

*Journal of Organometallic Chemistry*, 280 (1985) 165-172  
Elsevier Sequoia S.A., Lausanne - Printed in The Netherlands

## SUR LA REGIO SELECTIVITE DE LA REACTION DU BENZALDEHYDE AVEC LES ORGANOZINCIQUES ISSUS DU $\gamma$ -BROMOCROTONATE ET DU $\gamma$ -BROMOSENECIOATE DE TRIMETHYLSILYLE

M. BELLASSOUED, M. GAUDEMAR,

*Laboratoire de Synthèse Organométallique, Université P. et M. Curie (Paris VI), 4, Place Jussieu, Bât. F, 75230 - Paris Cédex 05 (France)*

A. EL BORGI et B. BACCAR

*Laboratoire de Synthèse des Hétérocycles, Université de Tunis, Département de Chimie, Faculté des Sciences, Campus Unversitaire, El Menzah (Tunisie)*

(Reçu le 18 juillet 1984)

### Summary

The regioselectivity of the reaction of organozinc compounds derived from  $\gamma$ -bromocrotonic and  $\gamma$ -bromosenecioic trimethylsilyl esters, with benzaldehyde is discussed. One-step reactions lead to a majority of  $\alpha$ -substituted derivatives, while in two-step reactions,  $\gamma$ -substituted products are exclusively obtained.

### Résumé

La régio sélectivité de la réaction des organozinciques issus du  $\gamma$ -bromocrotonate et du  $\gamma$ -bromosénécioate de triméthylsilyle avec le benzaldéhyde est discutée. Effectuée en une seule étape, cette réaction conduit très majoritairement aux produits "ramifiés" alors que la méthode en deux étapes fournit exclusivement les isomères "linéaires".

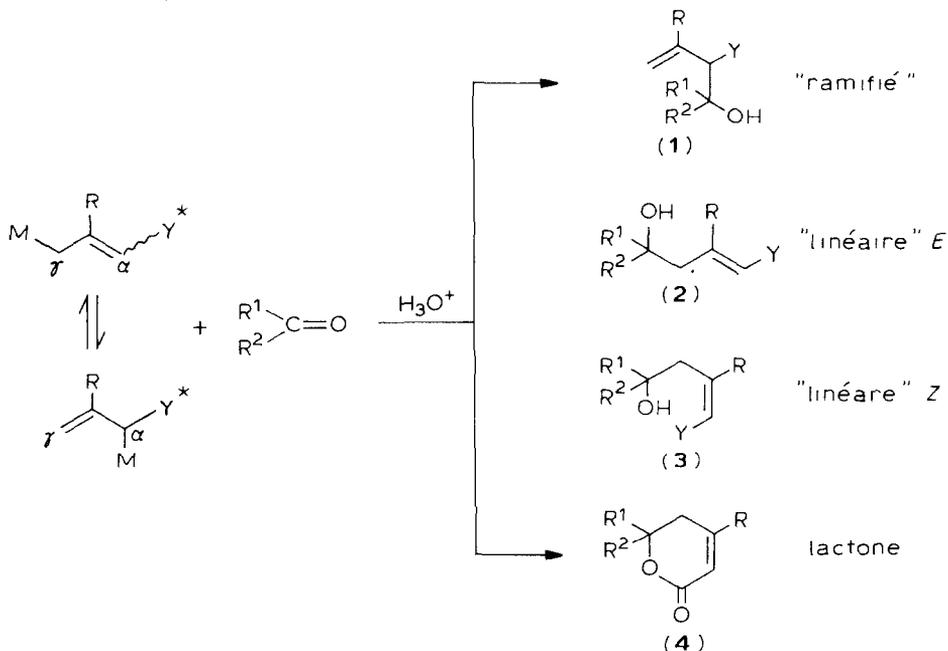
### Introduction

La réaction des organométalliques issus des dérivés de l'acide crotonique ( $R = H$ ) et de l'acide sénéciocique ( $R = CH_3$ ) avec les électrophiles intéressent les chercheurs depuis de nombreuses années. En effet, à côté d'un intérêt théorique certain, ce type de réaction présente une possibilité d'accès facile aux caroténoïdes.

En fait, la préparation des caroténoïdes par ce type de méthode n'est pas aussi aisée qu'il pourrait le paraître à première vue car l'espèce nucléophile (énolate ou carbéniate) mise en oeuvre est susceptible de réagir par l'un ou l'autre des pôles  $\alpha$  et  $\gamma$  conduisant ainsi, dans la plupart des cas, à un mélange de quatre produits (Schéma

1): un produit **1**, appelé produit "ramifié", résultant de l'attaque par le pôle  $\alpha$ ; deux produits **2** et **3**, appelés produits "linéaires", obtenus lors de la condensation par le pôle  $\gamma$ ; une lactone **4**, qui provient vraisemblablement de la cyclisation in situ de l'alcoolate linéaire **Z** correspondant. Dans ce mélange, la proportion du produit **2**, seul intéressant pour la greffe du motif isoprénique, est souvent minoritaire d'où séparation laborieuse et rendement faible [1-9].

SCHEMA 1 R = H, CH<sub>3</sub>; M = ZnBr, Li, Na, K; Y = CO<sub>2</sub>R, CO<sub>2</sub>Li, CO<sub>2</sub>Na, CO<sub>2</sub>K, CON  
\* éventuellement, les énolates.

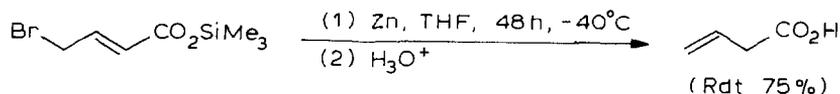


Nous avons rapporté, dans une communication préliminaire [10] nos premiers résultats relatifs aux réactions aldoliques du même type conduites à partir des organozinciques issus du  $\gamma$ -bromocrotonate E et du  $\gamma$ -bromosénécioate E + Z de triméthylsilyle. Ce mémoire complète l'étude déjà abordée.

## Résultats expérimentaux

### I. $\gamma$ -Bromocrotonate de triméthylsilyle

Au sein du tétrahydrofurane (THF) et à  $-40^{\circ}\text{C}$ , le  $\gamma$ -bromocrotonate de triméthylsilyle attaque lentement le zinc. L'hydrolyse de l'organométallique intermédiaire conduit à l'acide vinylacétique avec un rendement de 75%.



A côté de cet acide, nous avons toujours isolé le diacide de doublement (rendement de l'ordre de 10%).

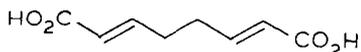
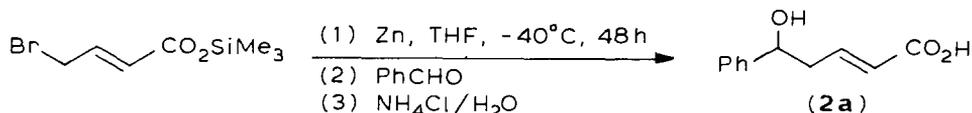


TABLEAU 1



Essais	PhCHO conditions opératoires	2a (Rdt.%)
1	-40°C, 48 h	53
2	0°C, 5 h	52
3	0°C, 24 h	70
4	0°C 24 h + 4 h à reflux	58

Nous n'avons pas pu, malheureusement, empêcher la formation de ce composé; à plus basse température, l'attaque du zinc s'arrête; à des températures plus élevées, des produits de polycondensations se forment.

Remarquons que les organozinciques issus des  $\gamma$ -bromocrotonates d'alkyles sont obtenus avec des rendements très moyens [3].

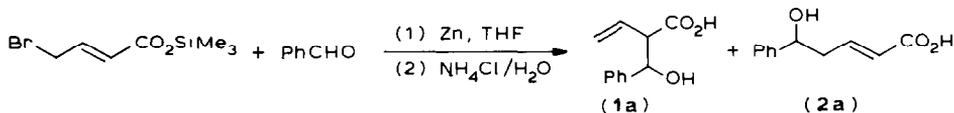
Opposé au benzaldéhyde, l'organométallique issu du  $\gamma$ -bromocrotonate de triméthylsilyle conduit, après hydrolyse, uniquement au produit "linéaire" **2a** quelle que soit la température de condensation (Tableau 1).

Réalisée selon le procédé classique de Reformatsky, cette même réaction conduit à des résultats fondamentalement différents. En effet, les hydroxyacides obtenus (voir Tableau 2) montrent que le produit "ramifié" **1a** est largement majoritaire.

## II. $\gamma$ -Bromosénécioate de triméthylsilyle

Le  $\gamma$ -bromosénécioate de triméthylsilyle attaque le zinc à  $-10^\circ\text{C}$  dans le THF pour conduire, après 5 h de contact, à un organozincique (ou plusieurs en équilibre) dont la structure n'a pas été établie; néanmoins, son hydrolyse conduit à deux acides, l'un de structure conjuguée, l'autre de structure non conjuguée. Ce dernier est en quantité prépondérante dans le mélange.

TABLEAU 2



Essais	Conditions opératoires	1a + 2a Rdt. (%) <sup>a</sup>	1a (%) dans (1a + 2a)	2a (%) dans (1a + 2a)
1	-40°C, 92 h	50	94	6
2	-15°C, 24 h	57	85	15
3	0°C, 24 h	70	89	11
4	reflux, 3 h	65	88	12
5	reflux, 115 h	52	74	26

<sup>a</sup> Nous isolons, à côté des hydroxyacides éthyléniques obtenus, le diacide de doublement déjà mentionné avec un rendement de 7%.



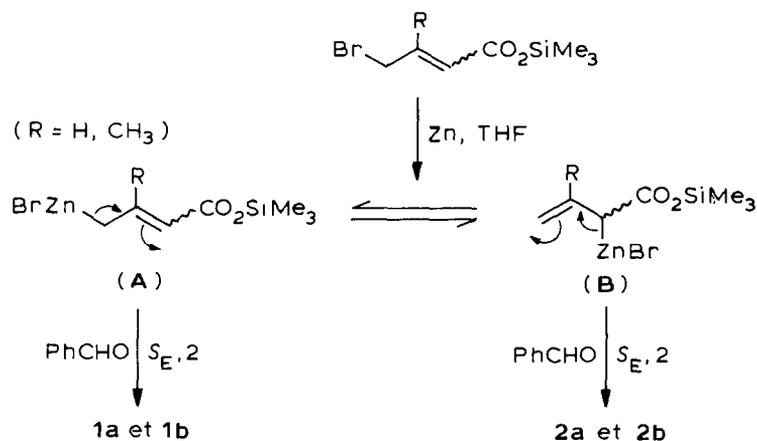
## Interprétation des résultats

Remarquons tout d'abord que, contrairement aux autres organométalliques issus de l'acide  $\gamma$ -bromosénéciolique qui conduisent à un mélange de produits "linéaires" *E* et *Z*, nos organozinciques donnent uniquement le produit "linéaire" *E* recherché.

La comparaison des résultats obtenus en une étape, selon le procédé classique de Reformatsky, et en deux étapes, avec préparation préalable de l'organométallique nous permet d'envisager l'existence de deux entités réagissantes différentes dans les deux procédés.

Il a été montré que les organozinciques de Reformatsky sont des espèces C-métallées [11–15]. D'autre part, il est admis que les organométalliques allyliques réagissent selon un mécanisme  $S_{E,2}$  [16]. En fonction de ces données, nous pouvons avancer le processus suivant pour expliquer la formation des produits obtenus (Schéma 3).

SCHEMA 3



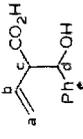
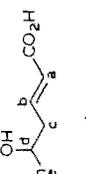
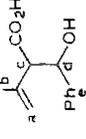
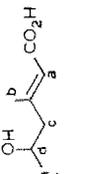
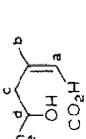
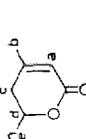
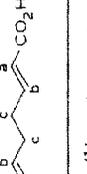
Au cours de la réaction en une étape et à basse température, l'organozincique primaire A serait immédiatement piégé, dès sa formation, par le benzaldéhyde et conduirait aux produits "ramifiés" par un mécanisme  $S_{E,2}$ . Au cours de la réaction en deux étapes, l'organozincique s'équilibrerait et l'encombrement stérique apporté par le groupe triméthylsilyle favoriserait la réaction de l'organométallique secondaire B dans le cadre d'une substitution de type  $S_{E,2}$  et seuls les produits "linéaires" seraient obtenus.

Notons que c'est la première fois, à notre connaissance, qu'un organométallique  $\alpha,\beta$ -éthylénique conduit, dans une réaction de Réformatsky, à des résultats différents selon le procédé choisi.

Quand la réaction est effectuée en une étape et à basse température, les hydroxyacides "ramifiés" 1a et 1b apparaissent comme les produits cinétiques. Cependant, l'alcoolate issu de 1a évolue par chauffage vers le produit "linéaire" 2a, thermodynamiquement plus stable (Tableau 2). De même, l'alcoolate issu de 1b s'équilibre sous l'effet de la chaleur pour conduire, cette fois-ci, à la lactone 4b et à l'acide-alcool 2b (Tableau 3).

Au contraire, quand la condensation est réalisée en deux temps, les acides-alcools "linéaires" 2a et 2b se présentent comme les produits cinétiques de la réaction.

TABLEAU 4  
CARACTERISTIQUES DES PRODUITS OBTENUS

Acides et lactone <sup>a</sup>	Poids moléculaire <sup>b</sup> (trouvé (calc.)(%))	Solvants de recristallisation	P F <sup>d</sup> ou (éb)	<sup>1</sup> H RMN, $\delta$ (ppm) <sup>c</sup>
 1a	192 (192)	CCl <sub>4</sub>	-	CDCl <sub>3</sub> , 3.40(t,1H,H <sub>c</sub> ), 4.80-5.30(m,3H,H <sub>a</sub> +H <sub>d</sub> ); 5.45-6.45(m,1H,H <sub>b</sub> ); 7.40(m,5H,H <sub>e</sub> )
 2a	190 (192)	CHCl <sub>3</sub>	115	CD <sub>3</sub> COCD <sub>3</sub> , 2.65(t,2H,H <sub>c</sub> ); 4.90(t,1H,H <sub>d</sub> ); 5.85(d,1H,H <sub>a</sub> ), 7.10(m,1H,H <sub>b</sub> ); 7.45(m,5H,H <sub>e</sub> ); J(H <sub>a</sub> H <sub>b</sub> ) 15.9 Hz
 1b	204 (206)	CCl <sub>4</sub>	-	CD <sub>3</sub> COCD <sub>3</sub> , 1.55 et 1.90(2s,3H,H <sub>b</sub> ); 3.40 et 3.45 (2d,1H,H <sub>c</sub> ); 4.70-5.20(m,3H,H <sub>a</sub> +H <sub>d</sub> ); 7.40(m,5H,H <sub>e</sub> )
 2b	200 (206)	produit visqueux <sup>f</sup>	-	CDCl <sub>3</sub> , 2.20(s,3H,H <sub>b</sub> ); 2.55(d,2H,H <sub>c</sub> ); 4.90(t,1H,H <sub>d</sub> ), 5.80(s,1H,H <sub>a</sub> ); 7.40(s,5H,H <sub>e</sub> )
 3b	206 (206)	-	instable	CD <sub>3</sub> COCD <sub>3</sub> , 1.85(s,3H,H <sub>b</sub> ); 2.90(d,2H,H <sub>c</sub> ); 5.00(t,1H,H <sub>d</sub> ), 5.85(s,1H,H <sub>a</sub> ); 7.45(m,5H,H <sub>e</sub> )
 4b	- (188)	-	(130/0.1)	CDCl <sub>3</sub> , 2.00(s,3H,H <sub>b</sub> ); 2.40-2.70(m,2H,H <sub>c</sub> ); 5.45(d,1H,H <sub>d</sub> ); 5.95(m,1H,H <sub>a</sub> ); 7.45(s,5H,H <sub>e</sub> )
 4b	175 (170)	-	201-202	DMSO-d <sub>6</sub> , 2.45(m,4H,H <sub>c</sub> ); 5.80(d,2H,H <sub>d</sub> ), 6.85(m,2H,H <sub>b</sub> ) J(H <sub>a</sub> H <sub>b</sub> ) 16 Hz.

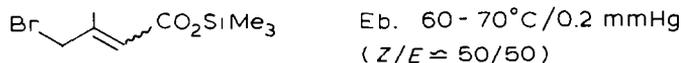
<sup>a</sup> L'analyse élémentaire est correcte (C,  $\pm 0.25$ ; H,  $\pm 0.35$ ). <sup>b</sup> La masse moléculaire des acides obtenus est déterminée par dosage alcalimétrique. <sup>c</sup> Nous n'avons recristallisé que les acides obtenus à l'état impur. <sup>d</sup> Seuls ont été déterminés les points de fusion des produits ne présentant pas d'isomérisie *érythro-threo*, dans le cas de l'hydroxyacide 3b, le point de fusion n'est pas fixe car le produit se cyclise. <sup>e</sup> Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton ont été enregistrés à 60 MHz sur un appareil Perkin-Elmer R12 (référence interne TMS). <sup>f</sup> Produit visqueux, non distillable et ne cristallisant pas.

Comme le paragraphe précédent le laisse prévoir, l'alcoolate issu de **2a** n'évolue pas (Tableau 1 essai 4) tandis que celui issu de **2b** conduit à la lactone **4b** (Schéma 2).

## Partie expérimentale

### I. Préparation du $\gamma$ -bromocrotonate et du $\gamma$ -bromosénécioate de triméthylsilyle

Ces  $\gamma$ -bromesters sont préparés à partir des acides crotonique et sénécioïque du commerce [17]:



### II. Préparation et hydrolyse des organozinciques issus du $\gamma$ -bromocrotonate et du $\gamma$ -bromosénécioate de triméthylsilyle

3.6 g de zinc (0.05 at.g + 10%) sont placés dans un tricol puis recouverts par 15 ml de THF; 1 g de dibromoéthane est ajouté et le mélange porté à reflux pendant 30 min.

Le tricol est ensuite refroidi et 0.05 mole de bromester de triméthylsilyle (dilué dans 25 ml de THF) est ajouté pendant une heure (à  $-40^\circ\text{C}$  pour le  $\gamma$ -bromocrotonate et à  $-10^\circ\text{C}$  pour le  $\gamma$ -bromosénécioate). Le contact est maintenu à la température indiquée ci-dessus pendant 48 h pour le premier et 5 h pour le second.

*Hydrolyse des organozinciques.* Le contenu du tricol est versé dans un mélange de glace pilée (100 g), d'acide (5 cm<sup>3</sup> de HCl concentré de densité 1.18) et d'éther (100 ml); la phase aqueuse est ensuite lavée deux fois à l'éther (2  $\times$  50 ml). Les phases organiques sont alors réunies, lavées avec une solution saturée en NaCl puis séchées sur MgSO<sub>4</sub>. Après évaporation du solvant, l'acide de doublement, issu de l'ester  $\gamma$ -bromocrotonique, qui précipite, est séparé de l'acide vinylacétique par simple filtration sur verre fritté.

### III. Réactivité des organozinciques issus du $\gamma$ -bromocrotonate et du $\gamma$ -bromosénécioate de triméthylsilyle dans la réaction de Reformatsky

(1) *Synthèse en deux étapes.* A l'organozincique précédemment préparé, on ajoute à la température choisie 0.04 mole de benzaldéhyde (4.3 g) dilué dans 5 ml de THF. (Le temps de contact des réactifs est indiqué au tableau adéquat).

Le contenu du tricol est ensuite versé dans une solution de NH<sub>4</sub>Cl (100 ml d'une solution saturée en NH<sub>4</sub>Cl + 50 g de glace pilée). Les produits sont alors extraits à l'éther puis traités par une solution de soude. La phase étherée est lavée deux fois à l'eau puis séchée sur MgSO<sub>4</sub>. Après évaporation du solvant, la lactone (quand elle se forme) est isolée pure par distillation sous pression réduite. Quant à l'hydroxyacide formé, il est régénéré de son sel par traitement de la solution aqueuse par de l'acide chlorhydrique dilué jusqu'à pH = 5. On extrait de nouveau à l'éther, on sèche sur MgSO<sub>4</sub> puis on élimine le solvant.

(2) *Synthèse en une étape.* Après activation du zinc, on introduit le mélange (benzaldéhyde, 0.05 mole/bromester, 0.05 mole/THF, 30 ml) puis le contenu du tricol est maintenu à la température voulue. L'hydrolyse et l'extraction sont effectuées comme précédemment (dans le cas du  $\gamma$ -bromocrotonate de triméthylsilyle, le

produit de doublement, insoluble dans la phase étherée, est séparée par simple filtration sur verre fritté).

#### IV. Dosage des hydroxyacides et attribution des configurations

Le pourcentage des isomères "linéaires" et "ramifiés" a été déterminé par  $^1\text{H}$  RMN. En effet, les protons en  $\alpha$  de la double liaison présentent des déplacements chimiques assez différents dans les acides "linéaires" et "ramifiés" pour que l'on puisse déterminer, par simple intégration, la composition du mélange (voir Tableau 4).

La configuration *E* de l'hydroxyacide "linéaire" **2a** a été attribuée en se basant sur le couplage  $J(\text{CH}=\text{CH})$  de l'ordre de 16 Hz caractérisant une position *trans* des hydrogènes éthyléniques dans cette série, le couplage  $J(\text{CH}=\text{CH})$  *cis* est de l'ordre de 12 Hz [6]. De plus, l'acide éthylénique **2a** est transformé en ester méthylé par le diazométhane. L'hydroxyester "linéaire" ainsi obtenu présente les mêmes caractéristiques spectrales ( $^1\text{H}$  RMN) que le produit décrit dans la littérature [8].



Quant à l'acide alcool **2b**, sa configuration *E* a été attribuée en comparant les déplacements chimiques des hydrogènes en  $\alpha$  de la double liaison des isomères *E* et *Z*: le groupe  $\text{CH}_2$  du composé *Z* est plus déblindé que celui de son isomère *E*; c'est le contraire pour le groupe  $\text{CH}_3$  (voir Tableau 4). Des variations semblables ont été observées avec les esters méthylés correspondants [4]. L'hydroxyacide "linéaire" *Z* (**3b**) a été obtenu à partir de la lactone **4b**: 1 g de lactone est ajouté à 50 ml d'une solution de soude 2.5 *N*; le mélange est agité pendant 20 h à température ambiante. Les traces de lactone (qui n'ont pas réagi) sont éliminées à l'éther; la phase aqueuse est acidifiée par une solution d'acide chlorhydrique jusqu'à pH = 4. On extrait trois fois à l'éther (3  $\times$  50 ml), lave deux fois à l'eau, sèche sur  $\text{MgSO}_4$  et évapore le solvant. L'hydroxyacide **3b** se présente sous forme d'un solide blanc qui, abandonné à la température ambiante, se cyclise lentement en lactone **4b**.

#### Bibliographie

- 1 R.L. Shriner, Organic Reactions, vol. 1, Wiley, New-York, 1942, p. 1.
- 2 M. Gaudemar, Organometal. Chem. Rev. A, 8 (1972) 183 et réf. citées.
- 3 R. Couffignal et M. Gaudemar, J. Organomet. Chem., 60 (1973) 209; 96 (1975) 149.
- 4 G. Cainelli, G. Cardillo, M. Contento, G. Trapani et A.U. Ronchi, J. Chem. Soc., Perkin I, (1973) 400.
- 5 P.E. Pfeffer, L.S. Silbert et E. Kinsel, Tetrahedron Lett., 14 (1973) 1163.
- 6 I. Casinos et R. Mestres, J. Chem. Soc., Perkin I, (1978) 1651.
- 7 A. Kajikawa, M. Morisaki et N. Ikekawa, Tetrahedron Lett., 47 (1975) 4135.
- 8 R.W. Dugger et C.H. Heathcock, J. Org. Chem., 45 (1980) 1181.
- 9 M. Majewski, G.B. Mpango, M.T. Thomas, A. Wu et V. Snieckus, J. Org. Chem., 46 (1981) 2029.
- 10 M. Bellassoued, F. Dardoize, Y. Frangin et M. Gaudemar, J. Organomet. Chem., 219 (1981) C1.
- 11 M. Gaudemar et Mme. M. Martin, C.R. Acad. Sci., Paris, sér. C, 267 (1968) 1053.
- 12 Melle N. Goasdoué et M. Gaudemar, C.R. Acad. Sci., Paris, sér. C, 269 (1969) 861.
- 13 F. Orsini, F. Pelizzona et G. Ricca, Tetrahedron Lett., 38 (1982) 3945.
- 14 J. Dekker, J. Boersma et G.J.M. van der Kerk, J. Chem. Soc., Chem. Commun, (1983) 553.
- 15 M. Gaudemar, Colloque Franco-Bulgare, 6-8 octobre 1980, Tryavna, Bulgarie.
- 16 J.-L. Moreau, thèse de doctorat ès Sciences, Paris, 1973.
- 17 M. Bellassoued, F. Habbachi et M. Gaudemar, Synthesis, (1983) 745.