Journal of Organometallic Chemistry, 96 (1975) 149—162
© Elsevier Sequoia S.A., Lausanne — Printed in The Netherlands

SUR LA REACTION DE REFORMATSKY

II*. PREPARATION ET REACTIVITE DES ORGANOZINCIQUES ISSUS DES γ-BROMOSENECIOATES D'ETHYLE ET D'ISOPROPYLE

RENÉ COUFFIGNAL et MARCEL GAUDEMAR

*Faculté des Sciences Mathématiques, Physiques et Naturelles, Campus Universitaire, Tunis (Tunésie), et Laboratoire de Synthèse Organométallique, Université de Paris VI, 11, Quai Saint-Bernard, Bâtiment F, 75230, Paris Cédex 05 (France)***

(Reçu le 25 février 1975)

Summary

The one-step condensation of a carbonyl compound with alkyl γ-bromo-β-methylcrotonate (alkyl γ-bromosenecioate) and zinc, is carried out in methylal at 0°C. The reaction can give three products after hydrolysis: one transposed hydroxyester (allylic transposition as regard to the original bromoester), two untransposed (*E*) and (*Z*)-hydroxyesters and one lactone, derived from the in situ cyclisation of the previous (*Z*)-hydroxyester.

At the alcoholate step, the reaction is an equilibrium. In favorable cases, it is possible to obtain the lactone exclusively.

On the other hand, organozinc compounds derived from alkyl γ-bromosenecioate yield, after hydrolysis, a conjugated ester (alkyl senecioate) and a non-conjugated isomeric ester. The two-steps condensation of a carbonyl compound with these organometallics gives, after hydrolysis, the same results as the one-step condensation.

Résumé

La condensation en une étape, à 0°C, au sein du méthylal et en présence de zinc, d'un dérivé carbonylé avec un γ-bromo β-méthyl crotonate d'alkyle (γ-bromosénécioate) est susceptible de conduire à trois types de composés: un hydroxyester transposé (transposition allylique), deux hydroxyesters non transposés de structures *E* et *Z*, et une lactone, résultats de la cyclisation in situ de l'hydroxyester *Z* précédent.

La réaction est équilibrée au stade alcoolate. Dans certains cas favorables, l'évolution de la réaction peut aller jusqu'à la formation exclusive de la lactone.

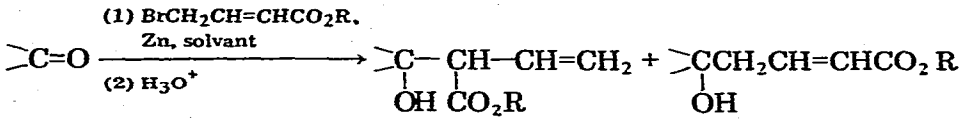
* Pour la partie I, voir réf. [1].

** Adresse à laquelle toute correspondance doit être envoyée.

D'autre part, les organozinciques issus des γ-bromosénécioates d'alkyles conduisent, après hydrolyse, à deux esters isomères, l'un de structure conjuguée (sénécioate d'alkyle), l'autre de structure non conjuguée. Ces organométalliques, opposés aux dérivés carbonylés (méthode en deux étapes), donnent, après hydrolyse et dans des proportions analogues, les mêmes composés que ceux obtenus par la méthode en une étape.

Introduction

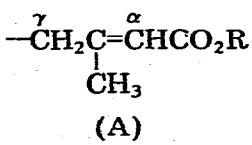
Nous avons montré, dans un article précédent, que les γ-bromocrotonates d'alkyles, condensés en présence de zinc avec divers dérivés carbonylés, peuvent conduire soit à des β-hydroxyesters vinyliques I, soit à des δ-hydroxyesters α-éthyléniques II [1]:



(I) (II)

Les composés I et II sont respectivement les produits cinétique et thermodynamique de la réaction; les hydroxyesters II sont susceptibles d'être obtenus à partir des hydroxyesters I par le jeu d'une réaction équilibrée au stade alcoolate.

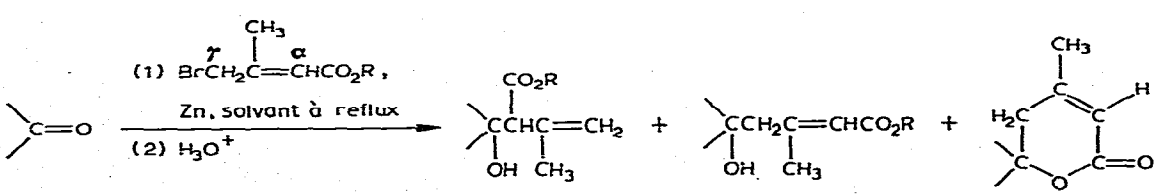
Le présent travail, extension logique du précédent, concerne l'étude de la condensation, toujours en présence de zinc, des dérivés carbonylés avec les γ-bromo β-méthyl crotonates d'alkyles , plus couramment appelés γ-bromosénécioates d'alkyles. Ce travail se justifie à la fois par l'intérêt que présente l'introduction de l'enchaînement A au cours de la synthèse des caroténoïdes et par la



(A)

levée des contradictions apparentes relevées dans la littérature. En effet, les résultats de telles condensation varient suivant les auteurs, bien que ceux-ci aient respecté des conditions opératoires semblables. Ainsi, d'après certains, seuls les hydroxyesters III (ou leurs produits d'évolution) sont isolés (Schéma 1). Notons au passage que les composés III résultent d'une transposition allylique totale par rapport à la structure du bromester de départ [2-4].

SCHEMA 1



(III) (IV) (V)

Pour d'autres auteurs, au contraire, ce sont les hydroxyesters IV que l'on obtient [3,5-9], quelquefois accompagnés de la lactone V [5,8]. La présence ou non de deux isomères géométriques IV de structure *E* ou *Z* n'est pas toujours bien précisée [2,3,5-9]. De même, l'origine de la lactone V ne semble pas, non plus, indiquée clairement [2,5].

Préciser ces divers points est donc le but que nous nous sommes fixé.

Préparation des γ-bromosénécioates d'éthyle et d'isopropyle; étude de leur lactonisation

Les γ-bromosénécioates d'éthyle et d'isopropyle sont préparés suivant le Schéma 2. La bromation est pratiquée en présence de carbonate de potassium

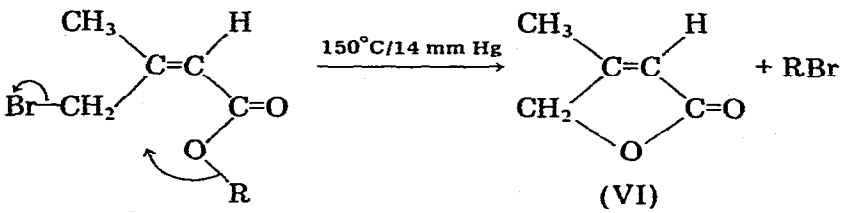
SCHEMA 2

$$CH_3C(CH_3)=CHCO_2H \xrightarrow[H^+]{ROH} CH_3C(CH_3)=CHCO_2R \xrightarrow[CCl_4,\ K_2CO_3]{NBS} BrCH_2C(CH_3)=CHCO_2R$$

(R = C_2H_5 ou iso-C_3H_7)

selon une technique analogue à la chloration du diméthylsulfoxyde par le *N*-chlorosuccinimide [10], afin d'éviter la lactonisation du γ-bromester de structure *Z*. Cette lactonisation serait, en effet, facilitée par l'acide bromhydrique formé in situ au cours de la bromation [11,12].

La cyclisation du γ-bromosénécioate *Z* a cependant lieu, mais tout simplement par chauffage au cours de la rectification sous le vide de la trompe à eau:



(isomère *Z*) (VI) (lactone VI, méthyl-3 butène-2 olide-4)

L'étude systématique de cette réaction est résumée dans le Tableau 1. Dans les conditions indiquées, le γ-bromosénécioate *E* subsiste. Signalons que ce phénomène de lactonisation par chauffage a été dernièrement mis à profit pour la synthèse du t-butyl-3 butène-2 olide-4 [12].

Outre le fait que la présence de cette lactone VI au sein du mélange des bromesters puisse être considéré comme une des causes de l'abaissement des rendements en hydroxyesters III et IV (Schéma 1), il faut ajouter que le point d'ébullition de cette lactone VI est proche à la fois de ceux des γ-bromosénécioates de départ et de celui de l'hydroxyester VII, qui est un des composés de base de notre étude systématique ultérieure (voir au-dessous). La préparation des γ-bromosénécioates à l'état pur était donc nécessaire; ceci a été obtenu par rec-

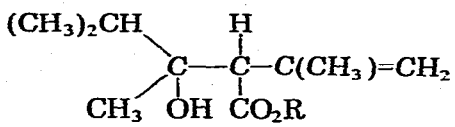
TABLEAU 1

LACTONISATION DES γ-BROMOSENECIOATES D'ETHYLE ET D'ISOPROPYLE

R	Durée du chauffage[a] (h)	Bromester *E* (%)	Bromester *Z* (%)	Lactone (%)
C_2H_5	0	55	45	0
C_2H_5	7.5	58	10	32
C_2H_5	14.5	56	0	44
i-C_3H_7	0	50	37	13
i-C_3H_7	7.5	51	6	43
i-C_3H_7	14.5	54	0	46
i-C_3H_7	21.5	51	0	49

[a] Chauffage à 150°C/14 mm Hg; dosages par RMN.

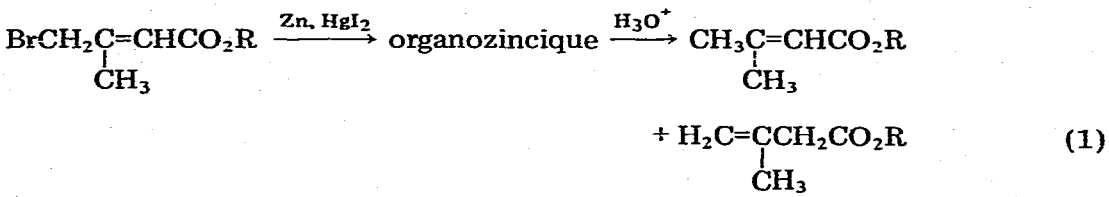
tification sous vide poussé.



(VII)

Préparation et hydrolyse des organozinciques issus des γ-bromosénécioates d'éthyle et d'isopropyle

Au sein du méthylal, à 0°C les γ-bromosénécioates attaquent le zinc et conduisent à des organométalliques dont la structure n'a pas été établie. L'hydrolyse de ces organozinciques conduit, dans chaque cas, à deux esters, l'un de structure conjuguée, l'autre de structure non conjuguée (éqn. 1). Ce dernier est en quantité prépondérante dans le mélange (Tableau 2)



(1)

Remarquons que Rathke et Sullivan, en traitant le sénécioate d'éthyle par le cyclohexylisopropylamidure de lithium, obtiennent des résultats identiques

TABLEAU 2

REACTION 1: LA VALEUR DE R, LES CONDITIONS ET LES RENDEMENTS

R	Conditions		Rendement (%)		
	t (h)	*T* (°C)	Ester conjugué	ester non conjugué	global
iso-C_3H_7	3	0-5	17	83	45
C_2H_5	1.5	0	17	83	69

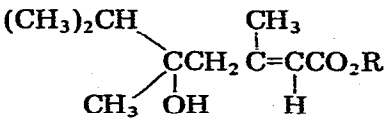
après deutérolyse de leur organométallique [13]. Quel que soit le mode d'obtention de l'organométallique (lithien ou zincique), sa préparation intermédiaire permet d'envisager des condensations en deux étapes, procédé plus souple que celui présenté par la réaction de Reformatsky classique. Les résultats des condensations en deux étapes peuvent être alors comparés à ceux des condensations en une étape.

Réactivité des organozinciques issus des γ-bromosénécioates d'alkyles dans la réaction de Reformarsky. Synthèses en une étape

Mise en évidence de l'équilibration au stade alcoolate

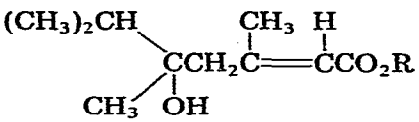
Résultats de la synthèse à 0°C au sein du méthylal

Au sein du méthylal (MTL) et à 0°C, les γ-bromosénécioates d'éthyle et d'isopropyle attaquent le zinc en présence de méthylisopropylcétone (composé carbonylé déjà utilisé pour l'étude à partir des γ-bromocrotonates d'alkyles [1]). Après les traitements classiques, les hydroxyesters III et IV sont isolés (Schéma 3). L'hydroxyester III résulte d'une attaque du groupe carbonyle de la cétone par le carbone α du bromester: il y a transposition allylique. L'hydroxyester IV est, d'après le spectre de résonance magnétique nucléaire, un mélange de deux isomères géométriques *E* et *Z*.



Structure *E*

(R = Et, 66%; R = i-Pr, 84%)



Structure *Z*

(R = Et, 34%; R = i-Pr, 16%)

Ils sont issus tous deux d'une attaque du $\rangle C{=}O$ cétonique par le carbone γ du bromester, c'est-à-dire sans transposition allylique (résultats: Tableau 3).

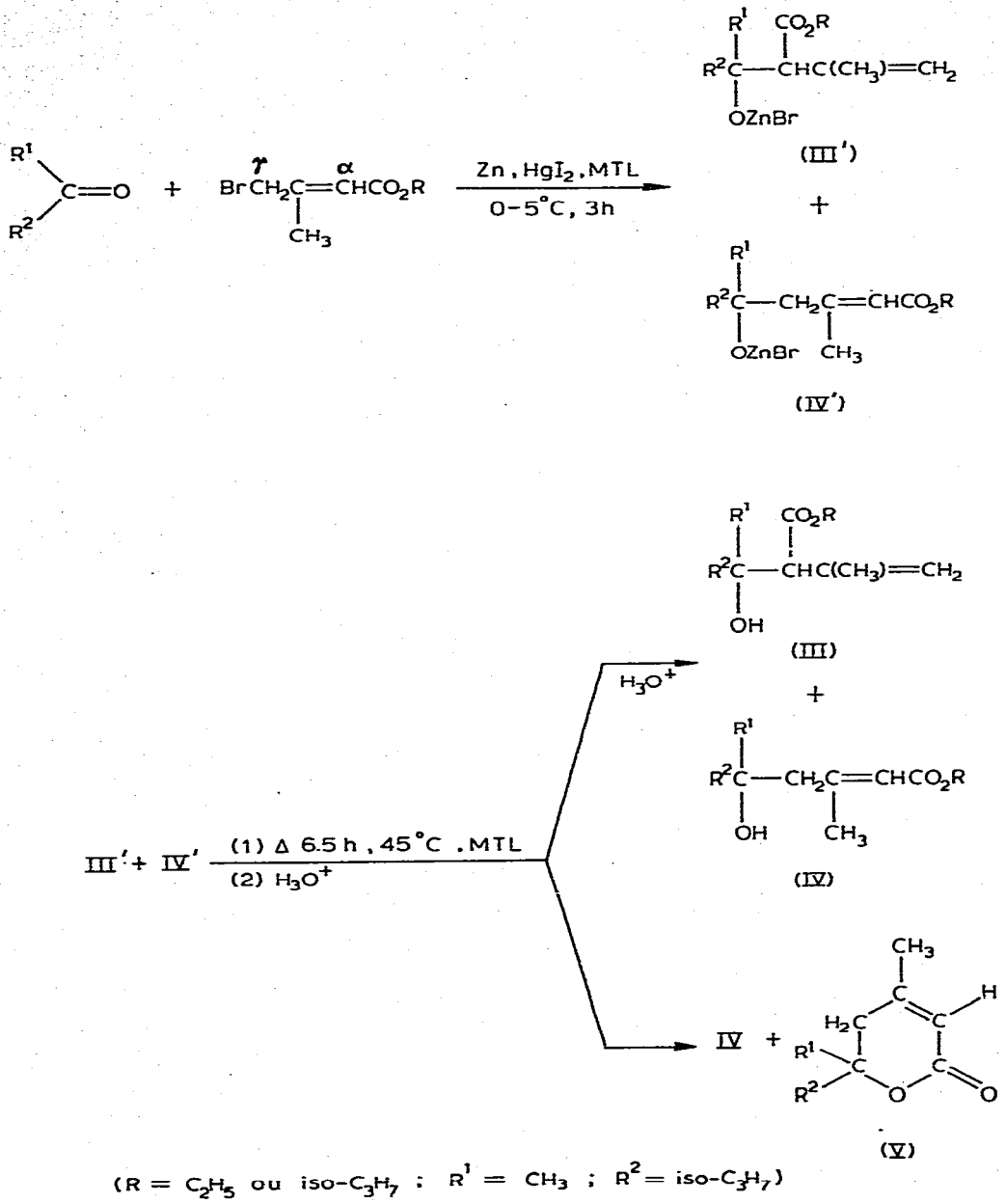
TABLEAU 3

CONDENSATION METHYLISOPROPYLCETONE + γ-BROMOSENECIOATES D'ALKYLES. RESULTATS DE L'ETUDE SYSTEMATIQUE

Conditions	Solvant	R	III	IV	V	Rdt. global (%)
3 h, 0°C	MTL	Et	50	21	0	71
		i-Pr	50	13	0	63
3 h, 0°C	MTL	Et	0	15[a]	39[a]	54
Δ, 6.5 h, 45°C	MTL	i-Pr	0	7[a]	42[a]	49
1 h, 0°C	THF	Et	63[a]	4[a]	5[a]	72
3 h, 0°C	THF	Et	54[a]	3[a]	5[a]	62
8 h, 0°C	THF	Et	15[a]	24[a]	26[a]	65

[a] Dosages évalués par RMN.

SCHEMA 3

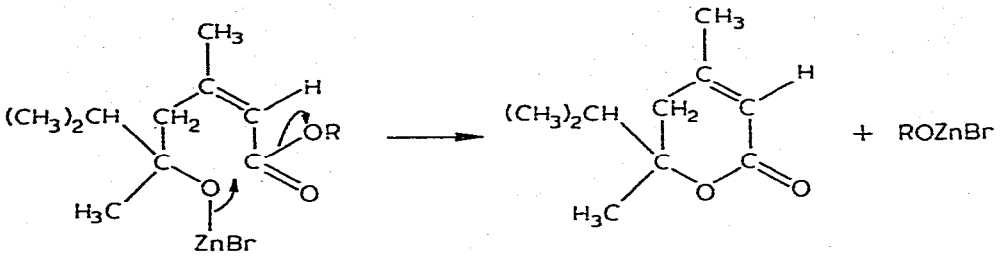


Influence du chauffage sur l'évolution des alcoolates

La condensation précédente est reproduite, mais, après 3 h de contact à 0°C, les alcoolates sont chauffés pendant 6.5 h à 45°C, au sein du méthylal, puis hydrolysés.

L'hydroxyester III a complètement disparu. La distillation ne conduit qu'à une seule fraction qui est, d'après le spectre RMN, un mélange des hydroxyesters IV *E* et *Z* et de lactone V (Tableau 3). L'origine de cette dernière s'inter-

prête par la cyclisation, in situ, de l'alcoolate correspondant à l'hydroxyester IV de structure *Z* adéquate:



(IV′) (V)

Influence du temps de contact à 0°C

L'évolution des alcoolates a lieu aussi à la température constante de 0°C. Pour des raisons de plus grande homogénéité du milieu, les condensations ont été conduites au sein du tétrahydrofuranne. Ici encore, la disparition progressive de l'hydroxyester III est observée. Il y a apparition corrélative des hydroxyesters IV *E* et *Z* et de la lactone V (Tableau 3).

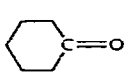
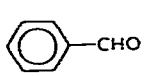
L'hydroxyester III apparaît donc comme le produit cinétique de la réaction, alors que les hydroxyesters IV se présentent comme des produits thermodynamiquement plus stables. Cette stabilité est d'ailleurs transitoire, puisque le terme ultime de l'évolution des alcoolates se trouve être, ici, la lactone V.

Influence de la nature du dérivé carbonylé sur le résultat des condensations à 0°C

La technique de condensation à 0°C en une étape permet de préparer facilement la plupart des hydroxyesters de type III, avec des rendements de 65 à 75% (Tableau 4). Ceci est d'autant plus facile que le groupe ⩾C=O du dérivé carbonylé n'est pas trop encombré. Au contraire, l'empêchement stérique autour du groupe fonctionnel cétonique semble interdire l'obtention, par cette voie, de ce même

TABLEAU 4

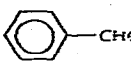
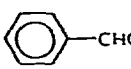
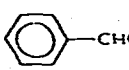
INFLUENCE DE LA NATURE DU DERIVE CARBONYLE[a]

⩾C=O	III	IV	V	Rdt. global (%)
CH_3COCH_3	70			70
$(CH_3)_2CHCOCH_3$	50	21		71
$(CH_3)_3CCOCH_3$		48[b]	24[b]	72
	66			66
$(CH_3)_2CHCH_2CHO$	69			69
	76			76

[a] Conditions: $BrCH_2C(CH_3)=CHCO_2Et$, MTL, 0°C, 3 h. [b] Proportions évaluées d'après le spectre de RMN.

TABLEAU 5

EVOLUTION DES ALCOOLATES III' ET IV' PAR CHAUFFAGE

>C=O	Conditions	Solvant	R	Rendement (%)		
				IV[a]	V[a]	global
CH_3COCH_3	une étape. 2 h. 80°C	C_6H_6	Et	12	16	28
$(CH_3)_2CHCOCH_3$	une étape. 3 h. 0-5°C Δ: 6.5 h à 45°C	MTL	Et	15	39	54
			i-Pr	7	42	49
$(CH_3)_2CHCOCH_3$	une étape. 1 h. 85°C	C_6H_6	Et		57	57
$(CH_3)_3CCOCH_3$	une étape. 1 h. 0-5°C Δ: 6.5 h à 45°C	MTL	Et		67	67
	une étape. 1 h. 85°C	C_6H_6	Et	16	47	63
	une étape. 3 h. 85°C	C_6H_5	Et	27	41	68
	une étape. 3 h. 85°C	C_6H_6 + éther[b]	Et	22	30	52

[a] Pourcentages calculés d'après les spectres RMN. [b] Conditions proches de celles décrites par Fuson et al.[5].

type d'hydroxyesters. Ainsi, la pinacolone ne permet d'atteindre que le mélange des hydroxyesters IV et de la lactone V.

Influence de la nature du dérivé carbonylé sur la cyclisation des alcoolates IV' par chauffage

Les hydroxyesters IV ou la lactone V sont les composés recherchés dans la synthèse des caroténoïdes au moyen de la réaction de Reformatsky. D'après ce qui précède, ces produits peuvent être obtenus par chauffage des alcoolates III' et IV' (Schéma 3).

Deux lactones ont été préparées à l'état pur, à partir de la méthylisopropylcétone et de la pinacolone. Cependant, on isole très souvent un mélange d'hydroxyesters IV et de la lactone V à partir d'autres dérivés carbonylés. Le procédé est loin d'être général et il est, de plus, parfois peu rentable (cas de l'acétone). L'étude de la lactonisation des alcoolates montre (Tableau 5) *(i)* que les hydroxyesters 3 disparaissent totalement par chauffage; *(ii)* que l'équilibration et leur lactonisation sont favorisées par l'encombrement du groupe >C=O du composé carbonylé et par l'élévation de la température de chauffage du milieu réactionnel.

Condensation des dérivés carbonylés avec les organozinciques issus des γ-bromosénécioates. Synthèse en deux étapes à 0°C

Notre choix s'est porté sur deux exemples qui nous ont paru les plus caractéristiques: condensation de l'organozincique issu du γ-bromosénécioate d'éthyle (Rdt.: 69%) avec, d'une part, la méthylisopropylcétone, et d'autre part, la pinacolone.

TABLEAU 6

SYNTHESE EN DEUX ETAPES

$$BrCH_2C(CH_3)=CHCO_2Et \xrightarrow[\text{MTL, 0°C, 1.5 h}]{Zn,\ HgI_2} \text{organozincique} \xrightarrow[(2)\ H_3O^+]{(1)\ \geq C=O,\ \text{introduction: 0°C, 5 min; contact: 0°C, 15 min}} \text{III + IV ou IV + V}$$

$\geq C=O$	Conditions	Rendement (%)			
		III	IV	V	global
$(CH_3)_2CHCOCH_3$	une étape, MTL, 0°C, 3 h	50	21		71
	deux étapes	58	6		64
$(CH_3)_3CCOCH_3$	une étape, MTL, 0°C, 3 h		48[a]	24[a]	72
	deux étapes		43[a]	23[a]	66

[a] Evaluation d'après le spectre de RMN.

Dans les deux cas, l'équilibration de la réaction est aisée. Les condensations à 0°C, en une étape et au sein du méthylal, aboutissent respectivement soit aux hydroxyesters III et IV, soit aux hydroxyesters IV et à la lactone V. Or, la formation de cette dernière est favorisée par chauffage et par prolongation du temps de contact des alcoolates au sein du milieu réactionnel, même à 0°C (paragraphe IIb et IIIc).

Aussi, la préparation préalable de l'organozincique intermédiaire, procédé plus souple que la méthode classique de Reformatsky, permettait, entre autres, d'écourter ce temps de contact, c'est-à-dire de limiter au mieux l'évolution in situ des alcoolates. Dans le cas présent, les conséquences en auraient été l'obtention sélective de l'hydroxyester de type III à partir de la méthylisopropylcétone, la préparation unique de l'hydroxyester de type IV à partir de la pinacolone.

En fait, à conditions équivalentes, le choix du procédé utilisé (une ou deux étapes) n'influe guère sur les résultats obtenus (Tableau 6). Tout au plus, peut-on remarquer que notre hypothèse est en partie vérifiée quant à la proportion légèrement supérieure en hydroxyester III (exemple de la méthylisopropylcétone).

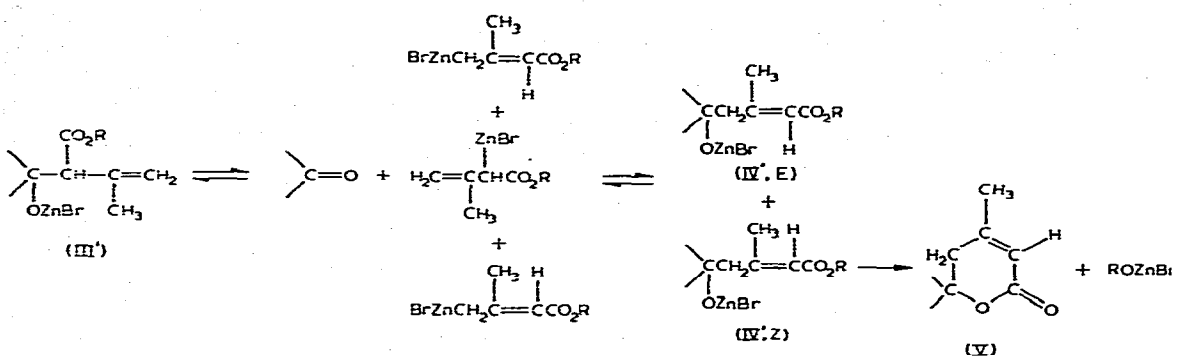
Conclusion

Réalisée au sein du méthylal à 0°C, la condensation en présence de zinc d'un dérivé carbonylé avec les γ-bromosénécioates d'alkyles conduit, en général, à un hydroxyester vinylique, résultat d'une transposition allylique du γ-bromester initial, à deux hydroxyesters non transposés de structures *E* et *Z*, et à une lactone issue de la cyclisation in situ de l'isomère *Z* précédent (Schéma 3).

Par le jeu de plusieurs équilibres, les alcoolates relatifs aux hydroxyesters ci-dessus évoluent à 0°C, et à fortiori, à chaud (Schéma 4). Il y a successivement évolution de l'alcoolate III′ vers les alcoolates IV′ (*E*) et IV′ (*Z*), ainsi que transformation de l'alcoolate IV′ (*E*) en son isomère IV′ (*Z*), par retour au système dérivé carbonylé-organométallique, et enfin cyclisation in situ de IV′ (*Z*).

Ainsi, l'hydroxyester III apparaît comme le produit cinétique de la réaction et la lactone V, comme le produit thermodynamique; les hydroxyesters IV

SCHEME 4



ont des stabilités intermédiaires. Ces résultats, qui confirment et complètent ceux acquis en série crotonique [1], sont en accord avec ceux obtenus à partir des dianions de l'acide sénécioïque et de l'acide méthyl-3 butène-3 oïque isomère [14]. D'autre part, ils permettent de mieux comprendre pourquoi certaines synthèses de produits naturels, réalisées à partir des γ-bromosénécioates, s'effectuent parfois avec de très faibles rendements. En effet, outre la multiplicité des composés obtenus, il s'avère bien souvent que le produit recherché se trouve au sein du mélange des hydroxyesters IV et de la lactone V, dont il faut l'extraire. Cette séparation se présente comme une cause supplémentaire de perte. Il s'ensuit que la réaction de Reformatsky n'est donc pas forcément la meilleure technique de synthèse de tels composés.

Partie expérimentale

I. Préparation des γ-bromosénécioates d'éthyle et d'isopropyle

1. Obtention des sénécioates d'éthyle et d'isopropyle

Ils sont préparés par estérification classique de l'acide sénécioïque. CH_3-$C(CH_3)$=$CHCO_2Et$, Eb. = 75-77°C/52 mm Hg; $CH_3C(CH_3)$=$CHCO_2$-i-Pr, Eb. = 82-84°C/52 mm Hg.

2. Obtention des γ-bromosénécioates d'éthyle et d'isopropyle

La bromation est réalisée dans un ballon à trois cols de 500 ml dans lequel sont introduits: 100 ml de tétrachlorure de carbone, 0.25 mol de sénécioate d'alkyle, 0.25 mol de *N*-bromosuccinimide et 0.1 mol de carbonate de potassium. Le contenu du récipient est chauffé plusieurs heures par une lampe UV Philips 125 W M5, jusqu'à léger brunissement du milieu réactionnel. Les rendements en γ-bromosénécioates d'alkyles sont de 73 à 82%, compte tenu de la quantité d'ester non bromé récupéré. $BrCH_2C(CH_3)$=$CHCO_2Et$, Eb. = 41-45°C/0.03 mm Hg; $BrCH_2C(CH_3)$=$CHCO_2$-i-Pr, Eb. = 42-48°C/0.02 mm Hg.

IR: ν(C=C—H) = 3053 cm^{-1}, ν(C=O) = 1712 cm^{-1}, ν(C=C) = 1656 et 1648 cm^{-1}.

RMN: Spectres enregistrés sur appareil Perkin—Elmer R12, en solution à 10% dans CCl_4. Référence interne: tétraméthylsilane.

$BrCH^a_2—C(CH^b_3)=CH^c—CO_2—CH^d_2—CH^e_3$

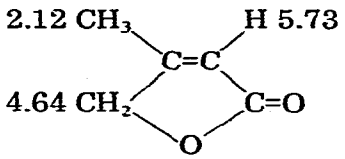
45% isomère *Z*: H^a 4.53, H^b 2.02, H^c5.70, H^d ~4.13, H^e ~1.27; 55% isomère *E*: H^a 3.92, H^b 2.24, H^c 5.88, H^d ~4.13, H^e ~1.27.

$BrCH^a_2—C(CH^b_3)=CH^c—CO_2—CH^d(CH^e_3)_2$

50% isomère *Z*: H^a 4.53, H^b 2.02, H^c 5.66, H^d 4.96, H^e 1.24; 50% isomère *E*: H^a 3.88, H^b 2.23, H^c 5.85, H^d 4.96, H^e1.24.

La préparation et la rectification de ces composés selon les techniques décrites nous ont conduit à l'obtention du mélange des γ-bromesters et de la lactone VI correspondante [7,15].

Caractéristiques RMN de la lactone VI (méthyl-3 butène-2 olide-4). Le spectre a été enregistré au sein du CCl_4 à partir du mélange de γ-bromosénécioate d'isopropyle *E* et de méthyl-3 butène-2 olide-4. La proportion des deux composés précédents est d'environ 50/50. Dans ces conditions, les déplacement chimiques δ (ppm) sont les suivants:



Cette lactone a été obtenue par chauffage du mélange des deux bromesters et d'un peu de lactone. Le bromure d'isopropyle a été piégé et analysé par RMN. Le rendement de la transformation bromester *Z*-lactone est évalué à 75%.

II. Préparation et hydrolyse des organozinciques issus des γ-bromosénécioates d'éthyle et d'isopropyle

Ils sont obtenus à partir de 0.066 mol de γ-bromosénécioate d'alkyle, de 4.7 g de zinc (0.066 at. g + 10%), d'une quantité catalytique d'iodure mercurique et de 40 ml de MTL. Au zinc, recouvert par 10 ml de solvant, nous ajoutons 1 à 2 ml de bromure pur et chauffons à reflux jusqu'à ce que l'attaque du métal soit vigoureuse. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi à 0°C, et le reste du mélange bromester/solvant ajouté goutte à goutte en 1.25 h environ. Le temps de contact des réactifs est de 1.5 h. Après les traitements classiques, nous isolons deux esters, l'un de structure conjuguée, l'autre de structure non conjuguée (Tableau 2):

$(CH^a_3)_2C=CH^bCO_2CH^d_2CH^e_3$: Eb. 66-69°C/55 mm Hg; RMN, δ (ppm): H^a 1.88, 2.14, H^b 5.60, H^d 4.08, H^c 1.24.

$H_2C^b=C(CH^a_3)CH^c_2CO_2CH^d_2CH^e_3$: Eb. 66-69°C/55 mm Hg; RMN, δ (ppm): H^a 1.80, H^b 4.82, H^c 2.90, H^d 4.08, H^e 1.24.

$(CH^a_3)_2C=CH^bCO_2CH^d(CH^e_3)_2$; Eb. 74-76°C/54 mm Hg; RMN, δ (ppm): H^a 1.85, 2.12, H^b 5.55, H^d 4.93, H^e 1.22;

$CH^b_2=C(CH^a_3)CH^c_2CO_2CH^d(CH^e_3)_2$: Eb. 74-76°C/54 mm Hg; RMN, δ (ppm): H^a 1.80, H^b 4.80, H^c 2.88, H^d 4.93, H^e 1.24.

Lorsque le temps de contact des réactifs est de trois heures, le rendement en organozincique est moindre.

III. Réactivité des organozinciques issus des γ-bromosénécioates d'alkyles dans la réaction de Reformatsky. Synthèses en une étape

1. Mode opératoire type pour les synthèses à 0°C

4.7 g de zinc (0.066 at. g + 10%), additionnés d'une quantité catalytique de HgI_2, sont recouverts par 10 ml de MTL (ou de THF). 1 à 2 ml de bromester pur (sur 0.066 mol) sont ajoutés. Le contenu du ballon réactionnel est chauffé jusqu'à ce que l'attaque du métal soit vigoureuse. Le milieu est alors refroidi à ~0°C, et le mélange bromester restant/dérivé carbonylé (0.066 mol), dilué dans 30 ml de MTL (ou de THF) est additionné goutte à goutte en 2 à 3 h. Le temps de contact des réactifs est de 3 heures à 0-5°C. Après l'hydrolyse et les traitements habituels, les composés sont distillés rapidement, puis rectifiés.

L'étude systématique de l'équilibration a été menée à partir de la méthylisopropylcétone. Après condensation à 0°C dans le MTL et les traitements classiques, on isole (suivant la nature du bromester utilisé (Tableau 3)) les composés rassemblés dans le Tableau 7. Voir le Tableau 7 pour les spectres RMN et IR et les points d'ébullition.

2. Influence de la nature du dérivé carbonylé sur les résultats des condensations à 0°C

Les synthèses ont été effectuées comme il est indiqué au partie III (1). Les rendements sont donnés dans le Tableau 4. Les résultats de spectrographie et les points d'ébullitions dans le Tableau 8.

3. Obtention de lactones à six chainons

Deux procédés ont été utilisés:

(a) préparation des alcoolates au sein du MTL comme il est indiqué à la partie III, 1, puis chauffage pendant 6.5 h à 45°C; et

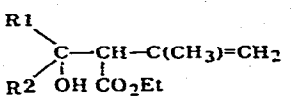
TABLEAU 7

SPECTRES DE RMN ET IR ET POINTS D'EBULLITION DES HYDROXYESTERS OBTENUS

Composé isolé	RMN δ (ppm)			IR (cm^{-1})			Eb. (°C/mm H
	CH	CH_3	CH_2	ν(C=CH_2)	ν(C=O)	ν(C=C)	
$(CH_3)_2CH-C(CH_3)(OH)-CH(CO_2Et)-C(CH_3)=CH_2$	3.18	1.85	4.93	3075	1711	1639	42-44/0.0
$(CH_3)_2CH-C(CH_3)(OH)-CH_2-C(CH_3)=CH-CO_2Et$ *E*(34%)	5.62	2.23			1708[a]	1642	72-80/0.0
Z(66%)	5.71	1.93					
$(CH_3)_2CH-C(CH_3)(OH)-CH(CO_2\text{-}i\text{-}Pr)-C(CH_3)=CH_2$	3.12	1.85	4.88	3076	1707	1639	42-47/0.0
$(CH_3)_2CH-C(CH_3)(OH)-CH_2-C(CH_3)=CH-CO_2\text{-}i\text{-}Pr$ *E*(16%)	5.70	2.23			≃1706[a]	1642	75-81/0.0
Z(84%)	5.58	1.97					

[a] Bande large.

TABLEAU 8

SPECTRES RMN ET IR ET POINTS D'EBULLITION DE: 

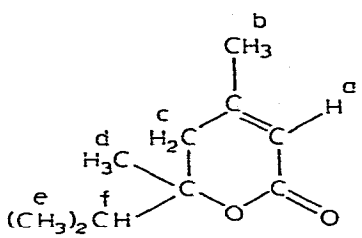
R1	R2	RMN (δ ppm)			IR (cm^{-1})			Eb. (°C/mm Hg)
		CH	CH_3	CH_2	ν(C=CH_2)	ν(C=O)	ν(C=C)	
Me	Me	2.93	1.83	4.91	3077	1736 1712	1642	87-89/13
Cyclohexyl		2.94	1.83	4.88	3076	1710	1639	62-65/0.03
i-Bu[a]	H	2.88[b]	1.80 1.66	4.96 4.88	3074	1723	1644	55-58/0.03
Ph[a]	H	3.21 3.18	1.80 1.48	4.91 4.78		1725	1646	87-93/0.02

[a] Distinction des deux isomères *thréo* et *érythro* en RMN. Couplages J_{AB} pour PhCHOHCH(CO_2Et)C(CH_3)=CH_2 : 8 Hz pour le premier isomère, 9 Hz pour l'autre. (δ(CHOH) = 4.98 et 4.86 ppm respectivement); proportion des deux isomères: 1/3. [b] Doublets centrés.

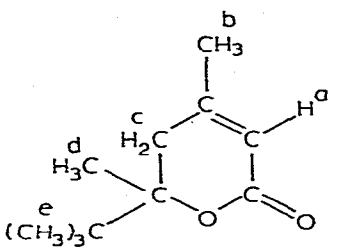
(b) synthèse en un temps et à reflux du benzène. Les proportions de produits utilisés sont analogues à celles de la partie III, 1.

Après hydrolyse et rectification, la lactone peut être isolée dans certains cas favorables (voir Tableau 5).

Deux lactones, Va et Vb, ont été obtenues à l'état pur par ces voies.



(Va)



(Vb)

Diméthyl-3,5 isopropyl-5 pentène-2 olide-5 (Va): Eb. 81-82°C/0.07 mm Hg; IR (cm^{-1}): ν(C=O) 1711, ν(C=C) 1655; RMN, δ (ppm): H^a 5.66, H^b 1.95, H^c système AB centré à 2.26 (J_{AB} 18 Hz), H^d 1.26, H^e 0.91, 1.02, H^f massif entre 1.6-2.3.

t-Butyl-5 diméthyl-3,5 pentène-2 olide-5 (Vb): F. 84°C; IR (cm^{-1}): ν(C=O) 1712, ν(C=C) 1658; RMN, δ (ppm): H^a 5.66, H^b 1.95, H^c système AB centré à 2.30 (J_{AB} 18 Hz), H^d 1.31, H^e 1.01.

IV. Condensation des dérivés carbonylés avec les organozinciques issus des γ-bromosénécioates. Synthèse en deux étapes à 0°C

L'organozincique issu du γ-bromosénécioate d'éthyle est préparé selon le procédé décrit à la partie II. Le composé carbonylé (0.066 mol), dilué dans 10 ml de MTL, est additionné goutte à goutte à 0°C, en 5 min environ. Le temps

de contact des réactifs est de 15 min à 0°C. Après les traitements habituels, on obtient les résultats indiqués dans le Tableau 6.

Pour tous les composés décrits, les analyses carbone-hydrogène et éventuellement brome, sont correctes. Les spectres IR et de RMN sont en accord avec les structures proposées.

Bibliographie

1 R. Couffignal et M. Gaudemar, J. Organometal. Chem., 60 (1973) 209.
2 L. Mangoni et M. Belardini, Gazz. Chim. Ital., 91 (1961) 390.
3 L. Canonica et F. Pelizzoni, Rend. Ist. Lombardo Sci., 87 (1954) 356. Chem. Abstr., 50 (1956) 6377 d.
4 R.H. Wiley, E. Imoto, R.P. Houghton et P. Veeragu, J. Amer. Chem. Soc., 82 (1960) 1413.
5 R.C. Fuson et P.L. South, J. Amer. Chem. Soc., 66 (1944) 679.
6 I.K. Sarycheva, G.A. Shatenshtein, M.G. Pleshakov et N.A. Preobrazhenski, Zh. Obsh. Khim., 30 (1960) 2539; Chem. Abstr., 55 (1961) 14303h.
7 L. Canonica et M. Martinolli, Gazz. Chim. Ital., 83 (1953) 431.
8 Dezso Szabo et Istvan Alkonyi, Magyar Kem. Folyoira, 60 (1954) 212; Chem. Abstr., 52 (1958) 8044i.
9 K. Ziegler, W. Schumann et E. Winkelmann, Ann., 551 (1942) 120.
10 G. Tsuchihashi et K. Ogura, Bull. Chem. Soc. Jap., 44 (1971) 1726.
11 M.U.S. Sultanbawa, P. Veeravagu et T. Padmanathan, J. Chem. Soc., (1960) 1262.
12 A. De Boer et J.A. Hunter, J. Org. Chem., 38 (1973) 144.
13 M.W. Rathke et D. Sullivan, Tetrahedron Lett., 41 (1972) 4249.
14 G. Cainelli, G. Cardillo, M. Contento, G. Trapani et A. Umani Ronchi, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I. (1973) 400.
15 K. Ziegler, A. Späth, E. Schaaf, W. Schumann et E. Winkelmann, Ann., 551 (1942) 80.