Synthèse de δ -Lactones. III.¹⁾ Alcényl-6 ou Alcoyl-6 δ -Lactones à Partir de la Cyclopentanone.²⁾ 1

AKIÉ IJIMA, HISAKO MIZUNO et KIYOSHI TAKAHASHI

Meiji Pharmaceutical College³⁾

(Reçu le 8 juillet, 1971)

En 1962, Winter et coll.⁴⁾ ont montré que l'un des composants odorants dans l'essence de jasmin (*Jasminum grandiflorum* L.) est un dérivé de la δ -lactone: (—)-*cis*-(pentényl-2 yl)-5-pentanolide-(5,1) (composé VIIc), et ils ont décrit une méthode de synthèse du racémate de cette lactone à partir de la cyclopentanone et du bromo-1 pentyne-2. Dans une série de notre étude systématique sur la préparation de δ -lactones, nous avons synthétisé le racémate de cette lactone de jasmin et ses quelques homologues à partir de la cyclopentanone et des bromures d'alcényles selon le nouveaux processus figurant au Schéma 1.

Schéma 1

Nous avons tout d'abord cherché à former avantagusement les alcényl-2 cyclopentanones du type II, intermédiaires pour l'obtention des δ -lactones attendues. C'est ainsi qu'en chauffant à l'ébullition sous agitation, pendant environ 3 heures des quantités correspondantes à 1 mole de bromure d'alcényle (BrCH₂CH=CHR; R=H, CH₃, C₂H₅, C₃H₇ ou C₄H₉) et 2 mole

1) Mémoire II: A. Ijima et K. Takahashi, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokio), **19**, 2417 (1971).

2) Ce travail a été présenté à la 91^e réunion annuelle de la Société pharmaceutique du Japon, à Fukuoka, le 7 avril 1971.

3) Adresse: Yado-cho, Tanashi-shi, Tokio.

4) a) M. Winter, G. Malet, M. Pfeiffer et E. Demole, *Helv. Chim. Acta*, **45**, 1250 (1962); b) E. Demole et M. Winter, *ibid.*, **45**, 1256 (1962).

de morpholino-1 cyclopentène-1 (I) dans le dioxane, puis en hydrolysant le produit ainsi formé, nous avons obtenu avec un rendement satisfaisant les alcényl-2 cyclopentanone (IIa—e) (voir Tableau I). L'énamine I que nous avons utilisée dans cette réaction peut être préparée par condensation de la morpholine sur la cyclopentanone avec un rendement quantitatif selon la technique de Stork et coll.⁵⁾

TABLEAU I. Alcényl-2 et Alcoyl-2 cyclopentanones

No	R-	R-CH-(CH ₂) ₂ -CH ₂ CO		Eb (°C/mm)
		Rdt (%)		
IIa	CH ₂ =CHCH ₂ -	50,7 ^{a)}		78— 85/20
IIb	CH ₃ CH=CHCH ₂ -	59,3 ^{a)}		77— 83/10
IIc	CH ₃ CH ₂ CH=CHCH ₂ -	58,5 ^{a)}		88— 91/9
IId	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH=CHCH ₂ -	59,3 ^{a)}		103—105/10
IIE	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH=CHCH ₂ -	46,0 ^{a)}		116—119/10
VIIa	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	quantitatif		46/9
VIIb	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂ -	quantitatif		75—77/11
VIIc	CH ₃ (CH ₂) ₃ CH ₂ -	quantitatif		77—78/10
VIIId	CH ₃ (CH ₂) ₄ CH ₂ -	quantitatif		93—94/10
VIIe	CH ₃ (CH ₂) ₅ CH ₂ -	quantitatif		101—103/10

Semicarbazones								
NO	Formule	F (°C)	Calc.			Tr.		
			C	H	N	C	H	N
IIa	C ₉ H ₁₅ ON ₃	178—180	59,64	8,34	23,19	59,44	8,29	23,00
IIb	C ₁₀ H ₁₇ ON ₃	162—165	61,51	8,78	21,52	61,32	8,78	21,35
IIc	C ₁₁ H ₁₉ ON ₃	147—151	63,12	9,15	20,08	63,54	9,11	20,13
IId	C ₁₂ H ₂₁ ON ₃	145—150	64,54	9,48	18,82	64,37	9,55	19,01
IIE	C ₁₃ H ₂₃ ON ₃	145—148	65,78	9,77	17,71	66,03	9,82	17,92
VIIa	C ₉ H ₁₇ ON ₃	198—203	58,98	9,35	22,93	59,10	9,43	23,08
VIIb	C ₁₀ H ₁₉ ON ₃	192—195	60,88	9,71	21,30	60,87	9,72	21,42
VIIc	C ₁₁ H ₂₁ ON ₃	166—175	62,52	10,02	19,89	62,57	9,93	19,97
VIIId	C ₁₂ H ₂₃ ON ₃	165—170	63,96	10,29	18,65	64,19	10,54	18,59
VIIe	C ₁₃ H ₂₅ ON ₃	168—171	65,23	10,53	17,56	65,30	10,62	17,55

a) Rendement calculé par rapport au bromure d'alcényle utilisé.

La réduction de IIa—e en présence de borohydrure de sodium au sein du méthanol fournit aisément les alcényl-2 cyclopentanols (IIIa—e) (voir Tableau II) que nous avons ensuite bromés dans le tétrachlorure de carbone pour former (dibromo-2,3 alcoyl)-2 cyclopentanols (IVa—e). Les composés dibromés bruts ainsi obtenus, oxydés dans un mélange d'acide chromique et d'acide sulfurique concentré à température ne dépassant pas 8°, conduisent aux (dibromo-2,3 alcoyl)-2 cyclopentanones (Va—e), difficilement accessible par bromation directe de IIa—e. La transformation de Va—e en (dibromo-2,3 alcoyl)-6 δ-lactones (VIa—e) selon la réaction de Baeyer et Villiger a été effectuée en employant une technique appliquée par Parliment et coll.⁶⁾ dans un cas comparable, et la débromation de VIa—e par zinc pulvérulent dans l'éthanol nous a permis d'obtenir enfin les alcényl-6 δ-lactones (VIIa—e) (voir Tableau III). Les spectres infrarouges de toutes ces lactones présentent les bandes caractéristiques des δ-lactones.⁶⁾ Il faut noter que le spectre infrarouge de la lactone VIIc pré-

5) G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz et R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 207 (1963).

6) T.H. Parliment, M.W. Parliment et I.S. Fagerson, *Chem. Ind. (Londres)*, **1966**, 1845.

parée par notre méthode de synthèse est rigoureusement superposable à celui du *cis*-(pentène-2 yl)-5 pentanolide-(5,1), lactone naturelle isolée de l'essence de jasmin, sauf la bande à 970 cm^{-1} où l'on observe, dans le spectre du produit synthétique, une petite bande qui n'existe pas dans le spectre du produit naturel. Selon l'opinion de Demole et Winter,^{4b)} cette différence de bande à 970 cm^{-1} s'est traduite par l'existence d'une faible quantité d'isomère *trans* dans le produit synthétique. Nous discuterons ultérieurement le problème sur le taux des stéréo-isomères *cis* et *trans* dans les lactones VIIa—e obtenues au cours de notre étude.

Nous avons réduit, d'autre part, les alcényl-2 cyclopentanones (IIa—e) au moyen d'hydrogène, en utilisant le charbon palladié comme catalyseur, pour obtenir les alcoyl-2 cyclopentanones (VIIIa—e) (voir Tableau I) dont l'oxydation selon Baeyer et Villiger dans des conditions analogues à celles utilisées pour la préparation de VIa—e à partir de Va—e donne les alcoyl-6 δ -lactones (IXa—e) (voir Tableau III). Les spectres infrarouges de ces derniers composés sont bien en accord avec ceux des alcoyl-6 δ -lactones correspondantes que nous avons déjà préparées à partir de la dihydrorésorcine dans le premier mémoire⁷⁾ de cette série.

TABLEAU II. Alcényl-2 cyclopentanoles

No	R-	Rdt (%) ^{a)}	Eb (°C/mm)	Formule	Calc.		Tr.	
					C	H	C	H
IIIa	CH ₂ =CHCH ₂ -	75,8	86—90/20	C ₉ H ₁₄ O	76,14	11,18	76,32	11,20
IIIb	CH ₃ CH=CHCH ₂ -	85,0	98—106/10	C ₉ H ₁₆ O	77,09	11,50	76,88	11,35
IIIc	CH ₃ CH ₂ CH=CHCH ₂ -	74,0	99—105/12	C ₁₀ H ₁₈ O	77,86	11,76	78,02	11,63
IIId	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH=CHCH ₂ -	80,5	110—115/10	C ₁₁ H ₂₀ O	78,51	11,98	78,42	12,01
IIIe	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH=CHCH ₂ -	81,4	125—129/10	C ₁₂ H ₂₂ O	79,06	12,16	78,95	12,10

a) Rendement calculé par rapport à l'alcényl-2 cyclopentanone (IIa—e).

TABLEAU III. Alcényl-6 et Alcoyl-6 δ -lactones

R-CH-(CH ₂) ₃ -CO O								
No	R-	Rdt (%)	Eb (°C/mm)	Formule	Calc.		Tr.	
					C	H	C	H
VIIa	CH ₂ =CHCH ₂ -	15,6 ^{a)}	66— 71/3	C ₈ H ₁₂ O ₂	68,54	8,63	68,50	8,51
VIIb	CH ₃ CH=CHCH ₂ -	18,5 ^{a)}	67— 72/2,5	C ₉ H ₁₄ O ₂	70,10	9,15	69,95	9,08
VIIc	CH ₃ CH ₂ CH=CHCH ₂ -	20,4 ^{a)}	75— 79/3	C ₁₀ H ₁₆ O ₂	71,39	9,59	71,44	9,65
VIIId	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH=CHCH ₂ -	21,5 ^{a)}	116—118/2	C ₁₁ H ₁₈ O ₂	72,49	9,96	72,23	10,02
VIIe	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH=CHCH ₂ -	23,2 ^{a)}	115—119/2	C ₁₂ H ₂₀ O ₂	73,43	10,27	73,47	10,22
IXa	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	32,5 ^{b)}	101—105/3	C ₈ H ₁₄ O ₂	67,57	9,93	67,54	9,84
IXb	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂ -	35,1 ^{b)}	110—113/4	C ₉ H ₁₆ O ₂	69,19	10,32	68,95	10,35
IXc	CH ₃ (CH ₂) ₃ CH ₂ -	36,3 ^{b)}	122—124/4	C ₁₀ H ₁₈ O ₂	70,54	10,66	70,39	10,51
IXd	CH ₃ (CH ₂) ₄ CH ₂ -	40,0 ^{b)}	127—130/2,5	C ₁₁ H ₂₀ O ₂	71,69	10,94	71,54	10,99
IXe	CH ₃ (CH ₂) ₅ CH ₂ -	41,8 ^{b)}	140—145/2,5	C ₁₂ H ₂₂ O ₂	72,68	11,18	72,52	11,13

a) Rendement calculé par rapport à l'alcényl-2 cyclopentanol (IIIa—e).

b) Rendement calculé par rapport à l'alcoyl-2 cyclopentanone (VIIIa—e).

Partie Expérimentale

Les bromures d'alcényles que nous avons utilisés dans ce travail ont été préparés selon les méthodes suivantes:

- 1) Bromure de crotyle, Eb 100—103°, par action de l'HBr sur le butadiène dans acide acétique glacial selon la technique de Rosenmund, *et al.*⁸⁾
- 2) Bromo-1 pentène-2, Eb₁₅ 38—40°, par action du PBr₃ sur le pentène-1 ol-3 formé à partir de l'acroléine et du bromure d'éthylmagnésium, selon la technique de Hunsdiecker.⁹⁾
- 3) Bromo-1 hexène-2, Eb₁₅ 46—48°, par action du PBr₃ sur l'hexène-1 ol-3¹⁰⁾ qui peut être formé à partir de l'acroléine et du bromure de *n*-propylmagnésium, selon la technique de Bouis.¹¹⁾
- 4) Bromo-1 heptène-2, Eb₁₁ 64—66°, par action du PBr₃ sur l'heptène-1 ol-3¹⁰⁾ qui peut être formé à partir de l'acroléine et du bromure de *n*-butylmagnésium, selon la technique de Bohlmann, *et al.*¹²⁾

Synthèse de IIa—e—A une solution de 123 g (0.8 mole) d'énamine I (Eb₁₂ 104—105,5°, préparée à partir de la morpholine et la cyclopentanone selon la technique de Stork, *et al.*⁶⁾) dans 200 ml de dioxane absolu, on introduit rapidement, sous agitation mécanique, 0.4 mole de BrCH₂CH=CHR (R=H, CH₃, C₂H₅, C₃H₇, et C₄H₉) et porte le mélange à reflux pendant 2 hr. L'agitation est continuellement poursuivie. Après refroidissement, on évapore le dioxane sous vide au bain-marie, puis chauffe le résidu pendant 1 hr avec 150 ml d'eau. On refroidit la solution obtenue et l'extrait 2 fois à l'éther. La phase organique est lavée une fois à l'eau, 3 fois à l'HCl à 10% et encore 2 fois à l'eau. Après séchage et évaporation du solvant, on distille le résidu sous pression réduite pour obtenir IIa—e (Tableau I). Pour l'analyse élémentaire, nous avons formé les semicarbazones de IIa—e.

Réduction de IIa—e en IIIa—e—A une solution refroidie à 0° de 0,15 mole de IIa—e dans 100 ml de MeOH, on introduit par portion, sous agitation, 5.7 g (0.15 mole) de NaBH₄. Le mélange réactionnel, abandonné pendant une nuit à température ambiante, est acidifié avec de l'acide acétique, concentré à froid à environ 1/2 volume, versé dans l'eau et extrait 2 fois à l'éther. La phase organique est lavée à une solution de potasse à 5%, puis à l'eau. Après séchage, on évapore le solvant et distille le résidu sous pression réduite pour obtenir IIIa—e (Tableau II).

Bromation de IIIa—e—A une solution de 0,15 mole de IIa—e dans 120 ml de CCl₄ anhydre, on introduit sous vive agitation durant 2 hr, un mélange de 24 g (0.3 atome-g) de Br et de 120 ml de CCl₄ anhydre, en refroidissant extérieurement avec de la glace. Après avoir terminée l'introduction du Br, on continue l'agitation pendant 45 min à 0°, puis laisse revenir à température ambiante. On fait passer un vif courant d'azote dans le liquide, puis abandonne le tout un certain temps sur du CaCO₃. Après filtration et concentration sous vide à froid, il reste IVa—e bruts que nous utilisons dans la réaction suivante sans purification spéciale.

Oxydation de IVa—e en Va—e—Les bromures précédents sont dissout dans 100 ml d'acétone. On introduit sous vive agitation en refroidissant extérieurement avec de la glace, une solution de 12,7 g de CrO₃ dans 19,6 g d'H₂SO₄ concentré et 38,5 ml d'eau. L'opération nécessite environ 1 hr 1/4, la température réactionnelle maximale étant de +8°. L'introduction terminée, on poursuit l'agitation durant une demie heure à froid, puis dilue le mélange à l'eau et épuise 2 fois à l'éther. La phase organique est lavée à l'eau, à une solution du bicarbonate de sodium à 5% et encore à l'eau. On obtient, après évaporation du solvant, Va—e bruts.

Formation de VIa—e—En traitant 0.08 mole de Va—e précédemment obtenus, 42 g (0,15 mole) de persulfate de potassium, 60 ml d'H₂SO₄ concentré et 20 ml d'eau, selon une technique appliquée par Parliement, *et al.*⁶⁾ dans un cas de l'oxydation des alcoyl-2 cyclopentanones, on obtient VIa—e que nous utilisons directement dans la réaction suivante.

Formation de VIIa—e—On dissout VIa—e bruts dans 150 ml d'EtOH à 95%, puis ajoute, à température ambiante et sous agitation mécanique, 10,6 g (0,162 atome-g) de Zn pulvérulent. La température de la solution s'élève rapidement et un léger refroidissement extérieur est appliqué afin de la limiter à environ 40°. Après 1 hr, la réaction s'étant fortement calmée, on ajoute une nouvelle dose de 10.6 g de Zn et porte 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. La phase organique est lavée à l'eau, à une solution du bicarbonate de sodium puis encore à l'eau. Après séchage et évaporation du solvant, on distille le résidu sous pression réduite pour obtenir VIIa—e bruts que l'on rectifie finalement (Tableau III).

Réduction de IIa—e en VIIIa—e—En agitant 0.1 mole de IIa—e dans l'éther de pétrole sous l'atmosphère d'hydrogène en présence de charbon palladié comme catalyseur. On obtient VIIIa—e avec un rendement quantitatif (Tableau I).

8) K-W. Rosenmund et H. Bach, *Chem. Ber.*, **94**, 2394 (1961).

9) H. Hunsdiecker, *Chem. Ber.*, **80**, 137 (1947).

10) J. Kenyon et D.R. Snellgrove, *J. Chem. Soc.*, **1925**, 1169.

11) M. Bouis, *Ann. Chimie*, [10] **9**, 422 (1928).

12) F. Bohlmann et H.G. Viehe, *Chem. Ber.*, **88**, 1245 (1952).

Formation de IXa—e à partir de VIIIa—e—Selon la technique utilisée pour la préparation de VIa—e à partir de Va—e, on obtient IXa—e à partir de VIIIa—e (Tableau III). Ces alcoyl-6 δ -lactones sont identiques à celles que nous avons déjà préparées à partir de la dihydrorésorcine.

[Chem. Pharm. Bull.
20(1) 201—202 (1972)]

UDC 547.728.2.02 : 581.192

Integerrimine from *Cacalia hastata* L. subsp. *orientalis* KITAMURA

KOJI HAYASHI, ATSUKO NATORIGAWA, and HIROSHI MITSUHASHI

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University¹⁾

(Received July 12, 1971)

Constituents of four species of the genus *Cacalia* (Compositae), *C. decomposita*,²⁾ *C. floridana*,³⁾ *C. hastata*,⁴⁾ and *C. rubra*,⁵⁾ were examined and naphthofurantype derivatives, secopyrrolizidine alkaloids, and pyrrolizidine alkaloid hastacine (I) were detected. The pyrrolizidine alkaloid the so-called senecio alkaloid, is well known for its strong hepatotoxicity. Japanese *C. hastata* L. subsp. *orientalis* KITAMURA (Japanese name "Yobusumasoh") has been used as edible wild plant in northern Japan, and it seemed of interest to compare the difference in the component between Russian and Japanese *C. hastata*.

Chart 1

The fresh terrestrial parts of the plant were extracted with ethanol. After several procedures, crude alkaloid was obtained from acetone as prisms, mp 168—169°, $[\alpha]_D^{25}$ -21.4°, C₁₈H₂₅O₅N, positive to the Dragendorff reagent. The melting point and R_f values⁵⁾ on paper chromatography (PPC) and thin-layer chromatography (TLC) of this alkaloid were very similar to those of hastacine (I) but $[\alpha]_D^{25}$ value⁶⁾ was different. Hydroxyl group and α,β -unsaturated ester group were found in its infrared (IR) spectrum (3535, 1725, 1710 and 1655 cm⁻¹). Nuclear magnetic resonance (NMR) spectrum, δ 0.93 (3H, d,⁷⁾ $J=6.6$ Hz), 1.33 (3H, s), 1.75 (3H, d, $J=7.2$ Hz), and 6.57 (1H, q, $J=7.2$ Hz) ppm and ultraviolet (UV) absorption at 210.3 nm (ϵ , 10,600) suggested the presence of hastanecic (or integerrinecic) acid

1) Location: Kita-12-jo, Nishi-6-chome, Sapporo, Hokkaido, 060, Japan.

2) J. Romo and P. Joseph-Nathan, *Tetrahedron*, **20**, 2331 (1964).

3) M.P. Cava, K.V. Rao, J.A. Weisbach, R.R. Raffauf, and B. Douglas, *J. Org. Chem.*, **33**, 3570 (1968).

4) R.A. Konovalov and G.P. Menshikov, *Chem. Abstr.*, **40**, 3760 (1946).

5) V.S. Alekseev and O.M. Chernyarva, *Chem. Abstr.*, **66**, 9845 (1964).

6) L.B. Bull, C.C.J. Culvenor, and A.T. Dick, "The Pyrrolizidine Alkaloids," North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1968, p. 278.

7) s, d, q, and m are abbreviations for singlet, doublet, quartet, and multiplet, respectively.