

SYNTHÈSE DES  $\beta$ -HYDROXY-ACIDES  
PAR UNE RÉACTION DE REFORMATSKY UTILISANT  
LES  $\alpha$ -BROMOESTERS DE TRIMÉTHYLSILYLE.

A. Horeau

Collège de France, Laboratoire de Chimie Organique des Hormones - Paris  
(Received in France 17 July 1971; received in UK 24 July 1971)

On sait que la réaction de Réformatsky permet de préparer les  $\beta$ -hydroxy-esters  $R_1R_2-C(OH)-C(R_3R_4)COOR$ , à partir des  $\alpha$ -bromoesters  $R_3R_4-C(Br)-COOR$ , et des dérivés carbonylés  $R_1R_2C=O$ , en présence de zinc. Cependant le passage aux  $\beta$ -hydroxyacides se fait souvent avec de mauvais rendements; il est même parfois impossible en raison de la  $\beta$ -élimination, ou de la rétroaldolisation qui régénère le dérivé carbonylé de départ. Cornforth, Opara et Read ont donné une excellente solution à ce problème en utilisant les esters de tertio-butyle (1) (2).

D'autre part, on sait que les esters de triméthylsilyle  $R COOSi (Me)_3$  s'hydrolysent instantanément à froid par simple addition d'eau neutre. C'est ainsi que l'on peut doser ces esters en présence de phénolphtaléine par acidimétrie et déterminer avec précision leur masse moléculaire, comme pour un acide libre. Nous avons pensé qu'il était possible d'utiliser, dans la réaction de Réformatsky, les  $\alpha$ -bromoesters de triméthylsilyle. Nous avons préparé d'une manière classique les  $\alpha$ -bromoacétate,  $\alpha$ -bromopropionate,  $\alpha$ -bromoisobutyrate par simple réaction des acides  $\alpha$ -bromés correspondants, en solution dans la pyridine (3) sur le triméthylchlorosilane  $Me_3SiCl$ .

La réaction de Réformatsky, avec ces esters de triméthylsilyle a été conduite dans le mélange benzène-éther 2/1, le méthylal ou le T.H.F.; la

solution obtenue, après attaque du zinc en présence de dérivé carbonylé, est claire et limpide, il suffit de verser cette solution dans l'eau chlorhydrique et de laver la phase organique; l'extraction à la soude, suivie d'acidification à l'acide chlorhydrique dilué, fournit directement l'acide  $\beta$ -hydroxylé cherché.

Le tableau suivant donne une dizaine d'exemples. Dans chaque cas, la réaction a été effectuée une seule fois sans chercher à améliorer le rendement.

$\alpha$ -bromoester	dérivé carbonylé	solvant	Rdt%	acide obtenu $R_1R_2C(OH)-CR_3R_4COOH$			
				$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$
$BrCH_2-COOSiMe_3$	PhCOEt	benzène-éther	80	H	H	Ph	Et
$Br-CH(Me)COOSiMe_3$	PhCHO	benzène-éther	60	$CH_3$	H	Ph	H
	PhCOMe	benzène-éther	80	$CH_3$	H	Ph	Me
	cyclohexanone	benzène-éther	75	$CH_3$	H	$-(CH_2)_5-$	
$Br-C(Me)_2COOSiMe_3$	PhCHO	méthylal	80	$CH_3$	$CH_3$	Ph	H
	PhCOMe	benzène-éther	35	$CH_3$	$CH_3$	Ph	Me
	PhCOMe	méthylal	60	$CH_3$	$CH_3$	Ph	Me
	$pOCH_3-Ph-COMe$	benzène-éther	60	$CH_3$	$CH_3$	$pOCH_3Ph$	Me
	$pOCH_3-PhCOMe$	T.H.F.	70	$CH_3$	$CH_3$	$pOCH_3Ph$	Me
	PhCOEt	benzène-éther	60	$CH_3$	$CH_3$	Ph	Et
	$PhCOPr_n$	benzène-éther	60	$CH_3$	$CH_3$	Ph	$Pr_n$
	$\alpha$ -tétralone	méthylal	30	acide 2-(1-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtyl)propionique			

#### BIBLIOGRAPHIE

- 1) A.E. Opara et G. Read, 1969, Chem.Comm., p.679.
- 2) D.A. Cornforth, A.E. Opara et G. Read, 1969, J.Chem.Soc. (C), p.2799.
- 3) L. Birkofer, A. Ritter et J. Schramm, 1961, Berichte 95 p.426.