

UNE NOUVELLE VOIE D'ACCES A L'ACIDE ( $\pm$ ) CHRYSANTHEMIQUE TRANS.

par Jacqueline Ficini et Jean d'Angelo

Laboratoire de Chimie Organique de Synthèse

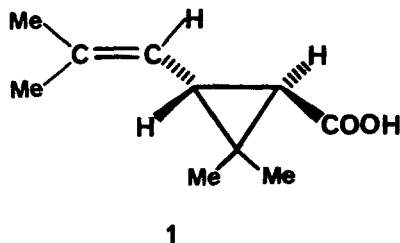
Université Pierre et Marie Curie.

8, rue Cuvier - Paris (5e).

Equipe de Recherche Associée au C.N.R.S., n° 475.

(Received in France 17 May 1976; received in UK for publication 7 June 1976)

L'acide (+) trans chrysanthémique 1, l'un des constituants acides les plus actifs des Pyréthrinés naturelles connus pour leur remarquable activité insecticide, est aussi celui qui a suscité le plus d'intérêt en synthèse (1).

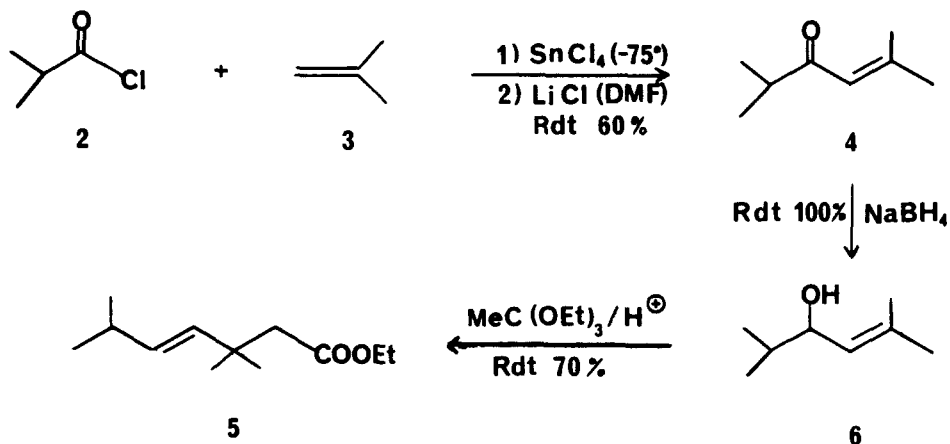


Nous décrivons ici une nouvelle stratégie qui conduit très simplement, à partir de matières premières particulièrement accessibles à l'acide ( $\pm$ ) chrysanthémique 1.

Le précurseur choisi pour réaliser cette synthèse est l'ester  $\gamma$ - $\delta$  éthylénique 5 dont l'enchaînement carboné élaboré en 3 étapes, porte les fonctions permettant de réaliser la cyclisation oxydante conduisant au cycle à 3 chaînons de l'acide chrysanthémique.

La construction du squelette carboné de l'ester 5 qui comporte les 10 atomes de carbone de l'acide chrysanthémique, débute, (2 + 3  $\rightarrow$  4) par une réaction d'acylation (2). Au cours de cette première étape, deux unités à 4 atomes de carbone (l'isobutylène et le chlorure de l'acide isobutyrique) sont greffées pour conduire à la cétone 4 [ $E_{20}$  60-65° (3) ; Rdt 60 %] qui par réduction du carbonyle ( $\text{NaBH}_4$ , EtOH, 25°) engendre

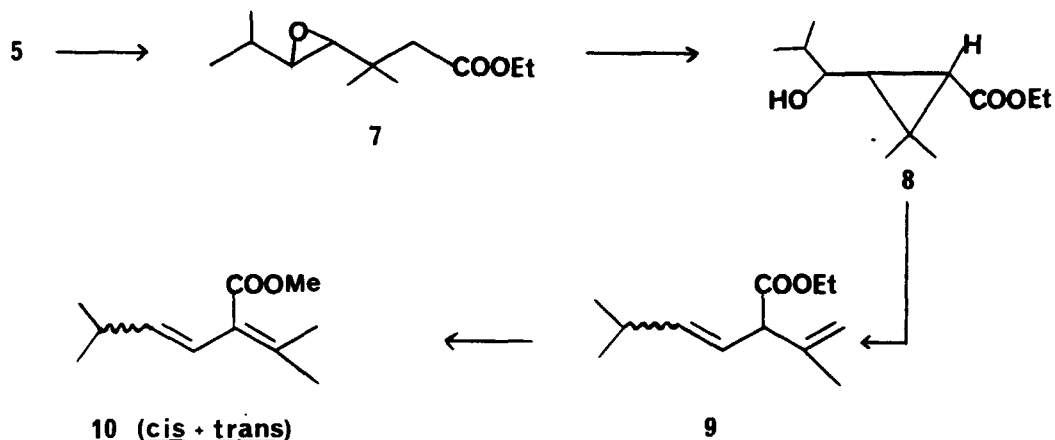
quantitativement l'alcool 6 [ $E_{18}$  60-65° ; RMN ( $CCl_4$ )  $\delta$  5,1 ( $d_1, J_1 = 9$  Hz, 1H vinylique), 3,9 ( $d_1$  de  $d_2, J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 7$  Hz)] dont l'hydroxyle est utilisé comme point d'attache au cours de l'étape suivante. L'unité acétique est, en effet, apportée par une transposition de Claisen (4) qui achève la construction de l'ester 5 [ $E_{30}$  111° ; Rdt 70 % ; IR (film) : 1740  $cm^{-1}$  ; RMN ( $CCl_4$ )  $\delta$  5,3 (m, 2H)].



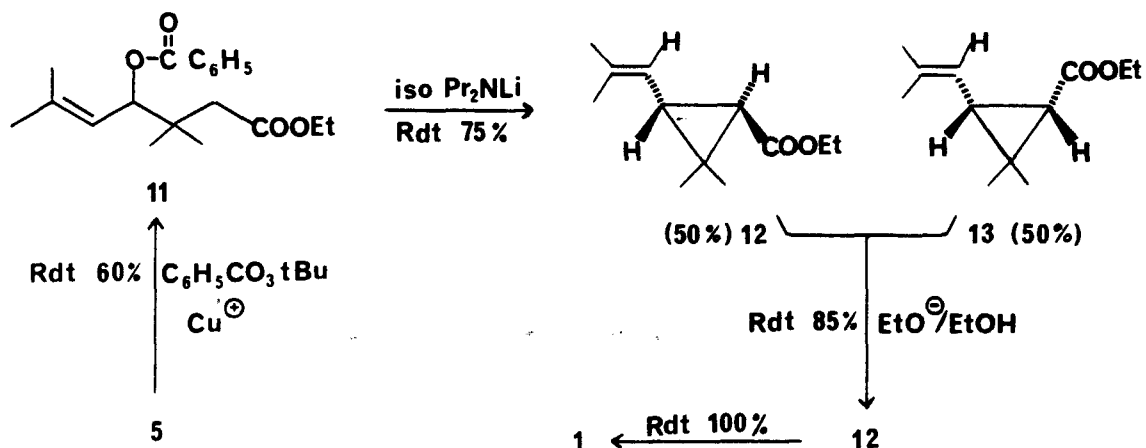
La cyclisation de 5 en chrysanthémate d'éthyle pouvait être envisagée à priori selon différentes voies dépendantes du type de fonctionnalisation utilisée : oxydation de la double liaison ou oxydation de la position allylique.

C'est la fonctionnalisation de la position allylique plutôt que celle de la double liaison, qui conduit, en fait, au résultat escompté.

L'oxydation de la double liaison (acide métachloroperbenzoïque, 2 eq., éther, 25°) conduit bien, en effet, à l'époxyde 7 [ $E_{0,01}$  60-62° ; Rdt 85 %] qui est déplacé intramoléculairement (2 h, 25°) par l'énolate de l'ester (1b) (iso  $Pr_2$  NLi, 1,1 eq., -78°, THF) comme c'est le cas des époxy-nitriles (5) pour former l'alcool cyclopropanique 8 (6) (chromatographié sur  $SiO_2$ , éluant : éther/hexane : 1/3 ; Rdt 70 %). Néanmoins, les essais de deshydratation de cet alcool ne conduisent pas au chrysanthémate d'éthyle, même dans des conditions très douces (7) ( $Et_3N^+ SO_2^- \bar{N}^- COOMe$ , benzène, reflux, 1 h), mais à l'ouverture du cyclopropane en ester biéthylénique 9 [chromatographié sur  $SiO_2$ , éluant : hexane/éther : 50/1 ; Rdt 60 % ; IR (film) : 1740, 1650  $cm^{-1}$  (faible)] qui, après saponification, hydrolyse et action du diazométhane donne l'ester biéthylénique conjugué 10 (6) se présentant sous la forme de deux isomères cis et trans dans le rapport : 1/1 [Rdt 90 % ; IR (film) : 1730  $cm^{-1}$  ; spectre de masse :  $M^+ = 182$  ; U.V. (EtOH)  $\lambda_{max}$  240 nm ( $\epsilon = 12\ 000$ ) ; RMN ( $CCl_4$ ),  $\delta$  des hydrogènes vinyliques : cis : 5,55 (d,  $J = 6,4$  Hz), 5,15 (m) ; trans : 6,1 (d,  $J = 16$  Hz) et 4,75 (m)] .

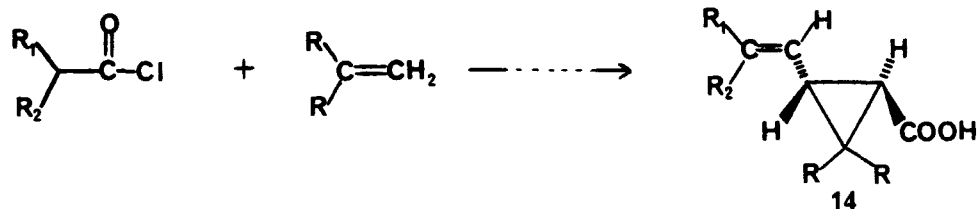


Par contre, l'oxydation de la position allylique de 5, d'après (8) ( $C_6H_5-CO_2tBu$ , 2 eq.,  $Cu^+$  (cat), benzène, reflux, 5 h), engendre le benzoate 11 [chromatographié sur  $SiO_2$ , éluant : éther/hexane : 1/4 ; Rdt 60 % ; IR (film) :  $1740-1720\text{ cm}^{-1}$  (bande large) ; RMN ( $CCl_4$ )  $\delta$  5,8 (s,2H), 4,1 (q,2H), 2,3 (s,2H), 1,7 (s,6H), 1,2 (m,9H)] , avec dans notre cas une transposition allylique totale. La cyclisation de 11 est réalisée par élimination 1-3 de l'ion benzoate (iso  $Pr_2NLi$ , 1,2 eq., 30 min.,  $-78^\circ$ , puis 30 min.,  $25^\circ$ ). Elle conduit avec un rendement de 75 % à un mélange équimoléculaire (9) de  $\pm$  chrysanthémate d'éthyle trans 12 [RMN ( $10$ ) ( $CDCl_3$ )  $\delta$  4,9 (d,1H)] et cis 13 [RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  5,4 (d,1H)] . Traité selon (11) par l'éthylate de sodium dans l'alcool éthylique, ce mélange est épimérisé (Rdt 85 %) en chrysanthémate d'éthyle trans 12, engendrant par hydrolyse, l'acide  $\pm$  chrysanthémique trans 1 identique (F, RMN) à un échantillon authentique (12).



La méthode que nous proposons permet donc de réaliser la synthèse de l'acide  $\pm$  trans chrysanthémique avec un rendement global de 16 %, à partir de l'isobutylène et du chlorure de l'acide isobutyrique. L'intérêt de cette stratégie réside également

dans le fait qu'elle peut être utilisée pour atteindre les homologues de type 14 de cette série en variant les substituants des produits de départ, en particulier, les substituants R portés par le cycle cyclopropanique.



#### BIBLIOGRAPHIE

- 1) a) Pour une revue récente, voir : M. Elliot, N.F. Janes - Pyrethrum, The Natural Insecticides, chapitre 4, p. 55. J.E. Casida Ed. Academic Press - New York (1973).  
b) Voir aussi : J.H. Babler, A.J. Tortorello - J. Org. Chem. - 41, 885 (1976), avec ref.
- 2) Cette acylation est effectuée en introduisant l'isobutylène (3 eq.) en solution dans le chlorure de méthylène dans le chlorure de l'acide isobutyrique (1 eq.) (solution dans le chlorure de méthylène), additionné de chlorure stannique (0,2 eq.), à -75°. Après 2 h, à -75°, la  $\beta$  chloro-cétone extraite du milieu réactionnel, après addition de pyridine, puis lavage à l'eau, est soumise à une réaction d'élimination (3 h, reflux) par LiCl (1,2 eq.), préalablement dissous dans le diméthylformamide à chaud : selon : L.F. Fieser, M. Fieser, Reagents for Organic Syntheses, vol I, p. 609, John Wiley, New York (1967).
- 3) H. Pines, V.N. Ipatieff - J. Amer. Chem. Soc. - 69, 1337 (1947).  
H. Nozaki, Z. Yamaguti, T. Okada, R. Noyori, M. Kawanisi - Tetrahedron - 23, 3993 (1967).
- 4) W.S. Johnson, L. Werthemann, W.R. Bartlett, T.J. Brocksom, Tsung-Tee Li, D.J. Faulkner, M.R. Petersen - J. Amer. Chem. Soc. - 92, 741 (1970).  
Le réarrangement de Claisen est réalisé par réaction de 6 avec 3 eq. d'orthoacétate d'éthyle en présence de 0,003 eq. d'acide heptanoïque, à 140°, en distillant l'éthanol ; au bout de 15 h, on additionne 0,003 eq. d'acide heptanoïque, puis après 30 h, 0,002 eq. d'acide. La réaction est terminée en 48 h.
- 5) G. Stork, L.D. Cama, D.R. Coulson - J. Amer. Chem. Soc. - 96, 5268 (1974) ; G. Stork, J.F. Cohen - *ibid* - 96, 5270 (1974).
- 6) M. Matsui, H. Yoshioka, H. Hirai - Chemical Abstracts - 61, 16097 g (1964).
- 7) E.M. Burgess, H.R. Penton Jr., E.A. Taylor - J. Org. Chem. - 38, 26 (1973).
- 8) M.S. Kharasch, G. Sosnovsky, N.C. Yang - J. Amer. Chem. Soc. - 81, 5819 (1959).
- 9) Le rapport des isomères est évalué par intégration des signaux attribuables en RMN (Varian T 60) aux hydrogènes vinyliques. Il est à noter que seul est formé l'isomère trans 12, si l'élimination 1-3, initiée par le tertio-amylate de sodium, provoque le départ, soit de l'ion chlorure : M. Julia, S. Julia, M. Langlois - Bull. Soc. Chim. France p. 1007 (1965), soit de l'ion phényl-sulfinate : J. Martel, C. Huynh - Bull. Soc. Chim. France - p. 985 (1967). Voir aussi dans le cas du nitrile correspondant à l'ester 11 : M. Julia, S. Julia, B. Cochet - Bull. Soc. Chim. - p. 1476 (1964).
- 10) Nous remercions le Professeur A. Krief (Université Notre Dame de la Paix, Namur) de nous voir communiqué les spectres de RMN des cis et trans chrysanthémates de méthyle.
- 11) S. Julia, M. Julia, G. Linstrumelle - Bull. Soc. Chim. - p. 3499 (1966).
- 12) Nous remercions le Professeur M. Julia et les Dr. S. Julia et G. Linstrumelle de nous avoir offert un échantillon d'acide  $\pm$  chrysanthémique trans.