purifier complètement et leur étude n'a pas été poursuivie.

*Séparation des esters (1) et (7)*

Le mélange des esters (1) et (7) (20 g) provenant de A, donne, après 3 recristallisations dans le méthanol 8 g de (1) pur.

10 g d'eaux-mères sont mis à chauffer au bain-marie avec 100 cm<sup>3</sup> de méthanol, 4 g de soude et 20 cm<sup>3</sup> d'eau. Dès que le mélange devient homogène, on enlève le ballon du bain-marie. On laisse refroidir, sépare en fractions neutre et acide. La fraction neutre, après 2 recristallisations du méthanol aqueux, donne 2 g de (7) pur. La fraction acide est traitée par 4 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique et 100 cm<sup>3</sup> de méthanol pendant 1 h à température ordinaire. Elle s'estérifie alors partiellement et les esters recristallisés deux fois donnent 6 g de (1).

*Identification de l'oxyde d'épimanoyle (18)*

15 g de la fraction neutre provenant de l'oxydation au nitrate d'argent sont chromatographiés sur 400 g d'alumine. La fraction éluée au pentane (2 g) cristallise spontanément. La chromatographie en phase gazeuse montre cependant que c'est un mélange de plusieurs produits (au moins 4). Le produit principal (> 90 %) est identifié à l'oxyde d'épimanoyle (18) préparé suivant OHLOFF<sup>9</sup> par ses  $R_F$ , ses temps de rétention en chromatographie en phase gazeuse et son spectre I.R.

*Constantes physiques**Ester-oxyde (1)<sup>2</sup>*

F = 109-111° (MeOH),

( $\alpha$ )<sub>D</sub> = 18° (c = 1.4).

*Labdénolate de méthyle (2)<sup>2</sup>*

F = 99-101° (éther de pétrole).

( $\alpha$ )<sub>D</sub> = 1° (c = 1.17).

*Labdénolate de méthyle (3)<sup>2</sup>*

F = 132-134° (éther de pétrole).

( $\alpha$ )<sub>D</sub> = 42° (c = 1.13).

*Ester oxyde (7)*

F = 95-97° (MeOH-H<sub>2</sub>O).

( $\alpha$ )<sub>D</sub> = 31.76° (c = 0.17).

Analyse: C <sub>20</sub> H <sub>34</sub> O <sub>3</sub> .	Calc. %: C	74.49; H	10.63; O	14.89
	Tr.:	74.08	10.59	15.06
		74.30	10.66	15.02

*Diester (8)*

F = 70-72° (MeOH-H<sub>2</sub>O).

(α)<sub>D</sub> = -20.8 (c = 0.96).

Analyse: C <sub>19</sub> H <sub>32</sub> O <sub>4</sub> .	Calc. %: C	70.33; H	9.94; O	19.73
	Tr.:	69.95	9.80	20.14
		70.04	9.70	

## REMERCIEMENTS

Nous remercions le Dr. H. E. AUDIER pour ses remarques pertinentes, le Dr. J. A. GILES pour les spectres I.R. de (7) et (10), Melle D. BERLIN pour l'échantillon du diol (15) et Melle J. SCHALBAR pour l'échantillon d'oxyde d'épimanoyle (16).

## RÉSUMÉ

L'oxydation chromique du sclaréol selon la méthode de STOLL ET COMMARMONT a été étudiée. Deux nouveaux produits d'oxydation ont été isolés et l'absence de produits à squelette pimarique notée.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 M. STOLL ET A. COMMARMONT, *Helv. Chim. Acta*, 32 (1949) 1354, 1356.
- 2 S. BORY ET E. LEDERER, *Croat. Chem. Acta*, 29 (1957) 157.
- 3 L. RUZICKA, A. ESCHENMOSER ET H. HEUSSER, *Experientia*, 9 (1953) 362.
- 4 E. WENKERT, *Chem. Ind. (London)*, (1955) 282.
- 5 S. BORY ET C. ASSELINEAU, *Bull. Soc. Chim.*, (1961) 1355.
- 6 H. AUDIER, S. BORY ET M. FETIZON, *Bull. Soc. Chim.*, (1964) 1381.
- 7 C. ENZELL ET R. RYHAGE, *Arkiv Kemi*, 23 (1965) 367.
- 8 J. A. GILES, J. N. SCHUMACHER, S. S. MIMS ET E. BERNASEK, *Tetrahedron*, 18 (1962) 169.
- 9 S. BORY ET M. FETIZON, *Bull. Soc. Chim.*, (1964) 570.
- 10 G. OHLOFF, *Ann. Chem.*, 617 (1958) 134.
- 11 H. AUDIER, M. FETIZON, H. B. KAGAN ET J. L. LUCHE, *Bull. Soc. Chim.*, (1967) 2297.
- 12 M. STOLL ET M. HINDER, *Helv. Chim. Acta*, 33 (1950) 1308.
- 13 H. BROCKMANN ET F. VOLPERS, *Chem. Ber.*, 80 (1947) 77.
- 14 V. CERNY, J. JOSKA ET L. LABLER, *Collection Czech. Chem. Commun.*, 26 (1961) 1658.
- 15 E. LEDERER ET M. LEDERER, *Chromatography*, Elsevier, Amsterdam, 1957, p. 21.

*J. Chromatog.*, 35 (1968) 192-200