

ISOLEMENT DU "REACTIF DE REFORMATSKY"
 DERIVE DE L' α -(BROMOMETHYL) ACRYLATE D'ETHYLE

N. E. ALAMI, C. BELAUD, J. VILLIERAS

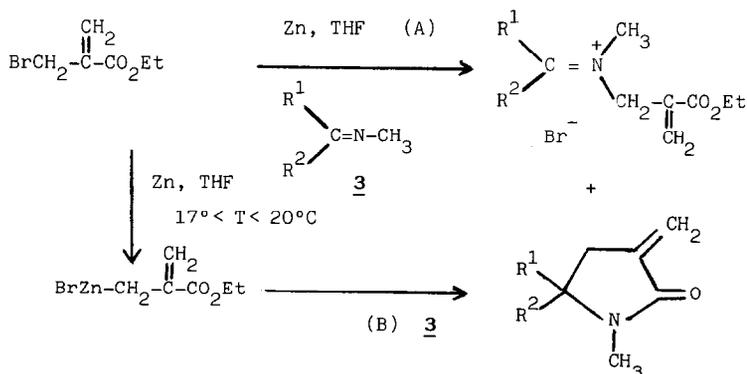
Laboratoire de Synthèse Organique Sélective associé au CNRS
 Faculté des Sciences, 2, rue de la Houssinière, F 44072 NANTES

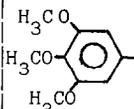
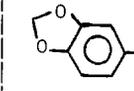
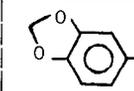
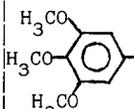
Abstract : The organozinc reagent derived from ethyl α -(bromomethyl) acrylate is prepared at $17^\circ < T < 20^\circ\text{C}$ in THF (duplication < 10 %) and then coupled efficiently with nucleophilic imines to give α -methylene γ -lactams with high yields.

La réaction de Réformatsky de l' α -(bromométhyl) acrylate d'éthyle 1 avec les cétones (1) et les imines (2) permet d'accéder en général aux α -méthylène γ -lactames correspondantes dans d'excellentes conditions. La réaction est effectuée dans le THF ou dans une solution de NH_4Cl dans un mélange THF/ H_2O (3).

Néanmoins cette méthode directe peut présenter des problèmes insurmontables, en particulier si le réactif opposé présente des sites nucléophiles. C'est ainsi que l' α -(bromométhyl) acrylate d'éthyle alkyle les imines trop nucléophiles avant sa transformation en organozincique.

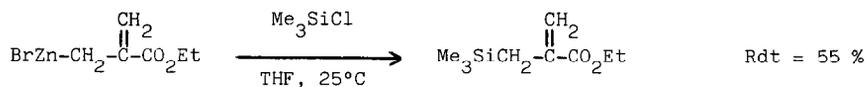
Afin d'éviter cet écueil, nous avons cherché à isoler le complexe organozincique intermédiaire avant réaction avec le substrat. C'est ainsi que dans des conditions bien particulières de température ($17^\circ < T < 20^\circ\text{C}$) et de dilution (3,5 N dans le THF ou le DME), l'organozincique allylique ester correspondant a pu être isolé en limitant les réactions secondaires (duplication < 10 %) (4). La condensation avec divers électrophiles s'est révélée particulièrement rentable dans le cas des imines 3 et du triméthylchlorosilane.



Réactif électrophile imine 3		*Rendement de réaction en α -méthylène γ -lactames 4		
R ¹	R ²	Voie(A)	Voie(B)	Caractéristiques F (Kofler) ; IR (KBr) RMN (CDCl ₃ + TMS)
	H	35%	82%	(2)(4)
	H	0%	75%	F = 116°C IR : ν C=O : 1685 cm ⁻¹ lactame 6,16 (1H, t, CH ₂ =) 5,43 (1H, t, CH ₂ =) 4,50 (1H, q, CH cycle) 2,80 (3H, s, N-CH ₃) ²
		0%	91%	F = 128°C IR : ν C=O : 1687 cm ⁻¹ lactame 6,20 (1H, t, CH ₂ =) 5,46 (1H, t, CH ₂ =) 3,43 (2H, s, CH ₂ cycle) 2,70 (3H, s, N-CH ₃) ²

*Rendement en produits recristallisés.

L'alkylation avec le triméthylchlorosilane, qui était irréalisable selon la voie (A), devient possible par la voie (B).



Les α -méthylène γ -lactames **4** présentent des propriétés antinéoplasiques actuellement à l'étude à la Faculté de Pharmacie de NANTES (Y. LETOURNEUX, C. ROUSSAKIS).

REFERENCES ET NOTES

- 1 - E. OHLER, K. RENINGER, U. SCHMIDT, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **9**, 457 (1970).
- 2 - G. SCHLEWER, J.L. STAMPF, C. BENEZRA, *J. Med. Chem.* **23**, 1031 (1980).
- 3 - N.D. HEINDEL, J.A. MINATELLI, *J. pharm. Sci.* **70**, 84 (1981).
- 4 - K.H. LEE, T. IBUKA, S.H. KIM, B.R. VESTAL, I.H. HALL, E.S. HUANG, *J. Med. Chem.*, **18**, 812, (1975).
- 5 - C.A. HOWIE, I.K. STAMOS, J.M. CASSADY, *J. Med. Chem.* **19**, 309 (1976).
- 6 - A. ROSOWSKY, N. PAPATHANASOPOULOS, H. LAZARUS, G.E. FOLEY, E.J. MODEST, *J. Med. Chem.* **17**, 672 (1974).
- 7 - B. MARCHAND, C. BENEZRA, *J. Med. Chem.* **25**, 650 (1985).
- 8 - G.P. BOLDRINI, D. SAVOTA, E. TAGLIAVINI, C. TROMBINI, A. UMAMI ROMCHI, *J. org. Chem.* **48**, 4108 (1983).
- 9 - C. BELAUD, C. ROUSSAKIS, Y. LETOURNEUX, N. EL ALAMI, J. VILLIERAS, *Synthetic Comm.* **15**, 1233, (1985).
- 10 - H. MATTES, C. BENEZRA, *Tetrahedron Lett.* **26**, 5697 (1985).
- 11 - A 3 g de zinc (46 at.g) on ajoute 0,1 ml d' α -(bromométhyl) acrylate d'éthyle. On agite vigoureusement sous atmosphère d'azote, la réaction s'amorce. On ajoute ensuite 6,75 g de l'ester bromé (35 mmoles) dilué dans 10 ml de THF goutte à goutte de telle sorte que la température n'excède pas 20°C. Une fois tout l'ester bromé ajouté, on maintient à cette température 30 min puis on additionne en une seule fois 6 g de N(triméthoxy-3,4,5 benzylidène) méthylamine (28,7 mmoles) dissous dans 10 ml de THF. Le mélange est porté à reflux pendant une heure, puis hydrolysé avec 100 ml de solution saturée de chlorure d'ammonium à -10°C. Après extraction avec l'acétate d'éthyle, séchage sur sulfate de magnésium et évaporation, le résidu est recristallisé dans un mélange benzène-éther de pétrole. On obtient 6,48 g de l' α -méthylène γ -lactame **4** pur (R¹ = 3,4,5-triméthoxyphényl, R² = H). (Rendement 82 %). F = 110°C. RMN (CDCl₃ + TMS) : 5,36 (1H, t), 6,06 (1H, t, CH₂=) ; 5,38 (2H, arom) ; 3,84 (9H, s, CH₃O) ; 2,8 (3H, s, CH₃)³. IR (KBr) : ν C=O lactame 1685 cm⁻¹.

(Received in France 10 October 1986)