

Journal of Organometallic Chemistry, 81 (1974) 295–307
© Elsevier Sequoia S.A., Lausanne — Printed in The Netherlands

ENOLATES D'ESTERS α -CHLORES

II*. ETUDE DE LA CONDENSATION D'ENOLATES MAGNESIENS α -CHLORES SUR DIVERS AGENTS ELECTROPHILES

JEAN VILLIERAS

*Laboratoire de Synthèse Organique, Université Paris VI, Tour 44, 4 place Jussieu,
75230 Paris Cedex 05 (France)*

JEAN-ROBERT DISNAR et JEAN-F. NORMANT

*Laboratoire de Chimie des Organoéléments, Université Paris VI, Tour 44, 4 place Jussieu,
75230 Paris Cedex 05 (France)*

(Reçu le 5 juin 1974)

Summary

Two magnesium enolate α -chloroesters have been prepared by the reaction of two equivalents of methylmagnesium bromide with the corresponding α,α -dichloroesters in the presence of a catalytic amount of CuBr in THF at -30° . These two enolates exhibit normal nucleophilic reactivity; for instance alkylation, hydroxyalkylation and acylation lead to the formation of the corresponding α -chloroesters in good yields. Coupling with α,β -ethylenic esters and nitrile gives cyclopropane esters.

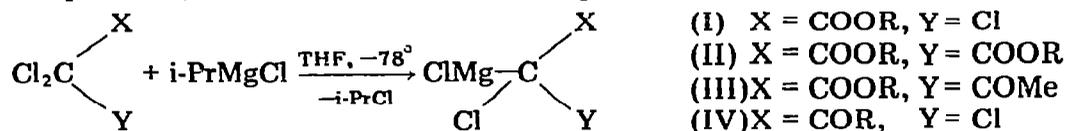
Résumé

On décrit la préparation de deux énoles d'esters α -chlorés par action de deux équivalents de bromure de méthyl magnésium sur les esters α,α -dichlorés correspondants en présence d'une quantité catalytique de CuBr dans le THF à -30° . Ces deux énoles possèdent une réactivité nucléophile normale vis à vis de divers agents électrophiles; par exemple, l'alkylation, l'hydroxyalkylation et l'acylation conduisent aux esters α -chlorés correspondants avec de bons rendements. La condensation avec un ester ou un nitrile α,β -éthylénique mène à des esters cyclopropaniques.

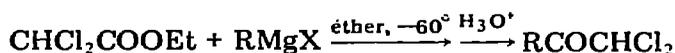
La formation d'énoles magnésiens d'esters ou de cétones α -halogénés peut être réalisée aisément par réaction d'échange halogène—métal lorsque l'atome d'halogène est très positif. C'est ainsi que l'action du chlorure d'isopropyl magnésium sur le trichloracétate d'alcoyle [1], les dichloromalonates [2].

* Pour partie I voir réf. 14.

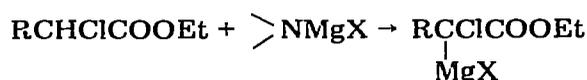
les dichloracétoacétates [2] et les trichlorocétones [3] dans le THF, à basse température, conduit aux énolates correspondants.



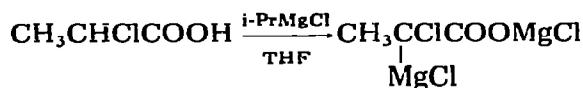
Dans le cas des esters α,α -dichlorés $\text{RCl}_2\text{COOR}'$ la réaction d'échange est inhibée au profit de la condensation sur la fonction ester. Dans certaines conditions, cette réaction constitue une excellente méthode de préparation d' α,α -dichlorocétones [4]:



Cependant, avec le phényldichloracétate d'éthyle, l'échange chlore—magnésium a pu être observé [4]. La préparation d'énolates magnésiens est néanmoins réalisable par action d'un amidure magnésien sur les esters α -halogénés correspondants [5]:



D'autre part, l'action du chlorure d'isopropyl magnésium sur l'acide α -chloropropionique [6] permet d'accéder au dimagnésien suivant:



Les condensations de celui-ci sur quelques composés carbonylés ont été décrites. L'emploi de l'hydruire de sodium [7], du disilylamidure de sodium [8] ou du diéthylamidure de lithium [9] dans le HMPT permet la métallation d'esters α -monochlorés. L'alcoylation de tels énolates carbénates sodiques formés par action de l'hydruire de sodium a été tentée [7]. Cependant, ces réactions n'ont, en général, été appliquées qu'aux esters monochloracétiques et α -chloropropioniques. Cette limitation provenant du manque d'accessibilité des esters α -monochlorés homologues supérieurs.

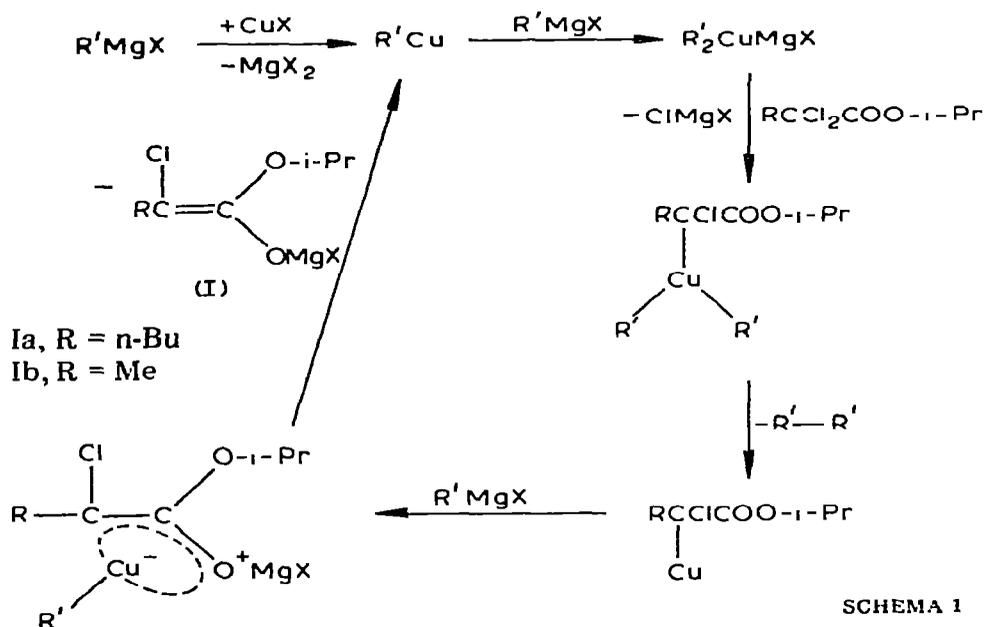
En effet, les méthodes habituellement décrites de chloration des acides, esters et chlorures d'acides par le chlore conduisent généralement à des mélanges d'isomères de position de l'halogène où d'ailleurs, l'isomère α est souvent largement minoritaire.

Les seules synthèses régiospécifiques d'esters α -monochlorés efficaces présentent deux inconvénients: leur longueur [10, 11] et la faiblesse du rendement [12, 13].

Résultats

Dans le précédent mémoire [14], nous avons montré que l'addition de 2.2 équivalents de réactif de Grignard à une solution d'un équivalent d'ester α,α -dichloré dans le THF, conduit, à -30° , en présence de 0.1 équivalent

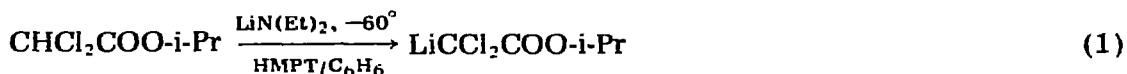
d'halogénure cuivreux, à l'énolate magnésien A. Par hydrolyse, on obtient l'ester α -monochloré attendu. Le processus catalytique est schématisé dans le Schéma 1.



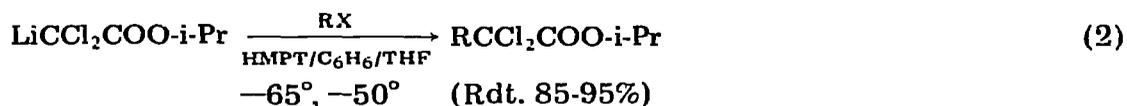
La réaction d'échange halogène—métal peut être réalisée avec d'autres systèmes réactif de Grignard/halogénure cuivreux tels que: n-BuMgBr/CuBr, n-BuMgBr/CuI ou PhMgCl (préparé dans le THF)/CuI.

Tous ces systèmes conduisent aussi bien que MeMgX/CuX, à l'énolate attendu, mais le sous produit de la réaction (n-octane ou biphenyle) peut être gênant.

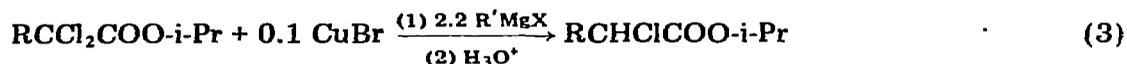
Une méthode, mise au point au laboratoire [15] donnant aisément accès aux α,α -dichloroesters valorise cette réaction qui permet de synthétiser un grand nombre d'esters α -monochlorés RCHClCOO-i-Pr (R = alcoyle) en deux étapes de fort rendement. Les opérations à effectuer se résument ainsi: Métallation du dichloroacétate d'isopropyle par le diéthyl amidure de lithium dans le HMPT, benzène (voir partie expérimentale) (éqn. 1).



Alcoylation de cet énoate (éqn. 2)



Monodéshalogénéation par la méthode décrite plus haut (éqn. 3).



Nous avons aussi vérifié que l'énolate carbéniate I présente une stabilité

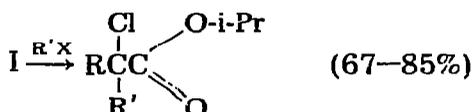
et une réactivité qui permettent de le condenser in-situ sur divers composés: halogénures d'alcoyle, cétones et aldéhydes, anhydrides d'acides, esters et nitriles α,β -éthyléniques.

Discussion des résultats

Les manipulations ont été effectuées sur deux énolates de type I (Ia, R = n-Bu; Ib, R = Me). Le réactif de Grignard employé est le bromure de méthyl magnésium, l'halogénure cuivreux étant CuBr. Dans ces conditions, les quantités de réactif électrophile opposées à I sont de 1.2 équivalents.

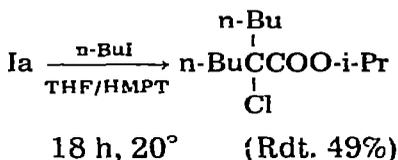
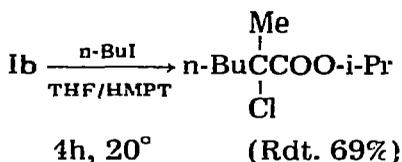
(1) Alcoylation

La condensation d'halogénures organiques réactifs: iodures, bromures allyliques, propargyliques ou benzyliques, éthers α -chlorométhyliques s'effectue avec des rendements satisfaisants:

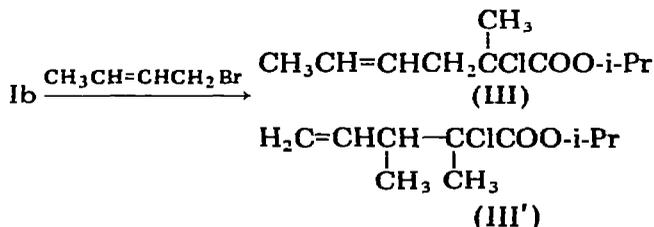


Néanmoins, l'iodure de butyle est plus difficile à condenser que l'iodure de méthyle et l'addition d'un solvant polaire comme le HMPT (~10%) accélère la réaction et améliore le rendement.

D'autre part, on note que la réaction est sensible à l'encombrement stérique:



Avec le bromure de crotyle, l'alcoylation procède par mécanisme de type S_N2 .



(Rdt. global 67%, 17% *cis* III, 81% *trans* III et 2% III')

La proportion de III' obtenue est peu significative et peut être due à la présence d'halogénure secondaire dans le bromure de crotyle utilisé.

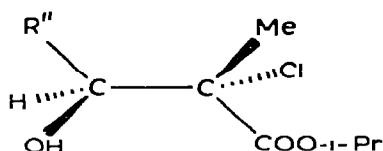
(2) Cétones et aldéhydes (Condensation de Darzens)

L'énolate I présente une grande aptitude à l'hydroalcoylation. Il réagit rapidement à -80° , sur les aldéhydes et cétones pour conduire aux produits d'addition sur le carbonyle:

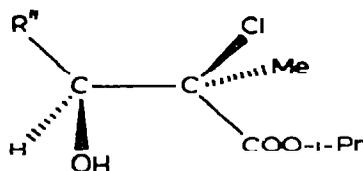


D'autre part, Ib mis en présence de méthylvinylcétone conduit exclusivement au produit d'addition 1-2 malgré la présence de sels cuivreux dans le milieu. On remarque qu'une importante différence d'encombrement des substituants R' et R'' ($\text{R}' = \text{H}$, $\text{R}'' = \text{isopropyle}$ ou phényle) influe sur les proportions relatives des diastéréoisomères obtenus.

Récemment, Seyden-Penne et coll. [16] ont préparé, séparé et étudié les diastéréoisomères IV' et IV'' résultant de l'action d'un énolate d'ester α -monochloré propionique sur le benzaldéhyde. Les produits ont été synthétisés dans différentes conditions dont certaines (énolate magnésien, dans le THF, à 0°) sont très voisines de celles dans lesquelles nous avons opéré. Les données RMN fournies nous ont permis de déterminer les proportions relatives de IV' et IV'' que nous avons obtenues et par comparaison, celles des diastéréoisomères formés par réaction de Ib sur deux autres aldéhydes: isobutyraldéhyde et acétaldéhyde:



(SR, SR)



(SR, RS)

(IV'/IV'') $\text{R}'' = \text{Ph}$; SR,SR / SR,RS 35/65; Rdt. global 75%

(IV'/IV'') $\text{R}'' = \text{i-Pr}$; SR,SR / SR,RS 35/65; Rdt. global 74%

(IV'/IV'') $\text{R}'' = \text{Me}$; SR,SR / SR,RS 48/52; Rdt global 85%

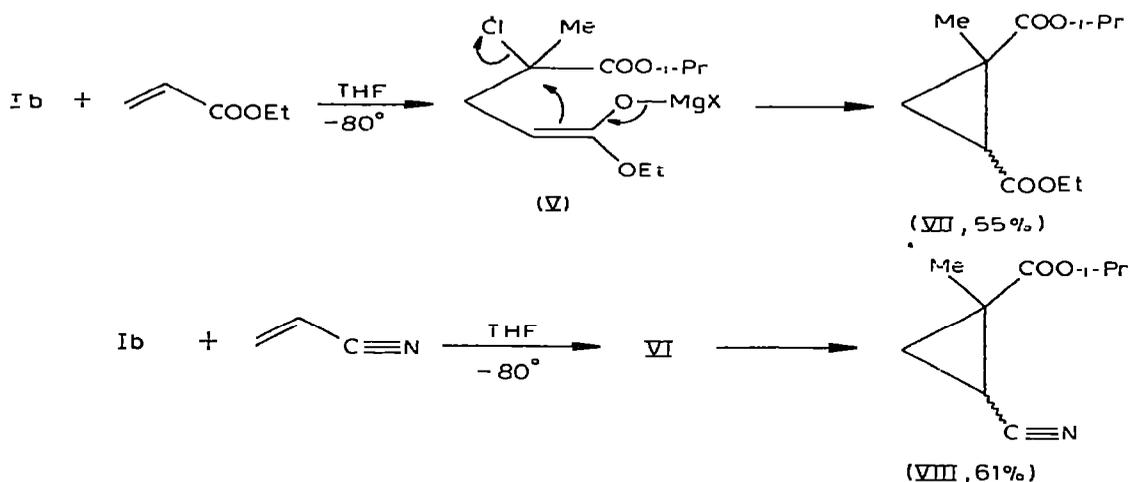
Le rapport IV'/IV'' trouvé est le même que celui obtenu par Seyden-Penne et al. dans les conditions rappelées plus haut.

(3) Esters et nitriles α,β -éthyléniques

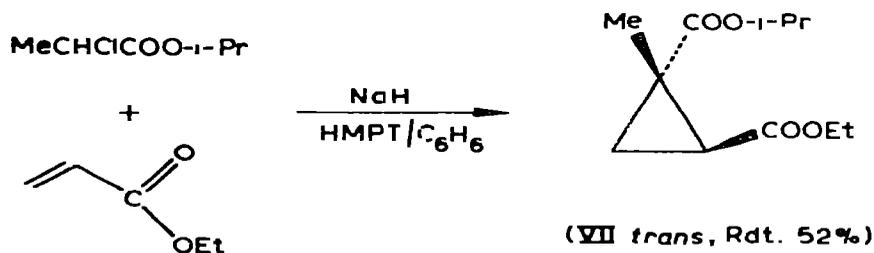
L'énolate I est très peu réactif vis à vis de la fonction ester: dans la zone de température où il a été utilisé (-100° , $+20^\circ$), il ne semble pas donner de polycondensations de type Claisen.

Mis en présence d'acrylate d'éthyle ou d'acrylonitrile, Ib conduit à des composés cyclopropaniques.

Le mécanisme proposé est celui de la réaction de McCoy [17] c'est à dire: addition 1-4 de Ib sur le composé éthylénique suivie de cyclisation par substitution intramoléculaire du chlore restant par le nouvel énolate formé:

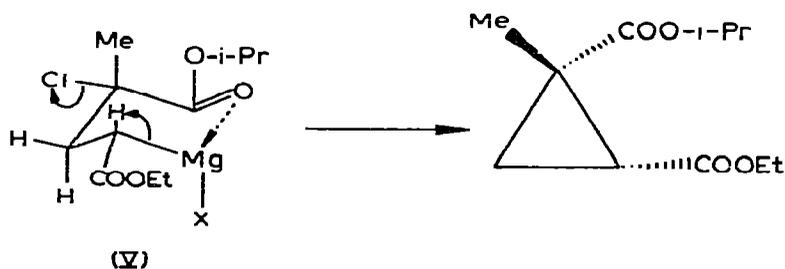


Pour déterminer la stéréochimie des produits VII et VIII, nous avons synthétisé VII par la méthode de McCoy. Celui-ci, en opérant en milieu benzène-HMPT, obtient le composé thermodynamique très majoritaire à partir du chloro-2 propionate de méthyle (VII *trans*). Nous avons repris cette synthèse avec l'ester isopropylique et n'obtenons que le composé VII *trans*.



Lors de la condensation de l'énolate I, par comparaison des spectres RMN, on peut établir que seul l'isomère *trans* VIII a été formé et que VII est obtenu sous la forme d'un mélange *cis/trans* = 93/7 (détermination en CPV).

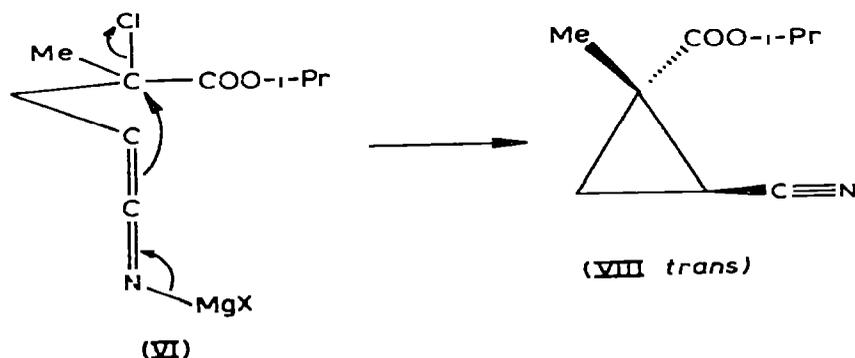
Les interprétations, désormais classiques, du mécanisme de la cyclisation faisant intervenir l'influence du solvant ne conviennent pas pour expliquer les résultats que nous avons observés avec les énolates magnésiens I. En effet, l'addition de HMPT au milieu réactionnel n'apporte pas de changement dans les proportions relatives des isomères *cis-trans* obtenus lors de la formation des produits VII et VIII. Pour expliquer le résultat trouvé avec l'acrylate d'éthyle,



nous admettons que l'intermédiaire V est sous forme de carbénate, le métal étant chélaté par l'oxygène du carbonyle de l'ester d'isopropyle. La conformation thermodynamiquement la plus stable de cet intermédiaire peut alors être schématisée comme sur la page précédente.

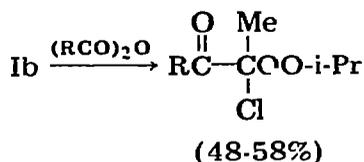
Les liaisons C—Mg et C—Cl sont alors en bonne position pour qu'une S_N2 intramoléculaire puisse avoir lieu.

Avec l'acrylonitrile, nous devons admettre que l'énolate VI est sous forme iminocétène *N*-métallé et conduit à VIII (composé thermodynamique).



(4) Anhydrides d'acides

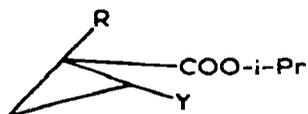
Les énolates I réagissent rapidement à basse température sur les anhydrides d'acides, conduisant aux composés carbonylés attendus



Conclusion

Dans ce mémoire, nous avons présenté une voie d'accès régiospécifique simple aux esters monochlorés avec de bons rendements, par monodéshalogénéation d'esters α,α -dichlorés.

Les énolates magnésiens intermédiairement obtenus peuvent être condensés *in situ* sur divers composés, offrant de nouvelles possibilités de synthèse d'esters monochlorés disubstitués ($\text{RR}'\text{CClCOO-i-Pr}$), d'esters α -chlorés β -alcools ($\text{R}'\text{R}''\text{C}(\text{OH})\text{CRClCOO-i-Pr}$), d'esters α -chlorés β -cétoniques ($\text{R}'\text{COCRClCOO-i-Pr}$) et de composés cyclopropaniques:



(Y = COOEt, C≡N)

Partie expérimentale

Toutes les manipulations sont effectuées sous azote, les précautions habituelles pour protéger le milieu de l'humidité ayant été prises. Après avoir été distillés sur sodium (Et_2O , THF) ou sous pression réduite (HMPT), les solvants sont conservés sur tamis moléculaires. Les produits ont été identifiés par RMN, IR et analyse élémentaire. Les spectres RMN ont été enregistrés, sur un appareil Jeol MH 100 (Produit en solution à 20% dans le CCl_4 , le TMS étant pris comme référence interne). Les spectres IR ont été effectués sur un appareil Perkin—Elmer 157G. Seules sont rapportées ici les constantes physiques et les données spectroscopiques les plus caractéristiques des produits synthétisés.

I. Esters α,α -dichlorés

La synthèse des esters α,α -dichlorés n'ayant jamais été publiée, nous décrivons ci-dessous la préparation des esters d'isopropyle de l' α,α -dichlorohexanoate et de l' α,α -dichloropropionate.

(a) α,α -Dichlorohexanoate d'isopropyle

Le diéthylamidure de lithium dans l'HMPT est préparé selon la méthode de Normant et Cuvigny [18].

Dans un tétracol, 2 litres muni d'un agitateur mécanique, d'un thermomètre pour basses températures (-80° , $+50^\circ$), d'une ampoule à addition isobare et d'un réfrigérant ascendant surmonté d'une garde à silicagel, on place 200 g de HMPT, 200 g de benzène et 87.5 g (1.2 mol) de diéthylamine fraîchement distillée sur hydrure de sodium.

Ensuite, on introduit 7.7 g (1.1 at.-g.) de lithium en fines lamelles et on agite. Une coloration rouge apparaît. Afin que la température ne s'élève pas au-dessus de $+50^\circ$, on refroidit avec un bain d'eau. On laisse agiter pendant 14 heures. On ajoute ensuite 200 ml de THF, refroidit le milieu à -60° et additionne en 20 min 171 g (1 mol) de dichloracétate d'isopropyle. La coloration du milieu vire au brun. Une demi-heure plus tard, on ajoute à la même température (-60°), 151 g (1.1 mol) de bromure de butyle. On laisse ensuite la température du milieu s'élever jusqu'à -40° . Après 5 h de contact à -40° , on refroidit le milieu jusqu'à -70° et on hydrolyse rapidement avec une solution d'acide chlorhydrique 6 N (500 ml). Après addition de 300 ml de pentane, on décante et extrait deux fois avec 150 ml de pentane. La phase organique est lavée une fois avec 100 ml de solution 6 N d'acide chlorhydrique et une fois avec 100 ml de solution saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de sodium; les solvants sont ensuite distillés sous pression réduite et par distillation, on obtient 206.5 g d' α,α -dichlorohexanoate d'isopropyle (Rdt. 92%). Eb. $58^\circ/1.15$ mmHg, n_D^{20} 1.4420.

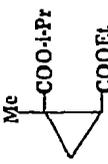
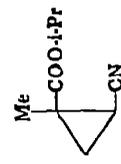
(b) α,α -Dichloropropionate d'isopropyle

Le mode opératoire et les quantités de produits employées sont les mêmes que celles indiquées pour l' α,α -dichlorohexanoate d'isopropyle à deux détails près: 116 g (1.22 mol) de bromure de méthyle ont été utilisés et l'hydrolyse est effectuée 4 h après avoir laissé remonter la température du milieu à -40° .

Après distillation, on obtient 157 g d' α,α -dichloropropionate d'isopropyle (Rdt. 85%). Eb. $54^\circ/13$ mmHg, n_D^{20} 1.4292.

TABLEAU I

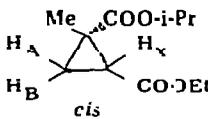
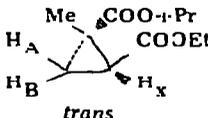
CONDENSATIONS DES ENOLATES Ia et Ib DANS LE THF (IA, R = n-Bu, Ib, R = Me)

Essai	Enolate	Réactif électrophile	T (°C)	Temps de contact	Produits obtenus ^g	Rdt. (%)
1	Ia	H ₃ O ⁺	-60		n-BuCHClCOO-i-Pr ^d	91
2	Ia	CH ₃ I	20	1 h	n-BuC(Me)ClCOO-i-Pr	86
3	Ia	CH ₂ =CHCH ₂ Br	20	3 h	n-BuC(Al)ClCOO-i-Pr	72
4	Ib	CH ₂ =CHCH ₂ Br	20	3 h	MeC(Al)ClCOO-i-Pr	67
5	Ib	n-C ₄ H ₉ I ^b	20	4 h	n-BuC(Me)ClCOO-i-Pr	69
6	Ia	n-C ₄ H ₉ I ^{b,c}	20	18 h	n-Bu ₂ CClCOO-i-Pr	49
7	Ia	CH ₃ OCH ₂ Cl	20	1 h 30 min ^d	n-BuCClCOO-i-Pr CH ₃ OCH ₃	72
8	Ia	CH ₃ OCHClCH ₃	20	3 h ^c	n-BuCClCOO-i-Pr CH ₃ CHOCH ₃	76
9	Ib	CH ₃ CH=CHCH ₂ Br	20	1 h 30 min	CH ₃ CH=CHCH ₂ C(Me)ClCOO-i-Pr	(67) ^f
10	Ib	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	20	1 h	PhCH ₂ C(Me)ClCOO-i-Pr	70
11	Ib	HC≡CCH ₂ Br	-10	3 h	HC≡CCH ₂ C(Me)ClCOO-i-Pr	62
12	Ib	C ₆ H ₅ CHO	-80	10 min	PhCH(OH)C(Me)ClCOO-i-Pr	75
13	Ib	(CH ₃) ₂ CHCHO	-80	10 min	i-PrCH(OH)C(Me)ClCOO-i-Pr	74
14	Ib	CH ₃ CHO	-80	10 min	MeCH(OH)C(Me)ClCOO-i-Pr	85
15	Ib	CH ₃ COCH ₃	-80	1 h	Me ₂ C(OH)C(Me)ClCOO-i-Pr	79
16	Ib	CH ₃ COCH=CH ₂	-80	1 h	CH ₂ =CHC(Me)(OH)C(Me)ClCOO-i-Pr	70
17	Ib	CH ₂ =CHCOOEt	-80	1 h 30 min		(55) ^f
18	Ib	CH ₂ =CHC≡N	-80	3 h		61
19	Ib	(CH ₃ CO) ₂ O	-80	15 min	CH ₃ COC(Me)ClCOO-i-Pr	58
20	Ib	[(CH ₃) ₂ CHCO] ₂ O	-80	15 min	i-PrCoC(Me)ClCOO-i-Pr	48

^a A côté de l'enolate I, il se forme toujours une trace (décelée en CPV) de produit de méthylation directe: BuCClMeCOO-i-Pr. ^b Addition de 4 équivalents de HMPT (par rapport à l'ester dichloré) à -80°, avant d'ajouter le réactif électrophile. ^c Pour cet essai, nous avons employé CH₃MeI et Cal. ^d Addition du réactif à -30° puis réchauffement à température indiquée. ^e A addition de réactif à 0°, puis réchauffement à température indiquée. ^f Plusieurs isomères sont obtenus. Les proportions de ces isomères sont données dans la discussion. ^g Dans la discussion, les produits obtenus sont désignés par le numéro de l'essai.

TABLEAU 2

CARACTERISTIQUES DES PRODUITS OBTENUS DANS LES ESSAIS 2-20

Essai	Produits obtenus	Eb. (°C/mm Hg)	n_D^{20}
2 et 5	n-BuC(Me)ClCOO-i-Pr	97/19	1.4287
3	n-BuC(AlI)ClCOO-i-Pr	111-113/14	1.4450
4	MeC(AlI)ClCOO-i-Pr	77/16.5	1.4350
6	n-Bu ₂ CClCOO-i-Pr	86-88/1.35	1.4410 ^d
7	n-BuC(CH ₂ OCH ₃)ClCOO-i-Pr	77-79/1.6-1.7	1.4353
8	n-BuCClCOO-i-Pr ^b	88-89/1.3	
9	CH ₃ CHOCH ₃ CH ₃ CH=CHCH ₂ C(Me)ClCOO-i-Pr ^c	92-94/15	
10	PhCH ₂ C(Me)ClCOO-i-Pr	85-88/0.5	1.4961
11	HC≡CCH ₂ C(Me)ClCOO-i-Pr	78-79/13	1.4403
12	PhCH(OH)C(Me)ClCOO-i-Pr ^d	127-128/0.2	
13	i-PrCH(OH)C(Me)ClCOO-i-Pr ^d	64-65/0.5	
14	MeCH(OH)C(Me)ClCOO-i-Pr ^d	96-97/15	
15	Me ₂ C(OH)C(Me)ClCOO-i-Pr	95/14	1.4420
16	CH ₂ =CHC(Me)(OH)C(Me)ClCOO-i-Pr ^b	65-66/1.3	
17 ^e	 cis	65/0.5	1.4377
	 trans	75/1.4	1.4379
18		107-108/17	1.4400
19	CH ₃ COC(Me)ClCOO-i-Pr	81/14	1.4290
20	i-PrCOC(Me)ClCOO-i-Pr	95-96/13	1.4321

^a Temp. 20.3°. ^b Deux diastéréoisomères en quantités égales. ^c Mélange III cis, III trans et III' (17/81/2).
^d Mélange des diastéréoisomères. ^e Mélange cis/trans (93/7).

II. Esters α -monochlorés

Tous les essais dont nous rapportons les résultats ont été effectués avec le bromure de méthyl magnésium et le bromure cuivreux. Le bromure de méthyl magnésium utilisé a été préparé dans l'éther et dosé avant emploi par la méthode de Watson [19].

Formation de l'énolate I

Ce mode opératoire est valable pour l'un comme pour l'autre ester α, α -dichloré employé.

IR $\nu(\text{cm}^{-1})$	RMN (ppm)
1738	1.94 (2H) n-PrCH ₂ ; 1.66 (S, 3H) CH ₃ CCI
1737, 1643, 995, 922	5.52 à 6.05 (M, 1H) CH; 4.77 à 5.25 (M, 3H) CH ₂ et OCHMe ₂ ; 2.68 (D, J 7 Hz, 2H) CCH ₂ ; 1.90 (2H) n-PrCH ₂
1739, 1642, 995, 926	5.50 à 6.00 (M, 1H) CH; 4.92 à 5.25 (M, 3H) CH ₂ et OCHMe ₂ ; 2.72 (D, J 8 Hz, 2H) CH ₂ ; 1.66 (S, 3H) CH ₃ CCI
1752, 1737, 1108	1.90 (4H) 2 (n-PrCH ₂); 0.92 (T, J 6 Hz, 6H) 2 CH ₃ (CH ₂) ₃
1743, 1376, 1233, 1108	3.60 à 3.65 (syst. AB, 10 Hz) CH ₂ OMe; 3.35 (S, 3H) OCH ₃ ; 1.90 (2H) n-PrCH ₂
1757, 1741, 1378, 1205, 1108	3.72 (Q, 1H) MeOCH(Me); 3.34 à 3.29 (S-S, 3H) CH ₃ O
1739, 1380, 1110, 973, 910, 929	5.25 à 5.76 (M, 2H) CH=CH; 2.62 (D élargi, J 6 Hz, 2H) CCH ₂ ; 1.67 (D, J 7 Hz, 3H) CH ₃ C; 1.63 (S, 3H) CH ₃ CCI
1735, 1605, 1496, 746, 702	7.21 (S, 5H) C ₆ H ₅ ; 3.20 et 3.33 (syst. AB, J 14 Hz) PhCH ₂ ; 1.61 (S, 3H) CH ₃ CCI
3306, 2130, 1733	2.77 et 2.89 (syst. AB(x), J 16 et 3 Hz) C≡CCH ₂ ; 2.04 (T, J 3 Hz, 1H) HC≡C; 1.78 (S, 3H) CH ₃ CCI
3500, 1741, 1497, 1270, 752, 703	7.20 (5H) C ₆ H ₅ ; 5.03 et 5.09 (S et S, 1H) PhCH; 3.60 (1H échangeable) OH; 1.45 et 1.47 (Set S, 3H) CH ₃ CCI
3525, 1740, 1380, 1272, 1103	3.64 (D, J 5 Hz, 1H) i-PrCH; 2.62 (1H échangeable) OH; 1.61 et 1.63 (S et S, 3H) CH ₃ CCI
3515, 1730, 1276, 1102	3.83 à 4.15 (M, 1H) MeCHO; 2.80 (1H, échangeable) OH; 1.56 et 1.58 (S et S, 3H) CH ₃ CCI
3518, 1728, 1277	3.17 (1H, échangeable) OH; 1.73 (S, 3H) CH ₃ CI
3493, 1729, 996, 931	5.82 à 6.26 (M, 1H) CH; 4.80 à 5.52 (M, 3H) Me ₂ CHO et H ₂ C; 3.28 et 3.53 (1H échangeable)OH; 1.62 et 1.68 (S et S, 3H) CH ₃ CCI
1730, 1260, 1183, 1110	1.67 (2H) H _X et H _B , 1.33 (S, 3H)Me; 0.92 (Q, J 7 et 11 Hz, 1H) H _A
1725, 1285, 1170, 1110	2.15 (Q, 1H) H _X , J _{AX} 6 Hz, J _{AB} 4 Hz; 1.37 (Q, 1H) H _B , J _{BX} 9 Hz; 1.32 (S, 3H) Me
2250, 1729, 1275, 1187, 1109	2.02 (Q, 1H) H _X , J _{AX} 6 Hz, J _{AB} 5 Hz; 1.59 (Q, 1H) H _B , J _{BX} 9 Hz; 1.49 (S, 3H) Me; 1.08 (Q, J 6 et 5 Hz, 1H) H _A
1735, épaulement à 1743, 1257, 1103	2.31 (S, 3H) CH ₃ CO; 1.72 (S, 3H) CH ₃ CCI
1754, 1730, 1379	3.13 (M, J 7 Hz, 1H) Me ₂ CHCO; 1.72 (S, 3H) CH ₃ CCI

Dans un tétracol de 500 ml muni d'un agitateur mécanique, d'un thermomètre pour basses températures, d'une ampoule à addition isobare et d'une garde à silicagel, on introduit 25 mmol d'ester dichloré, 2.5 mmol de bromure cuivreux (0.36 g) et 160 ml de THF. On agite vivement. Le milieu étant refroidi à -30° , on additionne goutte à goutte, en 10 min, 2.2 équivalents de bromure de methyl magnésium. La réaction est exothermique. Au début de l'addition, le milieu jaunit (formation du méthyl cuivre) puis blanchit (formation du cuprate). Lorsque l'addition du réactif de Grignard est terminée, on laisse remonter la température du milieu jusqu'à 0° . On maintient le milieu à

cette température pendant 20 min afin que tout l'ester α,α -dichloré soit bien consommé (le cours de la réaction peut être suivi en CPV).

(1) Chloro-2-hexanoate d'isopropyle

L'énolate Ia étant préparé comme il est indiqué ci-dessus, on refroidit le milieu. Lorsque la température atteint -60° , on additionne rapidement 50 ml de solution 2 N d'acide sulfurique. La température du milieu s'élève rapidement jusque vers 0° . On ajoute 100 ml d'éther de pétrole ($40-65^\circ$), décante, extrait 2 fois avec 50 ml d'éther de pétrole et distille les solvants sous pression réduite. L'extrait recueilli est souillé de sels de cuivre qui étaient retenus par le THF. Pour les éliminer, on reprend le produit avec 50 ml d'éther de pétrole, lave avec 50 ml de solution saturée de chlorure d'ammonium, extrait deux fois avec 40 ml d'éther de pétrole, sèche sur sulfate de sodium et distille les solvants sous pression réduite. Après distillation, on obtient 4.35 g de chloro-2 hexanoate d'isopropyle ($C_9H_{17}ClO_2$): (Rdt. 91%). Eb. $90^\circ/14$ mm Hg, n_D^{20} 1.4288. IR: $\nu(\text{cm}^{-1})$ 1744, 1278, 1180, 1108. RMN: 4.07 ppm(T, 1H) CHCl; 1.92 ppm (2H) CH_2CCl ; 0.92 ppm (T, 7Hz, 3H) $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$.

Condensations (essais 2 à 20)

Toutes les indications utiles sont fournies dans le Tableau 1. 1.2 équivalents de réactif électrophile sont additionnés à l'énolate I à la température même à laquelle est effectuée la réaction.

Les détails de l'hydrolyse et du traitement qui suit sont indiqués au (2) de cette partie expérimentale. Le lavage des phases organiques avec une solution de sulfite de sodium permet d'éliminer l'iode qui s'est formé au cours des essais 2, 5 et 6.

Lors des essais 19 et 20, l'anhydride restant et l'acide formé souillent le produit. Pour les éliminer, l'extrait brut dissous dans 50 ml d'isopropanol est chauffé à reflux pendant 30 min en présence de 0.1 g d'acide *para*-toluène sulfonique. Ensuite, on distille l'alcool, reprend avec 50 ml d'éther de pétrole, lave avec une solution de bicarbonate de sodium, extrait deux fois avec 40 ml d'éther de pétrole, sèche, distille les solvants.

Les caractéristiques des produits obtenus pas les essais 2-20 sont rassemblées dans le Tableau 2.

Remerciements

Nous remercions le C.N.R.S. pour son aide financière (ERA no 31).

Bibliographie

- 1 J. Villieras et B. Castro, Bull. Soc. chim. Fr., (1968) 246.
- 2 J. Villieras, J. Organometal. Chem., 34 (1972) 209.
- 3 J. Villieras et B. Castro, Bull. Soc. chim. Fr., (1970) 1189.
- 4 M.R. Nouri, Bimorghu, Thèse, Paris 1967.
- 5 J. Munch-Petersen, Acta Chem. Scand., 7 (1953) 1350.
- 6 B. Blagoev, M. Monchev, D. Ivanov et V.I. Liev, Bull. Soc. chim. Fr., (1969) 1997.
- 7 R. Fraisse-Jullien et N. Thoi-Lai, Bull. Soc. chim. Fr., (1967) 3904.

- 8 J. Villieras, D. Payan, Y. Anguelova et J.F. Normant, *J. Organometal. Chem.*, 42 (1972) C5.
- 9 J. Villieras, D. Payan et J.F. Normant, Résultats non publiés.
- 10 H.H. Guest, *J. Amer. Chem. Soc.*, 69 (1947) 300.
- 11 R.H. Horn, R.B. Miller et S.N. Slater, *J. Chem. Soc.*, (1950) 2900.
- 12 W. Griehl, W.J. Schulze et H. Fürst, *Ber.*, 91 (1958) 1165.
- 13 A.D. Campbell et D.R.D. Shaw, *J. Chem. Soc.*, (1942) 5042.
- 14 J. Villieras, J.R. Disnar et J.F. Normant, *J. Organometal. Chem.*, 81 (1974) 281.
- 15 J. Villieras, J.R. Disnar, D. Payan et J.F. Normant, résultats non publiés.
- 16 M.C. Roux-Schmitt, J. Seyden-Penne et S. Wolfe, *Tetrahedron*, 28 (1972) 4965.
- 17 L.L. Mc Coy, *J. Amer. Chem. Soc.*, 84 (1962) 2246.
- 18 Th. Cuvigny et H. Normant, *Organometal. Chem. Syn.*, 1 (1971) 237.
- 19 S.C. Watson et J.F. Eastham, *J. Organometal. Chem.*, 9 (1967) 165.