

COUPURES THERMIQUES DU TYPE RETRO-DIELS ET ALDER—II^a

UNE NOUVELLE SYNTHÈSE DU (±) JASMONATE DE METHYLE

P. DUCOS et F. ROUESSAC*

Equipe de Recherche Associée au C.N.R.S., Laboratoire de Synthèse Totale de Produits Naturels, Centre Universitaire du Mans, route de Laval, F-72017 Le Mans-Cedex, France

(Received in France 10 April 1973; Received in the UK for publication 24 May 1973)

Résumé—On décrit une synthèse du dl-jasmonate de méthyle et de l'acide jasmonique à partir de réactions courantes dont l'une d'elles fait appel à une thermolyse du type rétro-Diels et Alder. Au départ de l'*endo*-tricyclo [5,2,1,0^{2,6}] décadiène-3,8 one-5, le rendement global est de 18%. Les structures de quelques produits annexes à la synthèse principale sont indiquées.

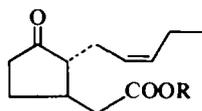
Abstract—A synthesis is described of methyl dl-jasmonate and jasmonic acid, from *endo*-tricyclo [5,2,1,0^{2,6}] 3,8-decadiene-5-one, by standard procedures in 18% yield overall. One of the main steps is a retro-Diels Alder reaction. Some variations of this sequence are presented.

En regard du nombre de synthèses publiées ou brevetées de la jasmone,¹ le jasmonate de méthyle 1, découvert dans la fleur de jasmin² et également présent dans le romarin de Tunisie³ a donné lieu à peu de travaux.

L'acide jasmonique 2,^{3,4} est par ailleurs l'un des métabolites de *Lasiodiplodia theobromae*.⁵ Turner *et al* ont observé qu'il inhibait la croissance de certains végétaux verts.⁵ La configuration absolue de ces deux produits naturels est connue depuis les travaux de Hill et Edwards.⁶

D'odeur fine et persistante, les propriétés organoleptiques intéressantes du jasmonate de méthyle nous ont fait envisager sa synthèse en application d'une voie nouvelle d'accès aux cyclopenténones que nous avons développée par ailleurs,¹¹ l'une des étapes essentielles consistant en une réaction de type rétro-Diels et Alder.

La condensation en milieu alcalin (MeONa) du malonate de méthyle sur l'*endo*-tricyclo [5,2,1,0^{2,6}] décadiène-3,8 one-5 5 obtenue¹¹ *via* le produit d'oxydation sélénieuse de l'*endo*-dicyclopenta-



1 R = CH₃ (–) 1 [2R3S]⁶
2 R = H (–) 2 [α]_D²⁵ = –73° (c 0, 1 dans MeOH)⁵

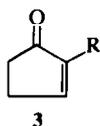
Il existe à notre connaissance cinq préparations décrites du (±) jasmonate de méthyle 1.^{4,7-10} Les plus récentes, (1971⁹ et 1973¹⁰) passent par une alcoyl-2 cyclopentène-2 one-1 de type 3 sur laquelle est condensée soit le malonate de méthyle⁹ soit le N,O-acétal de cétène 4,¹⁰ précurseurs du radical β carboxyméthylé présent dans le composé final.

diène¹² donne (Rdt = 96%) un produit unique d'addition 6 (R = COOMe) ayant la stéréochimie indiquée (F = 52°). Par saponification (NaOH—10%), décarboxylation en milieu acide et enfin estérification (CH₃OH) on obtient 7 (R=H) (Rdt global: 50%).

Le diester 8, issu de 7 avec un rendement de 73% (CO₂Me₂, HNa, dioxanne) est alcoylé (Rdt = 92%) avec le bromo-1 pentyne-2, obtenu par action de PBr₃¹³ sur le pentyne-2 ol-1.¹⁴

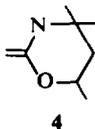
Le dérivé 9 (Stéréochimie indiquée¹¹) traité quatre heures par LiI, 1.5 H₂O¹⁵ dans le diméthylformamide à reflux conduit à 10 (Rdt: 80%).

La thermolyse de 10, réalisée en phase vapeur dans un tube de quartz, à 430°, donne (Rdt: 97%) un mélange des céto-esters 11a et 12a (rapport 5:1), qui, par hydrogénation sélective sur catalyseur de



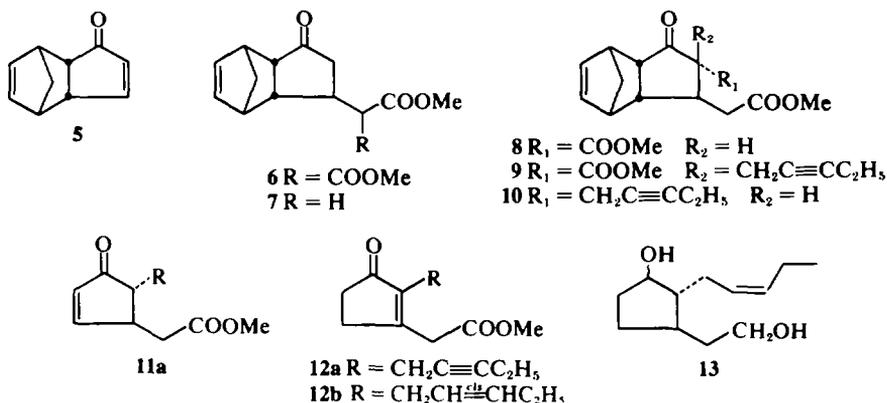
3

R = CH₂C≡CC₂H₅⁹
R = CH₂CH₂CH₂CH₂C≡CH₂¹⁰



4

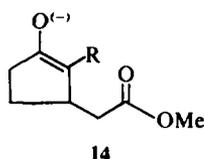
*1er mémoire: J. P. Bugel, P. Ducos, O. Gringore et F. Rouessac, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4371 (1972).



Lindlar est transformé quantitativement en mélange correspondant **11b** et **12b**.

A ce stade, la réduction (NH₃-Li) du mélange d'isomères **11b** et **12b** donne au mieux 50% de jasmonate **1** accompagné du diol **13** produit par une réduction plus complète.

On peut supposer que **13** provient de l'apparition dans le milieu réactionnel de l'énolate **14** dont la structure permet une délocalisation de la charge d'un carbonyle à l'autre. **14** provient ou bien de la cétone **12b** déjà présente au début de la réaction, ou bien de **11b** dont l'isomérisation en **12b** dans le milieu réactionnel est rapide (*vide infra*).

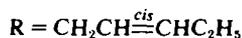
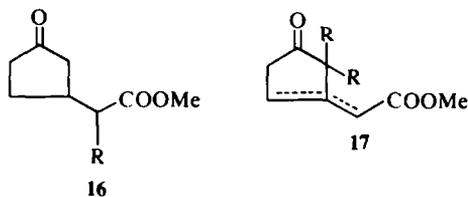


Lorsqu'on effectue cette réduction avec un large excès de Li (14 équivalents) on aboutit (Rdt: 87%) au seul diol **13**. Ce dernier, oxydé par la méthode de Jones¹⁶ en acide jasmonique **2** et estérifié enfin par le méthanol, constitue le (±) jasmonate de méthyle **1** dont les caractéristiques spectrales sont en tout point identiques avec celles de Demole⁴ et de Buchi.⁹

La séquence ainsi réalisée **5** → **13** → **2** → **1**, dont le rendement global atteint 18%, apparaît donc comme une voie d'accès, par des réactions courantes, au jasmonate de méthyle racémique ou à l'acide jasmonique, son précurseur immédiat. Au cours de ce travail, nous avons également examiné l'alcoylation de **8** par le *cis*-chloro-1-pentène-2 **15**,¹⁴ mais celui-ci s'est avéré moins réactif (Rdt ~ 10%) que le bromure propargylique utilisé. Surtout à l'alcoylation directe de **7** par **15** elle fournit surtout un produit dialcoylé, ce qui est d'observation courante pour une cyclopentanone.¹⁷

Par ailleurs, nous avons tenté l'alcoylation par **15** du mélange d'isomères **11** et **12** (R = H) (rapport 20:1) obtenu par thermolyse à 300° de **7** (Rende-

ment quantitatif) dans les conditions décrites par Yoshida *et al*¹⁴ (NH₃-Na) pour une synthèse de la jasmonate.



En effet, **11** (R = H) déjà obtenu (Dauben *et al*¹⁸) par voie photochimique à partir de l'éther méthylique de l' α -tropolone est isomérisé très rapidement dans le milieu réactionnel (NH₃-Na).

Cette isomérisation **11** → **12** (R = H) est également réalisable par simple chauffage de **11** (R = H) à 220°¹⁹ pendant deux heures, mais le rendement n'est alors que de 40%, par suite d'une polymérisation appréciable du mélange.

L'énolate **14** (R = H) de **12** (R = H) conduit dans les conditions de cette réaction à plusieurs produits parmi lesquels **12b** (Rdt = 17%), **16**, un produit dialcoylé probablement de type **17**, et leurs isomères pour lesquels la double liaison de la chaîne latérale est devenue *trans* (Séparations effectuées en CPV préparative, suivies de l'examen des spectres de RMN et IR).

Les auteurs remercient le Dr Demole (Firmenich-Genève) pour ses intéressantes informations concernant les propriétés organoleptiques de cette molécule et de ses proches dérivés.

PARTIE EXPERIMENTALE

Abréviations utilisées: PR: pression réduite; TA: température ambiante; DMF: diméthylformamide. Les spectres de RMN ont été enregistrés avec un spectromètre Varian A 60-A. Les déplacements chimiques sont notés en ppm, par rapport au TMS pris comme référence interne. Le solvant est CCl₄. Les spectres IR ont été enregistrés avec un spectrophotomètre Perkin Elmer, modèle 257.

Exo-diméthylmalonyl-5 endo-tricyclo [5,2,1,0^{2'}] décène-8 one-3, 6

Dans un tricol de 250 ml, muni d'une agitation magnétique, d'une entrée d'azote, d'une ampoule à addition et d'une garde à chlorure de calcium, on place successivement 40 ml de méthanol, 0.4 g de sodium et enfin 16 g de malonate de méthyle (121 mmoles). On ajoute goutte à goutte, à 0°, sous courant d'azote, 12 g de la cétone conjuguée **5** (82 mmoles) en solution dans 40 ml de méthanol. L'agitation est maintenue pendant 1 h à 0°. On ajoute quelques ml d'acide acétique cristallisable de façon à porter le pH à 5 environ. Après avoir éliminé le solvant, on extrait à l'éther, lave à l'eau et sèche sur MgSO₄. L'éther est éliminé sous PR et le malonate en excès par distillation sous vide. Le produit brut cristallise par trituration dans quelques ml d'éther. On recueille 21.9 g (96%) d'ester malonique **6**. F = 52° (éther). (Calc. C₁₅H₁₈O: C, 64.76; H, 6.47; O, 28.77. Tr.: C, 64.73; H, 6.58; O, 28.85%). ν (C=O) 1740 cm⁻¹. RMN (ppm) 6.15 (2H); 3.71 (s, 3H); 3.68 (s, 3H); 3.55 à 2 (8H); 1.47 (2H).

Oxo-3 endo-tricyclo [5,2,1,0^{2'}] décène-8 ylacétate de méthyle 7

Une soln de soude (6 g; 0.15 mole) dans l'eau (60 ml) est ajoutée lentement, sous courant d'azote, au diester malonique **6** finement broyé (19.5 g; 0.07 mole). Le mélange réactionnel est agité pendant 16 h à TA. La soln aqueuse acidifiée avec 9 g d'H₂SO₄ dans 18 ml d'eau est chauffée à reflux pendant 24 h. On extrait à l'éther, lave à l'eau et sèche sur MgSO₄. Le solvant est éliminé sous PR. Le produit brut est estérifié dans 50 ml de méthanol en présence de 4 gouttes d'H₂SO₄ concentré. La soln est neutralisée avec NaHCO₃. Après élimination du méthanol en excès, le résidu est extrait à l'éther. Après séchage et évaporation du solvant sous PR on distille l'huile résiduelle. On obtient 7.7 g (Rdt: 50%) de **7**, Eb_{0.1} = 110–113°. ν (C=O) 1740 cm⁻¹. RMN (ppm) 6.3 à 6 (2H); 3.64 (s, 3H); 3.3 à 1.9 (9H); 1.48 (2H).

Oxo-3 endo-carbométhoxy-4 endo-tricyclo [5,2,1,0^{2'}] décène-8 ylacétate de méthyle 8

Une soln de **7** (4.4 g; 0.02 mole) dans 10 ml de dioxanne est ajoutée à une suspension de NaH (0.96 g; 0.04 mole) dans un mélange de 20 ml dioxanne et 9 g (0.1 mole) de carbonate de méthyle. L'addition est faite à 90° sous azote. L'agitation est maintenue pendant 2 h à cette température. On acidifie avec quelques ml d'acide acétique aqueux. Le solvant est éliminé sous PR et le résidu extrait à l'éther. On recueille par distillation, 4.1 g (Rdt: 73%) de **8**, Eb_{0.02} = 120–125°. ν (C=O) 1740 et 1660 cm⁻¹; ν (C=C) 1620 cm⁻¹. RMN (ppm) 6.05 (pic fin 2H); 3.7 (s, 3H); 3.65 (s, 3H); 1.42 (2H).

Oxo-3 endo carbométhoxy-4 exo-(pentyne-2 yl)-4 endo-tricyclo [5,2,1,0^{2'}] décène-8 ylacétate de méthyle, 9

A une suspension de 0.4 g de NaH (0.0176 mole) dans 30 ml de dioxanne, on ajoute, sous atmosphère d'azote 4.1 g (0.0148 mole) de **8** dilués avec 15 ml de dioxanne. On porte à reflux et agite 30 min avant d'introduire par l'ampoule à addition 2.2 g (0.015 mole) de bromo-1 pentyne-2 dissous dans 10 ml de dioxanne. On agite 24 h. Après refroidissement, on acidifie avec quelques ml d'acide acétique dilué. On élimine le solvant sous PR, extrait à l'éther, lave avec une soln de NaHCO₃ puis avec une soln saturée de NaCl. Après séchage et élimination de l'éther sous PR on recueille 4.6 g de **9** (92%) utilisé tel quel dans

l'étape suivante. ν (C=O) 1740 cm⁻¹. RMN (ppm) 6.19 (pic, 2H); 3.64 (s, 3H); 1.15 (t, 3H).

Oxo-3 endo-(pentyne-2 yl)-4 endo-tricyclo [5,2,1,0^{2'}] décène-8 ylacétate de méthyle, 10

On dissout 2.9 g d'iode de lithium hydraté (LiI, 1.5 H₂O) dans 20 ml de DMF. On ajoute **9** (3.7 g; 0.0108 mole) en soln dans 10 ml de DMF. On porte à reflux 6 h. On élimine la majorité du DMF par distillation sous PR puis on ajoute 5 ml d'eau et extrait à l'éther. Après lavage avec une soln saturée de NaCl puis élimination du solvant sous PR, on récupère le résidu constitué par 3 g de **10** (80%). ν (C=O) 1740 cm⁻¹. RMN (ppm) 6.08 (pic, 2H); 3.69 (s, 3H); 1.09 (t, 3H).

Oxo-3 (pentyne-2 yl)-2 cyclopentène-4 ylacétate de méthyle 11a et oxo-3 (pentyne-2 yl)-2 cyclopentène-1 ylacétate de méthyle, 12a

On réalise la thermolyse de **10** (1 g; 3.5 × 10⁻³ mole) dans un tube de quartz porté à 430° et balayé par un très faible courant d'azote. On recueille 0.74 g (97%) d'un mélange constitué par **11a** and **12a** dans le rapport 5:1. (Le cyclopentadiène formé n'est pas condensé, il se trouve entraîné par l'azote). **11a**: ν (C=O conjugué) 1710; ν (C=O ester) 1740; ν (C=C) 1600 cm⁻¹. RMN (ppm) 7.63 (doublet de doublet, 1H); 6.11 (doublet de doublet, 1H); 3.69 (s, 3H); 1.08 (t, 3H).

Oxo-3 (cis pentène-2 yl)-2 cyclopentène-4 ylacétate de méthyle 11b et Oxo-3 (cis pentène-2 yl)-2 cyclopentène-1 ylacétate de méthyle 12b

Le mélange précédent **11a**+**12a** (0.7 g) en soln dans 20 ml de méthanol est hydrogéné en présence de catalyseur de Lindlar^m (0.02 g) à la pression atmosphérique et à TA. Après 16 h, le mélange est filtré et le méthanol éliminé sous PR. On récupère (rendement quantitatif) un mélange de **11b** et **12b** dans des proportions identiques à celles de départ (5:1). **11b**: ν (C=O ester) 1740; ν (C=O conjugué) 1710; ν (C=C conjugué) 1600 cm⁻¹. RMN (ppm) 7.54 (doublet de doublet, 1H); 6.11 (doublet de doublet, 1H); 5.35 (multiplet, 2H); 3.68 (s, 3H); 0.98 (t, 3H). **12b**: ν (C=O ester) 1740; ν (C=O conjugué) 1700; ν (C=C conjugué) 1650 cm⁻¹. RMN (ppm) 5.22 (multiplet, 2H); 3.67 (s, 3H); 3.37 (s, 2H); 0.99 (t, 3H).

Hydroxy-3 (cis pentène-2 yl)-2 cyclopentyléthanol 13

Après avoir condensé 40 ml d'ammoniac liquide dans un tricol refroidi par un mélange acétone-carboglace, on ajoute 0.3 g (0.043 mole) de lithium. On agite pendant 15 min puis on introduit rapidement une soln de 0.67 g du mélange **11b**+**12b** dans 15 ml de THF. On agite 3 min, enlève le bain réfrigérant et ajoute NH₄Cl cristallisé jusqu'à décoloration. Le résidu, après évaporation de NH₃ à la TA est extrait à l'éther. On récupère une huile brute constituée par le diol **13** (0.52 g; 87%). ν (O-H) 3350 cm⁻¹. RMN (ppm) 0.98 (t, 3H).

Jasmonate de méthyle 1

1 g (0.005 mole) de **13** est oxydé par la méthode habituelle.¹⁶ Après extraction par l'éther et évaporation sous PR, l'acide jasmonique **2** non purifié est transformé en jasmonate de méthyle **1** par un reflux de 4 h dans 50 ml de méthanol et 2 gouttes de H₂SO₄ concentré. On neutralise ensuite avec NaHCO₃, évapore le plus de méthanol possible sous PR et à TA, et le résidu est partagé avec 10 ml d'eau et 50 ml d'éther. On recueille par distillation moléculaire 0.88 g (Rdt: 85%) de **1**. ν (C=O) 1740. RMN

(ppm) 5-32 (multiplet symétrique, 2H); 3-63 (s, 3H); 0-96 (t, 3H). Caractéristiques identiques avec celles transmises par Buchi.⁹

Oxo-3 cyclopentène-4 ylacétate de méthyle 11 (R = H)

On réalise la thermolyse de **7** (1.1 g) à 300° de la même manière que pour **10**. Après distillation moléculaire on obtient (rendement quantitatif) **11** (R = H) (95%) + **12** (R = H) (5%). **11** (R = H) est purifiable en CPLV sur colonne silicone XE 60 (10%) à 170°. ν (C=O conjugué) 1710; ν (C=O ester) 1740; ν (C=C) 1600 cm⁻¹. RMN (ppm) 7-58 (doublet de doublet, 1H); 6-10 (doublet de doublet, 1H); 3-68 (s, 3H).

Oxo-3 cyclopentène-1 ylacétate de méthyle 12 (R = H)

Par chauffage prolongé (2 h à 220°) en tube scellé de **11** (R = H) on récupère **12** (R = H) après distillation moléculaire (Rdt: 40%). **12** (R = H) est contaminé par environ 10% de **11** (R = H). On purifie **12** (R = H) en CPLV sur colonne silicone XE 60 (10%) à 170°. ν (C=O conjugué) 1710; ν (C=O ester) 1740; ν (C=C) 1630 cm⁻¹. RMN (ppm) 6-0 (pic, 1 H); 3-71 (s, 3 H); 3-43 (s, 2 H); 2-83 à 2-55 (massif); 2-50 à 2-22 (multiplet).

BIBLIOGRAPHIE

¹Cf. *inter alia*: ^aP. Grieco, *J. Org. Chem.* **37**, 2363 (1972) et Réf 1 citée; ^bJ. Ficini, J. d'Angelo, J. P. Genet et J. Noire, *Tetrahedron Letters* 1569 (1971); ^cS. Weinreb et R. Cvetovich, *Tetrahedron Letters* 1233 (1972); ^dH. Ho et C. Wong, *Canad. J. Chem.* **50**, 2718 (1972)

²E. Demole, E. Lederer et D. Mercier, *Helv. Chim. Acta* **45**, 675 (1962)

³L. Crabalona, *Compt. Rend. Acad. Sci.* **264**, c, 2074 (1967)

⁴E. Demole et M. Stoll, *Helv. Chim. Acta* **45**, 692 (1962)

⁵D. Aldridge, S. Galt, D. Giles et W. Turner, *J. Chem. Soc. (C)* 1623 (1971)

⁶R. Hill et A. Edwards, *Tetrahedron* **21**, 1501 (1965)

⁷K. Sisido, S. Kurozumi et K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **34**, 2661 (1969)

⁸L. Givaudan et Cie, S. A. Genève, *Brevet Ouest Allemand* 2,008,878 (1970)

⁹G. Buchi et B. Egger, *J. Org. Chem.* **36**, 2021 (1971)

¹⁰A. Meyers et N. Nazarenko, *J. Org. Chem.* **38**, 175 (1973)

¹¹Voir 1er mémoire de cette série

¹²R. B. Woodward et T. Katz, *Tetrahedron* **5**, 70 (1959)

¹³K. Schulte et W. Engelhardt, *Arch. Pharm.* **287**, 495 (1954)

¹⁴T. Yoshida, A. Yamaguchi et A. Komatsu, *Agric. and Biol. Chem.* **30**, 370 (1966)

¹⁵F. Elsinger, *Org. Synth.* **45**, 7 (1965)

¹⁶A. Bowers, T. G. Halsall, E. R. H. Jones et A. Lemin, *J. Chem. Soc.* 2555 (1953)

¹⁷Cf. *inter alia*: G. Stork et J. Benaim, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 5938 (1971); P. Tardella, *Tetrahedron Letters* 1117 (1969)

¹⁸W. Dauben, K. Koch, S. Smith et O. Chapman, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 2616 (1963)

¹⁹G. Stork, O. Nelson, O. Gringore et F. Rouessac, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 3091 (1971)

²⁰H. Lindlar, *Helv. Chim. Acta* **35**, 446 (1952)