

Preliminary communication

SUR LA REGIO SPECIFICITE DE LA REACTION DE REFORMATSKY APPLIQUEE AU γ -BROMOCROTONATE ET AU γ -BROMOSENECIOATE DE TRIMETHYLSILYLE

M. BELLASSOUED, F. DARDOIZE, Y. FRANGIN et M. GAUDEMAR

Université P. et M. Curie (PARIS VI), laboratoire de Synthèse Organométallique, 4, Place Jussieu, Bât. F, 75230 - Paris Cedex 05 (France)

(Reçu le 22 mai 1981)

Summary

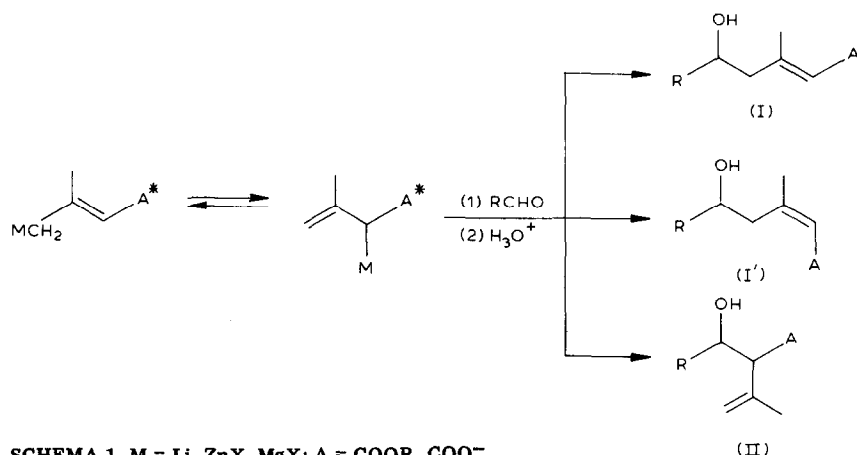
The regiospecificity of Reformatsky reactions of γ -bromocrotonic and γ -bromosenecioic trimethylsilyl esters are discussed. One-step reactions lead to a majority of α -substituted derivatives, while in two-step reactions, the γ -substituted products are obtained exclusively.

La réaction de Reformatsky, appliquée aux γ -bromesters α,β -éthyléniques, ainsi que les condensations aldoliques de même type intéressent les chercheurs depuis de nombreuses années; en effet, à côté d'un intérêt théorique certain, ces réactions présentent une possibilité d'accès 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 carbanionique mise en oeuvre est susceptible de réagir, au cours de la première étape de l'enchaînement réactionnel, par l'un ou l'autre de ses pôles α et γ (Schéma 1).

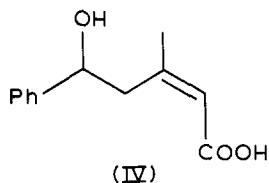
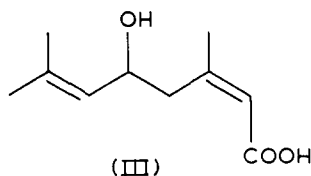
Il se fait généralement un mélange des alcools "linéaires" I et I' et de leur isomère "ramifié" II; la configuration *E* de l'acide ou de l'ester de départ n'est pas forcément conservée et le composé I, le seul intéressant pour la suite des opérations, est souvent minoritaire, d'où séparation laborieuse et rendement faible.

On connaît trois exceptions où la condensation se fait exclusivement en γ :
 (1) Au cours de la synthèse de l'isovalérate de déhydronérol, Cardillo et coll. [1] condensent l'aldéhyde sénécioïque avec le dérivé dilithien de l'acide sénécioïque; ils obtiennent, sous contrôle thermodynamique, la lactone du β -hydroxyacide (III) "linéaire"; mais la configuration de la double liaison α,β -éthylénique est *Z*.



SCHEMA 1. $\text{M} = \text{Li}, \text{ZnX}, \text{MgX}$; $\text{A} = \text{COOR}, \text{COO}^-$.

(2) A partir des dérivés lithiens d'esters α,β -éthyléniques, encombrés en α , Kajikawa et coll. [2] observent que la condensation sous contrôle cinétique avec les aldéhydes et les cétones se fait exclusivement par le pôle γ ; mais la présence du substituant en α rend la méthode impropre à l'introduction du motif isoprénique.



(3) Enfin, Cainelli et coll. [3] obtiennent exclusivement l'acide IV en condensant, sous contrôle cinétique, l'aldéhyde benzoïque avec le dérivé dipotasique de l'acide sénéciioïque; mais, la encore, la double liaison α,β -éthylénique est de configuration *Z*.

Nous rapportons ici nos premiers résultats relatifs aux réactions aldoliques du type précédent conduites à partir des zinciques dérivant du γ -bromocrotonate *E* et du γ -bromosénéciioate *E* + *Z* de triméthylsilyle. Ces résultats sont fondamentalement différents suivant que la condensation est faite de façon classique en une étape, ou bien en deux étapes avec préparation préalable de l'organométallique.

*Ou, éventuellement, les énolates.

TABLEAU 1

		$\text{BrCH}_2\text{C}(\text{R})=\text{CHCOOSiMe}_3 + \text{R}^1\text{CHO} \xrightarrow[\text{(2) H}_3\text{O}^+]{\text{(1) Zn, THF/Eb.}^a} \text{R}^1\text{CHOHCH}(\text{C}(\text{R})=\text{CH}_2)\text{COOH} + \text{R}^1\text{CHOHCH}_2\text{C}(\text{R})=\text{CHCOOH}$		
		(V)		(VI)
R	R ¹	V (%)	VI (%)	Rdt. (%) V + VI
a H	C ₆ H ₅	86	14	70
b CH ₃	C ₆ H ₅	100	0	82
c CH ₃	CH ₃ CH=CH	100	0	84

^a Le résultat ne change pas lorsque la température est 0 ou 20°C.

TABLEAU 2

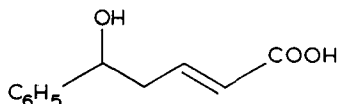
		$\text{BrCH}_2\text{C}(\text{R})=\text{CHCOOSiMe}_3 \xrightarrow[\text{(3) H}_3\text{O}^+]{\text{(1) Zn, (2) R}^1\text{CHO}^a} \text{R}^1\text{CHOHCH}_2\text{C}(\text{R})=\text{CHCOOH}$
		(VI)
R	R ¹	VI (%)
a H	C ₆ H ₅	73
b CH ₃	C ₆ H ₅	59
c CH ₃	CH ₃ CH=CH	68

^a Condensation à 0°.

Lorsque la réaction est conduite en une étape (Tableau 1) on obtient exclusivement, ou très majoritairement, le β -hydroxyacide "ramifié".

En revanche, lorsque la réaction est conduite en deux étapes (préparation de l'organozincique, puis condensation avec l'aldéhyde, Tableau 2) seul l'isomère "linéaire" est obtenu.

Les hydroxyacides V et VI sont obtenus sous contrôle cinétique. En effet, l'alcoolate bromozincique issu du γ -bromocrotonate *E* de triméthylsilyle et du benzaldéhyde, en deux étapes, ne subit aucune modification lorsqu'on le chauffe au reflux du THF; par ailleurs, il est bien connu que la réaction de Reformatsky à partir d'un aldéhyde est difficilement réversible [4].



(VIa)

L'hydroxyacide VIa obtenu présente uniquement la configuration *E* ($J(\text{H}_\alpha\text{H}_\beta) \sim 16$ Hz).

En revanche, notre travail (HPLC, RMN ¹H et ¹³C) n'est pas assez avancé pour que nous puissions connaître la configuration de la double liaison α,β

des produits VIb et VIc. Néanmoins, l'obtention exclusive de VIa semble montrer que cette réaction ne modifie pas la configuration de la double liaison du bromester de départ, ce que nous nous proposons de vérifier en utilisant le bromosénécioate *E*, d'une part, et son isomère *Z*, d'autre part.

Par ailleurs, la préparation de VIa paraît être, à notre connaissance, le premier exemple de condensation aldolique exclusivement en γ avec préservation de la configuration *E* de la double liaison α,β .

Notons enfin que la lithiation du crotonate de triméthylsilyle $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{SiMe}_3$ s'avère très difficile; les divers essais de condensation sur le benzaldéhyde conduisent uniquement au produit ramifié avec un faible rendement (20% environ). Cependant, la même réaction réalisée avec l'ester isomère $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{SiMe}_3$ donne le même hydroxyacide, mais avec un bon rendement (80%).

References

- 1 G. Cardillo, M. Orena et S. Sandri, *Tetrahedron*, **32** (1976) 107.
- 2 A. Kajikawa, M. Morisaka et N. Ikekawa, *Tetrahedron Lett.*, **47** (1975) 4135.
- 3 G. Cainelli, C.M. Contento, G. Trapani et A.U. Ronchi, *J. Chem. Soc., Perkin*, (1973) 400.
- 4 M. Gaudemar, *Organometal. Chem. Rev. A*, **8** (1972) 183.