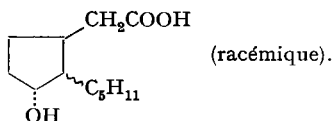


Le traitement usuel permet d'isoler 85 mg de partie acide de cette lactonisation. Il s'agit principalement de l'hydroxy-acide *trans*, non lactonisable:



SUMMARY

A new odoriferous component, for which we propose the name «methyl jasmonate», has been isolated from jasmine oil (*Jasminum grandiflorum* L.). This compound is shown to be (–)-methyl *cis*-2-pent-2'-enyl-3-oxo-cyclopentylacetate.

Institut de Biologie Physico-Chimique,
Paris

81. Synthèse du dihydrojasmonate de méthyle (pentyl-2-oxo-3-cyclopentylacétate de méthyle)¹⁾

par E. Demole, E. Lederer et D. Mercier

(18 I 62)

L'étude du jasmonate de méthyle était en cours dans notre laboratoire²⁾ quand le Professeur G. BÜCHI³⁾, se basant sur nos résultats et sur des considérations biochimiques, a suggéré la structure (I) pour cette substance. A l'époque, la formule III paraissait mieux en accord avec un premier dosage de C–CH₃ effectué comparativement sur le jasmonate de méthyle (I) et la jasmone. Cependant, le céto-ester Va, synthétisé pour la circonstance, s'est révélé différent du dihydrojasmonate de méthyle (IVa).

De nouveaux dosages de C–CH₃⁴⁾ portant sur le jasmonate de méthyle (I), le dihydrojasmonate de méthyle (IVa) et la jasmone, ont pu par la suite être interprétés d'une façon plus précise grâce à l'emploi du céto-ester (Va) comme terme de comparaison. Ces dosages se sont révélés en bon accord avec la structure I pour le jasmonate de méthyle, structure rendue probable par dégradation chimique et par spectrographie de masse⁵⁾. Néanmoins, nos conclusions réclamaient une vérification directe par synthèse afin d'exclure notamment la variante structurale II. Nous avons en premier lieu étudié la synthèse du dihydrojasmonate de méthyle (IVa), et la description de ce travail constitue le sujet principal du présent Mémoire. La synthèse du céto-ester isomère Va en constitue le sujet secondaire.

¹⁾ Ce travail a été effectué en 1959 au cours d'un séjour de l'un de nous (E. D., adresse actuelle: Laboratoires de Recherches de FIRMENICH & CIE, Genève) dans le service du Professeur E. LEDERER (adresse actuelle: Institut de Chimie des Substances Naturelles, Gif-sur-Yvette (S.-et-O.), France) à l'Institut de Biologie Physico-Chimique, Paris.

²⁾ E. DEMOLE, E. LEDERER & D. MERCIER, *Helv.* 45, 675 (1962).

³⁾ Nous remercions vivement le Professeur G. BÜCHI, M. I. T., Cambridge (U.S.A.), de ses suggestions.

⁴⁾ Mentionnés dans le Mémoire précédent²⁾.

⁵⁾ Nous remercions vivement le Professeur K. BIEMANN, M. I. T., Cambridge (U.S.A.), de la détermination et de l'interprétation des spectres de masse de nos substances.

1. *Dihydrojasmonate de méthyle ou pentyl-2-oxo-3-cyclopentylacétate de méthyle (IVa)*. La pentyl-2-cyclopentène-2-one (VI), préparée d'après RAI & DEV⁶⁾ ou PFAU & PLATTNER⁷⁾, constitue la matière première de la synthèse. Après purification par l'intermédiaire de la semicarbazone, cette cétone a été condensée avec le malonate d'éthyle dans les conditions de la réaction de MICHAEL. Le produit d'addition VIIa, saponifié en milieu alcalin, a fourni le diacide VIIb⁸⁾. Celui-ci a été ensuite directement décarboxylé par chauffage à 160–180° sous atmosphère d'azote. La méthylation de l'acide IVb ainsi obtenu fournit un pentyl-2-oxo-3-cyclopentylacétate de méthyle (IVa) identique au dihydrojasmonate de méthyle authentique (voir tableau et Fig. 1 ci-dessous).

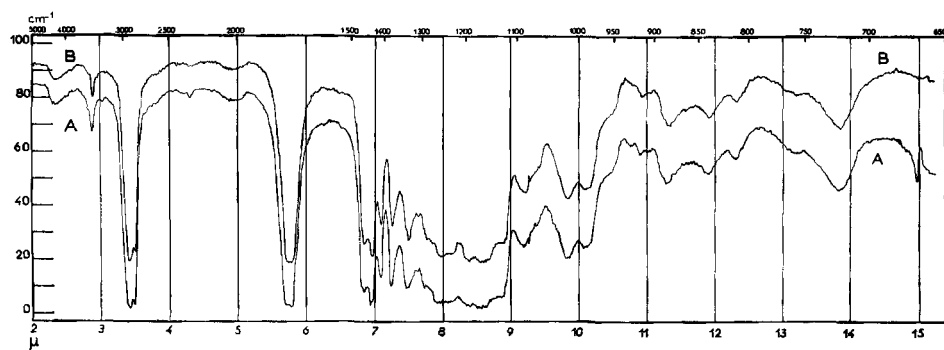
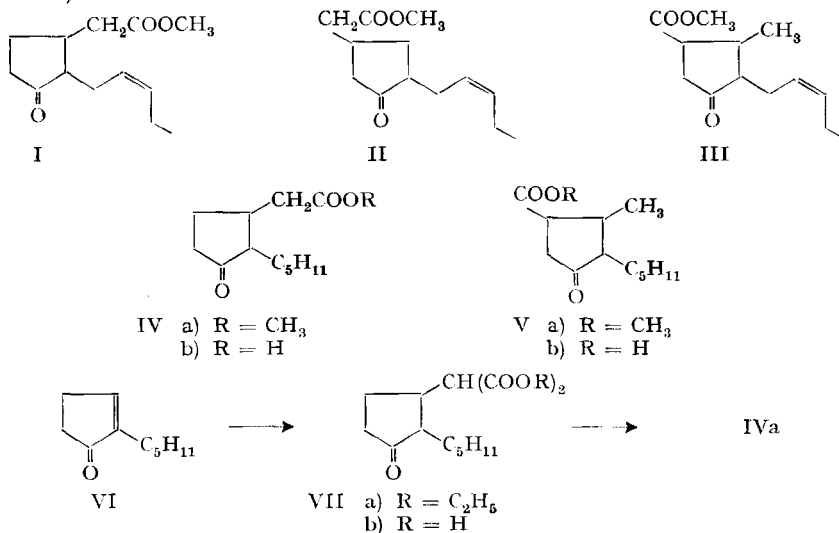


Fig. 1. Spectres IR. du dihydrojasmonate de méthyle authentique (A) et du céto-ester IVa (B).

⁶⁾ C. RAI & S. DEV, *Experientia* **11**, 114 (1955).

⁷⁾ A. PLATTNER & A. ST. PFAU, *Helv.* **20**, 1474 (1937).

⁸⁾ Le rendement global en diacide VIIb, plutôt moyen, peut être amélioré en effectuant la réaction de MICHAEL suivant la variante «non catalytique» (emploi d'un équivalent de sodium et d'un excès de malonate d'éthyle par rapport à la cétone) et en saponifiant le produit d'addition VIIa en milieu acide⁹⁾. Nous décrivons, dans un prochain Mémoire, une synthèse améliorée du dihydrojasmonate de méthyle IVa et de ses homologues.

Constantes physiques

Céto-ester IVa	$n_D^{24} = 1,4572$;	$D_4^{23,5} = 1,002$
Dihydrojasmonate de méthyle	$n_D^{20} = 1,4583$;	$D_4^{21} = 0,9968$

La dinitro-2,4-phénylhydrazone du céto-acide IVb possède un F. supérieur d'environ 25° à celui du dérivé de l'acide dihydrojasmonique optiquement actif. Les deux dérivés, mélangés, fondent à une température intermédiaire peu nette. Par contre, le mélange de la dinitro-2,4-phénylhydrazone du céto-acide Vb avec celle de l'acide dihydrojasmonique optiquement actif conduit à une dépression du F.:

<i>Dinitro-2,4-phénylhydrazone de</i>	<i>F. (corrigés)</i>
a) acide IVb synthétique (racémique)	175–177°
b) acide dihydrojasmonique naturel (lévogyre)	148–150°
c) acide Vb synthétique	147,5–149,5°
mélange a) + b)	149–172°
mélange b) + c)	115–125°

L'identité des dinitro-2,4-phénylhydrazones du céto-acide IVb et de l'acide dihydrojasmonique étant impossible à vérifier par le F. de mélange, nous avons recouru à une comparaison de leurs spectres infra-rouges, mesurés en solution. Les deux courbes sont rigoureusement superposables (Fig. 2).

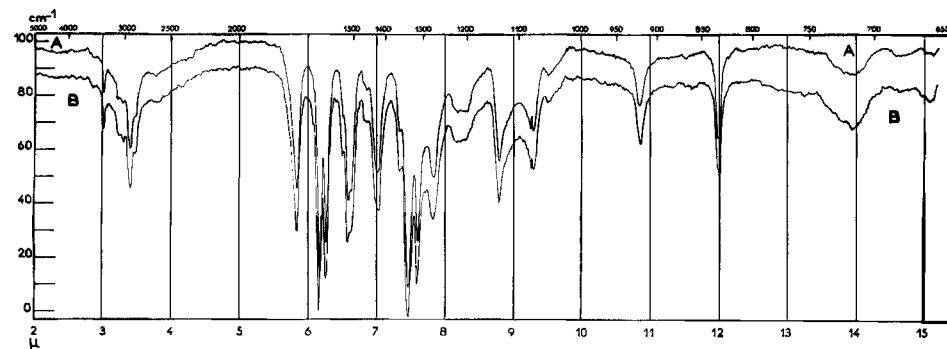


Fig. 2. Spectres IR. des dinitro-2,4-phénylhydrazones de l'acide dihydrojasmonique lévogyre (A) et racémique (B). Solutions chloroformiques

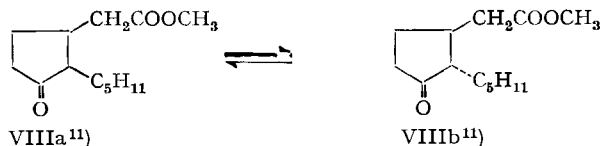
Ces résultats prouvent l'identité du dihydrojasmonate de méthyle avec le pentyl-2-oxo-3-cyclopentylacétate de méthyle (IVa) et montrent, d'après nos résultats antérieurs⁹⁾, que le jasmonate de méthyle lui-même est le *cis*-pentène-2'-yl-2-oxo-3-cyclopentylacétate de méthyle (I).

Stéréochimie du dihydrojasmonate de méthyle (IVa). Bien que ce céto-ester puisse exister théoriquement sous les formes *cis* (VIIIa) et *trans* (VIIIb), aucune différence n'a pu être relevée entre les produits synthétique et naturel¹⁰⁾ notamment en ce qui concerne leur absorption infra-rouge (Fig. 1). On peut en déduire que la synthèse a vraisemblablement conduit au stéréoisomère (ou mélange de stéréoisomères) qui constitue le produit naturel.

⁹⁾ W. E. BACHMANN & E. J. FORNEFELD, J. Amer. chem. Soc. 72, 5529 (1950).

¹⁰⁾ Le terme «naturel» désigne ici le produit de l'hydrogénation du jasmonate de méthyle retiré de l'essence de jasmin.

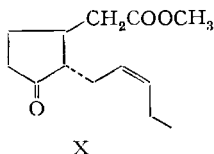
Remarquons que la proportion des deux stéréoisomères peut dépendre d'un équilibre rendu possible par l'énolisation de la fonction cétonique du dihydrojasmonate de méthyle. Cet équilibre devrait être, selon toute probabilité, fortement déplacé en faveur de VIII b (caractérisé par une conformation non éclipsée des deux substituants du cycle). On sait que, dans le cas des aryl-2-cyclopentène-2-ones, la réaction de



MICHAEL conduit effectivement aux produits d'addition *trans*¹²⁾¹³⁾. D'autre part, l'hydrogénation catalytique de l'acide méthyl-2-oxo-3-cyclopentène-1-carboxylique fournit, non l'acide saturé *cis* attendu (IX a), mais l'isomère *trans* (IX b)¹⁴⁾¹³⁾. Le même phénomène est observé dans le cas de l'hydrogénation de l'acide oxo-5-phényl-2-cyclopentène-1-acétique¹²⁾. Il paraît donc probable que les cyclopentanones di-



substituées en 2,3 existent préférentiellement sous la forme *trans*, conformément aux prévisions de la théorie. Ceci nous conduit à proposer, pour le jasmonate de méthyle naturel, la structure complète X (ou son antipode optique).



Propriétés odorantes du dihydrojasmonate de méthyle (IVa). Quoique d'odeur relativement moins fine, plus «grasse» et plus intense que celle du jasmonate de méthyle (I), le dihydrojasmonate de méthyle (IVa) constitue une matière première intéressante pour la composition d'essences florales artificielles.

2. *Méthyl-2-pentyl-3-oxo-4-cyclopentylcarboxylate de méthyle (Va).* Cet isomère du dihydrojasmonate de méthyle (IVa) a été utile comme substance témoin lors des

¹¹⁾ La configuration absolue du dihydrojasmonate de méthyle naturel¹⁰⁾ (lévogyre) est inconnue: ces formules sont arbitraires.

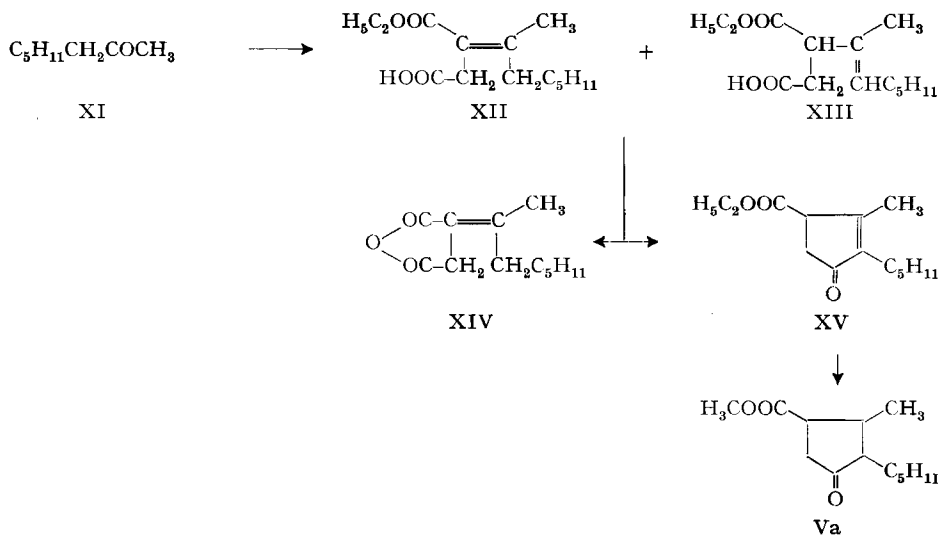
¹²⁾ Y. AMIEL, A. LÖFFLER & D. GINSBURG, J. Amer. chem. Soc. **76**, 3625 (1954).

¹³⁾ Les auteurs que nous citons ici ont étudié la stéréoisomérisation de ces substances après élimination du groupe cétone par réduction. Les dérivés *trans* obtenus de cette manière, s'ils correspondent certainement aux formes thermodynamiquement préférées des cyclopentanones disubstituées initiales, ne reflètent pas nécessairement la composition réelle du mélange de départ. Celui-ci a pu en effet subir une isomérisation sous les conditions des réductions de CLEMMENSEN ou de WOLFF-KISHNER.

¹⁴⁾ A. B. ARENDARUK *et al.*, J. Gen. Chem. (USSR) **27**, 1398 (1957); Chem. Abstr. **53**, 5153-h (1959).

dégradations oxydatives citées dans notre premier Mémoire²⁾. Il a été préparé essentiellement d'après ELLIOTT¹⁵⁾.

La synthèse consiste à effectuer une réaction de STOBBE sur la méthyl-n-hexylcétone (XI) puis à traiter, d'abord par le chlorure de thionyle et ensuite par le chlorure stannique, le mélange des semi-esters XII et XIII obtenus en proportions à peu près équivalentes. Ce mode opératoire provoque la cyclisation du semi-ester XII en un anhydride XIV, alors que l'autre isomère XIII conduit au céto-ester insaturé XV. Ce dernier, isolé du mélange réactionnel par chromatographie, donne, après hydrogénation catalytique, saponification et estérification, le produit cherché Va.



Remerciements. Nous remercions la Maison FIRMENICH & CIE, Genève, de l'attribution d'une bourse de recherches à l'un de nous (E. D.) ainsi que des subventions ayant facilité ce travail. Les analyses élémentaires ont été exécutées, et les spectres infra-rouges, déterminés dans le service de physico-chimie de cette même Maison. Nous remercions les D^r M. STOLL, Directeur des Laboratoires de Recherches, et E. PALLUY, de ces mesures.

Partie expérimentale

Les spectres IR. ont été enregistrés sur un spectrographe PERKIN-ELMER N° 21 à double faisceau. Les F. sont corrigés (microscope à platine chauffante).

I. *Pentyl-2-oxo-3-cyclopentylacétate de méthyle (IVa) ou dihydrojasmonate de méthyle.* –

a) *Pentyl-2-cyclopentène-2-one (VI)*. Préparée d'après le procédé de RAI & DEV⁶⁾ puis purifiée par l'intermédiaire de sa semicarbazone F. 200°, cette cétone présente les caractères suivants: $n_D^{20} = 1,4713$; $D_4^{20} = 0,9202$.

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$ Calc. C 78,89 H 10,59% Tr. C 78,84 H 10,59%

b) *Pentyl-2-oxo-3-cyclopentylmalonate d'éthyle (VIIa)*. Dans un ballon muni d'une ampoule à décanter, d'un réfrigérant, d'un agitateur mécanique et de gardes à chlorure de calcium, on introduit 50 mg (2 mmoles) de sodium puis 5 ml d'alcool éthylique absolu. Après dissolution du sodium, on introduit rapidement 1,8 g (11 mmoles) de malonate d'éthyle redistillé puis ajoute, en 10 min à la température ambiante, une solution de 1,5 g (10 mmoles) de cyclopenténone (VI) dans 5 ml d'alcool absolu. Après une nuit d'abandon à la température ordinaire, le liquide réac-

¹⁵⁾ M. ELLIOTT, J. chem. Soc. 1956, 2231.

tionnel présente encore fortement l'odeur de la cétone VI. On complète la réaction par une ébullition à reflux de 2,5 h, refroidit, ajoute 25 gouttes d'acide acétique glacial, évapore sous vide la majeure partie de l'alcool et reprend le résidu à l'éther. On lave la phase organique plusieurs fois à l'eau et distille l'extrait résultant des traitements usuels: fr. 1, Eb. 84-90-89°/12 Torr, 0,629 g; fr. 2, Eb. 38-47-75°/0,03 Torr, 0,655 g; fr. 3, 126-125-126°/0,03 Torr, 1,323 g; résidu 0,24 g.

La fraction 3 représente le pentyl-2-oxo-3-cyclopentylmalonate d'éthyle (VIIa), obtenu avec un rendement de 43%. Après redistillation, il présente les propriétés suivantes: $n_D^{23} = 1,4568$; $D_4^{24,2} = 1,037$.

$C_{17}H_{28}O_5$ Calc. C 65,36 H 9,03 $1OC_2H_5$ 14,42% Tr. C 65,33 H 8,90 OC_2H_5 29,25%

c) *Acide pentyl-2-oxo-3-cyclopentylacétique (IVb)*. On mélange 2 g du malonate précédent (VIIa) avec une solution de 0,87 g de potasse dans 28 ml d'eau et agite le tout en chauffant à 60°. Après 15 min, on ajoute encore 14 ml d'éthanol afin de faciliter le contact des réactifs. La solution s'éclaircit rapidement et, après à nouveau 15 min à 60°, on la refroidit, dilue à l'eau et extrait à l'éther. Après traitement usuel, on isole 810 mg de partie acide et 870 mg d'une fraction neutre contenant probablement encore du produit initial non saponifié. La partie acide représente un rendement de 48% en acide pentyl-2-oxo-3-cyclopentylmalonique (VIIb). - On chauffe rapidement à 160° 2,2 g de ce dernier produit puis pousse graduellement la température jusqu'à 180° dans l'intervalle de 10 min (opérer sous atmosphère d'azote). Après refroidissement, on lave le produit décarboxylé, en présence d'éther, avec une solution normale de soude caustique. Les lavages alcalins, acidifiés et réépuisés à l'éther, livrent 1,2 g d'acide pentyl-2-oxo-3-cyclopentylacétique (IVb), ce qui correspond à un rendement de 66% pour la décarboxylation.

Dinitro-2,4-phénylhydrazone de IVb. On mélange environ 100 mg d'acide IVb brut à une solution filtrée de 200 mg de dinitro-2,4-phénylhydrazine dans 40 ml d'acide acétique glacial et 20 ml d'eau. Après 48 h à 0°, on ajoute encore 10 ml d'eau, abandonne à nouveau 24 h à 0°, puis essore les cristaux. Ceux-ci pèsent 94 mg; après deux cristallisations dans un mélange benzène/hexane, F. 175-177°.

$C_{18}H_{24}O_6N_4$ Calc. C 55,09 H 6,17 N 14,28% Tr. C 55,31 H 6,12 N 14,35%

d) *Pentyl-2-oxo-3-cyclopentylacétate de méthyle (IVa)*. On dissout 1,15 g d'acide IVb dans 10 ml d'alcool méthylique, titre exactement avec de la potasse caustique méthanolique diluée et ajoute une solution de 940 mg de nitrate d'argent dans 14 ml d'eau. Après 2 h à 0° et à l'obscurité, on filtre le précipité représentant 1,1 g (le traitement complémentaire des liqueurs-mères permet de porter ce chiffre à 1,5 g). On sèche soigneusement ce sel à l'abri de la lumière puis le traite à reflux durant 5 h par 10 ml d'iodure de méthyle dans 40 ml d'éther anhydre. Après filtration et concentration du filtrat à sec, on distille l'ester IVa brut: fr. 1, Eb. 109°/0,2 Torr, 0,055 g; fr. 2, Eb. 109-112°/0,2 Torr, 0,387 g.

La fraction 2, redistillée, représente le pentyl-2-oxo-3-cyclopentylacétate de méthyle (IVa) pur: $n_D^{24} = 1,4572$; $D_4^{23,5} = 1,002$.

$C_{13}H_{22}O_3$ Calc. C 68,99 H 9,80 OCH_3 13,71% Tr. C 68,90 H 9,84 OCH_3 13,77%

II. *Méthyl-2-pentyl-3-oxo-4-cyclopentylcarboxylate de méthyle (Va)*. - a) *Condensation de STOBBE*. On place, sous azote, 16 g (0,6 mole) d'hydrure de sodium et 400 ml de benzène absolu dans un ballon à trois cols rodés muni d'une ampoule à décanter, d'un agitateur mécanique, d'un réfrigérant ascendant et de gardes à chlorure de calcium. Après adjonction de quelques gouttes d'alcool éthylique absolu, on introduit lentement par l'ampoule un mélange de 42,15 g (0,33 mole) de méthyl-n-hexylcétone (XI) et de 163,4 g (0,94 mole) de succinate d'éthyle. Cette introduction nécessite au moins 2 h à la température ambiante et l'on doit prendre garde au fait que la réaction peut subir un retard d'initiation. Après une nuit à la température ordinaire, on refroidit le liquide à 0° et ajoute en agitant 45 ml d'acide acétique glacial suivis d'eau glacée. On alcalinise au moyen de soude caustique à 5%, verse le mélange dans une ampoule à décanter, sépare le benzène et épuise la phase aqueuse 2 fois à l'éther. Les eaux extraites, acidifiées puis réépuisées à l'éther (3 fois), livrent, après les traitements usuels, 57,2 g du mélange des semi-esters XII et XIII.

b) *Cyclisation des semi-esters XII et XIII*. On dissout le produit brut précédent (57,2 g) dans 425 ml de benzène dont on distille une partie pour éliminer toute trace d'humidité. Après avoir compensé le benzène ainsi évaporé, on ajoute au liquide refroidi à 0° 17,8 ml de pyridine absolue puis 15,6 ml de chlorure de thionyle. Après 30 min à 0°, on essore le précipité formé,

additionne le filtrat de 26,2 ml de chlorure stannique et laisse le mélange 15 h à l'abri de l'humidité, toujours à 0°. On le verse ensuite sur de la glace pilée et 125 ml d'acide chlorhydrique concentré, agite, sépare la phase aqueuse et l'épuise 3 fois à l'éther. Les phases organiques réunies, lavées à l'eau, à la soude caustique normale et à nouveau à l'eau, livrent par concentration 36 g du mélange de l'ester XV avec l'anhydride XIV. La majeure partie de ce mélange distille de 115 à 130°/0,1 Torr.

c) *Méthyl-2-pentyl-3-oxo-4-cyclopentylcarboxylate de méthyle (Va)*. On chromatographie 24,6 g du mélange précédent (distillé) sur une colonne de 360 g d'acide silicique¹⁶⁾ et obtient les fractions suivantes (v. Tableau).

Chromatographie (colonne de silice) de 24,6 g du mélange de l'ester XV avec l'anhydride XIV

Solvant	fraction	ml	mg élués
benzène pur	1	600	31
	2	400	50
	3	400	7230
	4	200	127
	5	200	27
	6	400	1416
	7	800	381
benzène/acétate d'éthyle 19:1 (v/v)	8	300	586
	9	400	808
	10	400	846
benzène/acétate d'éthyle 9:1 (v/v)	11	400	9280
	12	400	2960
	13	400	336
Bilan			24078 (98%)

Les fractions 10 à 12 représentent le céto-ester insaturé XV à peu près pur. On peut obtenir une purification plus complète en effectuant une seconde chromatographie sur oxyde d'aluminium, mais on perd ainsi une importante partie de la substance, adsorbée irréversiblement. On chromatographie par exemple 13 g du mélange des fractions 10, 11 et 12 précédentes sur une colonne de 390 g d'alumine neutre d'activité I (v. Tableau).

Chromatographie complémentaire (colonne d'alumine) de 13 g d'ester XV

Solvant	fraction	ml	mg élués
benzène pur	(10, 11, 12) a	400	441
	(10, 11, 12) b	400	1869
	(10, 11, 12) c	400	1232
	(10, 11, 12) d	400	666
	(10, 11, 12) e	400	157
	(10, 11, 12) f	400	113
bilan			4478 mg (34%)

Les fractions (10, 11, 12) b et c, réunies et distillées, répondent aux caractères suivants: Eb. 95°/0,05 Torr; $n_D^{25} = 1,4740$; $D_4^{25} = 0,9997$.

$C_{14}H_{22}O_3$ Calc. C 70,55 H 9,31 OC_2H_5 18,9% Tr. C 70,96 H 9,57 OC_2H_5 18,8%

¹⁶⁾ MALLINCKRODT, analytical reagent (100 mesh).

On hydrogène 2,513 g de cet ester en présence de 425 mg d'oxyde de platine ADAMS dans l'acétate d'éthyle et observe l'absorption de 1,1 mol. d'hydrogène. L'ester saturé obtenu (2,335 g) possède les propriétés suivantes: Eb. 92°/0,02 Torr; $n_D^{20,5} = 1,4578$; $D_4^{21,8} = 0,9845$.

$C_{14}H_{24}O_3$ Calc. C 69,96 H 10,07 OC_2H_5 18,75% C 69,97 H 10,31 OC_2H_5 18,80%

On le saponifie par ébullition à reflux de 75 min dans 25 ml de KOH méthanolique 0,42 N et obtient, après les traitements usuels, 1,50 g d'acide Vb. On méthyle celui-ci (1,38 g) par l'intermédiaire du sel d'argent, dans les conditions décrites pour le pentyl-2-oxo-3-cyclopentylacétate de méthyle (IVa), et obtient finalement 0,94 g d'ester Va pur. Eb. 83°/0,01 Torr; $n_D^{20,8} = 1,4560$; $D_4^{21,8} = 0,9931$.

$C_{13}H_{22}O_3$ Calc. C 68,99 H 9,80 OCH_3 13,71% Tr. C 68,95 H 9,90 OCH_3 13,92%

SUMMARY

The structure previously proposed for methyl jasmonate (methyl *cis*-2-pent-2'-enyl-3-oxo-cyclopentylacetate, an odoriferous component of jasmine oil) has been proved by synthesizing the dihydro-derivative, *viz.* methyl 2-pentyl-3-oxo-cyclopentylacetate.

Institut de Biologie Physico-Chimique,
Paris

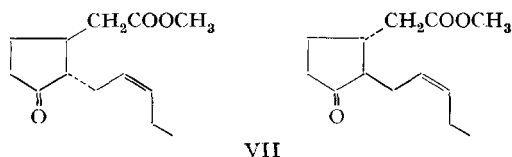
82. Synthèses du D,L-jasmonate de méthyle (*cis*-pentène-2'-yl-2-oxo-3-cyclopentylacétate de méthyle) et de deux isomères

par E. Demole et M. Stoll

(18 I 62)

Un Mémoire précédent relate l'isolement d'un nouveau composant odorant de l'essence de jasmin (*Jasminum grandiflorum* L.), le (–)-jasmonate de méthyle¹). L'étude structurale de cette substance a permis de l'identifier au *cis*-pentène-2'-yl-2-oxo-3-cyclopentylacétate de méthyle (VII), résultat vérifié par la synthèse du dérivé hydrogéné VIII²).

Le jasmonate de méthyle (VII) représente un nouveau type de substance odorante naturelle. Il existe probablement sous forme de stéréoisomère cyclanique *trans*, présentant un minimum de compression stérique, et posséderait donc l'une des configurations suivantes:



La synthèse décrite ci-après achève nos travaux sur cette substance. Nous décrivons également la préparation des isomères X et XIVb qui présentent une odeur très semblable.

¹) E. DEMOLE, E. LEDERER & D. MERCIER, *Helv.* 45, 675 (1962).

²) E. DEMOLE, E. LEDERER & D. MERCIER, *Helv.* 45, 685 (1962).