

147. Synthèse du *cis*-(pentène-2-yl)-5-pentanolide-(5,1), composant odorant de l'essence de jasmin (*Jasminum grandiflorum* L.)

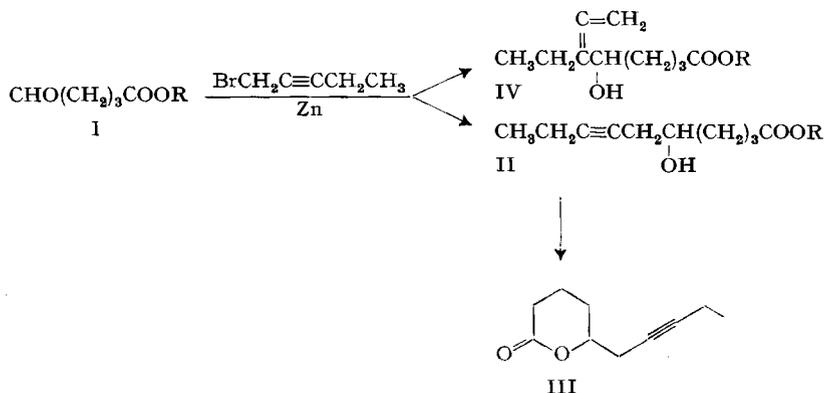
par E. Demole et M. Winter

(11 IV 62)

Dans une communication précédente¹⁾, nous avons relaté l'isolement et la caractérisation du (-)-*cis*-(pentène-2-yl)-5-pentanolide-(5,1) (XII) à partir des cires résiduelles d'enfleurage de jasmin, ou de l'essence de jasmin elle-même. Nous désirons maintenant conclure ce travail par la description d'une synthèse du racémate de cette nouvelle lactone.

La synthèse des lactones simples ne soulève aucun problème lorsqu'elle peut s'effectuer par l'intermédiaire des γ - ou des δ -céto-acides correspondants, souvent aisément accessibles. Dans le cas du (pentène-2-yl)-5-pentanolide-(5,1) (XII) cependant, le céto-acide requis devrait contenir une double liaison située défavorablement en β de la fonction cétonique. Tenant compte de la labilité présumée de ce genre d'intermédiaire (migration possible de la double liaison en position conjuguée), nous avons préféré préparer cette lactone par d'autres procédés.

Nous avons en premier lieu cherché à condenser, en présence de zinc²⁾, le bromure de pentyn-2-yle avec l'aldéhyde-ester I pour obtenir l'hydroxy-ester II, puis la lactone acétylénique III. Cette méthode s'est toutefois révélée impraticable par suite de l'intervention d'une transposition propargylique³⁾ conduisant à un mélange de II avec l'allénique IV (infra-rouge: bandes C=C=C à 1960 et C=C=CH₂ à 850 cm⁻¹ ⁴⁾). Rappelons que ce genre de transposition est particulièrement fréquent dans le cas



¹⁾ M. WINTER, G. MALET, M. PFEIFFER † & E. DEMOLE, *Helv.* **45**, 1250 (1962).

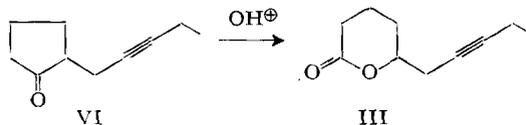
²⁾ H. B. HENBEST, E. R. H. JONES & I. M. S. WALLS, *J. chem. Soc.* **1949**, 2696.

³⁾ G. R. LAPPIN, *J. Amer. chem. Soc.* **71**, 3966 (1949); C. PRÉVOST, M. GAUDEMAR & J. HONIGBERG, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci.* **230**, 1186 (1950); J. H. WOTIZ, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 1639 (1950).

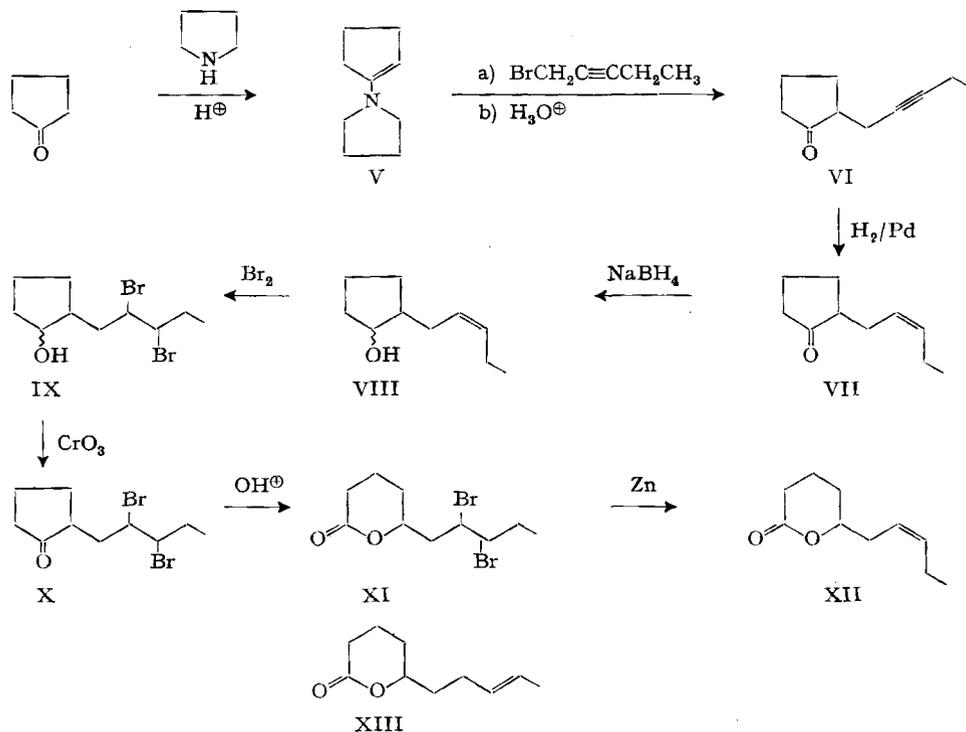
⁴⁾ J. H. WOTIZ & D. E. MANCUSO, *J. org. Chemistry* **22**, 207 (1957).

des réactions impliquant la participation des carbanions propargyliques $R-C\equiv C-CH_2^\ominus$, où $R \neq H^\ominus$.

Nous avons poursuivi nos recherches en soumettant la (pentyn-2-yl)-2-cyclopentanone-1 (VI) à la réaction de BAEYER & VILLIGER, le caractère relativement peu nucléophile de la triple liaison permettant à priori d'escompter l'oxydation sélective suivante⁶⁾:



Mais l'expérience, effectuée en présence d'acide perbenzoïque ou trifluoroperacétique, s'est révélée décevante et nous avons dû envisager une utilisation plus classique de la réaction de BAEYER & VILLIGER. La (pentyn-2-yl)-2-cyclopentanone-1 (VI) résultant de l'alcoylation du pyrrolidino-1-cyclopentène-1 (V) par le bromo-1-pentyne-2 a été tout d'abord semi-hydrogénée en *cis*-(pentène-2-yl)-2-cyclopentanone-1 (VII). Réduite en présence de borohydrure de sodium, celle-ci fournit un mélange des *cis*-(pentène-2-yl)-2-cyclopentanols-1 (VIII) stéréo-isomères que nous avons bromés. Les *thréo*-(dibromo-2,3-pentyl)-2-cyclopentanols-1 (IX) ainsi obtenus,

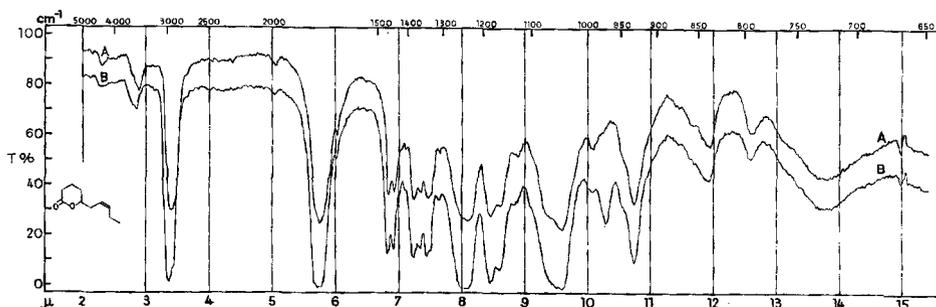


⁵⁾ C. PRÉVOST, M. GAUDEMAR, L. MIGINIAC, F. BARDONE-GAUDEMAR & M. ANDRAC, Bull. Soc. chim. France 1959, 682.

⁶⁾ Nous remercions vivement le Professeur A. ESCHENMOSER, Zürich, de cette suggestion et d'intéressantes discussions.

oxydés par l'acide chromique, conduisent à la *thréo*-(dibromo-2,3-pentyl)-2-cyclopentanone-1 (X), difficilement accessible par bromation directe de la *cis*-(pentène-2-yl)-2-cyclopentanone-1 (VII): on ne peut totalement éviter, dans ce dernier cas, une substitution concurrente du brome en α de la fonction cétone, même à température assez basse.

Le traitement de X par l'acide perbenzoïque conduit, conformément à la règle prévoyant la migration du radical le plus substitué⁷⁾, à la dibromolactone XI, et la débromation de celle-ci nous a permis d'obtenir enfin le *cis*-(pentène-2-yl)-5-pentanolide-(5,1) (XII) cherché⁸⁾. Cette substance s'est révélée identique par toutes ses propriétés (sauf le pouvoir rotatoire) à la lactone naturelle isolée de l'essence de jasmin. Les spectres IR. (Fig.) des deux produits sont rigoureusement superposables (sauf à 970 cm^{-1} , où une petite bande traduit l'existence d'une faible quantité d'isomère *trans* dans le produit synthétique). La stéréo-isomérisie *cis* de la lactone naturelle se trouve ainsi vérifiée directement.



Spectres IR. du *cis*-(pentène-2-yl)-5-pentanolide-(5,1) (XII) naturel (A) et synthétique (B), enregistrés sur un spectrographe PERKIN-ELMER n° 21 à double faisceau

Nous avons achevé nos recherches par la synthèse, à partir du dihydrorésorcinol, d'un isomère particulièrement accessible de la lactone du jasmin XII: le *trans*-(pentène-3-yl)-5-pentanolide-(5,1) (XIII). Le hasard ayant voulu que, depuis lors, cette même synthèse a été publiée par des collègues allemands⁹⁾, nous n'y reviendrons pas ici.

Remerciements. Les auteurs expriment leur reconnaissance à la Direction de la Maison FIRMENICH & CIE, Genève, pour l'autorisation de publier ce travail.

Partie expérimentale

Les micro-analyses ont été effectuées, et les spectres infra-rouges, enregistrés dans le service de chimie physique de la Maison FIRMENICH & CIE à Genève. Nous remercions le Dr E. PALLUY de ces mesures.

A. (*Pentyn-2-yl*)-2-cyclopentanone (VI). Dans un ballon équipé d'un séparateur d'eau 126 g (1,5 mole) de cyclopentanone redistillée, on place 107 g (1,5 mole) de pyrrolidine redistillée, 600 ml de benzène et quelques cristaux d'acide *p*-toluènesulfonique¹⁰⁾. Le tout est porté à reflux sous atmosphère d'azote. La formation d'eau s'arrête après 2 h 1/2, la quantité recueillie représentant

⁷⁾ M. F. HAWTHORNE, W. D. EMMONS & K. S. McCALLUM, J. Amer. chem. Soc. 80, 6393 (1958).

⁸⁾ Cette synthèse a fait l'objet d'une demande de brevet en Suisse.

⁹⁾ K. W. ROSENMUND & H. BACH, Chem. Ber. 94, 2394, 2401 (1961).

¹⁰⁾ M. E. KUEHNE, J. Amer. chem. Soc. 81, 5400 (1959).

29 ml (1,6 mole). On évapore le benzène, distille le concentrat sous vide et obtient 165,4 g (80%) de pyrrolidino-1-cyclopentène-1 (V), Eb. 81–83°/9 Torr, $n_D^{20} = 1,5158$.

Placer dans un ballon muni d'un agitateur mécanique, d'un réfrigérant ascendant et d'une ampoule à décanter, 159,5 g (1,16 mole) d'énamine précédente et 300 ml de dioxanne absolu. En agitant, on introduit rapidement 85,3 g (0,58 mole) de bromure de pentyn-2-yle, et porte le mélange à reflux durant 2 h. L'agitation est continuellement poursuivie. Après refroidissement, on évapore le dioxanne sous vide au bain-marie et chauffe le résidu à reflux durant 1 h avec 200 ml d'eau. On refroidit et extrait le liquide hétérogène 2 fois avec de l'éther. La phase organique lavée une fois à l'eau, 3 fois avec de l'acide chlorhydrique à 10% et encore 2 fois à l'eau est séchée, concentrée, et le résidu, distillé sous vide: Fr. 1, Eb. 30–60–75°/10 Torr, 16,2 g; Fr. 2, Eb. 75–98–106°/9 Torr, 49,7 g; Fr. 3, Eb. 106–110°/9 Torr, 7,6 g; résidu, 22 g. Les fractions 2 et 3, qui représentent un rendement de 66% en cétone VI, sont redistillées: Fr. 2,3a, Eb. 30–102°/10 Torr, 3,9 g; Fr. 2,3b, Eb. 102–103°/10 Torr 39,7 g; Fr. 2,3c, Eb. 103–109°/10 Torr, 11,2 g. La fraction 2,3b donne à l'analyse des chiffres corrects mais n'est cependant pas rigoureusement pure (absorption anormale à 1640 cm^{-1} dans l'infrarouge). On procède à une purification chimique: les fractions 2,3b et 2,3c (50,9g; 0,34 mole) sont traitées dans 80 ml d'eau et 700 ml d'éthanol par 56,5 g (0,50 mole) de chlorhydrate de semicarbazide et 92,0 g (0,67 mole) d'acétate de sodium hydraté. Après avoir chauffé le mélange à environ 60°, on l'abandonne au froid. La semicarbazone précipitée, filtrée puis recristallisée dans l'alcool bouillant, F. 176–177°. On l'hydrolyse de façon conventionnelle par entraînement à la vapeur d'eau en présence de 48 g d'acide oxalique et obtient 42,4 g (83%) de (pentyn-2-yl)-2-cyclopentanone-1 (VI) pure. $D_4^{20} = 0,9492$; $n_D^{20} = 1,4757$; Eb. 101°/9 Torr.

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}$ Calc. C 79,95 H 9,39% Tr. C 79,86 H 9,38%

B. *Cis*-(pentène-2-yl)-2-cyclopentanone-1 (VII). On hydrogène 39,7 g (0,264 mole) de (pentyn-2-yl)-2-cyclopentanone-1 (VI) sous pression atmosphérique en présence de 500 ml d'éther de pétrole (Eb. 80–100°), de 1,55 g de catalyseur de LINDLAR¹¹ et de 0,24 ml de quinquoline redistillée. L'opération se termine en 1 h, le volume d'hydrogène absorbé représentant 5,99 l (1 H_2). On filtre la solution hydrogénée, concentre le filtrat et distille le résidu: Fr. 1, Eb. 86–89°/9 Torr, 0,52 g; Fr. 2, Eb. 89–92°/9 Torr, 33,8 g; Fr. 3, Eb. 92–93°/9 Torr, 4,3 g. Les fractions 2 et 3 représentent un rendement de 94% en *cis*-(pentène-2-yl)-2-cyclopentanone-1 (VII). $D_4^{20} = 0,9160$; $n_D^{20} = 1,4678$.

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$ Calc. C 78,89 H 10,59% Tr. C 78,94 H 10,38%

C. *Cis*-(pentène-2-yl)-2-cyclopentanol-1 (VIII). On introduit par portions 4,85 g (0,128 mole) de NaBH_4 dans une solution refroidie à 0° et agitée de 26,0 g (0,171 mole) de *cis*-(pentène-2-yl)-2-cyclopentanone-1 (VII) dans 100 ml de méthanol. Après une nuit à la température ambiante, le mélange est acidifié avec de l'acide acétique, concentré à froid à environ $\frac{1}{2}$ volume, dilué à l'eau et extrait 2 fois à l'éther. La phase organique est lavée à la potasse caustique à 5% (2 fois) puis à l'eau. Distillation de l'extrait obtenu: Fr. 1, Eb. 99–100°/12 Torr, 0,583 g; Fr. 2, Eb. 100–102°/12 Torr, 21,532 g; Fr. 3, Eb. 102–103°/12 Torr, 0,823 g; résidu, 3,3 g. Les trois fractions représentent un rendement de 87% en *cis*-(pentène-2-yl)-2-cyclopentanol-1 (VIII) stéréo-isomères. $D_4^{23} = 0,9154$; $n_D^{25} = 1,4738$.

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$ Calc. C 77,86 H 11,76% Tr. C 77,89 H 11,57%

D. *Cis*-(pentène-2-yl)-5-pentanolide-(5,1) (XII). – 1. *Bromation du cis*-(pentène-2-yl)-2-cyclopentanol (VIII). On introduit sous vive agitation, durant 2 h, une solution de 23,60 g (0,295 at.-g) de brome dans 120 ml de tétrachlorure de carbone anhydre dans un mélange de 22,744 g (0,147 mole) de cyclopentanol (VIII) avec 120 ml du même solvant. Refroidissement avec de la glace. L'introduction du brome terminée, on continue l'agitation pendant 45 min à 0° puis laisse revenir à la température ambiante. On insuffle un vif courant d'azote dans le liquide (de façon à éliminer la majeure partie du HBr résultant de réactions de substitution secondaires), puis abandonne le tout un certain temps sur du carbonate de calcium. Après filtration et concentration sous vide à froid, il reste environ 46 g de *thréo*-(dibromo-2,3-pentyl)-2-cyclopentanol-1 (IX) brut.

2. *Oxydation du thréo*-(dibromo-2,3-yl)-2-cyclopentanol-1 (IX). Le bromure précédent (46 g) est placé avec 100 ml d'acétone dans un ballon muni d'un agitateur mécanique, d'un thermomètre plongeant et d'une ampoule à décanter. On introduit sous vive agitation en refroidissant exté-

¹¹) H. LINDLAR, Helv. 35, 446 (1952).

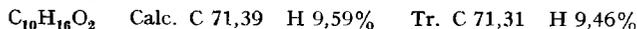
riement avec de la glace, une solution de 12,7 g (0,127 mole) de CrO_3 dans 19,6 g (0,2 mole) d'acide sulfurique concentré et 38,5 ml d'eau. L'opération nécessite environ 1 h $\frac{1}{4}$, la température réactionnelle maximale étant de $+8^\circ$. L'introduction terminée, on poursuit l'agitation durant $\frac{1}{2}$ h à froid, puis dilue le mélange à l'eau et épuise 2 fois à l'éther. La phase organique est lavée une fois à l'eau, 3 fois avec de l'hydrogencarbonate de sodium à 5% et 2 fois à l'eau. On obtient 42,4 g de *thréo*-(dibromo-2,3-pentyl)-2-cyclopentanone-1 (X) brute, cristallisant à 0° . D'après un titrage par oximation, la teneur en cétone serait de 85 à 90%.

3. *Oxydation selon BAEYER & VILLIGER*¹²⁾ et *débromation*. On ajoute à la cétone bromée X (42,4 g) en refroidissant avec de la glace, 495 ml d'une solution chloroformique de 31,6 g (0,228 mole) d'acide perbenzoïque, puis 3,5 g d'acide *p*-toluènesulfonique dans 50 ml de chloroforme. On abandonne le tout à la température ambiante à l'obscurité. Après 4 jours, on titre une teneur résiduelle de 2,36 g d'acide perbenzoïque pour 100 ml de solution réactionnelle. Après 6 jours on obtient le chiffre de 2,18 g traduisant une consommation de 18,9 g d'acide perbenzoïque, soit 0,137 mole. La solution chloroformique est alors lavée 5 fois avec de l'hydrogencarbonate de sodium à 5%, puis 2 fois à l'eau. Les traitements usuels livrent 51,6 g de partie neutre brute se solidifiant après une nuit à 0° . On dissout ce produit dans 150 ml d'éthanol à 95° puis ajoute, à la température ambiante et sous agitation mécanique, 10,6 g (0,162 at.-g) de zinc pulvérulent. La température de la solution s'élève rapidement et un léger refroidissement extérieur est appliqué afin de la limiter à 40° environ. Après 1 h, la réaction s'étant fortement calmée, on ajoute une nouvelle dose de 10,6 g de zinc et porte $\frac{1}{4}$ d'heure à reflux. On refroidit, filtre l'excès de zinc, concentre, dilue à l'eau et extrait 2 fois à l'éther. Lavages de la phase organique: 2 fois à l'eau, 4 fois avec de l'hydrogencarbonate de sodium à 5% et 3 fois à l'eau. Il reste 21,5 g de partie neutre représentant le *cis*-(pentène-2-yl)-5-pentanolide-(5,1) (XII) brut.

Chromatographie (colonne de silice) de 13,0 g de cis-(pentène-2-yl)-5-pentanolide-(5,1) (XII) brut

Fractions	ml	mg élués	Fractions	ml	mg élués
1	40	9	9	20	619
2	20	9	10	40	1466
3	40	11	11	40	1306
4	40	6	12	40	1099
5	40	8	13	40	890
6	40	24	14	40	824
7	20	77	15	100	1366
8	20	299	16	100	789
					bilan 8802 mg (67%)

4. *Purification du cis-(pentène-2-yl)-5-pentanolide-(5,1) (XII)*. Ajouter 250 ml de potasse caustique aqueuse 1N à la lactone brute précédente et laisser le tout sur bain-marie pendant 1 h en agitant occasionnellement. Après refroidissement, on extrait 2 fois à l'éther et lave la phase organique une fois avec de la soude caustique à 5% et 3 fois à l'eau. On obtient 4,88 g de partie neutre de saponification. Les eaux alcalines, acidifiées et récupérées à l'éther, livrent 13,0 g de partie acide. Ce produit est chauffé 1 h à 100° sous 10 Torr pour favoriser sa lactonisation, puis chromatographié sur une colonne de 220 g d'acide silicique¹³⁾ en présence d'acétate d'éthyle/benzène 1:9 (voir tableau). Les fractions 9 à 16 sont réunies et lavées rapidement à l'hydrogencarbonate de sodium à 5% en présence d'éther, puis distillées: Fr. 1, Eb. $70-71^\circ/0,001$ Torr, 0,299 g; Fr. 2, Eb. $72-73^\circ/0,001$ Torr, 7,587 g; résidu, 0,297 g. Les fractions 1 et 2 représentent un rendement global de 26% en *cis*-(pentène-2-yl)-5-pentanolide-(5,1) (XII) par rapport à la (pentyn-2-yl)-2-cyclopentanone-1 (VI). Une fraction de cœur présente les caractéristiques suivantes: $D_4^{25} = 0,9963$; $n_D^{25} = 1,4751$.



¹²⁾ P. WIELAND & K. MIESCHER, *Hclv.* 32, 1773 (1949).

¹³⁾ MALLINCKRODT, analytical reagent (100 mesh).

Cette substance, homogène à l'examen par chromatographie gaz-liquide sur silicone, donne par micro-ozonolyse¹⁴⁾ de l'aldéhyde propionique (identifié par la chromatographie sur papier de sa dinitro-2,4-phénylhydrazone) comme seule partie carbonylée volatile.

SUMMARY

A synthesis of racemic jasmine lactone, viz. *cis*-(5-pent-2-enyl)-pentanolide-(5,1), is described.

FIRMENICH & CIE, Laboratoires de Recherches
(Direction: Dr M. STOLL), Genève

¹⁴⁾ E. DEMOLE & H. WUEST, *Chimia* 15, 286 (1961).

148. Über Steroide und Sexualhormone

225. Mitteilung^{1) 2)}

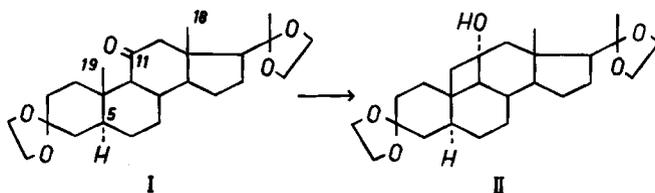
UV.-Bestrahlung von 11-Oxo-Steroiden II

Die Darstellung von Δ^4 - und Δ^5 -11 β ,19-Cyclo-pregnen- sowie 5 β -11 β ,19-Cyclo- und 5,19-Cyclo-pregnan-Verbindungen³⁾

von M. S. Heller⁴⁾, H. Wehrli⁵⁾, K. Schaffner und O. Jeger

(13. IV. 62)

Wir hatten kürzlich gezeigt⁶⁾, dass bei der UV.-Bestrahlung der 11-Oxo-5 α -pregnan-Verbindung I *weitgehend selektiv die anguläre Methylgruppe 19* angegriffen wird, wobei in ca. 38-proz. Ausbeute⁷⁾ das mit I isomere Cyclobutanol-Derivat II entsteht. Unsere Arbeiten erstreckten sich anschliessend auch auf die Δ^5 -ungesättigten bzw. A/B-*cis* verknüpften 11-Oxopregnane III⁸⁾ und XXII⁹⁾, um den Einfluss der Konstitution und Konfiguration des Kohlenstoffatoms 5 auf das photochemische Verhalten der 11-Oxo-Steroide zu untersuchen.



¹⁾ 224. Mitt.: *Helv.* 45, 753 (1962).

²⁾ Diese Arbeit bildet gleichzeitig die 14. Mitteilung in der Reihe «Photochemische Reaktionen»; 13. Mitt.: *Helv.* 45, 1031 (1962).

³⁾ Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden auszugsweise am «Symposium of Dynamic Stereochemistry» anlässlich des XVIII. I.U.P.A.C.-Kongresses in Montreal, August 1961, vorgetragen.

⁴⁾ Gegenwärtige Adresse: Albright College, Reading, Pennsylvania.

⁵⁾ Diss. ETH., Zürich 1962.

⁶⁾ H. WEHRLI, M. S. HELLER, K. SCHAFFNER & O. JEGER, *Helv.* 44, 2162 (1961).

⁷⁾ Da im betreffenden Versuch zudem noch 38% unverändertes Ausgangsmaterial I regeneriert wurde, beträgt die Ausbeute an Photoprodukt II 61% des umgesetzten Ketons.

⁸⁾ B. J. MAGERLEIN & R. H. LEVIN, *J. Amer. chem. Soc.* 75, 3654 (1953).

⁹⁾ E. P. OLIVETO, H. L. HERZOG & E. B. HERSHBERG, *J. Amer. chem. Soc.* 75, 1505 (1953).