

SYNTHÈSE DIRECTE DE LACTONES MEVALONIQUES PAR RÉACTION DE REFORMATSKY

MONCEF BELLASSOUED et MARCEL GAUDEMAR

*Université de Paris VI, Laboratoire de Synthèse Organométallique, Bâtiment F,
 11, Quai Saint-Bernard, 75230 - Paris Cédex 05 (France)*

(Reçu le 16 décembre 1974)

Summary

The α -bromosalts $\text{Br}\overset{\cdot}{\text{C}}\text{CO}_2\text{ZnBr}$ react with β -ketols in the presence of zinc to give, after acid hydrolysis, mevalolactones in convenient yields. The attack of zinc by bromosalt and ketol can be brought about in a single stage, according to the traditional Reformatsky method, or else in two stages: preparation of the organozinc followed by condensation with β -ketols at low temperature. This latter method has two main features: (1) it avoids polymerisation of brittle β -ketols, (2) it utilizes β -ketols with a free alcohol function.

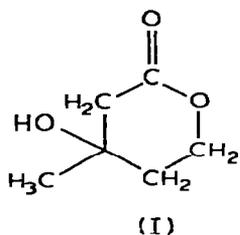
Résumé

Les α -bromosels $\text{Br}\overset{\cdot}{\text{C}}\text{CO}_2\text{ZnBr}$ réagissent sur les β -cétols, en présence de zinc, pour conduire directement, après hydrolyse acide, à des mévalolactones avec des rendements convenables.

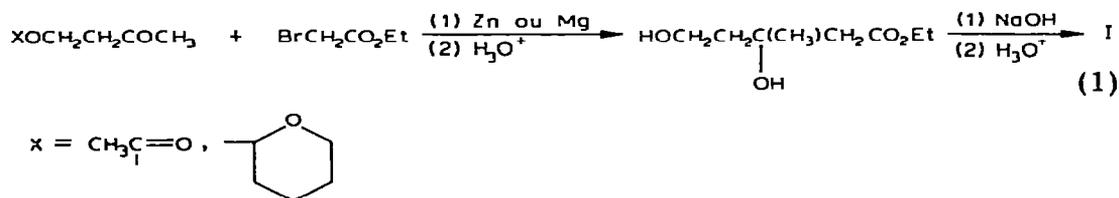
L'attaque du zinc par l' α -bromosel et le cétol peut être conduite en une seule étape, selon le procédé classique de Reformatsky, ou bien en décomposant la réaction en deux étapes: préparation de l'organozincique, puis condensation sur les β -cétols à basse température. Cette technique présente un double intérêt: (1) éviter la polymérisation éventuelle des β -cétols fragiles, (2) utiliser des cétols dont la fonction alcool est libre.

Introduction

L'intérêt que présentent la mévalolactone I et ses dérivés comme précurseurs importants dans la biosynthèse des stéroïdes, et plus particulièrement du cholestérol [1], a suscité de nombreuses méthodes de synthèse. La plupart de ces méthodes font appel à la réaction de Reformatsky: action du bromacétate d'éthyle sur des cétones ayant en position β une fonction alcool



potentielle, puis saponification des hydroxyesters obtenus. Avec les dérivés de l'hydroxy-4 butanone-2, par exemple, on aura [2]:



Cependant, les réactions secondaires qui accompagnent l'hydrolyse basique, telles que la déshydratation et la coupure rétrocétolique, font qu'on obtient généralement un mélange complexe d'où il est difficile d'isoler les mévalolactones à l'état pur.

D'autres méthodes ont été proposées: action du complexe chloromagnésien de l'acétate de tertiobutyle sur les β -cétols suivie d'une hydrolyse lactonisante [3]; récemment a été publiée une méthode de synthèse directe de plusieurs lactones mévaloniques en utilisant les anions-radicaux [4].

Afin d'éviter les réactions secondaires rencontrées dans la méthode utilisant la réaction de Reformatsky, ainsi que la préparation des esters de tertiobutyle, nous avons mis au point une nouvelle voie d'accès direct aux mévalolactones en utilisant les α -bromosels.

Résultats expérimentaux

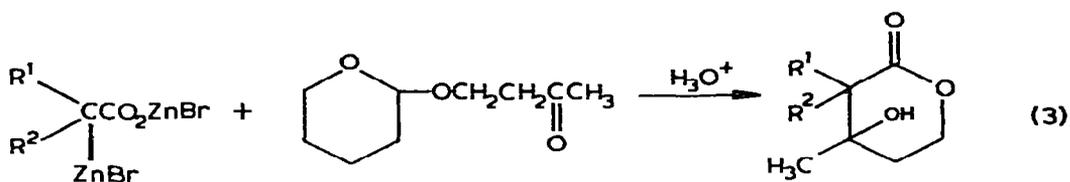
A plusieurs reprises, nous avons montré l'intérêt que présentent, en synthèse, les α -bromosels $\text{Br}\overset{\cdot}{\text{C}}\text{CO}_2\text{ZnBr}$. Ces derniers réagissent sur les aldéhydes et les cétones [5], ainsi que sur les nitriles [6], pour conduire aux β -hydroxyacides et aux cétones correspondants.

Ces α -bromosels se sont révélés, aussi, très intéressants dans la synthèse des lactones mévaloniques. En effet, ils réagissent sur les β -cétols pour conduire directement, après hydrolyse acide, aux lactones attendues.

L'attaque du zinc par l' α -bromosel et le cétol peut être conduite en une seule étape selon le procédé classique de Reformatsky, ou bien en décomposant la réaction en ses deux étapes fondamentales: préparation préalable de l'organo-zincique intermédiaire, puis addition sur les cétones-alcools.

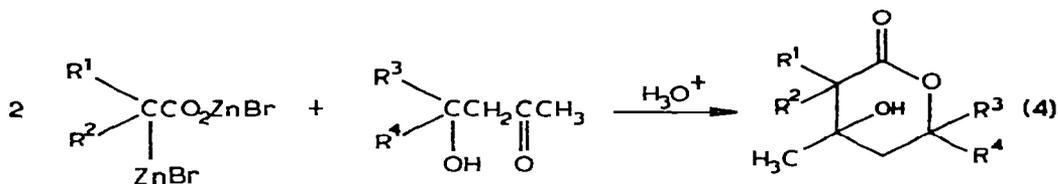
Attaque du zinc par le bromosel en présence du cétol à reflux du THF

La réaction est conduite avec un β -cétol dont le groupe hydroxyle est préalablement bloqué par le dihydro-2,3-pyranne, suivant le schéma:



Notre technique s'est avérée efficace, puisqu'après hydrolyse acide, nous avons obtenu les mévalolactones recherchées (méthode b du Tableau 1).

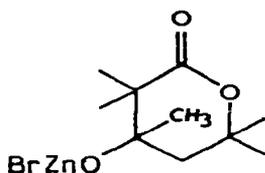
(2) *Cétols dont le groupe hydroxyle est libre.* Dans une deuxième étape, et afin d'éviter le blocage classique du groupe hydroxyle du β -cétol par le dihydropyranne, opération assez fastidieuse, nous avons utilisé deux équivalents d'organozinciques pour un équivalent de cétol: une partie servant au blocage de l'alcool et l'autre partie à la condensation sur la fonction cétone (méthode c du Tableau 1).



Processus de formation des mévalolactones

Nous retenons, comme processus de formation des mévalolactones, la classique estérification interne intervenant après hydrolyse acide du complexe bromozincique.

L'hydrolyse par l'eau neutre ne conduisant pas aux mévalolactones, nous devons rejeter une éventuelle lactonisation in situ conduisant au complexe intermédiaire:



Conclusion

Nous avons mis au point une nouvelle méthode de synthèse directe de mévalolactones à partir des α -bromosels. Notre méthode est intéressante par sa simplicité et la rapidité de sa mise en oeuvre. De plus, elle évite les réactions secondaires rencontrées dans la méthode utilisant la réaction de Reformatsky, ainsi que la préparation des esters de tertio-butyle.

Cependant, si l' α -bromacide n'est pas un produit courant, la méthode procédant au départ de l'acide lui-même, par l'intermédiaire des dianions, paraîtra plus commode.

Par ailleurs, outre l'intérêt qu'elle présente pour le blocage de la fonction alcool du β -cétol, la décomposition de la réaction en deux étapes: préparation de l'organozincique puis condensation sur le cétol, a permis la préparation de mévalolactones qui ne peuvent pas être obtenues par la technique classique de Reformatsky.

Enfin, remarquons que nos essais réalisés à partir de l'acide bromacétique n'ont pas donné de résultats positifs, même en présence de LiBr ou NaBr.

Partie expérimentale

α -Bromacides

Les α -bromacides que nous avons utilisés sont des produits courants.

β -Cétols

Le diacétone-alcool $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ est commercial.

Les cétols $(\text{Et})_2\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ et $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ont été préparés selon une méthode univoque décrite récemment par l'un de nous [10].

L'hydroxy-4 butanone-2 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ a été obtenue par hydratation de la méthylvinylcétone [3].

Blocage de la fonction alcool par le dihydropyranne

A une mol de β -cétol, on ajoute 1.2 mol de dihydropyranne et 0.5 ml de HCl concentré. On agite pendant un quart d'heure tout en refroidissant à l'aide d'un bain de glace. Le mélange est ensuite abandonné une nuit à température ambiante; on dissout alors dans 500 ml d'éther, traite par une solution diluée de bicarbonate de sodium, sèche sur MgSO_4 et distille.

Synthèse des mévalolactones

(1) *Méthode a.* A 0.08 mol de bromosel $\text{Br}\overset{\text{I}}{\text{C}}\text{CO}_2\text{ZnBr}$ fraîchement préparé [5], on ajoute 0.08 mol de zinc, 0.08 mol de β -cétol (OH bloqué) et quelques mg de HgI_2 . Le mélange est alors chauffé à reflux du THF jusqu'à disparition complète du zinc.

L'hydrolyse est effectuée à l'aide d'une solution diluée de H_2SO_4 jusqu'à pH acide. La phase organique est alors extraite à l'éther, traitée par une solution diluée de NaHCO_3 (pour éliminer les traces d'acide qui n'ont pas réagit) puis séchée sur MgSO_4 . Après évaporation du solvant le produit est distillé sous pression réduite ou, éventuellement, recristallisé.

(2) *Méthodes b et c.* La préparation de l'organozincique $\text{BrZn}\overset{\text{I}}{\text{C}}\text{CO}_2\text{ZnBr}$ à partir de 0.08 mol de bromosel a déjà été décrite dans un mémoire précédent [5]. On ajoute à cet organozincique, goutte à goutte et à 0°C , 0.05 mol de β -cétol (OH bloqué) ou 0.025 mol de cétol (OH libre). Le mélange est maintenu à la même température pendant une nuit.

L'hydrolyse et l'extraction du produit sont effectuées comme précédemment.

Bibliographie

- 1 P.A. Tavormina, M.H. Gibbs et J.W. Huff, *J. Amer. Chem. Soc.*, 78 (1956) 4498.
- 2 C.H. Hoffman, *J. Amer. Chem. Soc.*, 79 (1957) 2316.
- 3 J.E. Dubois et C. Moulineau, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1967) 1134 et (1970) 4363.
- 4 B. Angelo, *C.R. Acad. Sci., Sér. C*, 271 (1970) 865.
- 5 M. Bellassoued, R. Couffignal et M. Gaudemar, *J. Organometal. Chem.*, 61 (1973) 9.
- 6 M. Bellassoued et M. Gaudemar, *J. Organometal. Chem.*, a l'impression.
- 7 J. Curé et M. Gaudemar, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1969) 3008.
- 8 J. Curé et M. Gaudemar, *C.R. Acad. Sci., Sér. C*, 264 (1967) 97.
- 9 N. Goasdoué et M. Gaudemar, *J. Organometal. Chem.*, 39 (1972) 17.
- 10 M. Gaudemar, *C.R. Acad. Sci., Sér. C*, 278 (1974) 533.