

**SYNTHESE STEREBOSPECIFIQUE DE CIS-PYRETHROIDES PAR VOIE
 CYCLOPROPENIQUE UTILISANT UN SYNTHON CARBANIONIQUE.
 II. ACCES AUX DERIVES CIS-CHRYSANTHEMIQUES ET CIS-PYRETHRIQUES.**

Michel FRANCK-NEUMANN, Michel MIESCH, Hubert KEMPF

Unité de Recherche Associée au CNRS n°466, Institut de Chimie
 U.L.P., 1, rue Blaise Pascal - 67008 Strasbourg (France).

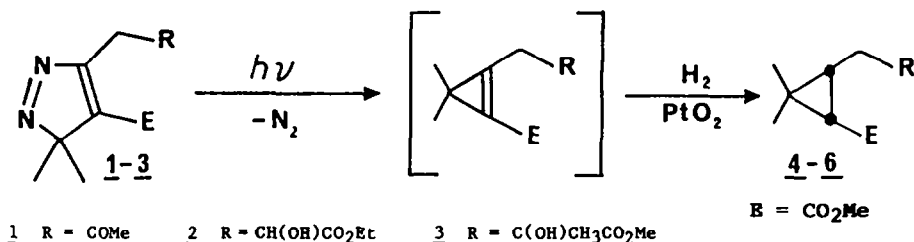
(Received in Belgium 17 July 1986)

Résumé - La photolyse des pyrazolénines obtenues par voie carbanionique (article précédent) suivie de l'hydrogénation catalytique des cyclopropènes formés conduit à des cyclopropanes cis-disubstitués qui sont transformés en dérivés cis-chrysanthémiques et cis-pyréthriques éventuellement halogénés.

Abstract - The photolysis of a series of gem-dimethyl 4-carbomethoxy 3H-pyrazoles, obtained from a common carbanionic precursor (preceding article) leads to cyclopropenic esters. These can be hydrogenated to the corresponding cis-disubstituted cyclopropanes which are direct precursors of chrysanthemates, pyrethric esters and analogous halopyrethroids.

Nous avons précédemment montré que la photolyse de gem-diméthylpyrazolénines substituées par un ou deux groupements esters en position 4 et 5 conduit avec de bons rendements aux esters cyclopropéniques correspondants (1).

Les pyrazolénines 1, 2 et 3 dont la préparation est décrite dans la publication précédente, devraient donc conduire sans problème à des esters cyclopropéniques. Irradiées dans l'acétate d'éthyle, elles perdent quantitativement une mole d'azote et conduisent effectivement à des cyclopropènes qui sont immédiatement hydrogénés en présence d'oxyde de platine. Les esters cyclopropaniques cis-subsitués 4-6 sont ainsi obtenus avec un rendement global de plus de 60 % par rapport aux pyrazolénines 1-3 utilisées.

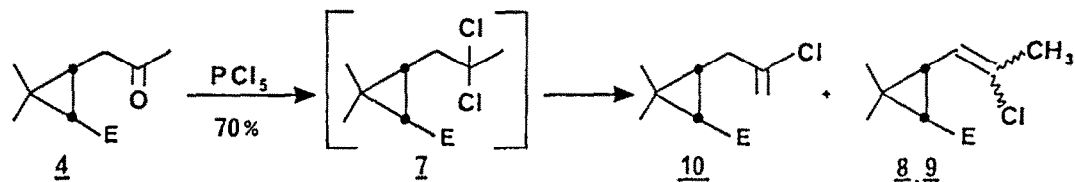


La photolyse des pyrazolénines 2 et 3 passe vraisemblablement par l'intermédiaire de vinylcarbènes (2), ici des β-hydroxyalkylvinylcarbènes. Nous n'avons cependant pas isolé de produits résultant d'une insertion carbénique dans la liaison O-H du type de celle observée par Day et ses collaborateurs à partir d'un α-hydroxyalkylvinylcarbène (3). Signalons que l'acide correspondant au céto-ester cyclopropanique 4 a déjà été utilisé pour la synthèse de pyréthroides (4a) et que les cis-cyclopropanes 5 et 6 sont obtenus comme mélanges de diastéréoisomères comme l'indiquent leurs spectres de RMN.

TRANSFORMATION EN CIS-PYRETHROIDES :

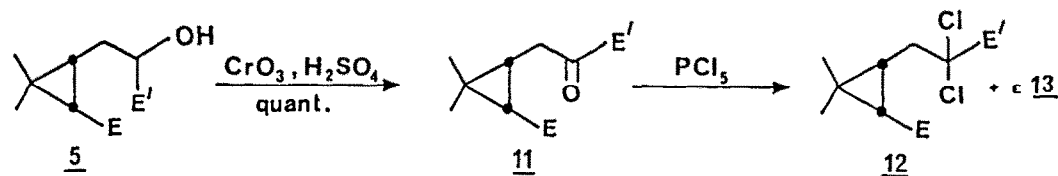
Au départ des cyclopropanes 4, 5 et 6 plusieurs dérivés cis-pyréthriques ont été synthétisés, soit par formation d'halogénures vinyliques, soit par déshydratation.

Ainsi le cyclopropane 4, traité par le pentachlorure de phosphore, conduit-il aux analogues monohalogénés des esters cis-chrysanthémiques 8 et 9 et cis-isochrysanthémique 10, obtenus avec 70 % de rendement global (4b).

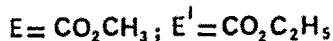
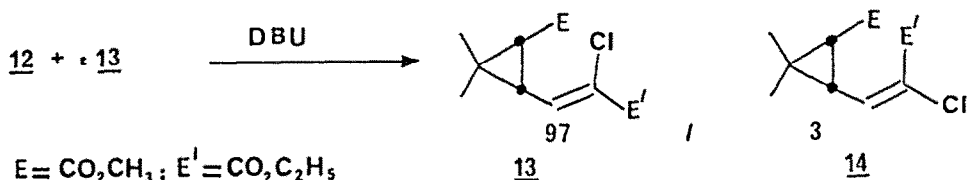


L'intermédiaire 7 n'est pas isolé ni mis en évidence spectroscopiquement dans nos conditions de travail.

Les analogues halogénés cis-pyréthriques 13 et 14 ont été obtenus à partir de l'alcool 5 par oxydation à l'aide du réactif de Jones (5), suivi de traitement de la cétone 11 par le pentachlorure de phosphore. Cette réaction conduit ici essentiellement au produit dichloré 12, à côté de traces du chlorure vinylique 13 résultant de l'élimination spontanée d'acide chlorhydrique (90 % global).



Le brut de réaction, traité par le DBU (1,8-diaza bicyclo (5.4.0) undécène) est entièrement transformé en mélange d'halogénures vinyliques 13 et 14 formés dans le rapport 97/3. Le rendement global en produits isolés par rapport à l'alcool 5 n'est cependant plus que de 30 %. Ce résultat semble en grande partie dû à la formation de produits secondaires de nature polymérique lors de l'étape d'élimination d'HCl en milieu basique. L'élimination est cependant presque stéréospécifique, du moins si on en juge sur la fraction monomérique isolée.

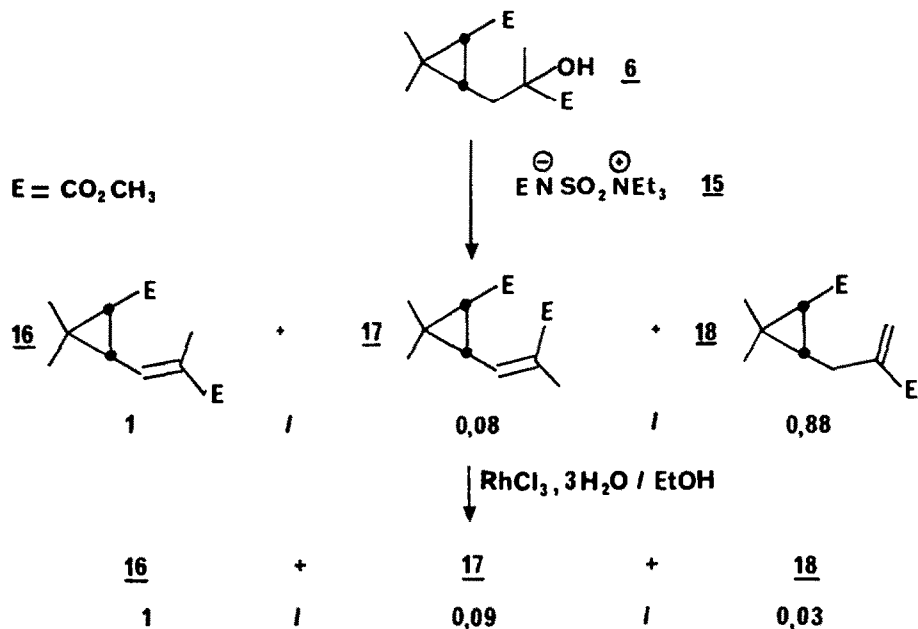


La configuration Z ou E de la double liaison des produits 13 et 14 a été déterminée par RMN grâce au déplacement chimique du proton vinylique. Les règles de Clerc et Simon (6) permettent en effet de prévoir un déplacement chimique de 7,25 ppm pour la configuration Z et de 6,67 ppm pour la configu-

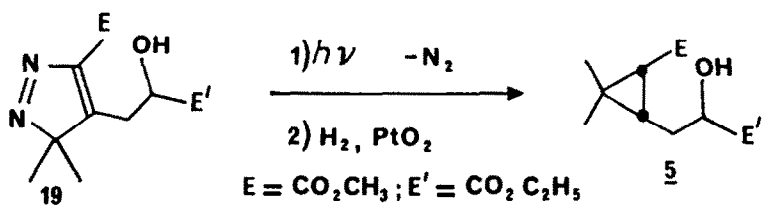
ration E, valeurs en assez bon accord avec les déplacements chimiques observés qui sont respectivement de 7,45 ppm pour l'isomère 13 (Z) et 6,67 ppm pour l'isomère 14 (E).

L'ester *cis*-pyréthrique 16, a été, quant à lui, obtenu en éliminant une molécule d'eau à partir de l'alcool tertiaire 6. Cette élimination, assez difficile, car il s'agit d'un α -hydroxy-ester, a pu être réalisée en utilisant le réactif 15 de Burgess et Coll. (7). L'alcool 6, traité par le sel 15 à température ambiante puis à reflux de toluène conduit au mélange des esters *cis*-pyréthriques E 16 et Z 17 et de l'ester *cis*-isopyréthrique 18 (rapport 1/0.08/0.88). Le mélange est isomérisé à l'aide du trichlorure de rhodium (8) pour donner très majoritairement l'ester *cis*-pyréthrique E 16, le rendement global étant de 50 % par rapport à l'alcool 6 mis en jeu.

Comme précédemment la configuration Z ou E de la double liaison a pu être établie grâce aux règles de Clerc et Simon (configuration Z : δ H vinylique calculé : 6,27 ppm ; trouvé : 6,35 ppm ; configuration E δ calculé : 6,84 ppm ; trouvé : 7,08 ppm).



Nous avons également photolysé la pyrazolénine 19 (1) régioisomère de la pyrazolénine 2. Le dégagement d'azote observé n'est dans ce cas que de 60 % de la quantité stoechiométrique d'azote au maximum, ce qui est probablement lié à l'instabilité de cette pyrazolénine. Le dérivé *cis*-cyclopropanique 5 n'est isolé en conséquence qu'avec un rendement global de 35 %, après hydrogénation catalytique du cyclopropène.



CONCLUSION :

Nous avons réussi à synthétiser stéréospécifiquement divers *cis*-pyréthroides grâce à la méthode développée. Le carbanion obtenu par déprotonation de la triméthyl-3,3,5 carbométhoxy-4 pyrazolénine joue donc effectivement le rôle d'un équivalent synthétique de l' α -cyclopropylcarbanion hypothétique dérivant du *cis*-triméthyl-1,1,2 carbométhoxy-3 cyclopropane. Cette étude qui ne vise qu'à illustrer une nouvelle possibilité de synthèse, n'a pas comporté de phase d'optimisation de rendements. Ces derniers sont donc susceptibles d'être nettement améliorés. La méthodologie elle-même représente en tous cas une alternative réelle à la classique méthode de synthèse pyrétrique au départ des aldéhydes hémicarbonylés (9) Elle illustre par ailleurs le fait que les cyclopropènes, loin d'être d'intérêt surtout fondamental, peuvent être des intermédiaires réellement utiles en synthèse organique.

Nous remercions la Société Roussel-Uclaf pour l'intérêt qu'elle a témoigné pour ce travail.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les indications générales concernant cette partie ont déjà été données dans l'article précédent (1).

PHOTOLYSE DES PYRAZOLENINES 1, 2, 3, 19 et HYDROGENATION
CATALYTIQUE DES BRUTS DE PHOTOLYSE.

Pyrazolénine	Durée hv	ml N ₂ ou H ₂ / Cat.	Brut	Conditions de chromatographie	Cis-cyclopropane isolé
<u>1</u> : 700 mg 3,30 mmoles	40 mn	75 ml	750 mg	35 g SiO ₂ 2 % Et ₂ O 98 % Hexane	<u>4</u> : 380 mg Rdt : 61 %
<u>2</u> : 387 mg 1,43 mmoles	20 mn	32 ml	324 mg	10 g SiO ₂ 20 % Et ₂ O 80 % Hexane	<u>5</u> : 222 mg Rdt : 63 %
<u>3</u> : 481 mg 1,78 mmoles	20 mn	40 ml	363 mg	10 g SiO ₂ 10 % Et ₂ O 90 % Hexane	<u>6</u> : 240 mg Rdt : 60 %
<u>19</u> : 128 mg 0,47 mmoles	20 mn	10 ml	137 mg	5 g SiO ₂ 20 % Et ₂ O 80 % Hexane	<u>5</u> : 40 mg Rdt : 35 %

CYCLOPROPANE 4 :

C₁₀H₁₆O₃, liq. incolore, Anal. : Calc. % C 65,19 H 8,75 Tr. % C 65,3 H 8,9 ; ν (C=O) : 1704 cm⁻¹ ; δ = 1.15 (3H, s) ; 1.21 (3H, s) ; 1.58 (1H, d, J = 8.5 Hz) ; 2.15 (3H, s) ; 2.82 (1H, dd, J = 6.5 Hz et J = 18.5 Hz) ; 2.95 (1H, dd, J = 7 Hz et J = 18.5 Hz) ; 3.62 (3H, s).

CYCLOPROPANE 5 : (Mélange de 2 diastéréoisomères)

C₁₂H₂₀O₅, liq. incolore, Anal. : Calc. % C 59,00 H 8,25 Tr. % C 59,1 H 8,1 ; ν (OH) : 3535 cm⁻¹, ν (C=O) : 1724 cm⁻¹ ; δ = 1.15-1.40 (1H, m) ; 1.17 (3H, δ) ; 1.19 (6H, δ) ; 1.22 (3H, δ) [2 dia.] ; 1.31 (3H, t, J = 7 Hz ; dia.1) ; 1.32 (3H, t, J = 7 Hz ; Dia.2) ; 1.52 (1H, d, J = 8.5 Hz) ; 2.00 (2H, m ; dia.1) ; 2.23 (2H, m ; dia.2) ; 2.81 (1H, m) ; 3.65 (3H, s) ; 4.10-4.40 (3H, m).

CYCLOPROPANE 6 : (Mélange de 2 diastéréoisomères)

$C_{12}H_{20}O_5$, liq. incolore, Anal. : Calc. % C 59,00 H 8,25 Tr. % C 59,0 H 8,3 ; $\nu(OH)$: 3540 cm^{-1} , $\nu(C=O)$: 1730 cm^{-1} ; $\delta = 0.90-1.70$ (2H, m) ; 1.13 (6H, s) ; 1.33 (3H, s) ; 2.00 (2H, d, J = 6 Hz) ; 3.20 (1H, s) ; 3.73 (3H, s ; dia.1) ; 3.76 (3H, s ; dia.2).

ANALOGUES CHRYSANTHEMIQUES CHLORES 8, 9 ET 10 :

A -20°C , PCl_5 (310 mg, 1,49 mmoles) est ajouté au cyclopropane 4 (131 mg ; 0,71 mmole). On laisse revenir à température ambiante et on agite 12 h. à cette température. Après hydrolyse à -20°C , lavage avec les solutions saturées de $NaHCO_3$ et $NaCl$ et extraction à l'éther, on sèche sur $MgSO_4$ et élimine les solvants. Par chromatographie sur colonne de silice (5 g SiO_2 , 2 % Et_2O /hexane) on obtient le mélange des 3 isomères 8, 9 et 10 (100 mg ; $C_{10}H_{15}O_2Cl$; rdt : 60 % ; rapport 1/1,15/1,6). Le rapport des isomères 8, 9 et 10 a été déterminé en se basant sur le rapport d'intégration des protons vinyliques.
IR (8, 9, 10) : 1730 cm^{-1} ($\nu\ C=O$) ; 1633 cm^{-1} ($\nu\ C=C$).

CYCLOPROPANE 8, 9 ET 10 :

8 et 9 : $\delta = 1.19-1.90$ (8H, m) ; 2.12 (3H, d, J = 1 Hz ; isomère 8) ; 2.15 (3H, d, J = 1 Hz) ; isomère 9) ; 3.65 (3H, s ; isomère 9) ; 3.66 (3H, s ; isomère 8) ; 5.83 (1H, dd, J = 8.5 Hz et J = 1 Hz) ; isomère 9) ; 5.91 (1H, dd, J = 8.5 Hz et J = 1 Hz ; isomère 8).

10 : $\delta = 1.15-1.90$ (8H, m) ; 2.74 (2H, d, J = 7 Hz) ; 3.64 (3H, s) ; 5.16 (2H, s).

Anal. $C_{10}H_{15}O_2Cl$: Calc. % C 59,26 H 7,46 Tr. % C 59,4 H 7,6 (concerne le mélange des cyclopropanes 8, 9 et 10).

CETONE 11 :**Oxydation de l'alcool cyclopropanique 5 par le réactif de Jones :**

Le réactif de Jones est préparé en ajoutant l'eau (3 ml) et l'acide sulfurique concentré (0,9 ml) à l'oxyde de chrome (CrO_3) (1 g). A 0°C , en une minute, le réactif de Jones (1 ml ; 2,5 mmoles d'oxyde chrome) est ajouté à l'alcool 5 (419 mg ; 1,71 mmoles) en solution dans l'acétone (16 ml). On laisse revenir à température ambiante en contrôlant l'évolution de l'oxydation par chromatoplaques analytiques. Après une heure et demie la réaction est terminée, on hydrolyse à l'eau, extrait à l'éther, lave successivement avec les solutions saturées de $NaHCO_3$ et de $NaCl$, sèche sur $MgSO_4$ et élimine le solvant (25°C / 15 mmHg). On obtient un brut réactionnel de 385 mg, utilisé tel quel par la suite, étant donné qu'une chromatographie sur colonne de silice semble dégrader le céto-ester 11.

CYCLOPROPANE 11 :

$C_{12}H_{18}O_5$, liq. incolore ; $\nu(C=O)$: 1726 cm^{-1} ; $\delta = 0.95-2.30$ (5H, m) ; 1.13 (3H, s) ; 1.21 (3H, s) ; 3.25 (2H, d, J = 6 Hz) ; 3.57 (3H, s) ; 4.27 (2H, q, J = 7 Hz).

REACTION DU PENTACHLORURE DE PHOSPHORE AVEC LE CETO-ESTER 11 :

Le pentachlorure de phosphore (1 g, 4,80 mmoles) est ajouté au brut réactionnel précédent (385 mg, 1,6 mmoles) en solution dans le tétrachlorure de carbone (0,4 ml). On chauffe à 90°C pendant 80 mn puis, après le retour à température ambiante, on hydrolyse avec de l'eau glacée. On extrait au chlorure de méthylène, lave successivement avec les solutions saturées de $NaHCO_3$ et de $NaCl$, sèche sur $MgSO_4$ et élimine le solvant (25°C / 15 mmHg). On obtient un brut réactionnel de 426 mg. (Produit 12 majeur).

OBTENTION DES CIS-PYRETHROIDES CHLORES 13 ET 14 :

A température ambiante le diaza-1,8 bicyclo(5.4.0) undécène-7 (DBU) (0,05 ml ; 0,33 mmole) est ajouté sur le brut réactionnel précédent. Un échauffement se produit, on ajoute du DMSO (2 ml) puis du diaza-1,8 bicyclo(5.4.0) undécène-7 (0,28 ml ; 1,88 mmoles). Après une demi-heure d'agitation à température ambiante, on ajoute de l'eau, extrait à l'éther, lave successivement avec des solutions saturées de $NaHCO_3$ et de $NaCl$. Après séchage sur $MgSO_4$ et élimination du solvant (25°C / 15 mmHg), on obtient un brut réactionnel de 189 mg. Une chromatographie sur colonne de silice (5 g de silice, 2 % éther, 98 % hexane) permet d'isoler la fraction contenant les cis-pyréthroides chlorés 13 et 14 (135 mg ; $C_{12}H_{17}O_4Cl$; rdt 30 % ; rapport 97/3). Le rapport des isomères 13 et 14 a été déterminé en se basant sur le rapport d'intégration des protons vinyliques.
IR (23, 24) : 1721 cm^{-1} ($\nu\ C=O$) ; 1614 cm^{-1} ($\nu\ C=C$).

CYCLOPROPANE MAJEUR 13 : (configuration Z)

$\delta = 1.30$ (3H, s) ; 1.33 (3H, s) ; 1.25-1.45 (3H, m) ; 2.03 (1H, d, J = 8.5 Hz) ; 2.29 (1H, dd, J = 8.5 Hz et J = 9.5 Hz) ; 3.68 (3H, s) ; 4.28 (2H, q, J = 7 Hz) ; 7.48 (1H, d, J = 9.5 Hz).

Le seul proton qui a pu être assigné pour le **CYCLOPROPANE 14** (configuration E) est le proton vinylique : $\delta = 6.77$ (1H, d, $J = 9.5$ Hz).

Anal. $C_{12}H_{17}O_4Cl$: Calc. % C 55,28 H 6,57 Tr. % C 55,3 H 6,7 (concerne le mélange des cyclopropanes **13** et **14**).

OBTENTIONS DES CIS-PYRETHROIDES **16**, **17** ET **18** :

Le sel **15** (490 mg ; 2,06 mmoles) est ajouté à l'alcool **6** (200 mg ; 0,82 mmole) en solution dans le toluène (4 ml). Le ballon contenant le mélange réactionnel est plongé dans un bain d'huile à 80° C. On porte à reflux pendant 40 mn., laisse revenir à température ambiante, hydrolyse avec de l'eau et extrait à l'éther. Après un lavage avec une solution saturée de NaCl, séchage sur $MgSO_4$ et élimination du solvant (25° C/15 mmHg), on obtient un brut réactionnel de 177 mg qu'on chromatographie sur colonne de silice (5 g silice, 2 % d'éther, 98 % hexane). On isole le mélange des isomères **16**, **17** et **18** (97 mg, rendement : 50 % : rapport 1/0,08/0,88).

ISOMERISATION DE L'ESTER CIS-ISOPYRETHRIQUE **18** :

Le trichlorure de rhodium trihydraté (≈ 5 mg) est ajouté au mélange des trois isomères **16**, **17** et **18** (90 mg ; 0,40 mmole ; rapport 1/0,08/0,88) en solution dans l'éthanol (5 ml). Après une agitation à température ambiante d'une heure, on porte à reflux d'éthanol pendant 35 mn. On laisse revenir à température ambiante, ajoute de l'eau et extrait au chlorure de méthylène. Après un lavage avec une solution saturée de NaCl, séchage sur $MgSO_4$ et élimination du solvant (25° C/15 mmHg) on obtient un brut réactionnel de 97 mg, qu'on chromatographie sur colonne de silice (5 g silice, 2 % éther, 98 % hexane). On isole le mélange des isomères **16**, **17** et **18** (80 mg ; rendement : 90 % ; rapport 1/0,09/0,03). Le rapport des isomères **16**, **17** et **18** a été déterminé par RMN en se basant sur le rapport d'intégration des protons vinyliques.
IR (**26**, **27**) : 1730 cm^{-1} , 1712 cm^{-1} ($\nu C=O$) ; 1640 cm^{-1} ($\nu C=C$).

CYCLOPROPANE **16** : (configuration E)

$\delta = 1.25-2.40$ (2H, m) ; 1.27 (3H, s) ; 1.32 (3H, s) ; 1.92 (3H, d, $J = 1$ Hz) ; 3.67 (3H, s) ; 3.74 (3H, s) ; 7.08 (1H, dt, $J = 8.5$ Hz et $J = 1$ Hz).

CYCLOPROPANE **17** : (configuration Z)

Seuls les protons correspondants aux groupements esters et le proton correspondant au groupement vinylique ont pu être assignés : $\delta = 3.65$ (3H, s) ; 3.75 (3H, s) ; 6.36 (1H, d large, $J = 9.5$ Hz).

CYCLOPROPANE **18** : (isolé pur)

$\nu(C=O)$: 1728 cm^{-1} ; $\nu(C=C)$: 1631 cm^{-1} ; $\delta = 1.20-2.00$ (2H, m) ; 1.20 (3H, s) ; 1.24 (3H, s) ; 2.70 (2H, d, large, $J = 7$ Hz) ; 3.63 (3H, s) ; 3.76 (3H, s) ; 5.57 (1H, m) ; 6.28 (1H, m)

Anal. $C_{12}H_{18}O_4$: Calc. % C 63,70 H 8,02 Tr % C 63,5 H 8,0 (concerne le mélange des cyclopropanes **16**, **17** et **18**).

REFERENCES

=====

- 1) M. FRANCK-NEUMANN, M. MIESCH, H. KEMPF, *Tetrahedron...*, article précédent.
- 2) M. FRANCK-NEUMANN, C. DIETRICH-BUCHECKER, *Tetrahedron*, **33**, 751 (1977).
- 3) A.C. DAY, M.C. WHITING, *J. Chem. Soc. (C)*, 1719 (1966).
- 4) a) D. ARLT, M. JAUTELAT, R. LANTZSCH, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **20**, 703 (1981) : cf. références 176 et 177 citées.
b) Selon une procédure déjà utilisée en série trans-chrysanthémique : Z. MULJANI, A.R.A.S. DESHMUKH, V.S. JOSHI, *Synth. Comm.*, **14**, 1239 (1984).
- 5) K. BOWDEN, K.M. HEILBRON, E.R.H. JONES, B.C.L. WEEDON, *J. Chem. Soc.*, 39 (1946).
- 6) E. PRETSCH, T. CLERC, J. SEIBL, W. SIMON
"Tabellen zur Strukturklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden"
Springer Verlag, Berlin Heidelberg New-York (1976).
- 7) E.M. BURGESS, H.R. PENTON, J.R. TAYLOR, E.A. TAYLOR, *J. Org. Chem.*, **38**, 26 (1973).
- 8) D.F. TABER, C.P. GUNN, *J. Org. Chem.*, **44**, 450 (1979).
- 9) D. ARLT, M. JAUTELAT, R. LANTZSCH, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **20**, 703 (1981) : voir p. 713.