

Journal of Organometallic Chemistry, 102 (1975) 129–140
© Elsevier Sequoia S.A., Lausanne — Printed in The Netherlands

ENOLATES D'ESTERS

V. PREPARATION DES ANALOGUES LITHIENS DES REACTIFS DE REFORMATSKY A PARTIR DES ESTERS α,α -DICHLORES ET α -MONOHALOGENES. REACTIVITE

JEAN VILLIERAS

Laboratoire de Synthèse Organique, Université Paris VI, Tour 44, 4 Place Jussieu, 75230 Paris Cédex 05 (France)

PIERRE PERRIOT, MONIQUE BOURGAIN et JEAN-F. NORMANT

Laboratoire de Chimie des Organoéléments, Université Paris VI, Tour 44, 4 Place Jussieu, 75230 Paris Cédex 05 (France)

(Reçu le 13 juin 1975)

Summary

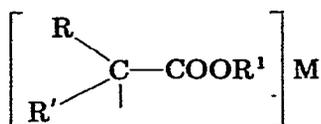
The reaction of lithium on α,α -dichloroesters and α,α -disubstituted α -monohaloesters in THF at 0 to -5°C leads to the formation of the lithioanalogs of the corresponding Reformatsky reagents in good yields (80-90%). Their reactivity has been tested toward various electrophiles. It illustrates the wide scope of synthetic utility of these reagents (alkylation with primary and secondary alkyl bromides, hydroxy alkylation, acylation) and provides new routes to esters and α -chloroesters.

Résumé

L'action du lithium sur des esters α,α -dichlorés et α -monohalogénés α,α -disubstitués dans le THF (0 à -5°C) conduit à la formation des analogues lithiens des réactifs de Reformatsky correspondants, avec d'excellents rendements (80-90%). La réactivité de ces organométalliques vis à vis de nombreux réactifs électrophiles a été étudiée. Elle permet la synthèse d'esters et d' α -chloroesters variés (alkylation avec des bromoalcane primaires et secondaires, hydroxy-alkylation, acylation) avec des rendements satisfaisants (70-90%).

Parmi les méthodes de préparation des esters, la réaction de Reformatsky [1] a été largement étudiée et utilisée. Des modifications récentes des conditions

réactionnelles consistant en l'isolement de l'organozincique intermédiaire I [2] ont permis d'appliquer cette réaction à de nouvelles condensations, généralement plus fructueuses que la technique classique en une seule étape. Cependant, certains couplages engendrent des composés secondaires (dus à une réaction avec le solvant) et d'autre part ces organométalliques sont généralement peu actifs vis à vis des agents alkylants.



(I, M = ZnX; II, M = MgX; III, M = Li; IV, M = Na)

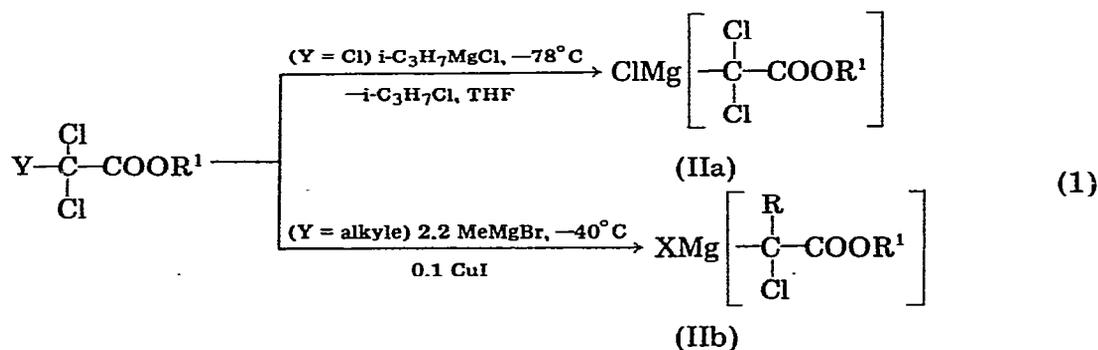
La métallation en α des esters et des acides par l'emploi de bases ou d'organométalliques (formation de magnésiens, lithiens, sodiques), méthode dont l'étude a été entreprise il y a maintenant plus de 35 années [3a], a fourni récemment plusieurs solutions satisfaisantes au problème de la synthèse des acides et des esters différemment substitués en α [4,5].

Les conditions de formation (échange halogène—métal [6,7], métallation au moyen d'un organométallique [3], d'un amidure [8-10] ou d'un radical anion aromatique [11]) et d'utilisation (en particulier hydroxyalkylation et alkylation) de ces nouveaux organométalliques II-IV ont été parfaitement déterminées.

Cependant, à notre connaissance, la production d'intermédiaires du type III par action du lithium métal sur un esters α halogéné ou polyhalogéné n'a jamais été décrite. Nous développons ici ce nouveau procédé et nous en évaluons les avantages et les inconvénients.

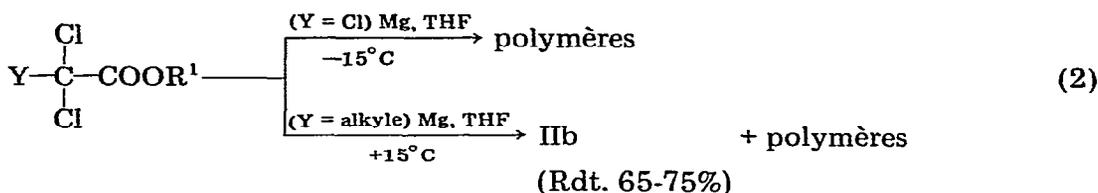
Formation de lithiens en α d'esters par action du lithium sur des esters α, α -dichlorés. Application à la synthèse d'esters α -monochlorés

A la suite de notre étude de la formation d'organomagnésiens α -chlorés en α d'esters par échange chlore—magnésium classique entre le chlorure d'isopropylmagnésium et un trichloracétate d'alkyle [7], ou par échange catalysé par un sel cuivreux à partir d'un ester α, α -dichloré (éqn. 1) [12], nous avons constaté que

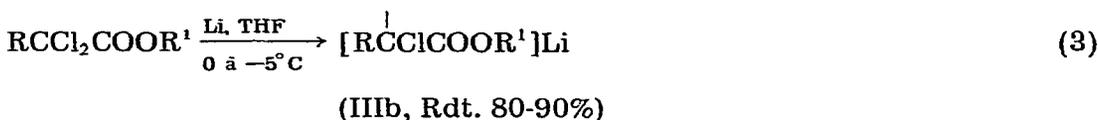


les organomagnésiens formés IIa et IIb ne présentent aucune des particularités des réactifs carbénoïdiques. En particulier, ils sont parfaitement stables à tempé-

rature ambiante. Nous avons donc entrepris de les préparer directement par action du magnésium sur l'ester polyhalogéné correspondant. Cette méthode, qui fournit des polymères à partir des trichloracétates même à basse température (nous avons pu cependant préparer ainsi l'analogue zincique [18], constitue une nouvelle voie d'accès à IIb à partir des α,α -dichloroesters [13] (éqn. 2).



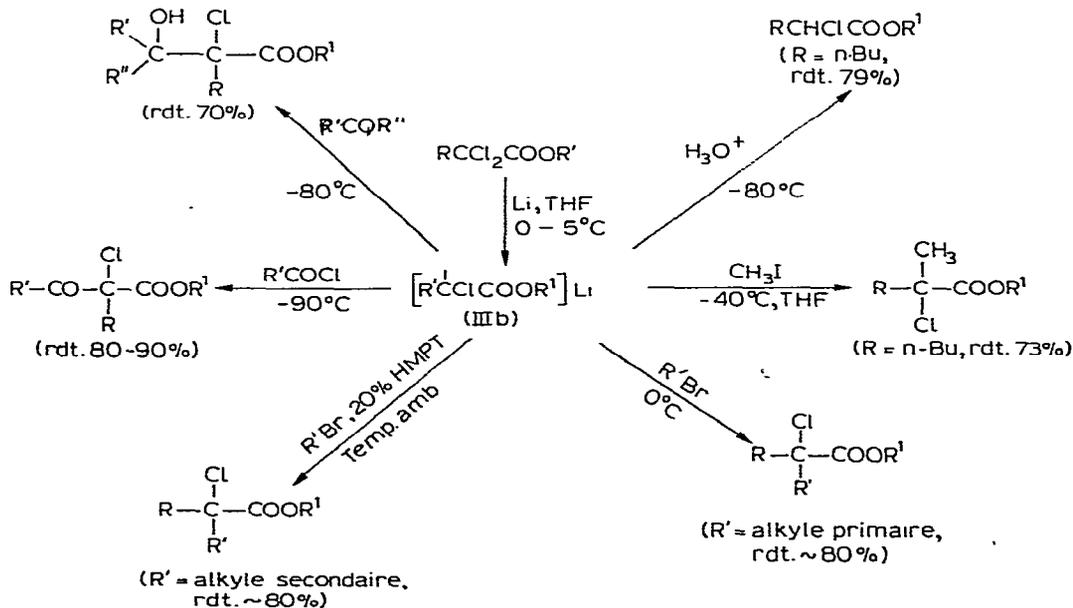
D'une façon suprenante, la même technique utilisant le lithium métallique dans le THF entre 0 et -5°C conduit aux lithiens α -chlorés α -esters correspondants avec un meilleur rendement, la quantité de polymères formée étant très faible [14] (éqn. 3).



Dans ce cas la nature du groupe alkoxy de l'ester (OR^1) ne semble pas influencer le rendement en IIIb.

Nous avons illustré l'intérêt de cette technique en synthèse organique en l'appliquant à la réaction de Darzens (hydroxyalkylation) et surtout à la préparation d'une grande variété d'esters α -monochlorés (alkylation) (Schéma 1).

SCHEMA 1

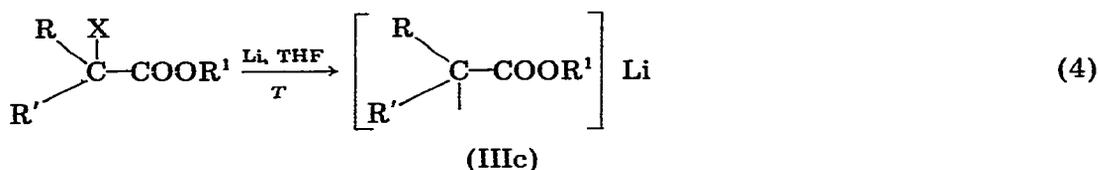


A ce sujet, il faut noter que la présence d'un excès de lithium nécessaire à la transformation totale de l'ester dichloré de départ en organométallique IIIb ne gêne pas lors de l'alkylation, car l'organolithien qui pourrait éventuellement se former en présence de R'Br est probablement instable dans le THF. L'alkylation s'effectue à 0°C avec des bromoalcane primaires et à température ambiante en présence d'HMPT (20%) avec des bromoalcane secondaires.

La synthèse de β -cétosters α -chlorés s'effectue par addition rapide de chlorures d'acides sur IIIb refroidi à -90°C. Cette même réaction n'est pas réalisable lorsque IIIb a été préparé par métallation de l'ester monochloré RCHClCOOR correspondant au moyen d'un amidure. Les rendements en esters α chlorés purs distillés atteignent en général 80-85% et la réaction peut être effectuée sur une mole sans difficulté.

Formation de lithiens en α d'esters par action du lithium sur des esters α -monohalogénés. Application à la synthèse d'esters.

La technique que nous venons de décrire est applicable à la synthèse d'esters non-halogénés. Nous avons en effet constaté que l'addition de quelques gouttes d'esters α -chlorés (R = Me, R' = Et, R¹ = i-Pr) à du lithium en planures dans le THF à température ambiante entraîne un échauffement de 20 à 35°C. La poursuite de l'addition vers -5°C fournit alors le dérivé lithien désiré IIIc (éqn. 4) avec un rendement voisin de 80%. Pour un même substrat (R = Me, R' = Et), la nature du reste alkoxy (OR¹) a peu d'influence sur le rendement (voir le Tableau 1).



(X = Cl, T = -5°C)

(X = Br, T = -25°C)

Par contre, la nature de l'halogène est décisive quant à la température à laquelle la réaction doit être effectuée. Ainsi, la préparation de l'énolate IIIc (R = R' = Me, R = Et) à partir de l' α -bromoisobutyrate d'éthyle doit être menée à -25°C* (éqn. 4).

Il faut souligner enfin que l'atome de carbone porteur de l'halogène ne doit pas être substitué par un atome d'hydrogène (R' \neq H). Dans ce cas, en effet, la réaction semble s'effectuer normalement et conduit au composé de réduction de l'halogène (Cl ou Br) mais l'organométallique intermédiaire ne peut être caractérisé. Il se forme sans doute un intermédiaire radicalaire hydrogéné "in situ" par le solvant (THF) suivant un processus encore très mal compris bien que rencontré fréquemment [17].

* L'existence d'un tel intermédiaire a été présentée par Jacques et al. [26] lors de la condensation des esters α -bromés tertiaires sur les aryl-cétones en présence de lithium.

TABLEAU 1

$$\text{Et}-\underset{\text{Me}}{\overset{\text{Cl}}{\text{C}}}-\text{COOR} \xrightarrow[\text{(2) électrophile}]{\text{(1) Li}} \text{Et}-\underset{\text{R}'}{\overset{\text{Me}}{\text{C}}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}$$

R	Réactif électrophile	R'	Conditions	Rdt. (%)
CH ₃	BuBr	n-Bu	5-25°C	69
Et	BuBr	n-Bu	5-25°C	82
i-Pr	BuBr	n-Bu	5-25°C	73
i-Pr	CH ₂ =CHCH ₂ Br	CH ₂ =CHCH ₂	-25°C	78
i-Pr	HC≡CCH ₂ Br	HC≡CCH ₂	-15°C	71
i-Pr			30°C, 20% HMPT	86
i-Pr	cyclo-C ₆ H ₁₁ Br	cyclo-C ₆ H ₁₁	30°C, 20% HMPT	73
i-Pr	CH ₃ OCH ₂ Cl	CH ₃ OCH ₂	-80°C	84
i-Pr			-80°C	70
i-Pr		(CH ₃) ₂ COH	-80°C	71
i-Pr		n-C ₄ H ₉ C=O	-90°C	69
i-Pr			-90°C	78
Et			-80°C	74
Et			-90°C	80

^a Deux isomères 50/50.

Les organométalliques de type IIIc ont déjà été préparés par métallation de l'ester correspondant au moyen de diisopropylamide de lithien ou d'isopropylcyclohexylamide de lithium dans le THF à -78°C. Curieusement les auteurs ont préconisé l'emploi de solvants polaires, tels le DMSO ou le HMPT pour effectuer leur alkylation [9]. Nous avons pu constater:

(i) que les esters α-lithiés sont parfaitement stables même à température ambiante,

(ii) que l'addition de HMPT n'est nécessaire que lors des essais d'alkylation par les bromoalcane secondaires (bromo-2 propane, bromocyclohexane) à température ambiante,

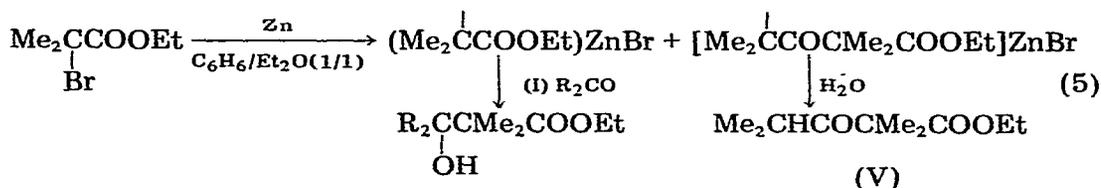
(iii) que la présence d'un excès de lithium nécessaire à l'achèvement de la préparation de l'ester α-lithié ne gêne en aucune façon les réactions d'alkylation.

L'acylation de IIIc peut aussi être réalisée par réaction avec un chlorure

d'acide à -90°C . Cette réaction avait déjà été effectuée par Rathke et Deitch [9], le dérivé de type IIIc ayant alors été préparé par action de l'isopropylcyclohexylamidure de lithium sur l'ester correspondant.

Discussion

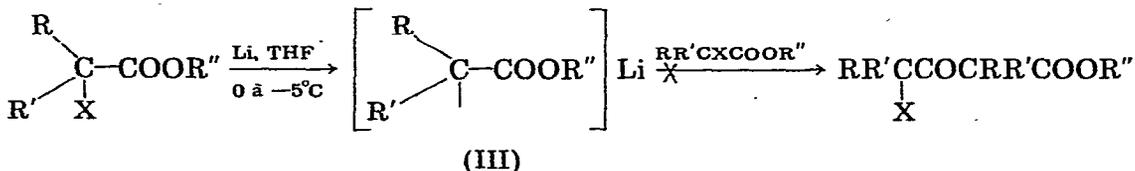
La préparation du complexe métallique intermédiaire de Reformatsky en l'absence de réactif antagoniste a fait l'objet de nombreuses études: variations du solvant et du métal. Ainsi, Siegel et Keckeis [21] ont les premiers préparé l'organozincique issu du bromoacétate d'éthyle dans le mélange éther-benzène (1/1). Cette technique fut reprise par Grob et Brenneisen [22] puis par Vaughan et al. [23]. Ces derniers montrèrent que l'action du zinc sur l' α -bromoisobutyrate d'éthyle dans le mélange éther/benzène (1/1) conduit à la formation du zincique correspondant (70%) ainsi que d'un composé de dimérisation de type Claisen V (éqn. 5).



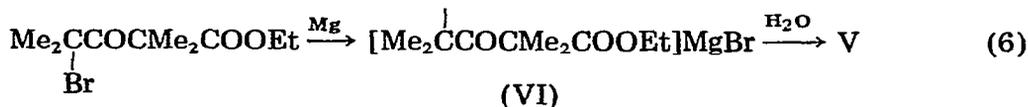
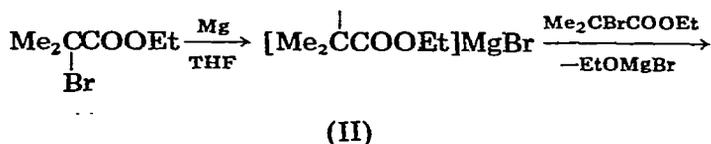
La formation de V devient prépondérante lorsque la réaction est effectuée dans le THF pur [23 note 15] mais avait été soulignée par Hussey et Newman [24] et déjà entrevue en 1906 par Zeltner [25] et Salkind [20]. Ce dernier avait en effet constaté que l' α -bromoisobutyrate d'éthyle réagit avec le magnésium dans l'éther pour former le composé V avec 67% de rendement.

La préparation de I peut néanmoins être effectuée avec un bon rendement dans le méthylal selon la technique décrite par Gaudemar et Curé [2].

L'absence de dimérisation lors de l'action du lithium sur un ester α,α -dichloré ou sur un α -haloester α,α -disubstitué peut donc paraître surprenante, étant donné le caractère nucléophile des réactifs lithiens formés III. Nous avons vérifié que ceux-ci ne sont pas réactifs vis à vis des esters (réaction de type Claisen) d'où l'absence de réaction secondaire.

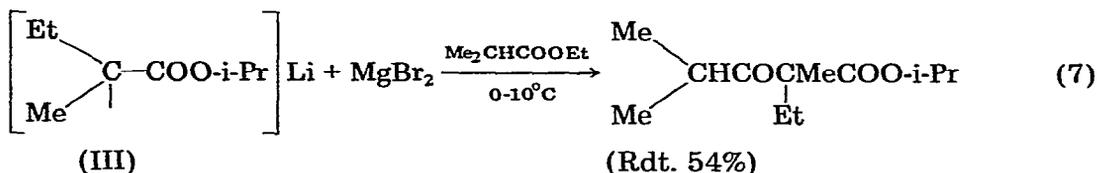


Nous avons constaté par ailleurs que l'action du magnésium sur l' α -bromoisobutyrate d'éthyle dans le THF à 0°C conduit à la formation exclusive de V après hydrolyse (éqn. 6) avec un rendement de 63% (donc très voisin de celui trouvé par Salkind dans l'éther), probablement suivant un mécanisme analogue à celui proposé par Hussey et Newman [24].

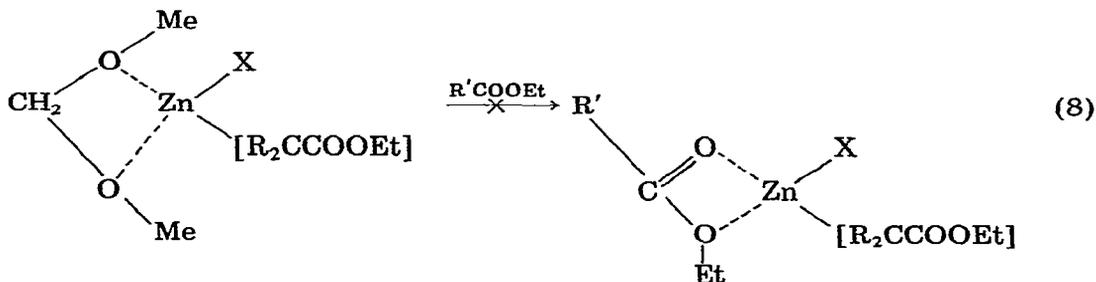


Cette différence marquée entre zinc, magnésium et lithium pour un même solvant (THF) implique que la réaction de dimérisation selon Claisen dépend plus de l'acidité de Lewis des sels métalliques associés aux organométalliques intermédiaires que de la nucléophilie de ces derniers.

Nous avons aisément confirmé cette hypothèse: ainsi l'énolate lithien de type III additionné de bromure de magnésium est réactif vis à vis des esters dans le THF (éqn. 7).



On peut penser parallèlement que l'absence de dimérisation lors de la préparation de réactif de Reformatsky suivant Gaudemar est due à une forte solvation du zinc par le méthylal qui ne peut être déplacé par un ester (éqn. 8).



Conclusion

La réaction de Reformatsky en deux étapes déjà décrite avec les métaux zinc ou magnésium peut être mise en oeuvre très efficacement avec le lithium si l'ester α -halogéné utilisé est α,α -disubstitué.

D'autre part, les réactifs lithiens ainsi formés sont très stables même à 0°C . (absence de condensation de Claisen) et sont d'excellents intermédiaires en synthèse organique.

Partie expérimentale

Toutes les préparations ont été réalisées en atmosphère anhydre, sous courant d'azote. La pureté des produits a été vérifiée par chromatographie en phase vapeur sur colonne SE 30 (10%) de 3 m. Les spectres de RMN (solvant CCl_4 , déplacement en ppm, référence interne TMS) ont été enregistrés sur un appareil Jeol MH 100; les spectres IR ont été réalisés sur un spectrophotomètre Perkin—Elmer 157 G.

Matières premières

Esters α,α -dichlorés, $\text{RCCl}_2\text{COOR}'$

Les esters d'éthyle et d'isopropyle sont obtenus par alcoylation du dichloro-acétate correspondant métallé par le diéthylamidure de lithium en milieu THF/HMPT, selon un procédé que nous avons précédemment décrit [12,15].

Dichloro-2,2 butanoate d'éthyle. Eb. $68^\circ\text{C}/12$ mm (Lit. [16]: Eb $76^\circ\text{C}/11$ mm); Rdt. 86%; n_D^{20} 1.4395. IR ν 1765, 1750 cm^{-1} . RMN δ 4.26, q, 2H (OCH_2); 2.40, q, 2H, (CH_2CCl_2).

Dichloro-2,2 butanoate d'isopropyle. Eb. $68^\circ\text{C}/12$ mm; Rdt. 90%; n_D^{20} 1.436. (Trouvé: C, 42.12; H, 6.27; Cl, 35.54. $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_2\text{Cl}_2$ calc.: C, 42.23; H, 6.07; Cl, 35.61%.) IR ν 1760, 1745 cm^{-1} . RMN δ 5.01, h, 1H (OCH); 2.46, q, 2H (CH_2CCl_2).

Esters α -monochlorés

L'obtention d'énolates lithiens d'esters α -chlorés, en milieu THF, à partir des esters α,α -dichlorés par réaction avec le métal, ainsi que leur utilisation en synthèse ont déjà fait l'objet d'une communication [14]. A titre indicatif, nous donnons une méthode générale de préparation des esters α -chlorés utilisés dans la seconde partie du mémoire.

Préparation du méthyl-2 chloro-2 butanoate d'éthyle. Dans un tétracol de 500 ml équipé d'un agitateur mécanique, d'un thermomètre (-80 à $+60^\circ\text{C}$), d'une ampoule à addition isobare et d'une tube adducteur d'azote, sont placés 50 ml de THF sec (distillé sur naphthalène—sodium) et 3.2 g de lithium en planures. 1 ml d'une solution de 37 g (0.2 mol) de dichloro-2,2 butanoate d'éthyle dans 160 ml de THF est ajouté à température ambiante sous agitation. La température s'élève immédiatement. Quand elle atteint 35°C on refroidit le milieu réactionnel entre -5 et 0°C . La solution de dichloroester est alors ajoutée à un rythme tel que la température ne dépasse pas 0°C ; l'agitation est poursuivie 30 min après la fin de l'addition afin que tout l'ester α,α -dichloré ait réagi (le cours de la réaction peut être suivi en CPV). 35 g (0.24 mol) d'iodure de méthyle dans 50 ml de THF sont introduits rapidement à -40°C . 15 min après la fin de l'addition on refroidit à -80°C et on hydrolyse par 100 ml d'acide sulfurique (2 N). L'ester chloré est extrait avec 2 portions de 70 ml de pentane, puis la phase organique est lavée 2 fois avec 50 ml de solution saturée de chlorure de sodium et enfin séchée sur sulfate de magnésium. Le solvant est alors chassé et le produit distillé.

Eb. $58^\circ\text{C}/12$ mm; n_D^{20} 1.4242; Rdt. 82%. (Trouvé: C, 51.12; H, 8.14; Cl, 21.60. $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_2\text{Cl}$ calc.: C, 51.07; H, 7.95; Cl, 21.53.) IR ν 1745 cm^{-1} . RMN δ

4.15, q, 2H (OCH₂); 2.0, q, 2H, (CH₂CCl); 1.67, s, 3H, (CH₃CCl); 1.30, t, 3H (CH₃CH₂O); 0.98, t, 3H (CH₃CH₂CCl).

Méthyl-2 chloro-2 butanoate d'isopropyle. La préparation est effectuée selon le mode opératoire général. Eb. 59°C/12 mm; n_D^{20} 1.4200; Rdt. 85%. (Trouvé: C, 53.9; H, 8.4; Cl, 19.7. C₈H₁₅O₂Cl calc.: C, 53.78; H, 8.46; Cl, 19.84%.) IR ν 1740 cm⁻¹. RMN δ 4.95, h, 1H, (OCH); 1.96, q, 2H, (CH₂CCl); 1.64, s, 3H, (CH₃CCl); 1.18, d, 6H, (OCH(CH₃)₂); 1.00, t, 3H, (CH₃CH₂CCl).

Méthyl-2 chloro-2 butanoate de méthyle. Ce composé a été obtenu par une autre voie: le chloro-1 propanoate de méthyle est d'accès facile par estérification de l'acide α -chloropropanoïque commercial. L'ester méthylique est ensuite métallé par le diéthylamidure de lithium en milieu THF/HMPT et alcoylé par le bromure d'éthyle [15].

Eb. 46°C/10 mm; n_D^{20} 1.4260; Rdt. 90%. (Trouvé: C, 47.58; H, 7.42; Cl, 23.72. C₆H₁₁O₂Cl calc.: C, 47.85; H, 7.36; Cl, 23.53%.) IR ν 1745 cm⁻¹. RMN δ 3.70, s, 3H, (OCH₃); 1.98, q, 2H, (CH₂CCl); 1.67, s, 3H, (CH₃CCl); 0.96, t, 3H, (CH₃CH₂).

Enolates lithiens d'esters

Préparation d'énolates lithiens à partir d'esters α -chlorés

Dans un tétracol de 250 ml équipé d'un agitateur mécanique, d'un thermomètre (-80 à +60°C), d'une ampoule à addition isobare et d'un tube adducteur d'azote, on place 40 ml de THF sec et 0.8 g de lithium en planures; 1 ml d'une solution de 0.05 mol de chloroester dans 50 ml de THF est ajouté à température ambiante, sous agitation. La température s'élève immédiatement et quand elle atteint 30°C on refroidit le milieu réactionnel vers -5°C. L'addition de la solution de chloroester est poursuivie de façon à ce que la température reste constante. L'agitation est maintenue 30 min après la fin de l'addition (la réaction peut être contrôlée en CPV).

Préparation de l'énolate lithien à partir des esters α -bromés

Le mode opératoire est strictement identique à celui décrit plus haut. La température du milieu réactionnel est maintenue à -25°C pendant l'addition du bromo-ester.

Alcoylation des énolates lithiens d'esters

0.08 mol d'halogénure d'alcoyle est ajouté rapidement à 0.05 mol d'énolate lithien, à la température de 0°C. La température s'élève doucement jusqu'à 25°C. Le cours de la réaction est suivi en CPV et au bout de 20 min tout l'énolate est consommé. Le milieu est hydrolysé à -80°C par 100 ml d'acide sulfurique (2 N), l'ester est extrait avec 2 portions de 70 ml de pentane. La phase organique est alors lavée 2 fois avec 50 ml de solution saturée de chlorure de sodium, puis séchée sur sulfate de magnésium. Le solvant est chassé et le produit distillé.

Hydroxyalcoylation et acylation des énolates lithiens d'esters

0.07 mol du dérivé carbonylé ou du chlorure d'acide choisi est introduit rapidement dans 0.05 mol d'énolate lithien refroidi à -90°C par un bain d'azote liquide. La température s'élève peu (-70°C) et la réaction est instantanée. Le milieu réactionnel est alors hydrolysé à -80°C par 100 ml de H₂SO₄ (2N) et la phase

organique est extraite au pentane et traitée comme ci-dessus.

Méthyl-2 éthyl-2 hexanoate de méthyle. Eb. 72.5°C/10 mm; n_D^{20} 1.4222; Rdt. 69%. (Trouvé: C, 69.65; H, 11.58. $C_{10}H_{20}O_2$ calc.: C, 69.72; H, 11.70%.) IR ν 1745 cm^{-1} . RMN δ 3.54, s, 3H, (OCH₃); 1.06, s, 3H (CCH₃).

Méthyl-2 éthyl-2 hexanoate d'éthyle. Eb. 81.5°C/12 mm; n_D^{20} 1.4208; Rdt. 82%. (Trouvé: C, 70.83; H, 11.78. $C_{11}H_{22}O_2$ calc.: C, 70.92; H, 11.90%.) IR ν 1735 cm^{-1} . RMN δ 4.05, q, 2H, (O—CH₂); 1.05, s, 3H (CCH₃).

Méthyl-2 éthyl-2 hexanoate d'isopropyle. Eb. 85°C/12 mm; n_D^{20} 1.4170; Rdt. 73%. (Trouvé: C, 72.04; H, 11.97. $C_{12}H_{24}O_2$ calc.: C, 71.95; H, 12.08%.) IR ν 1730 cm^{-1} . RMN δ 4.90, h, 1H (O—CH); 1.02, s, 3H (CCH₃).

Diméthyl-2,4 éthyl-2 pentanol-3 oate d'éthyle. Eb. 58°C/0.1 mm; n_D^{20} 1.4422; Rdt. 74%. (Trouvé: C, 65.19; H, 10.15; $C_{11}H_{22}O_3$ calc.: C, 65.31; H, 10.07%.) IR ν 1740 cm^{-1} . RMN δ 4.15, m, 2H (O—CH₂) 3.48, d, 1H (CHOH); 1.05-1.06 2 pics (CCH₃), 2 isomères (50/50).

Diméthyl-2,4 éthyl-2 pentanone-3 oate d'éthyle. Eb. 92°C/10 mm; n_D^{20} 1.4287; Rdt. 80%. (Trouvé: C, 65.72; H, 9.82. $C_{11}H_{20}O_3$ calc.: C, 65.97; H, 10.07%.) IR ν 1750, 1720 cm^{-1} . RMN δ 4.10, q, 2H (O—CH₂); 2.75, h, 1H (COCH); 1.24, s, 3H (CCH₃); 1.00, d, 6H (CH(CH₃)₂); 0.78, t, 3H (CCH₂CH₃).

Diméthyl-2,3 éthyl-2 butanoate d'isopropyle. Eb. 74°C/12 mm; n_D^{20} 1.4190; Rdt. 86%. (Trouvé: C, 71.15; H, 11.72. $C_{11}H_{22}O_2$ calc.: C, 70.92; H, 11.90%.) IR ν 1730 cm^{-1} . RMN δ 4.92, h, 1H (O—CH); 0.92, s, 3H (CCH₃); 1.92, h, 1H (CH₃)₂CH); 1.46, m, 2H (CCH₂CH₃); 1.19, d, 6H (O—CH(CH₃)₂).

Méthyl-2 cyclohexyl-2 butanoate d'isopropyle. Eb. 121°C/0.1 mm; n_D^{20} 1.4504; Rdt. 73%. (Trouvé: C, 74.20; H, 11.72. $C_{14}H_{26}O_2$ calc.: C, 74.29; H, 11.58%.) IR ν 1730 cm^{-1} . RMN δ 4.90, h, 1H (O—CH); 0.92, s, 3H (CH₃C<); 0.76, t, 3H (CH₂CH₃).

Méthyl-2 éthyl-2 pentène-4 oate d'isopropyle. Eb. 73°C/12 mm; n_D^{20} 1.4240; Rdt. 78%. (Trouvé: C, 71.62; H, 10.78. $C_{11}H_{20}O_2$ calc.: C, 71.70; H, 10.94%.) IR ν 1730 cm^{-1} . RMN δ 5.60, m, 1H (CH=); 5.00, m, 3H (CH₂= et O—CH); 2.20, m, 2H (≧CCH₂CH=); 1.08, s, 3H (≧CMe); 0.82, t, 3H (CH₂CH₃).

Méthyl-2 éthyl-2 pentyne-4 oate d'isopropyle. Eb. 78°C/12, n_D^{20} 1.4285; Rdt. 71%. (Trouvé: C, 74.38; H, 9.83. $C_{11}H_{18}O_2$ calc.: C, 74.49; H, 9.95%.) IR ν 1730, 3300 cm^{-1} . RMN δ 4.90, h, 1H (O—CH); 2.32, d, 2H (≧CCH₂C<); 1.84, t, 1H (HC≡C); 0.80, t, 3H (≧CCH₂CH₃); 1.19, s, 3H (≧CCH₃).

Méthyl-2 méthoxyméthyl-2 butanoate d'isopropyle. Eb. 74°C/12 mm; n_D^{20} 1.4123; Rdt. 84%. (Trouvé: C, 63.64; H, 10.47. $C_{10}H_{20}O_3$ calc.: C, 63.80; H, 10.71%.) IR ν 1730 cm^{-1} . RMN δ 4.90, h, 1H (O—CH); 3.24, s, 3H (OCH₃); système AB centré sur 3.28, 2H (OCH₂C<); 1.09, s, 3H (≧CCH₃); 0.89, t, 3H (≧CCH₂CH₃).

Diméthyl-2,4 éthyl-2 pentanol-3 oate d'isopropyle. Eb. 63°C/0.1 mm; n_D^{20} 1.4391; Rdt. 70%. (Trouvé: C, 66.57; H, 11.12. $C_{12}H_{24}O_3$ calc.: C, 66.63; H, 11.18%.) IR ν 1725, 3480 cm^{-1} . RMN δ 4.95, m, 1H; (O—CH); 3.42, d, 1H (>CHOH); 1.03 et 1.05 2 pics, 3H (≧CCH₃), 2 isomères 50:50.

Diméthyl-2,3 éthyl-2 butanol-3 oate d'isopropyle. Eb. 96°C/12 mm; n_D^{20} 1.4329; Rdt. 71%. (Trouvé: C, 65.53; H, 11.17; $C_{11}H_{22}O_3$ calc.: C, 65.31; H, 10.96%.) IR ν 1700, 1720, 3500 cm^{-1} . RMN δ 4.90, h, 1H (O—CH); 2, m, 2H (CH₂CH₃); 1.25, d, 6H ((CH₃)₂CHO); 1.10, s, 3H (CH₃C<); 1.06, s, 6H ((CH₃)₂>C—OH); 0.78, t, 3H (CH₂CH₃).

Méthyl-2 éthyl-2 heptanone-3 oate isopropyle. Eb. 65°C/0.1 mm; n_D^{20} 1.4299; Rdt. 70%. (Trouvé: C, 68.43; H, 10.47. $C_{13}H_{24}O_3$ calc.: C, 68.38; H, 10.59%.) IR ν 1720, 1740 cm^{-1} . RMN δ 4.95, h, 1H (O—CH); 2.32, t, 2H ($CH_2C(O)$); 1.20, s, 3H ($\geq CCH_3$); 1.21, d, 6H (OCH(CH_3)₂).

Diméthyl-2,4 éthyl-2 pentanone-3 oate d'isopropyle. Eb. 54°C/0.05 mm; n_D^{20} 1.4270; Rdt. 78%. (Trouvé: C, 67.32; H, 10.43. $C_{12}H_{22}O_3$ calc.: C, 67.26; H, 10.35%.) IR ν 1715, 1740 cm^{-1} . RMN δ 4.92, h, 1H (O—CH); 2.80, h, 1H ($>CH-CO$); 1.25, s et d, 9H (CCH₃, OCH(CH_3)₂); 1.04, d, 6H (CH(CH_3)₂); 0.80, t, 3H (CCH₂CH₃).

Diméthyl-2,2 hexanoate d'éthyle. Eb. 66°C/12 mm; n_D^{20} 1.4145; (Lit. [19] Eb. 66.5-70°C/16 mm; n_D^{20} 1.4148) Rdt. 70%. IR ν 1740 cm^{-1} . RMN δ 4.00, q, 2H (O—CH₂); 1.12, s, 6H (CH₃CCH₃).

Triméthyl-2,2,4 pentanone-3 oate d'éthyle. Eb. 85°C/12 mm (Lit. [20] Eb. 199-201°/760 mm); n_D^{20} 1.4220; Rdt. 68%. IR ν 1720, 1750 cm^{-1} . RMN δ 4.12, q, 1H (O—CH₂); 2.80, h, 1H (O=CCH); 1.29, s, 6H (C(CH₃)₂); 1.03, d, 6H (CH(CH₃)₂).

Ces deux derniers composés ont été obtenus à partir de l' α bromoisobutyrate d'éthyle commercial.

Action du magnésium sur l' α -bromoisobutyrate d'éthyle dans le THF

Dans un ballon à 4 tubulures équipé d'un agitateur mécanique d'une ampoule à addition isobare, d'un thermomètre (−80 à +50°C) et d'une entrée de gaz, on place 55 mmol de magnésium et 60 ml de THF, on additionne quelques gouttes d' α -bromo-isobutyrate d'éthyle. L'échauffement est instantané et la température croît jusqu'à +35°C. On refroidit à 0°C et additionne goutte à goutte une solution de 50 mmol d' α -bromoisobutyrate d'éthyle (9.75 g) dans 25 ml de THF. Une heure après la fin de l'addition on hydrolyse par 100 ml d'acide sulfurique 2 N. Après traitement, on obtient par distillation 2.9 g de tétraméthyl-2,2,2,4 acétoacétate d'éthyle (Eb. 82-83°C/10 mm) identique à un échantillon préparé précédemment par action du chlorure d'isobutyryle sur le dérivé lithien obtenu à partir de l' α -bromo isobutyrate d'éthyle.

Réaction des esters α -lithiés sur les esters en présence de bromure de magnésium

On prépare 50 mmol d'ester α -lithié à partir du chloro-2 méthyl-2 butyrate d'isopropyle. A 0°C, on ajoute 50 mmol de bromure de magnésium dans 100 ml de THF (préparé par action du dibromo-1,2 éthane sur du magnésium dans le THF) et laisse agiter 1 h. On additionne ensuite rapidement 50 mmol d'isobutyrate d'éthyle et laisse réchauffer jusqu'à +10°C. Après 1 h de contact, on hydrolyse par 100 ml d'acide sulfurique 2 N. Le traitement fournit 5.75 g (rdt. 54%) de diméthyl-2,4 éthyl-2 pentanone-3 oate d'éthyle (Eb. 103-107°C/12 mm) identique à un échantillon préparé précédemment.

Remerciements

Nous remercions le CNRS pour son aide financière (L.A. no. 239).

Bibliographie

- 1 S.N. Reformatsky, Chem. Ber., 20 (1887) 1210; revue récente sur la réaction de Reformatsky: M. Gaudemar, Organometal. Chem. Rev., 8 (1972) 183.

- 2 J. Curé et M. Gaudemar, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1968) 244; (1969) 2471; M. Gaudemar et J. Curé, *C.R. Acad. Sci. Sér. C*, 267 (1968) 1053.
- 3 (a) B.E. Hudson et C.R. Hauser, *J. Amer. Chem. Soc.*, 62 (1940) 2452; (b) J.E. Dubois et S. Molnarfi, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1963) 779.
- 4 H.O. House, *Modern Synthetic Reactions*, 2e edition, Benjamin, Park, Calif., 1972, p. 510.
- 5 D. Ivanov, G. Vassilev et I. Panayotov, *Synthesis*, (1975) 83.
- 6 W.M. Jones et R.S. Pyron, *Tetrahedron Lett.*, (1965) 479.
- 7 J. Villieras et B. Castro, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1968) 246.
- 8 C.R. Hauser et W.H. Puterbaugh, *J. Amer. Chem. Soc.*, 73 (1951) 2972.
- 9 M.W. Rathke, *J. Amer. Chem. Soc.*, 92 (1970) 3222; Th. Cuvigny et H. Normant, *Organometal. Chem. Syn.*, 1 (1971) 237; M.W. Rathke et A. Lindert, *J. Amer. Chem. Soc.*, 93 (1971) 2318; *ibid.*, 93 (1971) 4605; M.W. Rathke et A. Lindert, *Tetrahedron Lett.*, (1971) 3995; M.W. Rathke et J. Deitch, *Tetrahedron Lett.*, (1971) 2953; R.J. Cregge, J.L. Herrmann, C.S. Lee, J.E. Richman et R.H. Schlessinger, *Tetrahedron Lett.*, (1973) 2425; J.L. Herrmann et R.H. Schlessinger, *Tetrahedron Lett.*, (1973) 2429; J.L. Herrmann, G.R. Kieczkowski et R.H. Schlessinger, *Tetrahedron Lett.*, (1973) 2433.
- 10 P.L. Creger, *J. Amer. Chem. Soc.*, 89 (1967) 2500; P.L. Creger, *J. Org. Chem.*, 37 (1972) 1907.
- 11 B. Angelo, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1970) 1848; B. Angelo, *C.R. Acad. Sci. Sér. C*, 270 (1970) 1471; *ibid.*, 271 (1970) 865; *ibid.*, 273 (1971) 1767; *ibid.*, 276 (1973) 293; *ibid.*, 278 (1974) 383.
- 12 J. Villieras, J.R. Disnar et J.F. Normant, *J. Organometal. Chem.*, 81 (1974) 281; J. Villieras, J.R. Disnar et J.F. Normant, *J. Organometal. Chem.*, 81 (1974) 295.
- 13 J.R. Disnar, *Thèse de doctorat de 3e Cycle*, Paris, 1974.
- 14 J. Villieras, P. Perriot, M. Bourgain et J.F. Normant, *Synthesis*, sous presse.
- 15 J. Villieras, J.R. Disnar, P. Perriot et J.F. Normant, *Synthesis*, sous presse.
- 16 V. Braun, Jostes et Münch, *Ann. Chem.*, 453 (1927) 136.
- 17 H. Grootveld, C. Blomberg et F. Bickelhaupt, *Tetrahedron Lett.*, 22 (1971) 1999; H.M. Walborsky et M.S. Aronoff, *J. Organometal. Chem.*, 51 (1973) 31; H.M. Walborsky et A.E. Young, *J. Amer. Chem. Soc.*, 86 (1964) 3288; A.R. Lepley et R. Landau, *J. Amer. Chem. Soc.*, 91 (1969) 948; C. Blomberg et M.S. Hasher, *J. Organometal. Chem.*, 26 (1961) 1040.
- 18 B. Castro, J. Villieras et N. Ferracutti, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1969) 3521.
- 19 F.C. Whitmore et D.E. Badertscher, *J. Amer. Chem. Soc.*, 55 (1933) 1559.
- 20 Y. Salkind, *J. Rus. Phys. Chem. Soc.*, 38 (1906) 97.
- 21 A. Siegel et H. Keckeis, *Monatsh. Chem.*, 84 (1953) 910.
- 22 C.A. Grob et P. Brenneisen, *Helv. Chim. Acta*, 41 (1968) 1184.
- 23 W.R. Vaughan, S.C. Bernstein et M.E. Lorber, *J. Org. Chem.*, 30 (1965) 1790.
- 24 A. Hussey et M.S. Newman, *J. Amer. Chem. Soc.*, 70 (1948) 3024.
- 25 J. Zeltner, *Chem. Ber.*, 41 (1908) 589.
- 26 J. Jacques, C. Weidmann-Hattier et A. Marquet, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1958) 678.