

Esters α -méthyléniques par substitution d'éthers et d'acétates dérivés de l' α -(hydroxyméthyl)acrylate d'éthyle

Hassen Amri, Monique Rambaud et Jean Villieras

Laboratoire de Synthèse Organique, associé au CNRS, Faculté des Sciences et des Techniques, 2 rue de la Houssinière, F 44072 Nantes Cedex 03 (France)

(Reçu le 8 septembre 1989)

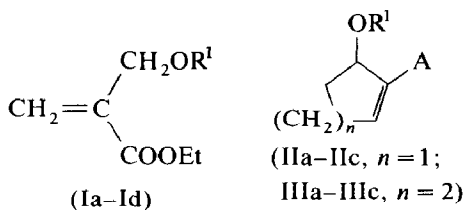
Abstract

α -(Methylene)alkanoic esters are prepared in high yields by substitution of α -(acetoxymethyl)acrylates using Grignard reagents in the presence of a catalytic amount of copper(I) salt. This reaction can be applied to lithium enolates of esters and ketones and to give functional α -(methylene) alkanolic esters, products of great interest for the synthesis of active biological compounds (sarkomycin, α -(methylene) δ -valerolactone).

Résumé

La substitution d' α -(acétoxyméthyl)acrylates peut être réalisée avec d'excellents rendements à partir des réactifs de Grignard en présence d'une quantité catalytique de sel cuivreux (CuI ou LiCuBr₂). Appliquée aux énolates lithiens d'esters et de cétones, cette réaction constitue un excellent mode de préparation d'esters α -méthyléniques fonctionnels par ailleurs, intermédiaires de synthèse de composés biologiquement actifs (sarkomycine, α -(méthylène) δ -valérolactone).

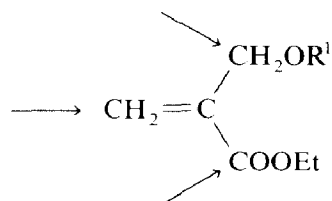
Dans le cadre d'une étude entreprise au laboratoire de la synthèse d'esters aliphatiques α -méthyléniques I [1] et cyclaniques à 5 et 6 chaînons α -insaturés II, III et leurs dérivés [2], nous nous sommes intéressés à leur comportement électrophile



(A = COOEt, COMe, CN; a: R¹ = H, b: R¹ = SiMe₃; c: R¹ = COCH₃,
 d: R¹ = CH(CH₃)OEt)

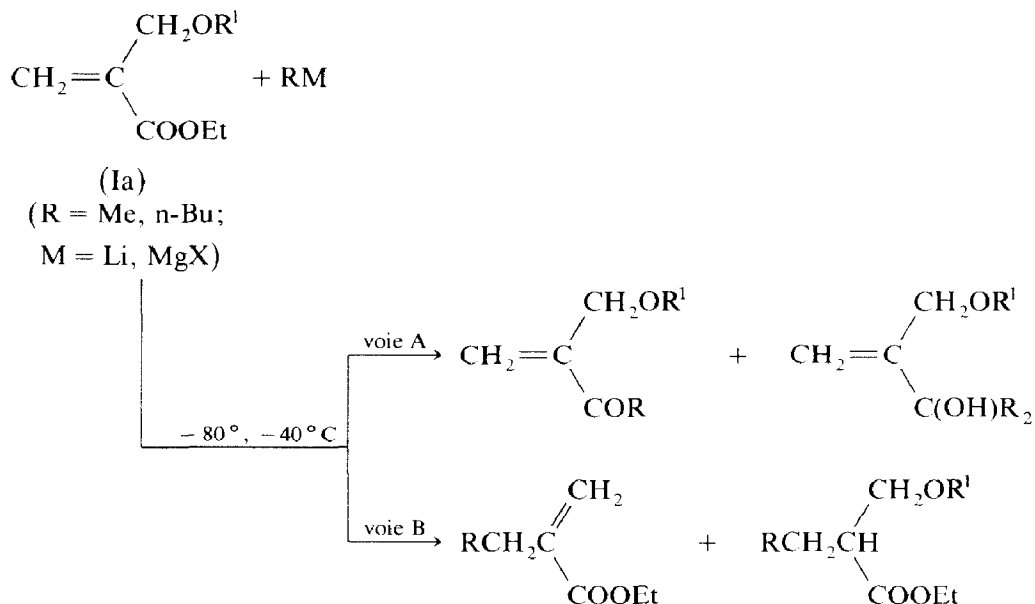
vis à vis d'organométalliques divers: organolithiens (RLi), organomagnésiens (RMgX), organomagnésiens en présence d'une quantité catalytique de sel de cuivre I (RMgX + ϵ CuI) et cuprates lithiens et magnésiens (R₂CuM, M = Li, MgX).

Ce type de composés présente trois sites électrophiles susceptibles de réagir avec les composés organométalliques.



Les organolithiens (RLi) dans l'éther ainsi que les organomagnésiens (RMgX) avec ou sans catalyseur (CuI) dans le THF, réagissent avec l' α -(hydroxyméthyl) acrylate d'éthyle (Ia) pour conduire à un mélange assez complexe de produits inséparables et sans intérêt synthétique.

Le composé Ia peut réagir avec un organométallique (RM) suivant deux voies possibles:



Les réactions de la voie A peuvent être en compétition ou s'effectuer consécutivement. Il faut mentionner que toutes nos tentatives pour améliorer la sélectivité et le rendement de cette voie en faisant varier la température et la nature du groupe R de l'organométallique sont restées vaines.

Par contre, il est bien connu que les organocuvreux favorisent l'addition conjuguée sur la double liaison électrophile [3] ou la substitution nucléophile des dérivés des alcools allyliques [9-12] (voie B). C'est ce type de réaction d'un grand intérêt synthétique que nous allons développer dans le présent mémoire sur les substrats I.

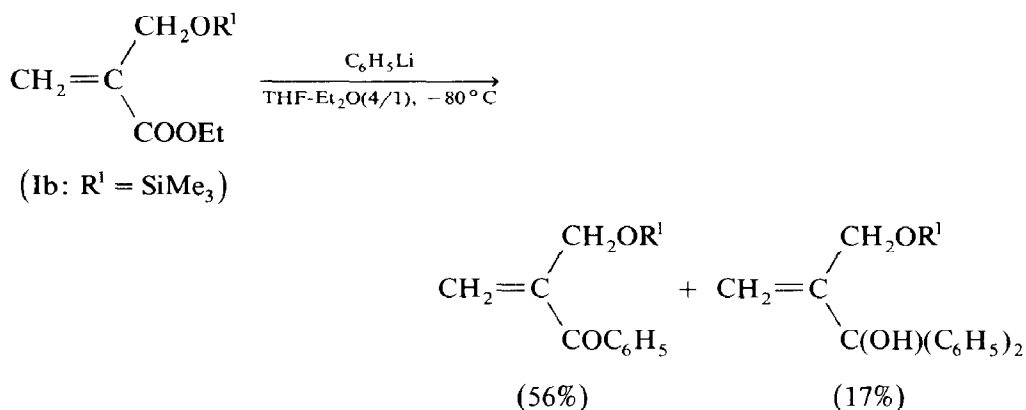
Ainsi les organocuprates lithiens (R₂CuLi) [4] dans l'éther à -80°C ou magnésiens (R₂CuMgX) [5] dans le THF à -80°C, -40°C fournissent les produits d'addition-1,4 en l'absence de tout produit secondaire provenant d'une

β -élimination de l'énolate intermédiaire. Il faut alors utiliser un excès de cuprate (2.5 équivalents) pour obtenir un rendement optimum.

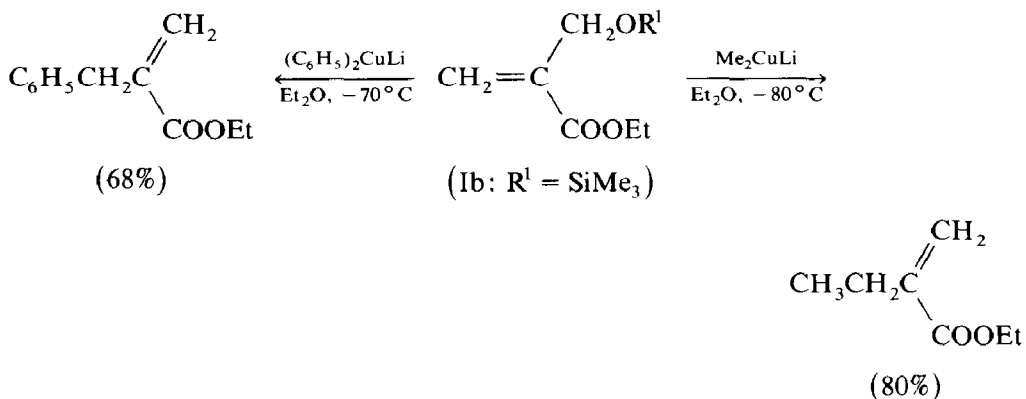
L'alkylation d'alcools allyliques simples, peut avoir lieu à partir de la réaction d'organomagnésiens catalysée par les complexes de nickel [6] ou à partir d'organocuvreux du type $\text{RCu} \cdot \text{BF}_3$ [7]. Cette alkylation est en fait le résultat d'une substitution nucléophile du groupe hydroxyle ($\text{S}_{\text{N}}2$ ou $\text{S}_{\text{N}}2$).

Dans le cadre de l'étude de la réactivité de l' α -(hydroxyméthyl)acrylate d'éthyle (Ia) vis-à-vis d'organocuvreux, nous avons cherché à privilégier ce type de réaction de substitution à partir de l'ester-alcool Ia bloqué à l'état d'éther silylé Ib, d'acétate Ic ou d'acétal Id.

Les organolithiens réagissent à basse température (-80°C) sur l'éther Ib pour conduire à des mélanges non identifiants. Seul le phényllithium ($\text{C}_6\text{H}_5\text{Li}$) relativement plus mou a permis l'obtention de deux produits d'addition sur la fonction ester.

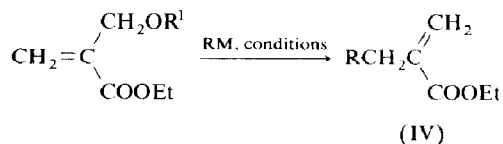


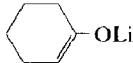
La réaction des cuprates lithiens est par contre très sélective. En effet, l'alkylation de l'éther Ib par le diphenylcuprate de lithium conduit au seul produit de substitution du groupe triméthylsilyloxy avec un rendement de 68%. Dans ces mêmes conditions opératoires, le diméthylcuprate de lithium Me_2CuLi à -80°C dans l'éther fournit l'ester α -méthylénique correspondant avec un rendement de 80% (Tableau 1).



La réactivité de l'éther Id vis-à-vis d'organolithiens (RLi) est assez comparable (addition-1,2) à celle de l'éther silylé Ib. En présence de méthyllithium à -80°C , nous isolons seul l'alcool allylique tertiaire avec un rendement de 64% (voie A).

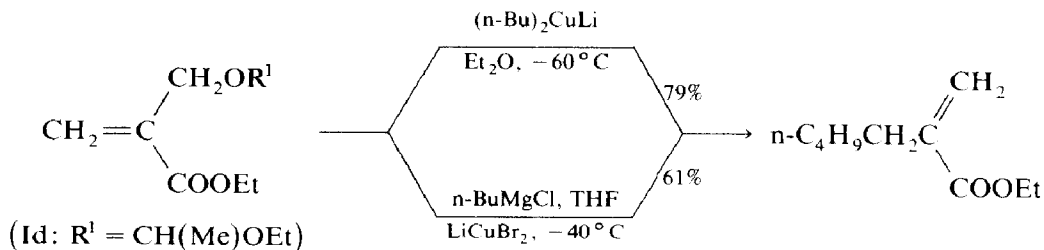
Tableau 1



R ¹	RM	Conditions	Rdt (%) ^a
SiMe ₃	Me ₂ CuLi	Et ₂ O, -80 °C	80
SiMe ₃	(C ₆ H ₅) ₂ CuLi	Et ₂ O, -80 °C	68
CH(Me)OEt	(n-Bu) ₂ CuLi	Et ₂ O, -80 °C	79
CH(Me)OEt	(n-Bu) ₂ CuMgCl	THF, -40 °C	61
COCH ₃	EtMgBr	THF, Et ₂ O, -80 °C, 2.5% LiCuBr ₂	79
COCH ₃	n-BuMgCl	THF, Et ₂ O, -80 °C, 2.5% LiCuBr ₂	82
COCH ₃	i-PrMgCl	THF, Et ₂ O, -80 °C, 2.5% LiCuBr ₂	86
COCH ₃	t-BuMgCl	THF, Et ₂ O, -80 °C, 2.5% LiCuBr ₂	85
COCH ₃	c-C ₆ H ₁₁ MgCl	THF, Et ₂ O, -80 °C, 2.5% LiCuBr ₂	76
COCH ₃	LiCH ₂ COO-t-Bu	Et ₂ O, -30 °C, 10% LiCuBr ₂	66
COCH ₃		THF, Et ₂ O, -70 °C, 2.5% LiCuBr ₂	83

^a Les rendements correspondent à des produits purs isolés par distillation.

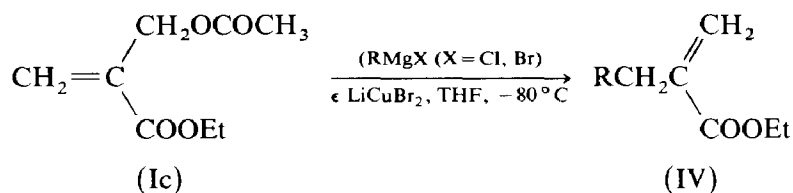
Par contre, la substitution du groupe acétal [8] a lieu en présence de cuprate lithien ou magnésien en présence de LiCuBr₂ en quantité stoechiométrique ou catalytique [9] (Tableau 1).



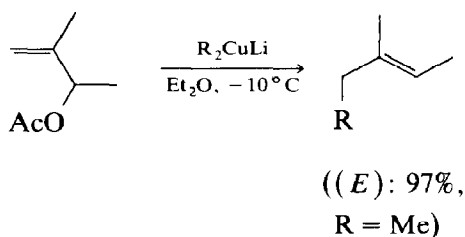
Il apparaît ainsi que la substitution du groupe hydroxyle du β-hydroxyester α-méthylénique la peut avoir lieu en bloquant celui-ci sous forme d'éther silylé ou d'acétal.

La préparation d'alcènes par réaction d'organocuvireux sur des dérivés allyliques simples porteurs de groupes partants bidentates (OTs, OAc) a été envisagée [10]. Dans la plupart des cas étudiés [11,12], la réaction d'organocuvireux avec les acétates allyliques se traduit par un réarrangement allylique pour conduire à des alcènes avec une grande stéréosélectivité.

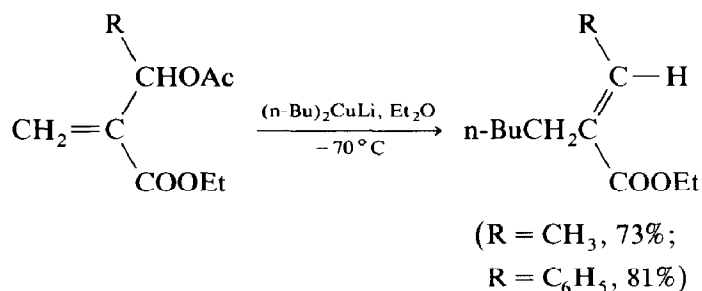
A partir de l'acétate Ic la réaction d'organomagnésiens variés (primaires, secondaires, tertiaires) en présence d'une quantité catalytique de sels cuivreux dans le THF à -80 °C conduit à la formation d'esters α-méthyléniques IV avec des rendements élevés (76-86%) (Tableau 1) en l'absence de toute réaction secondaire, dont, en particulier, une addition de Michael sur l'ester IV.



La réaction des acétates allyliques primaires simples avec les organocuvrieux s'effectuant sans réarrangement allylique est très pratique dans la mesure où elle permet une synthèse régio- et stéréo-sélective d'oléfines [10]. Cependant quand il s'agit de dérivés allyliques secondaires à double liaison terminale, l'addition d'organocuvrieux s'effectue suivant une réaction S_N2 [12]. Des oléfines sont ainsi préparées stéréosélectivement avec des rendements élevés.



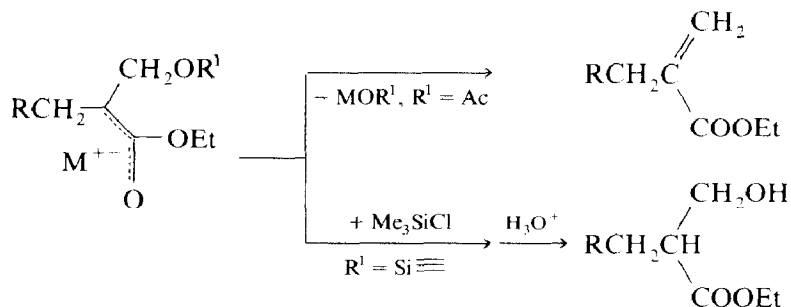
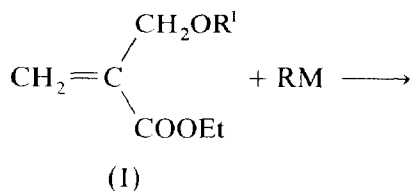
Sur le plan mécanistique concernant la réaction d'organomagnésiens catalysée par le cuivre(I) avec l'acétate Ic, nous ne pouvons pas à priori affirmer qu'il s'agit d'une simple substitution nucléophile (S_N2) ou d'une substitution avec un réarrangement allylique (S_N2), le résultat étant le même dans les deux cas. Afin de vérifier l'un ou l'autre des deux mécanismes, nous avons étudié la réaction de cuprates lithiens ($n\text{-Bu}$)₂CuLi avec les acétates secondaires diversement substitués homologues de Ic [4,13].



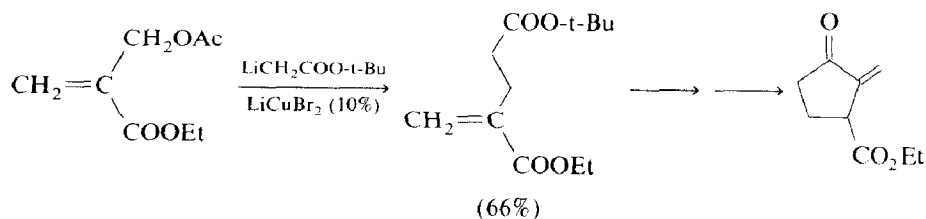
En RMN du proton, nous ne décelons qu'un seul proton éthylénique pour chacun des esters α -éthyléniques, ce qui est en faveur d'un mécanisme (S_N2). L'addition du groupe R de l'organométallique est effectuée sur le carbone méthylénique offrant ainsi la possibilité d'isoler des ester α -éthyléniques trisubstitués stéréosélectivement purs (*E*).

Il est difficile de trancher si la réaction s'effectue en un temps ou en deux temps avec une addition conjuguée suivie d'une élimination. On peut cependant remarquer que la présence d'un groupement électroattracteur augmente de façon significative la vitesse de la substitution même à très basse température (méthylène plus électrophile) comparativement au cas des acétates allyliques non accepteurs de Michael (-70°C au lieu de -10°C). Par ailleurs les énolates intermédiaires ont pu

être hydrolysés lorsque l'hydroxyle n'est pas transformé en acétate [5] ou silylés en présence de triméthylchlorosilane comme nous le verrons dans un prochain mémoire (capture de l'intermédiaire organométallique avant β -élimination, en dehors de tout effet d'activation sur la réaction d'addition conjuguée [23]). Ces résultats sont en faveur d'un mécanisme par addition-élimination consécutives, la stabilité de l'intermédiaire énolate dépendant largement de la nature du nucléofuge.

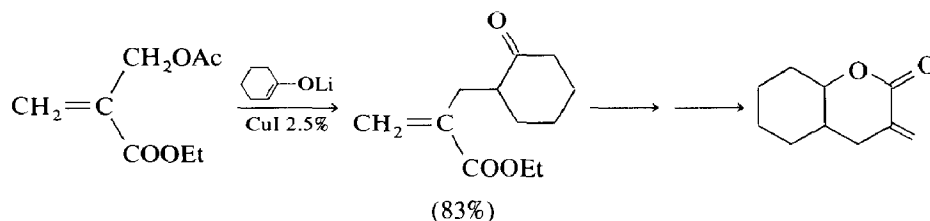


La réaction d'énolates lithiens d'esters sur les aldéhydes et les cétones α - β -insaturés conduit exclusivement aux produits d'addition-1,2 [14,15]. Par contre, avec les esters α , β -éthyléniques, seuls les adduits de Michael sont obtenus en l'absence totale de composés d'addition-1,2 [16]. Cette propriété est aussi observée quand il s'agit d'esters α -méthyléniques β -fonctionnels tel que l'acétate Ic. En effet, le lithioacétate de t-butyle réagit avec l'acétate Ic en présence d'une quantité catalytique de LiCuBr_2 (10%) dans l'éther et à -80°C pour conduire au produit d'addition-élimination correspondant. Le glutarate d'éthyle et de t-butyle α -méthylénique est alors obtenu pur avec un rendement de 66% (voir Tableau 1).



Une telle réaction constitue une voie d'accès à des diesters-1,5 α -méthyléniques dissymétriques intermédiaires aisément accessibles d'une synthèse originale et simple d'un produit anticancéreux: la sarkomycine [17].

Cette même réaction peut être appliquée au cas des énolates lithiens de cétones, conduisant à des esters acryliques porteurs d'une fonction cétone, intermédiaires de la synthèse d' α -méthylène δ -valérolactones [18] (voir Tableau 1).



En conclusion, la substitution des acétates allyliques fonctionnels peut être réalisée avec des rendements très élevés à partir des organomagnésiens en présence de sel cuivreux (LiCuBr_2 ou CuI). Elle conduit à basse température à la formation exclusive d'esters α -méthyléniques sans réaction secondaire (en particulier une addition sur l'ester α -méthylénique formé). La réaction de substitution de type $\text{S}_{\text{N}}2$ permet dans le cas des acétates des homologues de l' α -(hydroxyméthyl)acrylate d'éthyle l'obtention sélective des esters éthyléniques (*E*).

Enfin cette réaction peut être étendue aux cas des énolates lithiens d'esters et de cétones, permettant ainsi l'accès à des esters α -méthyléniques fonctionnels par ailleurs. Ces derniers composés peuvent entrer dans la synthèse de composés d'intérêt biologique telles la sarkomycine et les α -méthylène δ -valérolactones.

Partie expérimentale

Toutes les réactions sont effectuées sous atmosphère d'azote dans un ballon tétracol muni d'un agitateur mécanique, d'un thermomètre basse température, d'un réfrigérant et d'une ampoule isobare. L'éther est distillé sur AlLiH_4 puis conservé sur tamis moléculaire (4Å), alors que le THF est séché sur potasse puis distillé sur naphthalène-sodium et conservé sur tamis moléculaire (4Å).

L'avancement et la fin des réactions sont contrôlés par chromatographie en phase vapeur sur appareil Carlo Erba VEGA 6100 muni d'une colonne capillaire (25 m \times 0.25 mm) R LS 300 ALLTECH.

Les composés obtenus après distillation sont identifiés par: RMN ^1H et ^{13}C sur des appareils Hitachi Elmer R24B (60MHz) et Jeol FX (90 MHz) ou Bruker 250 MHz. Spectrométrie de masse sur un appareil Varian MAT 112 à double focalisation. IR sur un appareil UNICAM SP 1100.

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été réalisés sur des échantillons en solution dans CCl_4 pour la RMN ^1H et CDCl_3 pour la RMN ^{13}C , le TMS servant comme référence interne. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm et les constantes de couplages en Hz. La multiplicité des signaux de résonance est indiquée par les abréviations suivantes: s, singulet; d, doublet; t, triplet; q, quadruplet; m, multiplet; dd, doublet dédoublé; dt, doublet de triplet, etc...

L' α -(hydroxyméthyl)acrylate d'éthyle (Ia) est préparé selon [1].

L'hydroxy-3 méthylène-2 butyrate d'éthyle et l'hydroxy-3 phényl-3 méthylène-2 propionate d'éthyle sont obtenus respectivement par action de l'acétaldéhyde et du benzaldéhyde sur l'acrylate d'éthyle en présence de DABCO selon [4,13].

α -(Triméthylsilyloxy)méthyl)acrylate d'éthyle (Ib). L'éther Ib est préparé par silylation à partir de l' α -(hydroxyméthyl)acrylate d'éthyle (Ia) selon la méthode décrite par Cazeau et al. Rdt. 79% Eb. 45°C/8.5 mmHg. IR ($\nu \text{ cm}^{-1}$): 1070 (O-Si), 1640 (C=C). RMN ^1H (CCl_4/TMS): 5.6 et 6.2 (2m, 2H, $\text{CH}_2=$); 4.27 (m, 2H, CH_2); 4.16 (q, 2H, CH_2CH_3); 1.27 (t, 3H, CH_3); 0.13 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$). Spectre de masse m/e (I%): 45 (22), 75 (100), 83 (14), 113 (9), 159 (35), 187 (27), 202 (M^+ , 2).

α -(Éthoxy-1 éthoxyméthyl)acrylate d'éthyle (Id). 7.8 g (60 mmol) d' α -hydroxyméthyl)acrylate d'éthyle Ia sont additionnés goutte à goutte à 8.64 g (120 mmol) d'éther de vinyle et d'éthyle refroidi à 0 °C en présence d'une trace (0.1 g) d'acide paratoluène sulfonique. Après une demi heure (contrôle de la fin de la réaction par CPV), le mélange réactionnel est lavé avec 50 ml de solution saturée de bicarbonate de sodium. Après extraction à l'éther, séchage ($MgSO_4$) et concentration on obtient 11.3 g de l'ester Id. Rdt. 93%. Eb. 57 °C/0.4 mmHg. IR (ν cm^{-1}): 760 (C-O), 1640 (C=C). RMN 1H (CCl_4/TMS): 5.83 et 6.2 (2m, 2H, $CH_2=$); 4.77 (q, H, $CHOEt$); 3.53 (m, 2H, $=CCH_2O$); 3.50 (q, 2H, OCH_2CH_3); 1.3 (m, 6H, $CHCH_3$ et $COOCH_2CH_3$); 1.18 (t, 3H, OCH_2CH_3).

α -(Acétoxyméthyl)acrylate d'éthyle (Ic). 4.29 g d' α -hydroxyméthyl)acrylate d'éthyle (Ia) dans 20 ml d'éther anhydre sont additionnés à 0 °C de 12.5 ml d'anhydride acétique en présence d'une goutte d'acide sulfurique concentré. Après 2 h de contact on lave avec 100 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. Après le traitement habituel on obtient par distillation 5.05 g de l'ester Ic. Rdt. 89%. Eb. 90 °C/8 mmHg. IR (ν cm^{-1}): 1645 (C=C), 1725 et 1740 (C=O). RMN 1H (CCl_4/TMS): 5.96 et 6.46 (2m, 2H, $CH_2=$); 4.9 (s, 2H, $=CCH_2O$); 4.33 (q, 2H, CH_2CH_3); 2.0 (s, 3H, $COCH_3$); 1.33 (t, 3H, CH_2CH_3). Spectre de masse m/e (I%): 43 (100), 57 (11), 71 (6), 83 (26), 101 (20), 129 (46).

L'acétoxy-3 méthylène-2 butyrate d'éthyle est préparé par la même méthode à partir de l'alcool correspondant. RMN 1H (CCl_4/TMS): 6.19 et 5.71 (2m, 2H, $CH_2=$); 5.6 (q, H, $CHCH_3$); 4.17 (q, 2H, $COOCH_2$); 2.06 (s, 3H, CH_3CO); 1.36 (d, 3H, $CHCH_3$); 1.35 (t, 3H, OCH_2CH_3).

L'acétoxy-3 phényl-3 méthylène-2 propionate d'éthyle est obtenu par la même méthode à partir de l'alcool correspondant. RMN 1H (CCl_4/TMS): 7.25 (s, 5H arom.); 6.62 et 6.30 (2m, 2H $CH_2=$); 5.77 (s, H, $=CCH$); 4.03 (q, 2H, $COCH_2$); 1.99 (s, 3H, $COCH_3$); 1.17 (q, 3H, CH_2CH_3).

Action du phényllithium sur Ib

Phényl-1 (triméthylsilyloxyméthyl)-2 propène-2 one-1. A 4.04 g (20 mmol) d'éther silylé Ib dans 40 ml de THF et 10 ml d'éther, on ajoute à -80 °C 30 mmol de phényllithium dans l'éther. La fin de la réaction est contrôlée par CPV. Après hydrolyse avec une solution saturée de chlorure d'ammonium, extraction à l'éther et séchage sur $MgSO_4$, le solvant est évaporé et le résidu obtenu est distillé sous pression réduite. Rdt. 56%. Eb. 94 °C/3 mmHg. IR (ν cm^{-1}): 1600 (C=C), 1640 (C=C), 1690 (C=O). RMN 1H (CCl_4/TMS): 7.40 (m, 5H, arom.); 5.70 et 6.12 (2m, 2H, $CH_2=$); 4.48 (m, 2H, $=CCH_2$); 0.16 (s, 9H, $(CH_3)_3$). Spectre de masse m/e (I%): 45 (42), 73 (100), 77 (92), 105 (57), 115 (49), 154 (36), 189 (48), 219 (54), 233 (32), 234 (M^+ , 27).

Diphényl-1,1 (triméthylsilyloxyméthyl)-2 propène-3 ol. Rdt. 17%. Eb. 120 °C/3 mmHg. IR (ν cm^{-1}): 1600 (C=C), 3450 (O-H), 1660 (C=C). RMN 1H (CCl_4/TMS): 7.3 (m, 10H, arom.); 4.7 et 4.3 (2m, 2H, $CH_2=$); 4.16 (s, 2H, $=CCH_2O$); 0.07 (s, 9H, $(CH_3)_3$). Spectre de masse m/e (I%): 45 (8), 73 (24), 77 (33), 105 (100), 183 (30), 222 (28), 312 (M^+ , 1).

Action du méthyllithium sur Id

Éthoxy-1 (éthoxyméthyl)-3 méthyl-2 butène-3 ol. 2.02 g (10 mmol) d'acétal Id dans 50 ml d'éther/THF (2/1) sont additionnés à -80 °C de 15 mmol de

méthyllithium dans l'éther. Après les opérations habituelles, le résidu obtenu est distillé sous vide. Le composé est isolé pur. Rdt. 64%, Eb. 44°C/1.4 mmHg. IR (ν cm^{-1}): 1650 (C=C), 3480 (O-H). RMN ^1H (CCl_4/TMS): 5.06 (m, 2H, $\text{CH}_2=$); 4.75 (q, H, OCHO); 3.57 (m, 2H, $=\text{CCH}_2\text{O}$); 3.5 (q, 2H, OCH_2CH_3); 1.33 (m, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$, CHCH_3); 1.2 (t, 3H, CH_2CH_3). Spectre de masse m/e (I%): 45 (100), 59 (23), 73 (74), 81 (18), 157 (2), 188 (M^+ , 1).

Synthèse d'esters α -méthyléniques

Ethyl-2 acrylate d'éthyle. 20 mmol de méthyllithium dans l'éther sont ajoutés à -60°C à 1.91 g d'iodure cuivreux. Après 30 min d'agitation, on refroidit à -80°C et on ajoute 2.02 g (10 mmol) d'ester silylé Ib. La réaction est très lente et l'agitation est maintenue toute une nuit à -40°C . Après les traitements habituels, on distille sous vide. Rdt. 80%, Eb. 40°C/20 mmHg, Litt. [19], 79–82°C/87 mmHg. IR (ν cm^{-1}): 1635 (C=C), 1730 (C=O). RMN ^1H (CCl_4/TMS): 5.5 et 6.2 (2m, 2H, $\text{CH}_2=$); 4.3 (2q, 2H, COOCH_2); 2.3 (q, 2H, $=\text{CCH}_2$); 2.0 (t, 3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 1.33 (t, 3H, CH_2CH_3).

Benzyl-2 acrylate d'éthyle. 4.3 g (22.5 mmol) d'iodure cuivreux dans 45 ml d'éther anhydre sont additionnés de 45 mmol de phényllithium à -40°C . Après 40 min d'agitation, le cuprate obtenu est refroidi à -70°C puis additionné de 15 mmol d'éther silylé Ib dans 20 ml d'éther anhydre. La fin de la réaction est contrôlée par CPV. Après hydrolyse avec une solution saturée de chlorure d'ammonium à -70°C et retour à la température ambiante, on extrait l'ester α -méthylénique formé à l'éther. Après séchage de la phase organique et évaporation du solvant, le résidu obtenu est distillé sous pression réduite. Rdt. 68%, Eb. 80°C/0.4 mmHg, Litt. [20] Eb. 70–75°C/1 mmHg; [21] Eb. 71°C/0.3 mmHg. IR (ν cm^{-1}): 1600 (C=C), 1635 (C=C), 1705 (C=O). RMN ^1H (CCl_4/TMS): 7.2 (s, 5H, arom.); 6.25 et 5.4 (2m, 2H, $\text{CH}_2=$); 4.19 (q, 2H, CH_2CH_3); 3.65 (s, 2H, $=\text{CCH}_2$); 1.33 (t, 3H, CH_2CH_3). Spectre de masse m/e (I%): 29 (27), 51 (18), 65 (21), 91 (46), 116 (100), 145 (18), 190 (M^+ , 28).

Pentyl-2 acrylate d'éthyle. Cet ester α -méthylénique est obtenu à partir de cuprate lithien dans l'éther ou magnésien dans le THF respectivement à -60 et -40°C et d'acétal Id dans les mêmes conditions de réaction avec l'éther silylé Ib. Rdt. 79%, Eb. 68°C/5 mmHg; Litt [22], Eb. 76°C/11 mmHg. IR (ν cm^{-1}): 1635 (C=C), 1725 (C=O). RMN ^1H (CCl_4/TMS): 5.5 et 6.1 (2m, 2H, $\text{CH}_2=$); 4.23 (q, 2H, COOCH_2); 2.3 (m, 2H, $=\text{CCH}_2$); 1.5–1.7 (2m, 9H, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ et OCH_2CH_3); 0,9 (t, 3H, CH_3). Spectre de masse. m/e (I%): 43 (67), 55 (100), 69 (66), 87 (75), 102 (50), 115 (72), 125 (23), 141 (7), 170 (M^+ , 3).

Esters α -méthyléniques à partir de la réaction d'organomagnésiens catalysée par du Cuivre (I) sur l'acétate Ic.

3.44 g (20 mmol) d'acétate Ic dans 60 ml de THF/ Et_2O (2/1) sont ajoutés goutte à goutte à 30 mmol d'organomagnésien en présence de 0.1 g d'iodure cuivreux préalablement refroidis à -80°C . La fin de la réaction est contrôlée par CPV. Le mélange réactionnel est hydrolysé à 0°C puis extrait à l'éther. Après les opérations habituelles, on distille sous vide.

Propyl-2 acrylate d'éthyle (à partir du bromure d'éthyl magnésium). Rdt. 79%, Eb. 48°C/8 mmHg. IR (ν cm^{-1}): 1635 (C=C), 1720 (C=O). RMN ^1H (CCl_4/TMS): 6.08 et 5.44 (2m, 2H, $\text{CH}_2=$); 4.19 (q, 2H, COOCH_2); 2.27 (t, 2H, $=\text{CCH}_2$), 1,5 (m,

2H, CH_2CH_3): 1.32 (t, 3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 0,93 (t, 3H, CH_3).

Isobutyl-2 acrylate d'éthyle (à partir du chlorure d'isopropyl magnésium). Rdt. 86%. Eb. $54^\circ\text{C}/8$ mmHg. IR (ν cm^{-1}): 1635 (C=C), 1725 (C=O). RMN ^1H (CCl_4/TMS): 5.5 et 6.2 (2m, 2H, $\text{CH}_2=$); 4.2 (q, 2H, COOCH_2); 2.2 (d, 2H, $=\text{CCH}_2$); 1.83 (m, H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.28 (t, 3H, CH_2CH_3); 0.9 (d, 6H, $(\text{CH}_3)_2$). Spectre de masse m/e (I%): 43 (37), 55 (19), 69 (27), 86 (100), 114 (76), 156 (M^+ , 21).

Néopentyl-2 acrylate d'éthyle (à partir du chlorure de t-butyl magnésium). Rdt. 86%. Eb. $58^\circ\text{C}/8$ mmHg. IR (ν cm^{-1}): 1630 (C=C), 1725 (C=O). RMN ^1H (CCl_4/TMS): 5.5 et 6.1 (2m, 2H, $\text{CH}_2=$); 4.23 (q, 2H, CH_2CH_3); 2.3 (s, 2H, $=\text{CCH}_2$); 1.3 (t, 3H, CH_2CH_3); 0.9 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$). Spectre de masse m/e (I%): 41 (41), 57 (100), 69 (16), 86 (64), 114 (99), 170 (M^+ , 1).

Cyclohexyl-3 méthylène-2 propionate d'éthyle. Rdt. 76%. Eb. $105^\circ\text{C}/8$ mmHg. IR (ν cm^{-1}): 1635 (C=C), 1730 (C=O). RMN ^1H (CCl_4/TMS): 5.5 et 6.2 (m, 2H, $=\text{CH}_2$); 4.23 (q, 2H, OCH_2CH_3); 2.2 (d, 2H, $=\text{CCH}_2$); 1.25–1.93 (m, 11H, cycle); 1.3 (t, 3H, CH_3). Spectre de masse m/e (I%): 41 (69), 55 (100), 69 (24), 83 (24), 114 (71), 196 (M^+ , 8).

Esters α,β -éthyléniques trisubstitués

Ces esters ont obtenus stéréosélectivement purs à partir d'acétates et de dibutylcuprate de lithium comme dans le cas de l'acétate Ic.

Ethylidène-2 heptanoate d'éthyle (*E*). A partir de l'acétoxy-3 méthylène-2 butyrate d'éthyle. Rdt. 73%. Eb. $96^\circ\text{C}/27$ mmHg. IR (ν cm^{-1}): 1655 (C=C), 1720 (C=O). RMN ^1H (CCl_4/TMS): 6.74 (q, H, $=\text{CHCH}_3$); 4.17 (q, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 2.26 (m, 2H, $=\text{CCH}_2$); 1.8 (d, 3H, $=\text{CCH}_3$); 1.2–1.63 (m, 6H, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$); 1.3 (t, 3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 0.9 (t, 3H, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$).

Phénylméthylène-2 heptanoate d'éthyle (*E*). Rdt. 81%. Eb. $78^\circ\text{C}/1$ mmHg. IR (ν cm^{-1}): 1600 (C=C), 1640 (C=C), 1710 (C=O). RMN ^1H (CCl_4/TMS): 7.61 (s, H, $=\text{CHC}_6\text{H}_5$); 7.4 (s, 5H, arom); 4.23 (q, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 2.5 (m, 2H, $=\text{CCH}_2$); 1.7–1.1 (m, 6H, $(\text{CH}_2)_3$); 1.3 (t, 3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 0.9 (t, 3H, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$).

Action d'énolates lithiens sur l'acétate Ic

Méthylène-2 glutarate d'éthyle et de t-butyle. 45 mmol de butyllithium sont ajoutés goutte à goutte sous atmosphère d'azote à 45 mmol d'isopropylamine dans 40 ml de THF à -30°C . Après 30 min d'agitation, on ajoute 43 mmoles (5 g) d'acétate de t-butyle. Après 30 min d'agitation, on additionne successivement 2 mmol de LiCuBr_2 et 20 mmol (7.4 g) d'acétate Ic dans 10 ml de THF. Après les traitements habituels, on distille sous pression réduite. Rdt: 66%, Eb: $61^\circ\text{C}/0.5$ mmHg. IR (ν cm^{-1}): 1630 (C=C), 1710, 1730 (C=O). RMN ^1H (CCl_4/TMS): 5.6 et 6.1 (2m, 2H, $\text{CH}_2=$); 4.2 (q, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 2.45 (m, 4H, $(\text{CH}_2)_2$); 1.4 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.26(t, 3H, CH_2CH_3).

Méthylène-2 (oxo-2 cyclohexane)yl-3 propionate d'éthyle. On introduit sous atmosphère d'azote 25.5 mmol de méthyllithium dans l'éther. L'éther est chassé et remplacé par 40 ml de THF. Ensuite, on ajoute goutte à goutte 2.72 g (16 mmol) de triméthylsilyloxy-1 cyclohexène dans 15 ml de THF. L'agitation est maintenue à la température ambiante jusqu'à obtention d'une solution trouble jaunâtre. Après refroidissement à -70°C , on ajoute 0.08 g d'iodure cuivreux (2.5%), puis goutte à

goutte, 2.6 g (15 mmol) d'acétate Ic. Après une heure d'agitation à cette température, on hydrolyse avec une solution saturée de chlorure d'ammonium. Après les opérations habituelles on distille sous vide le cétoester obtenu. Rdt. 83%, Eb: 81°C/0.03 mmHg. IR (ν cm⁻¹): 1635 (C=C), 1720 (C=O). RMN ¹H (CDCl₃/TMS): 6.23 et 5.7 (m, 2H, C=CH₂); 4.1 (q, 2H, COOCH₂); 1.2–3 (m, 11H, cycle et =CCH₂); 1.35 (t, 3H, CH₃). RMN ¹³C (CDCl₃/TMS): 211.7, 167.0, 138.9, 126.5, 60.6, 49.4, 42.1, 33.8, 32.1, 28.1, 25.1, 14.2. Spectre de masse *m/e* (I%): 41 (86), 55 (56), 67 (42), 97 (48), 136 (100), 164 (62), 210 (M⁺, 10).

Bibliographie

- 1 J. Villiéras et M. Rambaud, *Synthesis*, (1982) 924; J. Villiéras et M. Rambaud, *Organic Syntheses*, 66 (1987) 220.
- 2 J. Villiéras, M. Rambaud, M. Graff, *Synth. Comm.*, 16 (1986) 149; M. Graff, A. Al Dilaimi, P. Séguineau, M. Rambaud, J. Villiéras, *Tetrahedron Lett.*, 27 (1986) 1577.
- 3 H. Gilman, J.M. Straley, *Rec. Trav. Chim.*, 55 (1936) 821; H.O. House, W.L. Respass, G.M. Whitesides, *J. Org. Chem.*, 31 (1966) 3128; J.F. Normant, *Synthesis*, (1972) 63; G.H. Posner, *Org. React.*, 19 (1972) 1; G.H. Posner, *An introduction to synthesis using organocopper reagents*, Wiley, New York, 1980; B.H. Lipshutz, *Synthesis*, (1987) 325.
- 4 A. Bernardi, M.G. Beretta, L. Colombo, C. Gennari, G. Poli et C. Scolastico, *J. Org. Chem.*, 50 (1985) 4442.
- 5 H. Amri, M. Rambaud et J. Villiéras, *J. Organomet. Chem.*, 308 (1986) C27.
- 6 H. Felkin et G. Swierczewski, *Tetrahedron Lett.*, (1972) 1433; B.L. Buckwalter, I.R. Burfitt, H. Felkin, M. Joly-Goudket, K. Naemura, M.F. Salomon, E. Wenkert et P.M. Wovkulich, *J. Am. Chem. Soc.*, 100 (1978) 6445.
- 7 Y. Yamamoto, S. Yamamoto, H. Yatagai et K. Maruyama, *J. Am. Chem. Soc.*, 102 (1980) 2318.
- 8 J.C. Depezay et M. Sanière, *Tetrahedron*, 41 (1985) 1869.
- 9 A. Commerçon, E. Bourgain, M. Delaumeny, J.F. Normant et J. Villiéras, *Tetrahedron Lett.*, (1975) 3837; J.F. Normant, A. Commerçon, M. Bourgain et J. Villiéras, *ibid.*, (1975) 3833.
- 10 G. Fouquet et M. Schlosser, *Angew. Chem. Intern. Ed.*, 13 (1974) 82.
- 11 P. Rona, L. Tokes, J. Tremble et P. Crabbé, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, (1969) 43.
- 12 R.J. Anderson, C.A. Henrick et J.B. Siddall, *J. Am. Chem. Soc.*, 92 (1970) 735; H.L. Goering, S.S. Kantner et E.P. Scitz Jr., *J. Org. Chem.*, 50 (1985) 5495.
- 13 H.M.R. Hoffmann et J. Rabe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 24 (1985) 94.
- 14 S. Watanabe, K. Suga, T. Fujita et K. Fujiyoshi, *Israel J. Chem.*, 8 (1970) 731.
- 15 C.A. Henrick, W.E. Willy, D.R. Mckean, E. Baggiolini et J.B. Siddall, *J. Org. Chem.*, 40 (1975) 8.
- 16 Y.N. Kuo, J.A. Yahner et C. Ainsworth, *J. Am. Chem. Soc.*, 93 (1971) 6321.
- 17 H. Amri, M. Rambaud et J. Villiéras, *Tetrahedron Lett.*, sous presse.
- 18 P. Grieco, *Synthesis*, (1975) 67.
- 19 R. Tanikaga, K. Miyashita, N. Ono et A. Kaji, *Synthesis*, (1982) 131.
- 20 B. Kirschleger et R. Queignec, *Synthesis*, (1986) 926.
- 21 J. Villiéras et M. Rambaud, *Synthesis*, (1984) 406.
- 22 M. Hinder, H. Schinz et C.F. Seidel, *Helv. Chim. Acta*, 30 (1947) 1495.
- 23 E.J. Corey et N.W. Boaz, *Tetrahedron Lett.*, 26 (1985) 6015.