

LA REACTION DE "REFORMATSKY" DE L' α -(BROMOMETHYL)ACRYLATE D'ETHYLE AVEC LES CHLORURES D'ACIDE ET LES NITRILES

N. EL ALAMI, C. BELAUD et J. VILLIERAS

Laboratoire de Synthèse Organique Sélective, U.A. 475 CNRS, Faculté des Sciences, 2, rue de la Houssinière, F 44072 Nantes Cedex (France)

(Reçu le 20 juillet 1986)

Summary

The "Reformatsky reaction" of ethyl α -(bromomethyl)acrylate with acyl chlorides and nitriles respectively lead to the formation of α -methylene- γ -lactones and γ -lactams via double condensation and cyclisation.

Résumé

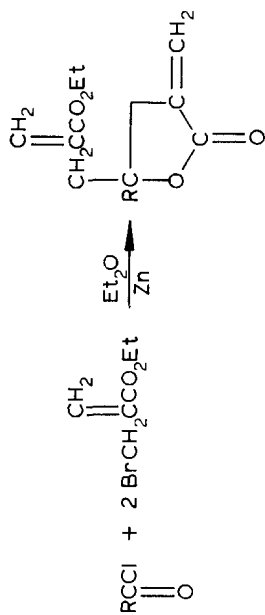
La réaction de type "Reformatsky" de l' α -(bromométhyl)acrylate d'éthyle avec les chlorures d'acide et les nitriles fournit les produits de double condensation du réactif zincique intermédiaire suivie de cyclisation en α -méthylène γ -lactones et γ -lactames correspondants.

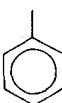
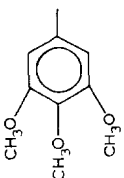
La préparation d' α -méthylène γ -lactones [1] et α -méthylène γ -lactames [2] à partir de l' α -(bromométhyl)acrylate d'éthyle (1) selon une réaction de Réformatsky est bien décrite. Les composés formés qui présentent des propriétés cytotoxiques et antimitotiques sont d'un intérêt tout particulier en vue de leur utilisation en chimiothérapie [3]. Néanmoins ils présentent des toxicités qui interdisent pour l'instant leur emploi. Au cours d'une étude précédente [2] nous avons montré que la réaction de type Réformatsky pouvait être appliquée aux imines pour synthétiser divers α -méthylène γ -lactames.

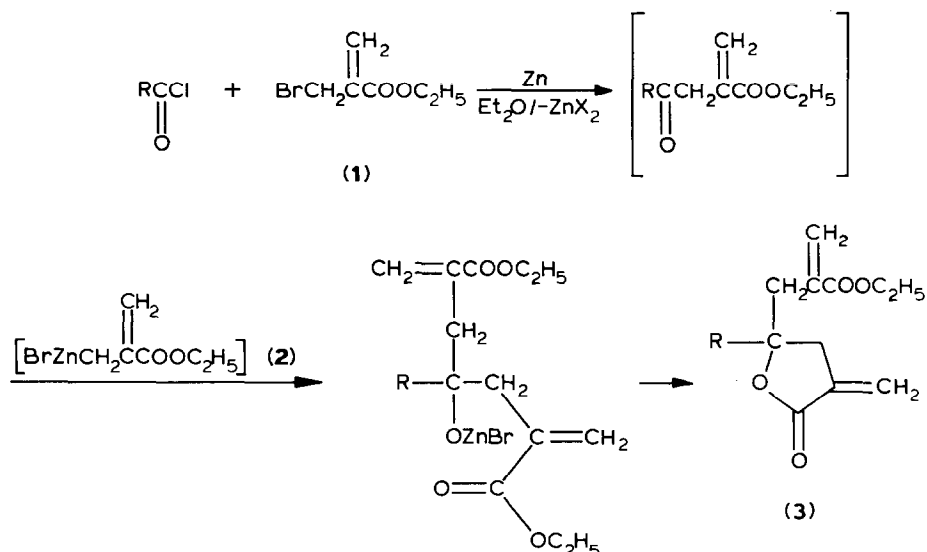
Dans le but d'élargir le champ des possibilités du réactif zincique 2 utilisé et d'accéder ainsi à des structures potentiellement antinéoplasiques, nous l'avons condensé sur des dérivés d'acide: chlorures d'acide et nitriles.

Avec les chlorures d'acide on observe instantanément une double condensation à température ambiante, avec dans un premier temps formation vraisemblable de cétone allylique et de l'halogénure de zinc, la deuxième hydroxyalkylation conduisant à un sel zincique d'hydroxydiester qui se cyclise en l' α -méthylène γ -lactone (3) substituée par un groupement carboéthoxy-2 allyle en libérant une molécule d'halogénoéthylate de zinc (Schéma 1).

TABLEAU I



R	Rdt. (%)	RMN (CDCl ₃ + TMS)	Spectre de masse	IR ν (cm ⁻¹) (film)
CH ₃	62 huile	1.18 (3H, t, 7 Hz); 1.46 (3H, s); 2.6-2.96 (4H, m); 4.2 (2H, q, 7 Hz); 5.55 (1H, t, 3Hz); 5.70 (1H, s); 6.03 (1H, t, 3Hz); 6.23 (1H, s)	M, 224, 209, 179, 111, 68 43, 15,	(C=C) 1630; C=O ester: 1725 C=O lactone: 1780
	74 F°: 71°C	1.16 (3H, t, 7 Hz); 2.76-3.32 (4H, m); 4 (2H, q, 7 Hz); 5.48 (2H, s); 6.06 (1H, s); 6.16 (1H, s); 7.22 (5H, s)	M, 286, 241, 173, 117, 105, 77	C=C: 1635 C=O ester: 1715 C=O lactone: 1775
	67 F°: 116°C	1.16 (3H, t, 7 Hz); 2.76-3.44 (4H, m); 3.72 (3H, s); 3.80 (6H, s); 4.02 (2H, q, 7 Hz); 5.52 (2H, s); 6.10 (1H, s); 6.18 (1H, s); 6.4 (2H, s)	M, 376, 331, 263, 235, 204, 195, 181	C=C: 1600 C=O ester: 1715 C=O lactone: 1770



SCHEMA 1

On ne peut limiter cette réaction à la monocondensation qui conduirait à l'ester γ -cétonique même en présence de sels de palladium(0) qui sont connus pour catalyser la formation de cétones par couplage de chlorure d'acide et de zinc [4,5]. Par ailleurs la formation d'éthylate de zinc au cours de l'étape d'élimination est un handicap majeur puisque ce dernier réagit rapidement avec le chlorure d'acide présent pour donner l'ester éthylique correspondant, réduisant ainsi sensiblement les rendements (Tableau 1).

La réaction avec les nitriles suit le même processus réactionnel (Schéma 2) c'est à dire la double condensation, la dernière ayant lieu sur le sel zincique de l'imine formé initialement. Dans ce cas, on n'observe aucune réaction secondaire et les α -méthylène γ -lactames porteurs d'un substituant carboéthoxyallyle **4** sont formés avec des rendements presque quantitatifs par rapport aux nitriles (Tableau 2).

Cette double condensation a déjà été décrite dans le cas d'une réaction de Réformatsky classique, elle était alors suivie d'une cyclisation en β -lactame [6]. Dans le cas présent du zincique de l' α -(bromométhyl)acrylate d'éthyle (2) formé "in situ" il n'a pas été non plus possible de bloquer la réaction à son premier stade l'intermédiaire 5. Celui-ci peut d'ailleurs évoluer suivant une seconde voie, acylation puis Réformatsky interne, selon un second modèle aussi proposé dans le cas des esters α bromés [7].

(suite sur la page 308)

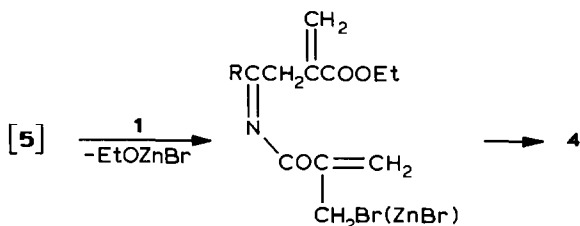
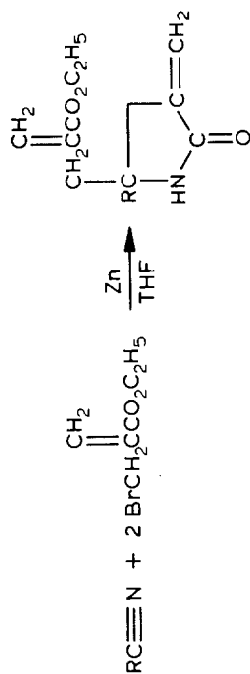
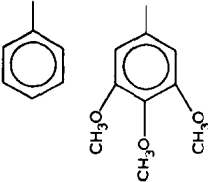
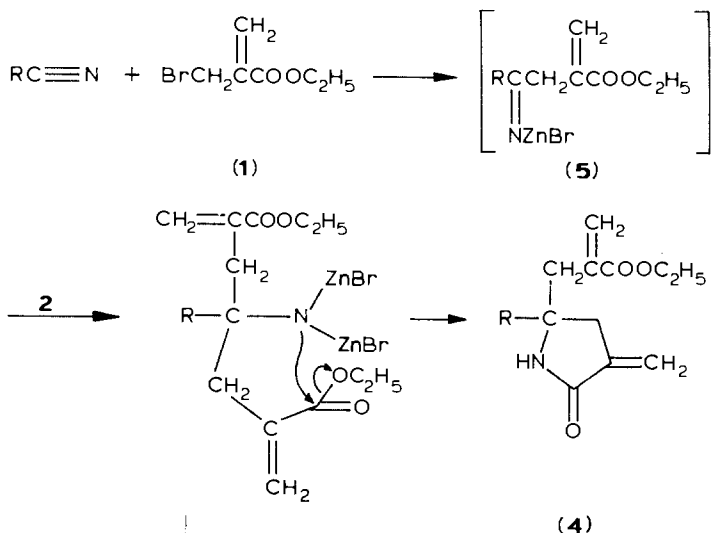


TABLE 2



R	Rdt. (%)	RMN (CDCl ₃ + TMS) (ppm)	Spectre de masse (m/e)	IR ν (cm ⁻¹) (film)
CH ₃	75,3 huile	1.28 (3H, s); 1.33 (3H, t, 7 Hz); 2.4-2.9 (4H, m); 4.23 (2H, q, 7 Hz); 5.3 (1H, s); 5.73 (1H, s); 5.93 (1H, s); 6.36 (1H, s); 8.33 (1H, s)	(M + 1), 224, 208, 178, 110, 67, 42	C=C: 1635 C=O ester: 1720 C=O lactame: 1695 NH: 3250
C ₂ H ₅	96 huile	0.96 (3H, t, 8 Hz); 1.23 (3H, t, 7 Hz); 1.50 (2H, q, 8 Hz); 2.1-2.9 (4H, m); 4.25 (2H, q, 7 Hz); 5.30 (1H, S); 5.78 (1H, s); 5.92 (1H, s); 6.36 (1H, s); 8.40 (1H, s)	(M + 1), 238, 208, 192, 180, 162 134, 124, 97 81, 69	C=C: 1630 C=O ester: 1715 C=O lactame: 1670 NH: 3250
CH ₃ CH	99 huile	0.96 (6H, d, 6 Hz); 1.28 (3H, t, 7 Hz); 1.8 (1H, m, 6Hz); 2.45-2.85 (4H, m); 4.2 (2H, q, 7 Hz); 5.20 (1H, s); 5.66 (1H, s); 5.83 (1H, s); 6.23 (1H, s); 7.76 (1H, s)	(M + 1), 252, 208, 162, 136, 96, 67, 43	C=C: 1630 C=O ester: 1720 C=O lactame: 1660 NH: 3230

$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$	96 huile	0.96 (3H, t, 4 Hz); 1.3 (3H, t, 7 Hz); 1.06-1.63 (6H, m); 2.6 (4H, s); 4.16 (2H, q, 7 Hz); 5.30 (1H, s); 5.70 (1H, s); 5.90 (1H, s); 6.26 (1H, s); 8.2 (1H, s)	(M + 1), 266, 236, 220, 208, 162, 152, 110, 96, 67 53.42	C=C: 1630 C=O ester: 1725 C=O lactame: 1660 NH: 3220
$\text{N}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2$	60 huile	1.36 (3H, t, 7 Hz); 2.1 (2H, t, 4 Hz), 2.43 (2H, t, 4 Hz); 2.73 (4H, m); 4.26 (2H, q, 7 Hz); 5.43 (1H, s); 5.85 (1H, s); 6.05 (1H, s); 6.43 (1H, s); 8.13 (1H, s)	(M + 2), 263, 217, 208, 196, 162, 149, 121	C=C: 1630 C=O: ester: 1720 C=N: 2230 C=O lactame: 1665 NH: 3250
CH_2CH_2	66 F 146 °C	1.30 (6H, t, 7 Hz); 1.66 (4H, s) 2.63 (8H, s); 4.06 (4H, q, 7 Hz) 5.30 (2H, s); 5.70 (2H, s) 5.90 (2H, s); 6.30 (2H, s) 7.63 (2H, s); 1.28 (3H, t, 7 Hz); 2.86-3.26 (4H, m);	(M - 45), 399, 367, 353, 331, 314, 286, 268, 208, 162, 134	C=C: 1630 C=O ester: 1715 C=O lactame: 1670 NH: 3250
	97 F 34 °C	4.1 (2H, q, 7 Hz); 5.32 (1H, s); 5.65 (1H, s); 6.03 (1H, s); 7.35 (1H, s); 8.53 (1H, s) 1.16 (3H, t, 7 Hz); 2.78-3.38 (4H, m); 3.72 (3H, s); 3.76 (6H, s); 4.0 (2H, q, 7 Hz); 5.24 (1H, s); 5.52 (1H, s); 5.84 (1H, s); 6.16 (1H, s); 6.48 (2H, s); 8.60 (1H, s)	(M + 1), 286, 240, 220, 210, 172, 129, 104, 77 M, 375, 330, 312, 300, 262, 201, 188, 94	C=C: 1620 C=O ester: 1720 C=O lactame: 1675 NH: 3215 C=C: 1660 C=O ester: 1715 C=O lactame: 1615 NH: 3215



SCHEMA 2

Dans l'état actuel de nos connaissances bien qu'ayant pu isoler une infime partie de l'intermédiaire 5 sous forme de cétone, il ne nous est pas possible de trancher entre ces deux voies toutes deux plausibles.

Nous poursuivons notre étude de la formation du réactif bromozincique intermédiaire 2 en vue si possible de l'isoler et pouvoir en tirer alors tous les avantages; en particulier l'utiliser en contrôlant la température. Les tests *in vitro* effectués sur les composés 3 et 4 montrent que malgré la présence de deux sites électrophiles, les α -méthylène lactones 3 n'ont pas une activité cytotoxique plus élevée que les composés parents moins substitués (préparés à partir des aldéhydes correspondants). Par contre les α -méthylène γ -lactames 4 sont tout à fait inactifs. Ces composés ne présentent pas de substituant sur l'atome d'azote (comme les composés voisins préparés à partir des méthylimines des aldéhydes); leur hydrophilie ne leur permet pas de traverser les membranes cellulaires pour atteindre les sites nucléophiles.

Une étude plus approfondie du problème est actuellement en cours.

Partie expérimentale

La structure des composés obtenus a été établie par RMN du ^1H sur un appareil Hitachi Elmer R24B (60 MHz); par IR sur un spectrophotomètre 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 déplacements chimiques sont exprimés en ppm et les constantes de couplage en Hertz (Hz), la multiplicité des signaux de résonance est indiquée par les abréviations suivantes: s, singulet; d, doublet; t, triplet; q, quadruplet; m, multiplet.

Les spectres IR des produits ont été enregistrés entre lames de chlorure de sodium ou en suspension dans KBr.

Méthylène-2 (méthylène-3 oxo-2 phényl-5 oxolannyl-5)-3 propionate d'éthyle

A 3.5 g de zinc (53.5 at.g) on ajoute goutte à goutte 6.94 g (36 mmol) d' α -bromométhyl acrylate d'éthyle et 4.21 g (30 mmol) de chlorure de benzoyle dissous dans 30 ml d'éther sulfurique anhydre. Le mélange est porté à reflux pendant 2 heures après la fin de l'addition puis on hydrolyse avec 150 ml d'une solution saturée de chlorure d'ammonium à -10°C . Après extraction avec l'acétate d'éthyle (70 ml \times 3), lavage de la phase organique avec une solution saturée de bicarbonate de potassium, séchage sur sulfate de magnésium, on évapore les solvants sous vide, le résidu est recristallisé dans l'éther de pétrole. On obtient 3.2 g de produit pur F 71°C ; rendement 74%.

RMN (CDCl_3 + TMS) 1.16 (3H, t, 7 Hz); 1.46 (3H, s); 2.6–2.96 (4H, m); 4.2 (2H, q, 7 Hz); 5.55 (1H, t, 3Hz); 5.70 (1H, s); 6.03 (1H, t, 3 Hz); 6.23 (1H, s). IR (NaCl): $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1635; $\nu(\text{C}=\text{O})$ ester 1715, $\nu(\text{C}=\text{O})$ lactone 1775 cm^{-1} . Spectre de masse M^+ 286; 241; 173; 117; 105; 77.

Méthylène-2 (méthylène-3 oxo-2 phényl-5 pyrolidinnyl-5)-3 propionate d'éthyle

Une solution de 6.94 g (36 mmol) d' α -bromométhyl acrylate d'éthyle diluée dans 15 ml de THF est ajoutée goutte à goutte à un mélange de 3.5 g (53.5 at.g) de zinc et 1.04 g (15 mmol) de benzonitrile et 10 ml de THF. Après la fin de l'addition, le mélange est porté à reflux pendant 2 h, puis traité de la même manière que précédemment, et purifié par chromatographie sur gel de silice, (éluant: acétate d'éthyle pur). On obtient 4.12 g (Rdt. 97%) de cristaux blancs F 94°C .

RMN (CDCl_3 + TMS): 1.28 (3H, t, 7 Hz); 2.86–3.26 (4H, m); 4.1 (2H, q, 7 Hz); 5.32 (1H, s); 5.65 (1H, s); 6.03 (1H, s); 7.35 (1H, s); 8.53 (1H, s). IR (NaCl): $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1620; $\nu(\text{C}=\text{O})$ ester 1720; $\nu(\text{C}=\text{O})$ lactame 1675; $\nu(\text{NH})$ 3215. Spectre de masse: ($M + 1$) 286; 240; 222; 210; 172; 129; 104; 77.

Ces modes opératoires sont généraux et ont été appliqués dans tous les cas figurants sur les Tableaux 1 et 2.

Remerciements

Nous remercions M. Letourneux Y. et M. Roussakis C. de la faculté de pharmacie de Nantes pour leur participation à des discussions fructueuses. Nous remercions le CNRS pour son aide financière.

Bibliographie

- 1 E. Ohler, K. Reininger et M. Schmidt, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, 9 (1970) 457.
- 2 C. Belaud, C. Roussakis, Y. Letourneux, N. El Alami et J. Villieras, *Synthetic Comm.*, 15 (1985) 1233.
- 3 H.M.R. Hoffmann et J. Rabe, *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.*, 24 (1985) 94.
- 4 E. Negishi, N. Bagheri, S. Chatterjee, F. Huo, J. Miller et A. Stoll, *Tetrahedron Lett.*, 24 (1983) 5181.
- 5 T. Sato, K. Naruse, M. Enohiya et T. Fujisawa, *Chem. Lett.* (1981) 1135.
- 6 A. Horeau, J. Jacques et H.B. Kagan, *C.R. Acad. Sc. Paris*, 255 (1962) 717.
- 7 A. Horeau, J. Jacques, H.B. Kagan et H. Suen, *Bull. Soc. Chim. France*, (1966) 1823.