

Préparation des organozinciques dérivés de l' α -bromométhyl acrylate d'éthyle et de ses homologues

Najat El Alami, Chantal Belaud, Jean Villieras

Laboratoire de Synthèse Organique Sélective et Matériaux, Unité Associée au C.N.R.S. No. 475, Faculté des Sciences et Techniques, 2, rue de la Houssinière, F-44072 Nantes Cedex 03 (France)

(Reçu le 30 décembre 1987)

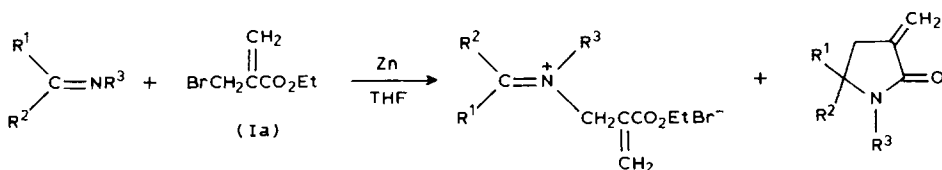
Abstract

The preparation of the bromozinc derivatives of various α -bromoalkyl acrylates (aliphatic and alicyclic) results in high yields when carried out on 30 mesh activated granular zinc, between 14 and 20 °C in ethereal solvents (THF, DME, ether). Under these conditions duplication can be minimized (5-15%) especially with *t*-butyl acrylates. These α -functional allylic organozinc derivatives have been characterized by hydrolysis and coupling with benzaldehyde.

Résumé

Les organozinciques dérivés des α -(bromoalkyl) acrylates aliphatiques et alicycliques sont préparés avec de forts rendements dans des solvants éthers (THF, DME, ether) à température contrôlée (entre 14 et 20 °C) à partir des bromures allyliques correspondants et du zinc granulé (30 mesh) activé. Dans ces conditions, la réaction de duplication du motif allylique est très réduite (5-15%) en particulier avec les esters de *t*-butyle. Ces organométalliques allyliques α -fonctionnels ont été caractérisés par hydrolyse et condensation avec le benzaldéhyde.

Nous avons montré précédemment que la réaction de type Barbier de l' α -bromométhyl acrylate d'éthyle Ia avec les cétones, imines, nitriles et chlorures d'acide [1,2] présentait quelques imperfections dues à la difficulté de contrôler ces réactions. En particulier en présence d'imines trop nucléophiles la formation de sel d'iminium diminue sensiblement le rendement en α -méthylène γ -butyrolactames [1].



Un meilleur contrôle de la réaction peut être envisagé si le réactif organométallique intermédiaire est isolé.

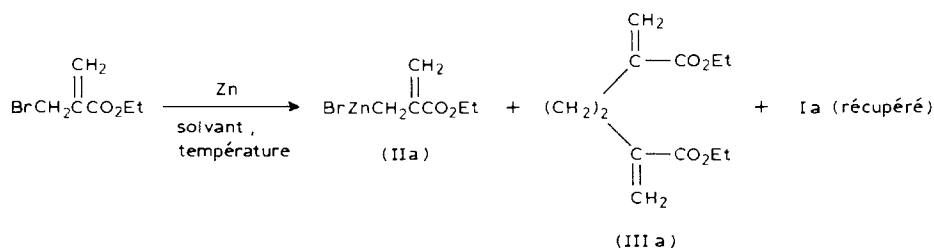
Dans le cas de l'organozincique dérivé de l' α -bromométhyl acrylate d'éthyle (Ia) diverses voies d'utilisation in situ ont été reportées: soit à une température comprise entre 40 et 50 °C dans le THF [3], sonication à 50 °C [4], soit même dans un mélange THF/solution saturée de NH_4Cl à 60 °C [5], mais jamais dans ces conditions le réactif intermédiaire IIa n'a pu être isolé.

Nous avons donc entrepris une étude de la préparation de l'organozincique dérivé de l' α -bromométhyl acrylate d'éthyle en faisant varier les divers paramètres réactionnels: type de métal employé, solvant, température de la réaction, concentration et halogénure de départ.

L'organozincique que nous désirons préparer possède la particularité d'être allylique. La préparation de ces derniers a été largement décrite par action du zinc sur un bromure allylique et ne pose plus à l'heure actuelle de problème particulier; néanmoins la température de réaction doit être contrôlée.

Le réactif désiré possède en outre une fonction ester qui ne semble pas réactive vis à vis des organozinciques allyliques mis à part l'addition conjuguée sur les orthoesters allyliques [6].

Nous avons réalisé plusieurs essais avec l' α -bromométhyl acrylate d'éthyle en agissant surtout sur les facteurs température, solvant et qualité du zinc.



Conditions de formation de IIa

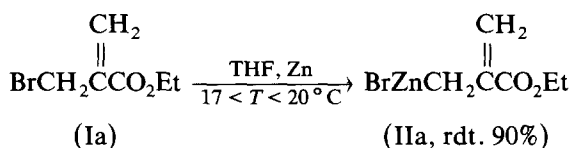
Il est bien connu que la préparation d'un organozincique qu'il soit allylique ou intermédiaire de Reformatsky est très sensible à la nature du zinc utilisé (qualité, état de division). Les essais que nous avons effectués montrent en particulier que l'emploi du zinc sous forme micropulvérisée [7] (technique de Riecké) ou couple zinc-cuivre [8] ne conduit qu'à la formation du produit de duplication de l' α -bromométhyl acrylate Ia en diester IIIa quelle que soit la nature du solvant utilisé et la température de réaction. Par contre l'emploi de zinc de granulométric 30 mesh (Janssen Chimica) laisse entrevoir une possibilité de préparation de l'organozincique en fonction des autres conditions réactionnelles.

Divers essais ont été effectués dans des solvants tels que le benzène, benzène/DMA, les éthers (THF, Et_2O , DME). Les réactions effectuées dans l'eau (solution saturée de NH_4Cl /THF) avec ou sans sonication conduisent aux produits de duplication, alors qu'à température ambiante ou voisine de 0 °C la réaction est incomplète et fournit outre la duplication, le produit d'hydrolyse de l'intermédiaire organométallique.

Par contre dans les solvants éthers (THF, DME) la réaction peut être contrôlée efficacement si elle est effectuée à une température comprise entre 17 et 20 °C. En

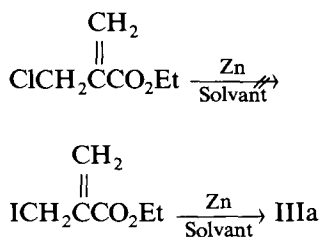
effet, dans cet intervalle de température l'attaque du métal s'effectue régulièrement sans entraîner d'augmentation brutale de la température qui conduit habituellement à la formation prédominante de produit de duplication. Dans ces conditions seulement, l'organozincique dérivé de l' α -bromométhyl acrylate d'éthyle est alors obtenu avec un rendement de 90% accompagné de traces de duplication.

Le facteur concentration joue aussi sur le taux de duplication lors de la formation du réactif organozincique IIa, le meilleur rendement a été obtenu dans une solution 3.5 N [9].

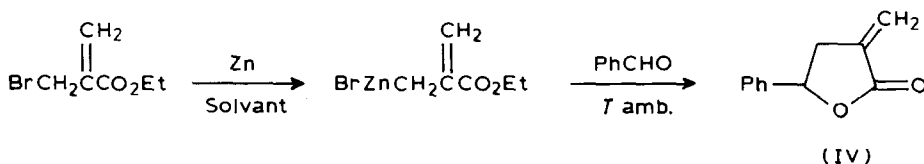


La formation de l'organométallique intermédiaire a été mise en évidence par hydrolyse et analyse chromatographique en phase gazeuse sur colonne capillaire (colonne SE30 de 25 m, diamètre 0.25 mm).

Cette préparation n'est pas aisée à partir des analogues chloré et iodé. En effet avec l'analogue chloré aucune attaque du zinc n'a été décelée quels que soient le solvant, le métal ou la température. Par contre avec l'analogue iodé l'attaque du zinc est vigoureuse mais nous n'isolons que le produit de duplication IIIa même à une température inférieure à 0 °C.



La condensation directe du réactif IIa avec le benzaldéhyde conduisant à l' α -méthylène γ -butyrolactone (IV) permet d'évaluer à la fois les rendements en organozincique et sa réactivité dans les solvants éthers (THF, Et₂O, DME).



Solvant	Rdt en IV (%)	Taux de duplication IIIa (%)
THF	88	10
Et ₂ O	33	5
DME	62	15

Cette méthode en deux étapes fournit donc les meilleurs rendements dans le THF. On remarque toutefois que cette réaction pourrait être envisagée dans l'éther, solvant moins basique, qui pourrait permettre une extension de la réaction (réactivité vis à vis de divers électrophiles). Néanmoins, dans l'état actuel de notre étude, le rendement dans ce solvant reste assez médiocre.

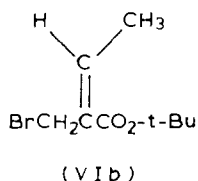
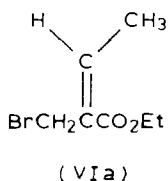
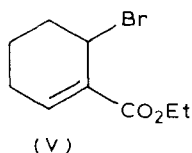
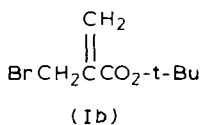
Le réactif organozincique IIa est stable dans le THF, solvant dans lequel il se décompose lentement à reflux. Il faut signaler par ailleurs, l'influence de divers solvants sur la stabilité de ce réactif: en particulier l'addition d'HMPT sur l'organozincique IIa solvaté dans le THF entraîne la duplication du motif méthacryle vraisemblablement suivant un processus monoélectronique.

Dans le THF, le réactif organozincique IIa réagit avec le benzaldéhyde à une température comprise entre 66 et -30°C .

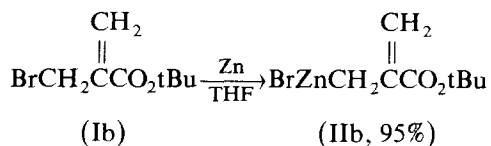
Préparation d'homologues

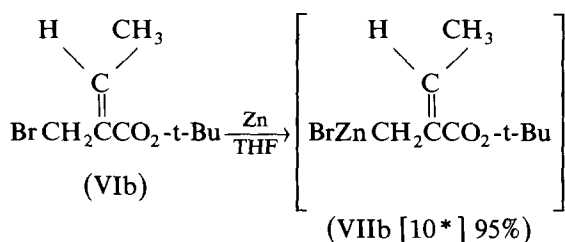
La préparation de certains homologues du réactif IIa a été entreprise en appliquant rigoureusement les conditions qui paraissent les plus efficaces (qui évitent en particulier la duplication du motif organique).

Cette réaction a été appliquée aux esters bromés allyliques tels que l' α -bromométhyl acrylate de t-butyle (Ib), le bromo-6 carbéthoxy-1 cyclohexène (V), le bromométhyl-2 butène-2 oate d'éthyle (Z) (VIa) et de t-butyle (VIb).

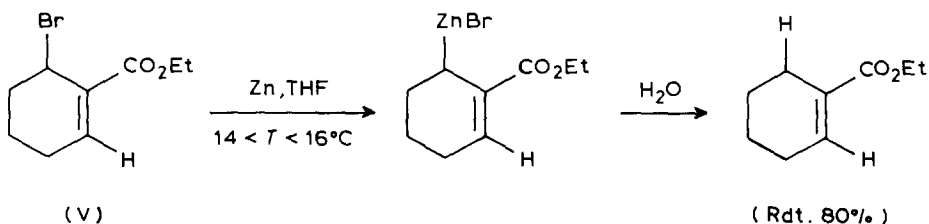


L'ester éthylique bromé VIa se comporte comme l' α -bromométhyl acrylate Ia et forme l'organozincique correspondant VIIa avec pratiquement le même pourcentage de duplication. Par contre les esters t-butyliques Ib et VIb permettent d'accéder aux organozinciques correspondants IIb et VIIb avec un très faible taux de duplication ($< 5\%$).

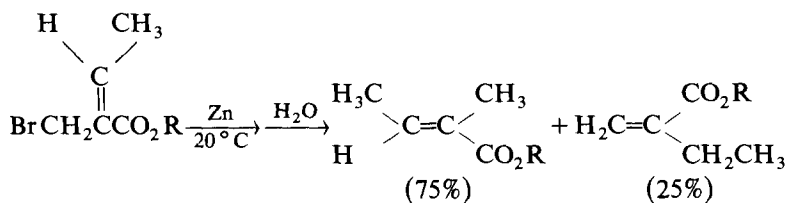




Avec le bromo-6 carbéthoxy-1 cyclohexène (V), la réaction doit être effectuée à une température comprise entre 14 et 16 °C. Dans ces conditions on obtient après hydrolyse 80% de carbéthoxy-1 cyclohexène et des traces de duplication.



L'hydrolyse des organozinciques VIIa et VIIb issus des esters bromés VIa et VIb fournit le mélange d'isomères: méthyl-2 butène-2 oate d'éthyle *E* (ou de t-butyle) et d'éthyl-2 acrylate d'éthyle (ou de t-butyle) respectivement dans les proportions 3/1. Le pourcentage de chaque isomère dans le mélange a été déterminé par ¹H RMN. En effet, les protons en α de la double liaison présentent des déplacements chimiques suffisamment différents dans chaque isomère pour que l'on puisse connaître, par simple intégration, la composition du mélange. La géométrie *E* du méthyl-2 butène-2 oate d'éthyle a été attribuée par la méthode des incréments [11] par RMN du proton.



(R = Et; rdt.global 90%; R = t-Bu; rdt.global 95%)

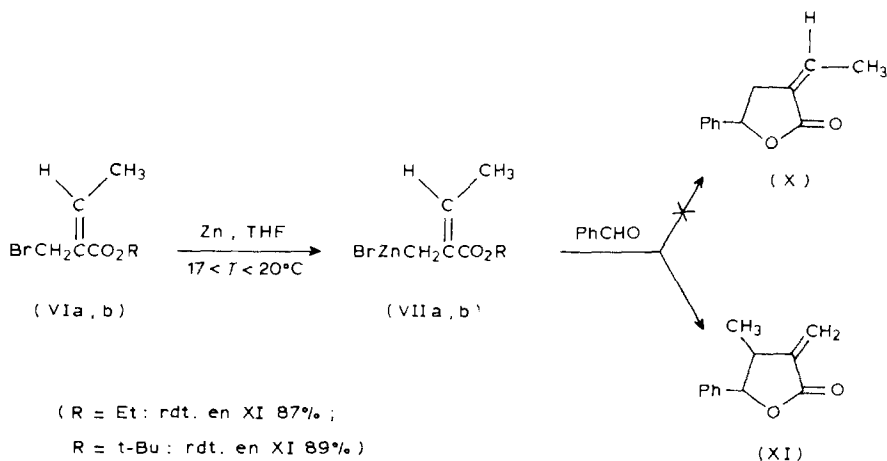
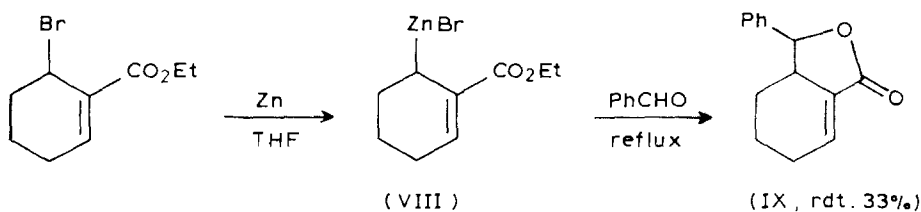
Réactivité des organozinciques IIb, VIIa, VIIb et VIII avec le benzaldéhyde

Si les trois organozinciques IIb, VIIa et VIIb alicycliques se condensent presque quantitativement avec le benzaldéhyde pour former les alkylidène-lactones, il en est tout autrement pour l'organozincique VIII cyclique.

Dans ce cas, la condensation avec le benzaldéhyde se réalise avec un rendement faible (rdt. 33%). Le chauffage du milieu réactionnel pendant plusieurs heures n'améliore pas le rendement. Après divers essais, nous n'avons isolé qu'une faible

* Un numéro de référence pourvu d'un astérisque réfère à une note explicative dans la liste bibliographique.

quantité d'alkylidène lactone IX accompagnée d'une forte proportion de produit d'hydrolyse de l'organozincique.



Par ailleurs, la condensation des organozinciques VIIa et VIIb avec le benzaldéhyde n'aboutit pas à la formation d'alkylidène lactone X mais forme l' α -méthylène γ -butyrolactone (XI).

Rappelons que la formation d' α -méthylène γ -butyrolactone analogue à XI a déjà été signalée en 1969 par Dreiding et coll. [12] lors des réactions de type Barbier entre l'ester méthylique (R = Me) et des dérivés carbonyles en présence de zinc.

En conclusion, la préparation et l'isolement des organozinciques allyliques dérivés de l' α -bromométhyl acrylate d'éthyle (ou de t-butyle) et de ses homologues est réalisable dans des conditions expérimentales extrêmement précises de température (entre 17 et 20°C), de solvant (éthéré, de préférence le THF). La qualité du zinc (granulé de 30 mesh) est primordiale. On isole ainsi des organozinciques allyliques fonctionnels avec d'excellents rendements et on réduit au maximum la réaction parasite de duplication du motif allylique (5% avec un ester de t-butyle). Ces réactifs ont été caractérisés par hydrolyse et par condensation avec le benzaldéhyde lequel conduit à des α -méthylènes γ -butyrolactones extrêmement pures à l'état brut et avec des rendements élevés (90% ou plus). Cette nouvelle technique va nous permettre de nous affranchir des problèmes rencontrés lors des réactions de type Barbier où des substrats électrophiles porteurs de fonctions nucléophiles, telles les imines, pouvaient interagir avec le composé bromé allylique initial particulièrement électrophile, conduisant ainsi à des sels d'iminium. Cette inversion de polarité du réactif avant condensation doit permettre la réalisation de réactions sélectives [16].

Partie expérimentale

Toutes les réactions sont effectuées sous atmosphère d'azote. Le tétrahydrofuranne (THF) après traitement pendant plusieurs jours sur potasse, est distillé sur naphthalène-sodium et conservé sur tamis moléculaire. Le zinc 30 mesh commercialisé par Janssen est lavé rapidement avec l'acide chlorhydrique 2*N*, puis successivement avec eau, alcool, acétone et éther. Les chromatographies sont effectuées sur gel de silice Merck (Kieselgel 60 70–230 mesh ASTM), les solvants utilisés sont préalablement purifiés.

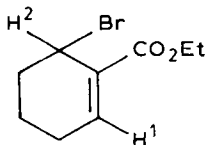
La structure des composés obtenus a été établie par RMN du ^1H et du ^{13}C respectivement sur appareils Hitachi Elmer R24 B (60 MHz) et Jeol FX 90Q (22.5 MHz), par IR sur un spectromètre Unicam SP 1100 et par spectroscopie de masse à l'aide d'un appareil Varian Mat 112 à double focalisation.

Les spectres RMN ^1H ont été réalisés sur des échantillons en solution dans CDCl_3 , le TMS servant de référence interne. Les résultats sont décrits comme suit: déplacement chimique en ppm; multiplicité (s: singulet; d: doublet; d.d: doublet de doublet; t: triplet; q: quadruplet; m: massif); nombre d'hydrogène; constante de couplage en Hz; interprétation.

Préparation des bromoesters allyliques de départ

α -Bromométhyl acrylate de t-butyle (Ib). L' α -bromométhyl acrylate de t-butyle Ib est préparé de manière identique à celle de l'ester bromé Ia [13]. Les trois étapes réactionnelles se réalisent avec un rendement global de 41%. Eb. 60–61°C/1 mmHg. ^1H RMN δ (ppm): (s, 2H, CH_2Br); 6.0 et 6.36 (2s, 2H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$).

Bromo-6 carbéthoxy-1 cyclohexène (V). Ce bromoester est préparé par bromation de l'alcool correspondant avec le tribromure de phosphore en présence de pyridine. La préparation de cet alcool a été mise au point dans notre laboratoire [14].



(V)

A 22.1 g d'hydroxy-6 carbéthoxy-1 cyclohexène (0.13 mole) en solution dans 80 ml de benzène anhydre, sous agitation magnétique, on ajoute goutte à goutte à 0°C 17.28 g de PBr_3 (0.064 mole) en solution dans 14 ml de benzène. Après addition complète, on agite pendant 1 h à 0°C, puis on laisse revenir à température ambiante et on maintient l'agitation pendant 24 h. Le mélange réactionnel est ensuite hydrolysé avec 200 ml de solution saturée de bicarbonate de sodium. La solution benzénique est lavée 2 fois avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. L'huile obtenue est distillée sous vide. Rdt. 80%. Eb. 94°C/0.5 mmHg. ^1H RMN δ (ppm): 5.21 (t, 1H H(2)); 7.06 (t, 1H, H(1)).

Bromométhyl-2 butène-2 oate d'éthyle (VIa). Les bromoesters VIa et VIb ont été synthétisés selon la méthode décrite par Hoffmann [15].

Préparation des organozinciques IIa,b VIIa,b et VIII. Tous les organozinciques sont préparés dans l'intervalle de température $17 < T < 20^\circ\text{C}$ mis à part l'organozincique VIII qui est préparé à une température comprise entre 14 et 16°C. Les

autres conditions expérimentales sont identiques pour tous les organozinciques préparés.

Méthode générale de préparation des organozinciques. A 3 g de zinc 30 mesh activé (46 m.at.g) on ajoute 0.1 ml d'ester bromé. On agite vigoureusement sous atmosphère d'azote, la réaction s'amorce. On ajoute ensuite le reste de l'ester bromé (35 mmol) dilué dans 10 ml de THF goutte à goutte, tout en contrôlant la température (une surveillance permanente du débit d'addition s'impose). Une fois tout l'ester bromé ajouté, on maintient l'agitation à température ambiante pendant 15 min.

Hydrolyse des organozinciques. Les organozinciques ainsi obtenus peuvent être hydrolysés par l'eau acidulée à -10°C . Les produits d'hydrolyse des organozinciques IIa et IIb ont été analysés par chromatographie en phase gazeuse sur colonne capillaire (colonne SE30 de 25 m, diamètre 0.25 mm) en comparant avec les échantillons commerciaux (méthacrylate d'éthyle ou de t-butyle).

N'ayant pas les échantillons correspondants aux produits d'hydrolyse des organozinciques VIIa, VIIb et VIII nous les avons isolés et analysés par ^1H RMN.

Hydrolyse de l'organozincique VIIa. Deux isomères sont isolés. Rdt.global 90%. Eb. $120^{\circ}\text{C}/760$ mmHg.

Méthyl-2 butène-2 oate d'éthyle-E. Proportion dans le mélange 75%. ^1H RMN δ (ppm): 1.9 (2s, 6H, 2CH_3); 7.1 (q, 1H, $\text{C}=\text{CH}$).

Ethyl-2 acrylate d'éthyle. Proportion dans le mélange 25%. ^1H RMN δ (ppm): 1.1 (t, 3H, CH_3); 2.46 (q, 2H, CH_2); 5.75 et 6.33 (2t, 2H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$).

Hydrolyse de l'organozincique (VIIb). Deux isomères sont isolés. Rdt.global 95%. Eb. $170^{\circ}\text{C}/760$ mmHg.

Méthyl-2 butène-2 oate de t-butyle-E. Proportion dans le mélange 75%. ^1H RMN δ (ppm): 1.89 (2s, 6H, 2CH_3); 6.95 (q, 1H, $\text{C}=\text{CH}$).

Ethyl-2 acrylate de t-butyle. Proportion dans le mélange 25%. ^1H RMN δ (ppm): 1.09 (t, 3H, CH_3); 2.43 (q, 2H, CH_2); 5.72 et 6.31 (2t, 2H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$).

Hydrolyse de l'organozincique VIII: carbéthoxy-2 cyclohexène. Rdt. 80%. Eb. $80^{\circ}\text{C}/10$ mmHg. ^1H RMN δ (ppm): 1.20 (t, 3H, CH_3); 1.40–2.41 (m, 8H, cyclohexyl); 4.12 (q, 2H, CH_2); 6.91 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$).

Condensation des organozinciques IIa,IIb; VIIa,VIIb et VIII avec le benzaldéhyde. La condensation sur le benzaldéhyde de tous les organozinciques préparés a été réalisée dans les conditions suivantes: A l'organozincique fraîchement préparé à partir de 36 mmol d'ester bromé et de zinc (46 m.at.g) dans 10 ml de THF, on ajoute 30 mmol de benzaldéhyde dans 10 ml de THF. Une réaction exothermique se déclenche, puis la réaction est portée à reflux pendant 30 minutes et hydrolysée avec 100 ml de solution saturée de chlorure d'ammonium à -10°C . Après extraction avec l'acétate d'éthyle, séchage sur sulfate de magnésium et évaporation, le produit est purifié par chromatographie.

A partir de IIa et IIb. Les organozinciques IIa et IIb isolés se condensent dans le THF sur le benzaldéhyde pour former l' α -méthylène γ -phényl γ -butyrolactone (IV) avec des rendements respectifs de 88 et 90%.

α -Méthylène γ -phényl γ -butyrolactone (IV). Chromatographie sur gel de silice; éluant: hexane/éther (9/1). Rdt. 77%. Eb. $80^{\circ}\text{C}/0.01$ mmHg [3]. ^1H RMN δ (ppm): 2.46–3.45 (m, 2H, H(2)); 5.30 (dd, 1H; $^3J(\text{H}(1)-\text{H}(2))$ 7 et 6 Hz, H(1)); 5.40 (t, 1H, H(3)); 5.96 (t, 1H, H(4)); 7.08 (s, 5H arom). IR (KBr): fréquence du groupement en cm^{-1} 1775 ($\nu(\text{C}=\text{O}$, lactone). Spectre de masse: m/e 174 (M^+).

A partir de VIIa et VIIb. De même, les organozinciques VIIa et VIIb isolés se condensent sur le benzaldéhyde pour former l' α -méthylène β -méthyl γ -phényl γ -butyrolactone (XI) avec des rendements respectifs de 87 et 89%.

α -Méthylène β -méthyl γ -phényl γ -butyrolactone (XI). Produit purifié par chromatographie sur gel de silice; éluant: acétate d'éthyle/hexane 3/7. ^1H RMN δ (ppm): 0.76 (d, 3H, $^3J(\text{H}(3)-\text{H}(2))$ 7.5 Hz, H(3)); 2.63 (m, 1H, H(2)); 4.43 (m, 1H, H(4)); 5.53 et 6.26 (2d, 2H, H(1)); 7.33 (m, 5H arom).

A partir de VIII. La condensation de cet organozincique sur le benzaldéhyde aboutit à la formation de phényl-2 tétrahydro-3a,4,5,6 phalide (IX). Rdt. 33%. F 74°C . ^1H RMN δ (ppm): 1.03–2.36 (m, 6H, cyclohexyl); 2.73–3.43 (m, 1H, H(1)); 4.1 (s, 1H, H(3)); 6.56 (2s, 1H, H(2)); 7.1 (s, 5H arom). ^{13}C δ (ppm): 20.75–24 et 24.9 (CH_2 , cyclohexyl); 40.8 (CH , cyclohexyl); 82.56 ($\text{HC-O-C}=\text{C}$); 137.9 ($=\text{C}$, cyclohexyl); 170.7 ($\text{C}=\text{O}$). IR (KBr): fréquence du groupement en cm^{-1} 1770 ($\nu(\text{C}=\text{O})$, lactone). Spectre de masse: m/e 214 (M^+).

Bibliographie

- 1 C. Belaud, C. Roussakis, Y. Letourneux, N. El Alami et J. Villieras, *Synthetic Comm.*, 15 (1985) 1233.
- 2 N. El Alami, C. Belaud et J. Villieras, *J. Organomet. Chem.*, 319 (1987) 303.
- 3 E. Ohler, K. Reininger et U. Schmidt, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, 9 (1970) 457.
- 4 P. Knochel et J.F. Normant, *Tetrahedron Lett.*, 25 (1984) 1475.
- 5 H. Mattes et C. Benezra, *Tetrahedron Lett.*, 26 (1985) 5697.
- 6 S. Chatterjee et E. Negishi, *J. Org. Chem.*, 50 (1985) 3406.
- 7 R.D. Rieke, P.T.J. Li, T.P. Burns et S.T. Uhm, *J. Org. Chem.*, 46 (1981) 4323.
- 8 R.D. Smith et H.E. Simmons, *Organic Synthesis*, dans H.E. Baugarten (Ed.), Wiley, New York, Vol. 5, 1973, 855.
- 9 N. El Alami, C. Belaud et J. Villieras, *Tetrahedron Lett.*, 28 (1987) 59.
- 10 Nous n'avons pas cherché à déterminer la structure de cet organozincique VIIb.
- 11 M.L. Martin et G.J. Martin, *Manuel de Résonance Magnétique Nucléaire*, Azoulay, 1971.
- 12 A. Loffler, R.D. Pratt, J. Pucknat, G. Gelbard et A.S. Dreiding, *Chimia*, 23 (1969) 413.
- 13 J. Villieras et M. Rambaud, *Synthesis*, (1982) 924.
- 14 J. Villieras, M. Rambaud et M. Graff, *Synthetic Comm.*, 16 (1986) 149.
- 15 H.M.R. Hoffmann et J. Rabe, *Helv. Chim. Acta*, 67 (1984) 413.
- 16 N. El Alami, C. Belaud, J. Villieras, à paraître.