

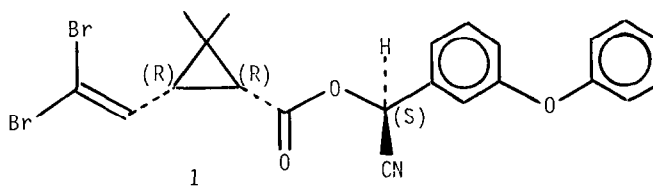
SYNTHÈSE DE L'ACIDE CIS CHRYSANTHEMIQUE*

Jean d'Angelo et Gilbert Revia

Laboratoire de Chimie Organique de Synthèse, ERA 475,
Université Pierre et Marie Curie - 8, rue Cuvier - 75005. PARIS

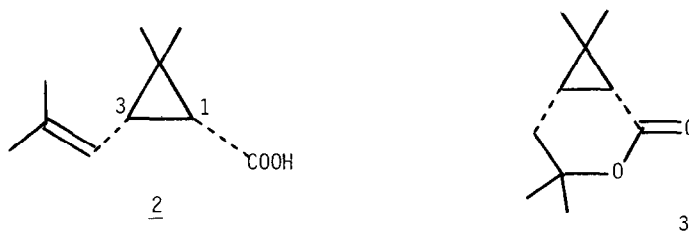
Summary : A simple, efficient approach of racemic cis chrysanthemic acid 2, an intermediate in the synthesis of the exceptionally potent insecticide Deltamethrine 1, is described. The key-intermediate of this approach was the 2,2,5,5-tetramethylcyclohexane 1,4-dione 5 which has been related to the lactone 3, a precursor of 2, in four steps (70 % overall yield).

La Deltaméthrine 1 est un remarquable pyréthrianoïde de synthèse découvert par M. Elliott en 1974¹. Ce composé allie des propriétés insecticides exceptionnelles à une toxicité réduite envers les organismes supérieurs et à une faible persistance dans le milieu naturel².



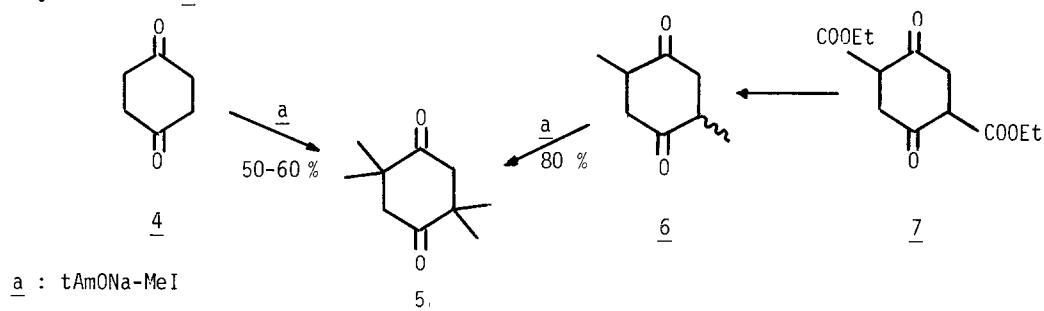
Une des voies de la synthèse industrielle de la copule acide de la Deltaméthrine² utilise intermédiairement l'acide *cis* chrysanthémique^{3,4} 2 qui résulte lui-même de l'ouverture de la lactone 3.

Nous décrivons dans cet article une approche simple de l'acide 2 sous sa forme racémique, *via* la lactone 3.



* Demande de Brevet C.N.R.S. en cours de procédure.

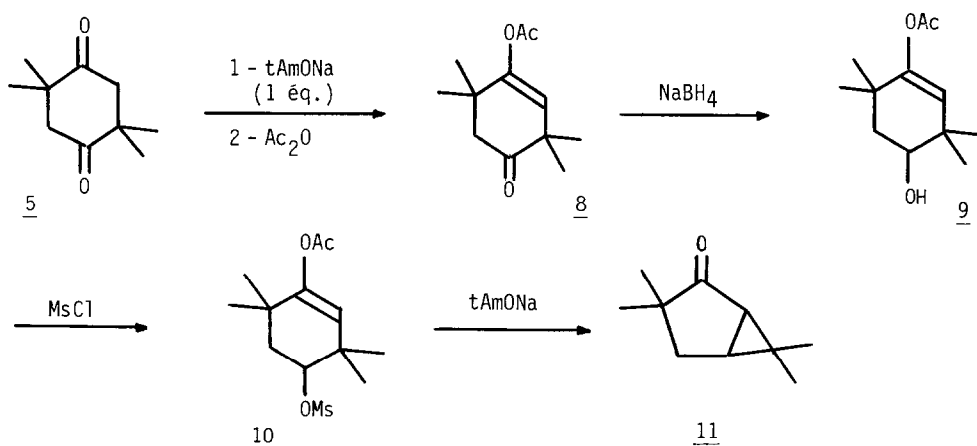
Notre synthèse utilise comme intermédiaire-clé la tétraméthyl-2,2,5,5 cyclohexanedione-1,4 5 qui a été préparée, soit par *tétraméthylation directe*⁶ de la cyclohexanedione-1,4 4, soit par *diméthylation*⁷ de la diméthyl-2,5 cyclohexanedione-1,4 6 elle-même aisément obtenue par diméthylation⁸ de 7.



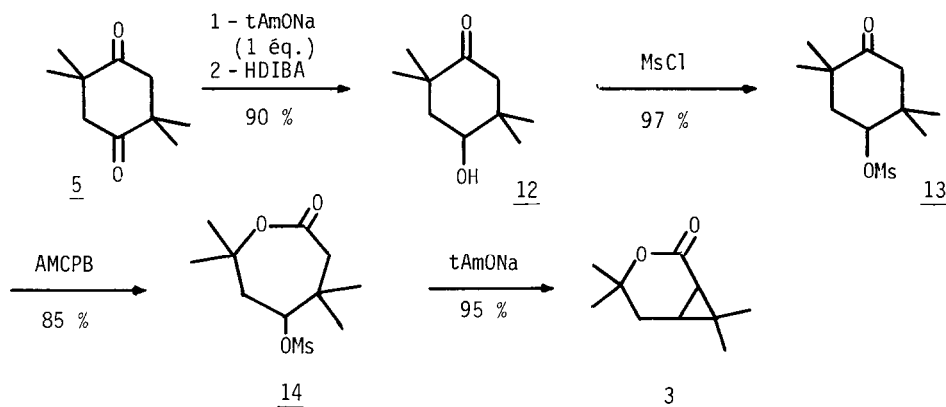
La dione 5 et la lactone recherchée 3 sont des composés isomères aux squelettes carbonés apparentés ; aussi le passage 5 → 3 ne requiert-il plus qu'une suite de changements de degré d'oxydation.

Dans ce but, deux stratégies alternant une réaction de cyclopropanation intramoléculaire et une réaction d'oxydation de type Baeyer-Villiger ont été étudiées. Quelle que fut la stratégie retenue, il s'avérait nécessaire de différencier au préalable les deux fonctions carbonyles *homotopiques* présentes dans la dicétone 5. Cette différenciation a pu être aisément obtenue en formant le *monoénolate* de cette dione (par un équivalent de ter-amylate de sodium à 0°C).

Dans une première approche, on a formé tout d'abord le monoacétate d'énol⁹ 8 qui a été réduit en alcool¹⁰ 9. Le mésylate correspondant¹¹ 10, traité par le ter-amylate de sodium a conduit à la cétone bicyclique cyclopropanique connue¹² 11. Ce dernier composé n'a pas pu être transformé en lactone recherchée 3 ; en effet, l'oxydation de type Baeyer-Villiger, dans les conditions usuelles, de cette cétone, la laisse inchangée ou conduit à des produits de fragmentation.



Dans la seconde stratégie, la dione 5, dont une des fonctions carbonyles est protégée sous forme d'énolate, est réduite en alcool¹³ 12 et ce dernier est transformé en mésylate¹⁴ 13. L'oxydation, au moyen d'acide métachloroperbenzoïque, de 13 fournit la lactone à sept chaînons¹⁵ 14, qui est cyclisée par le ter-amylate de sodium¹⁶ en lactone bicyclique attendue 3.



Cette synthèse constitue une approche simple et efficace de la lactone 3 et donc de l'acide *cis* chrysanthémique 2, sous leurs formes racémiques. Les recherches se poursuivent afin d'appliquer cette stratégie à la préparation sélective de l'acide (1R, 3R) chrysanthémique 2, énantiomère requis pour la synthèse de l'isomère biologiquement le plus actif de la Deltaméthrine 1.

Références et notes

- M. Elliott, A.W. Farham, N.F. Janes, P.H. Needham, D.A. Pulman ; Nature (London) 248, 710 (1974).
- "Deltaméthrine", Monographie Roussel-UCLAF (1982).
- Pour une récente mise au point, voir "Syntheses of Pyrethroids Acids" : D. Arlt, M. Jautelat, R. Lantsch ; Angew. Chem. Int., 20, 703 (1981).
- J. Ficini, J. d'Angelo ; Tetrahedron Letters, 2441 (1976) et J. Ficini, S. Falou, J. d'Angelo ; ibid., 375 (1983).
- 5 : \underline{F} (hexane) = 112°C ; \underline{IR} (nujol) : 1700 cm^{-1} ; $\underline{RMN}^1 \text{H}$ (60 MHz, CCl_4) δ : 2,5 (s 4 H) 1,1 (s 12 H).
- 4 éq de MeI et 4 éq de tAmONa (0°C, THF, 1 h, 50-60 %). Pour l'utilisation du ter-amylate de sodium dans l'alkylation des cétones dans des conditions "thermodynamiques", voir : J.M. Conia ; Rec. Chem. Progr. 24, 43 (1963).
- 2,2 éq tAmONa et 2,2 éq MeI (0°C, THF, 2 h, 80 %).

8. 2,5 éq. de MeI et 2,5 éq. de NaOH (20°C, EtOH - H₂O, 90 %) puis 10 éq. de HClO₄ 20 % (100°C, 2 h, 80 %).
6 : IR (film) : 1700 cm⁻¹; RMN¹H (60 MHz, CCl₄) δ : 3,0 - 2,2 (m 6 H) 1,1 (d J = 6 Hz 6 H).
9. 1 éq. de tAmONa (-20°C → 0°C, THF) puis 2 éq. de Ac₂O (-20°C, 30mn, 90 %).
8 : IR (film) : 1755 - 1715 - 1675 cm⁻¹; RMN¹H (60 MHz CCl₄) δ : 5,1 (s 1 H) 2,45 (s 2 H) 2,15 (s 3 H) 1,2 (s 6 H) 1,1 (s 6 H).
10. 1,2 éq. NaBH₄ (MeOH 0°C 90 %).
9 : RMN¹H (60 MHz CCl₄) : δ 4,8 (s 1 H) 3,55 (dd J = 10 6 Hz 1 H) 2,2 (m 1 H) 2,0 (s 3 H) 1,8-1,6 (m 2 H) 1,1 (s 6 H) 1,0 (s 6 H).
11. 1,2 éq. MsCl et 1,5 éq. Et₃N (CH₂Cl₂, 0°C, 30 mn, 90 %).
10 : RMN¹H (60 MHz, CDCl₃) δ : 5,0 (s 1 H) 4,75 (dd J = 7 10 Hz 1 H) 3,0 (s 3 H) 2,15 (s 3 H) 2,2-1,8 (m 2 H) 1,1 (s 6 H) 1,0 (s 6 H).
12. 1,2 éq. de tAmONa (THF, 0°C, 80 %).
11 : IR (film) : 1710 cm⁻¹ RMN¹H (60 MHz, CCl₄) δ : 2,2-1,3 (m 4 H) 1,15 (s 3 H) 1,05 (s 3 H) 0,95 (s 3 H) 0,90 (s 3 H). Litt. : S. Julia, M. Julia, G. Linstrumelle; Bull. Soc. Chim. Fr., 2693 (1965).
13. 1 éq. de tAmONa (THF - 20°C → 0°C) puis 2 éq. d'hydrure de diisobutylaluminium (-20°C → 20°C, 90 %).
12 : F (éther) = 84°C; IR (nujol) : 3420 - 1680 cm⁻¹, RMN¹H (60 MHz, CDCl₃) δ : 3,9 (m 1 H) 2,6-1,7 (m 5 H) 1,2 (s 3 H) 1,1 (s 3 H) 1,05 (s 3 H) 0,9 (s 3 H).
14. 1,2 éq. MsCl et 1,5 éq. Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C, 30 mn, 97 %.
13 : F (éther-hexane) = 51°C; IR (nujol) : 1710 cm⁻¹; RMN¹H (60 MHz, CCl₄) δ : 4,8 (dd J = 6 8 Hz 1 H) 3,0 (s 3 H) 2,6-1,9 (m 4 H) 1,2 (s 3 H) 1,15 (s 3 H) 1,10 (s 3 H) 0,95 (s 3 H).
15. 2 éq. d'acide métachloroperbenzoïque, CH₂Cl₂, 20°C, 96 h, 85 %.
14 : F (AcOEt-éther) = 128°C; IR (nujol) : 1700 cm⁻¹, RMN¹H (60 MHz, CDCl₃) δ : 4,8 (dd J = 6 6 Hz 1 H) 3,1 (s 3 H) 2,75 (m 2 H) 2,4 (m 2 H) 1,6 (s 6 H) 1,2 (s 3 H) 1,1 (s 3 H).
16. 1,2 éq. tAmONa, THF, 30 mn, 0°C → 20°C, 95 %.
3 : SM M/e : 168 (M⁺) 153 124 109 95 81 67 55 43; IR (film) : 1720 cm⁻¹; RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 1,92 (dd J = 9,7 15,0 Hz 1 H) 1,65 (dd J = 5,1 15,0 1 H) 1,55 (d J = 7,7 Hz 1 H) 1,44 (s 3 H) 1,41 (ddd J = 5,1 7,7 9,7 Hz 1 H) 1,34 (s 3 H) 1,22 (s 3 H) 1,08 (s 3 H). Litt. : H. Lehmkuhl, K. Mehler; Liebigs Ann. Chem. 11, 1841 (1978).

Cette lactone a été transformée en acide *cis* chrysanthémique 2 (MgBr₂, pyridine, 130°C, 14 h)², identifié par comparaison à un échantillon authentique⁴.