

SUR LA REACTION DE REFORMATSKY. II-PREPARATION ET REACTIVITE DE L'ORGANOZIN-
CIQUE ISSUS DU SEL BROMOZINCIQUE DE L'ACIDE γ -BROMOSENECIOÏQUE.

M. BELLASSOUED, F. HABBACHJ et M. GAUDEMAR

Université P. et M. CURIE (Paris VI), laboratoire de Syn-
thèse Organométallique, Bât. F, 4, Place Jussieu,
75252 - Paris Cedex 05 (France)

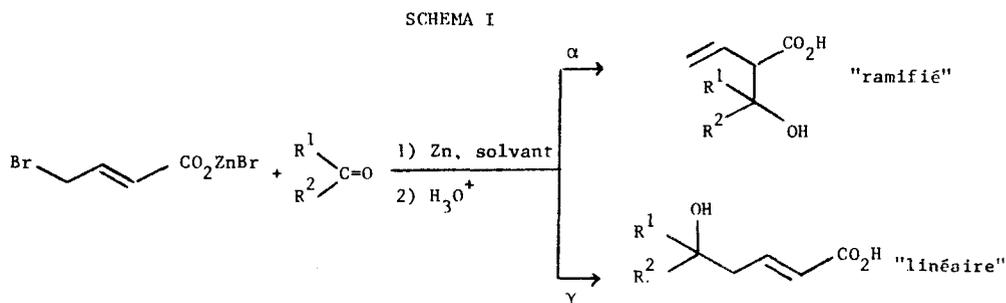
(Received in Belgium 10 October 1986)

Abstract - The condensation of benzaldehyde and cyclohexanone with the bromo-
zinc salt derived from γ -bromosenecioïc acid, in the presence of zinc, yield
unsaturated hydroxyacids or lactones. The equilibration of the intermediary
alcoxides is studied.

Résumé - La condensation du benzaldéhyde et de la cyclohexanone avec le sel
bromozincique issu de l'acide γ -bromosénécioïque en présence de zinc, est
susceptible de conduire, selon les conditions opératoires, aux hydroxyacides
éthyléniques ou aux lactones. L'équilibration éventuelle des alcooxides inter-
médiaires est étudiée.

INTRODUCTION

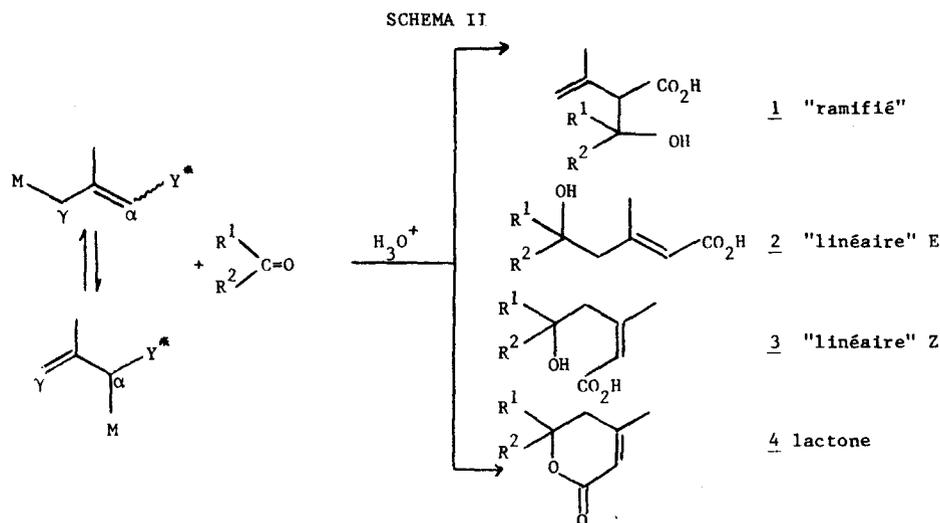
Dans un article précédent¹, nous avons montré que le sel bromozincique issu de l'acide γ -
bromocrotonique se condense avec les dérivés carbonylés, en présence de zinc, pour conduire aux hy-
droxyacides éthyléniques "linéaires" et "ramifiés". Ces derniers, qui représentent les produits ci-
nétiques de la réaction, s'équilibrent au stade alcoolate pour aboutir aux isomères "linéaires"
recherchés avec d'assez bons rendements (schéma I).



Ces résultats synthétiques intéressants nous ont incités à étendre cette étude à l'acide méthyl-3
crotonique plus couramment appelé acide sénécioïque.

L'utilisation des organométalliques issus de cet acide, ou de ses dérivés, pour la greffe
du motif isoprénique remonte aux années quarante ; en effet, c'est en 1942 que K. Ziegler et Col.²
appliquèrent la réaction de Reformatsky aux γ -bromosénécioates d'alkyles. Depuis cette date, de nom-
breux travaux ont été consacrés à ce sujet, non seulement à partir des γ -bromosénécioates d'alkyles,
mais aussi à partir de l'ester de triméthylsilyle, du nitrile, de divers amides et des sels de li-
thium, sodium ou potassium correspondants³⁻¹⁷. Dans la plupart des cas, la réaction conduit à un

mélange de quatre produits (schéma II) dans lequel l'isomère "linéaire" E est souvent minoritaire. Il nous a donc paru intéressant de voir si le sel bromozincique de l'acide γ -bromosénéciolique était susceptible, ou non, de conduire à l'hydroxyacide "linéaire" E avec un rendement convenable.



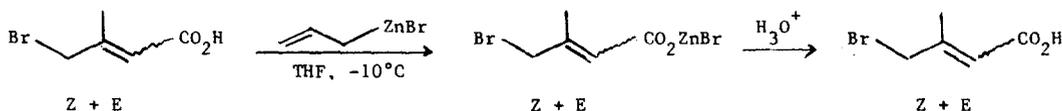
M = ZnBr, Li, Na, K, SiMe₃, ...

Y = CO₂R, CO₂Li, CO₂Na, CO₂K, CON<, CN, CO₂SiMe₃

* ou, éventuellement, les énolates.

RESULTATS ET DISCUSSION

Le sel bromozincique de l'acide γ -bromosénéciolique est obtenu en faisant réagir le bromure d'allylzinc sur le bromacide.



Le pourcentage de l'isomère E dans le mélange (Z + E) d'acides γ -bromosénécioliques utilisé varie de 45 à 55 %.

Pour ce travail, nous avons choisi un aldéhyde (le benzaldéhyde) et une cétone (la cyclohexanone) ; ces derniers sont souvent utilisés pour ce genre d'étude car ils sont assez réactifs et les contraintes stériques au niveau du $>C=O$ sont minimales.

Le pourcentage des isomères "linéaires" et "ramifiés" a été mesuré par ¹H-RMN. En effet, les hydrogènes en α de la double liaison carbone-carbone présentent des déplacements chimiques assez différents pour que l'on puisse déterminer, par simple intégration, la composition du mélange obtenu.

La configuration E des hydroxyacides "linéaires" 2 a été attribuée en se basant sur les déplacements chimiques du CH₂ et du CH₃ des isomères E et Z : le groupe CH₂ du composé Z est plus déblindé que celui de son isomère E ; c'est le contraire pour le groupe CH₃¹⁵.

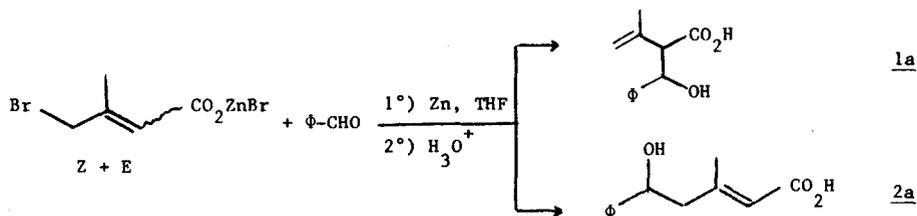
Comme dans le cas de l'acide γ -bromocrotonique, l'application de la réaction de Reformatsky au bromosel zincique de l'acide γ -bromosénéciolique peut être effectuée en une seule étape, selon le procédé classique, ou en deux étapes, avec préparation préalable de l'organozincique intermédiaire.

I - METHODE EN UNE ETAPE

1°) Cas du benzaldéhyde.

A température ambiante (ou à plus basse température) le bromosel zincique issu de l'acide γ -bromosénéciolique attaque lentement le zinc, en présence du benzaldéhyde, pour conduire après hydrolyse acide à un mélange d'acides-alcools 1a et 2a (tableau I).

TABLEAU - I -



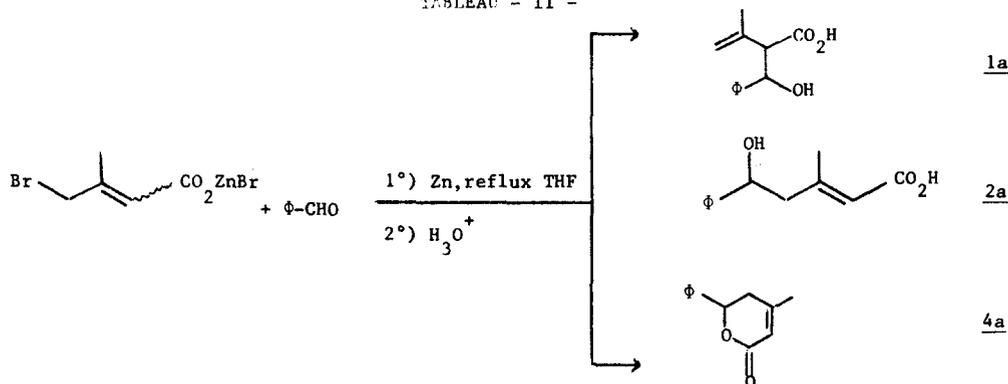
| Essais | Opérateurs | 1a+2a Rdt % | % 1a dans le mélange | % 2a dans le mélange |
|--------|-----------------|----------------|-------------------------|-------------------------|
| 1 | 24 h, 20°C | 63 | 76 | 24 |
| 2 | 72 h, 20°C | 70 | 75 | 25 |
| 3 | 24 h, 0°C | 60 | 81 | 19 |
| 4 | 72 h, 0°C | 67 | 82 | 18 |
| 5 | 11 jours, -40°C | 52 | 88 | 12 |

Outre le fait que nous n'obtenons pas de lactone 4a lors de cette condensation, il faut ajouter que l'hydroxyacide "linéaire" isolé présente la stéréochimie E.

Le tableau montre aussi la prédominance de l'isomère "ramifié" dans le mélange obtenu.

La même réaction, mais effectuée au reflux du solvant, fait apparaître la lactone 4a au dépend du produit ramifié (tableau II).

TABLEAU - II -



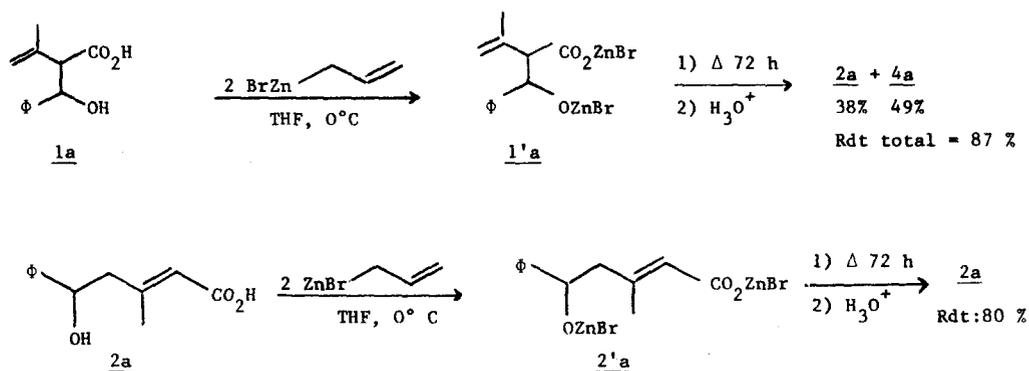
| Essais | Conditions Opérateurs | 1a+2a+4a Rdt % | 1a+2a Rdt % | 4a Rdt % | % 1a dans (1a+2a) | % 2a dans (1a+2a) |
|--------|--------------------------|-------------------|----------------|-------------|----------------------|----------------------|
| 1 | 4 h reflux | 75 | 54 | 21 | 66 | 34 |
| 2 | 72 h reflux | 82 | 36 | 46 | 0 | 100 |
| 3 | 120 h reflux | 79 | 36 | 43 | 0 | 100 |
| 4 | 9 jours reflux | 84 | 37 | 47 | 0 | 100 |

Après 4 heures de chauffage à reflux, l'hydroxyacide 1a est le produit majoritaire de la réaction. Cependant, un chauffage prolongé le fait disparaître au profit des produits 2a et 4a. Les rendements de ces deux derniers produits demeurent néanmoins pratiquement constants même après un chauffage de neuf jours à reflux.

Il est clair que les alcoolates 1'a dérivés de 1a s'équilibrent sous l'action de la chaleur pour donner 4a et les alcoolates 2'a. Ces derniers ne semblent pas évoluer par chauffage.

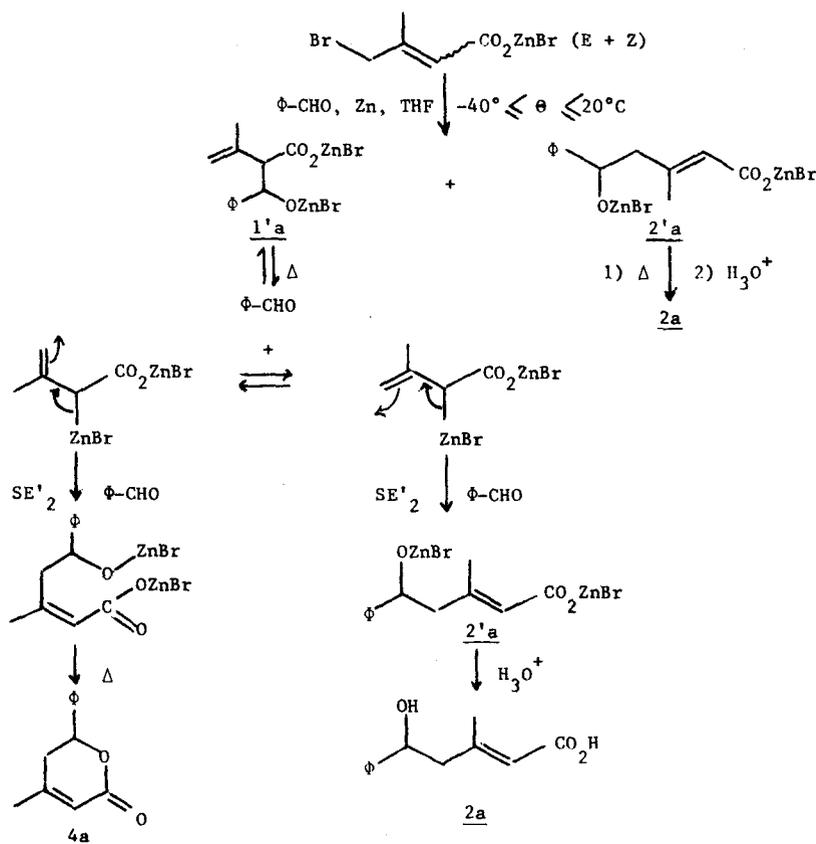
Afin d'étudier ces deux points, nous avons isolé les acides-alcools 1a et 2a que nous avons transformés en alcoolates par action du bromure d'allylzinc. 1'a et 2'a sont alors chauffés à reflux du THF durant 72 h (schéma III).

SCHEMA III



Ces résultats peuvent être interprétés de la manière suivante : les deux isomères du bromosel (Z et E) réagissent avec le benzaldéhyde à température ambiante (ou à plus basse température) pour conduire aux alcoolates "ramifiés" 1'a et "linéaire" 2'a. Par chauffage, ce dernier ne subit aucune évolution et son hydrolyse fournit l'acide-alcool attendu. Cependant, les alcoolates 1'a (érythro + thréo) subissent une rétroaldolisation pour conduire à (4a + 2'a), thermodynamiquement plus stables. D'autre part, il a été montré¹⁴ que les organométalliques allyliques réagissent selon un mécanisme $\text{S}_{\text{E}}'2$. D'où le schéma réactionnel suivant :

SCHEMA IV



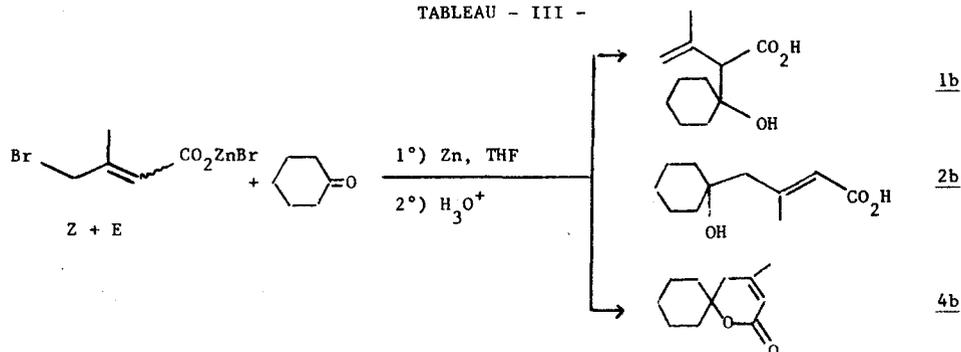
2°) Cas de la cyclohexanone.

Les résultats obtenus avec la cyclohexanone sont rassemblés dans le tableau III.

Remarquons tout d'abord que dans ce cas, aussi, l'hydroxyacide éthylénique "linéaire" obtenu présente la stéréochimie E.

A zéro degré (essai 1), la cyclohexanone conduit à des résultats semblables à ceux obtenus avec le benzaldéhyde. Il n'en est pas de même à des températures plus élevées. Déjà, à 10°C la lactone 4b apparaît (essai 2) ; après un chauffage de 4 heures au reflux du solvant (essai 4), le rendement en 4b atteint déjà 35 % et le produit 2b est largement majoritaire dans le mélange (1b + 2b).

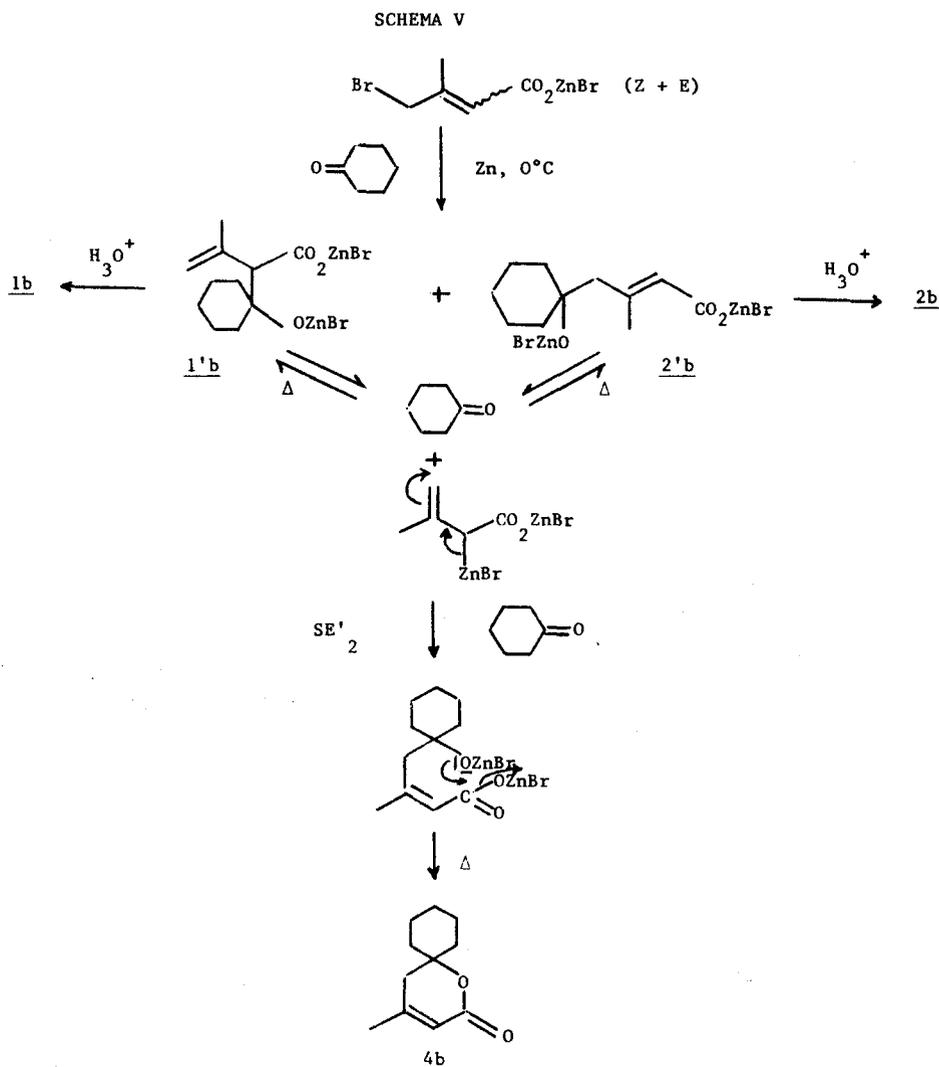
TABLEAU - III -



| Essais | Conditions Opératoires | 1b+2b+4b Rdt % | 1b+2b Rdt % | 4b Rdt % | % 1b dans (1b+2b) | % 2b dans (1b+2b) |
|--------|------------------------|----------------|-------------|----------|-------------------|-------------------|
| 1 | 72 h 0°C | 71 | 71 | 0 | 79 | 21 |
| 2 | 72 h 10°C | 65 | 55 | 10 | 67 | 33 |
| 3 | 14 jours 20°C | 73 | 55 | 18 | 56 | 44 |
| 4 | 4 h reflux | 78 | 43 | 35 | 27 | 73 |
| 5 | 72 h reflux | 71 | 21 | 50 | 0 | 100 |
| 6 | 7 j. reflux | 69 | 6 | 63 | 0 | 100 |
| 7 | 9 j. reflux | 65 | 0 | 65 | 0 | 0 |

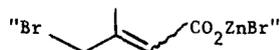
La comparaison des résultats des essais 5, 6 et 7 montrent clairement l'évolution de l'alcoolate "linéaire" issu de 2b vers le produit thermodynamiquement le plus stable, qui se trouve être ici la lactone 4b. Il est donc curieux de constater que l'alcoolate bromozincique "linéaire" 2'a, dérivé du benzaldéhyde, ne subit aucune évolution par chauffage alors que celui issu de la cyclohexanone, 2'b, s'équilibre dans les mêmes conditions.

Le schéma réactionnel peut alors se résumer de la manière suivante (schéma V) :



II - METHODE EN DEUX ETAPES.

1°) Préparation de l'organozincique.



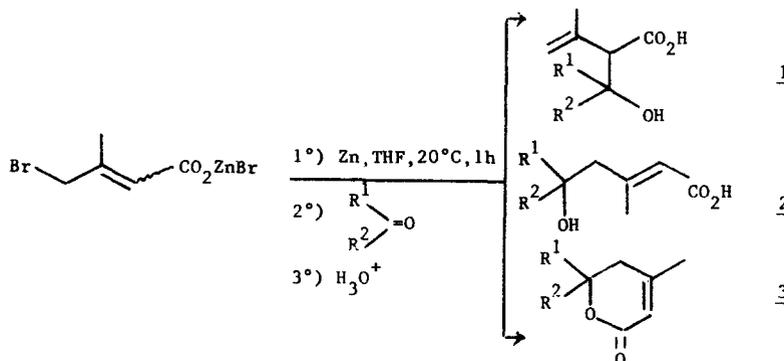
Cet organozincique se prépare aisément à 20°C pendant une heure environ. Il se forme, sans doute, un mélange de plusieurs organométalliques. Néanmoins, leur hydrolyse conduit à deux acides en quantités presque égales.



2°) Condensation avec les dérivés carbonylés.

Les résultats de cette condensation se trouvent rassemblés dans le tableau IV.

TABLEAU - IV -



| Dérivés Carbonylés | Conditions Opératoires | Rdt % (1+2+4) | Rdt % (1+2) | Rdt % 4 | % 1 dans (1+2) | % 2 dans (1+2) |
|--------------------|--------------------------|---------------|-------------|---------|----------------|----------------|
| ϕ -CHO | 72 h, 0°C | 62 | 62 | 0 | 79 | 21 |
| ϕ -CHO | 72 h, 20°C | 72 | 72 | 0 | 73 | 27 |
| | 72 h, 10°C | 63 | 54 | 9 | 63 | 37 |

On voit donc qu'à conditions équivalentes, le choix du procédé utilisé (une ou deux étapes) n'influe guère sur les résultats obtenus.

CONCLUSION

Alors que la plupart des organométalliques issus de l'acide sénéciöique conduisent, entre autre, à un mélange de produits "linéaires" Z et E, nos α -bromosels fournissent les hydroxyacides "linéaires" de configuration E.

D'autre part, les rendements en lactones sont assez bons. Remarquons que ces dernières sont souvent recherchées car certaines présentent la structure de base de plusieurs produits naturels^{14,18}.

PARTIE EXPERIMENTALE

Préparation de l'acide γ -bromosénéciöique.

Cet acide a été préparé selon une méthode décrite par nous¹⁹ à partir de l'acide sénéciöique commercial : estérification au moyen du chlorure de triméthylsilyle, bromation par le N-bromosuccinimide de l'ester ainsi obtenu suivie d'une hydrolyse à l'eau neutre.

Organozincique du bromure d'allyle.

Il est obtenu selon une méthode déjà décrite²⁰ à partir de 0.06 mol de bromure d'allyle (7.3 g), 0.06 at.g de zinc (3.9 g) et 25 ml de THF.

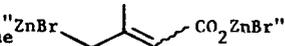
Synthèse des hydroxyacides.

1°) Méthode en une étape.

A l'organozincique du bromure d'allyle précédemment préparé, on ajoute 0.05 mol (8.9 g) d'acide γ -bromosénéciöique (dissous dans 15 ml de THF) vers -10°C . On introduit alors 0.05 mol de dérivé carbonylé et 0.05 at.g de zinc (3.9 g). La réaction est ensuite effectuée selon les conditions mentionnées dans les tableaux.

La masse réactionnelle est ensuite hydrolysée avec une solution d'acide chlorhydrique 1M jusqu'à pH = 4. Les produits sont alors extraits à l'éther (2x100 ml) puis traités par une solution de soude. La phase étherée est lavée deux fois à l'eau (2x20 ml) puis séchée sur MgSO_4 . Après évaporation du solvant, la lactone (quand elle se forme) est purifiée par distillation sous vide. Quant à l'hydroxyacide formé, il est régénéré de son sel par traitement de la solution aqueuse par de l'acide chlorhydrique 1M jusqu'à pH = 4. On extrait de nouveau à l'éther, on sèche sur MgSO_4 puis on élimine le solvant.

2°) Méthode en deux étapes.

a) Préparation de l'organozincique 

Au sel bromozincique préparé comme indiqué ci-dessus, on ajoute 0.05 at.g de zinc. Le mélange est ensuite maintenu à la température ambiante pendant une heure. L'organozincique ainsi formé est parfaitement soluble dans le milieu.

b) Condensation avec les dérivés carbonylés.

Le dérivé carbonylé (0.05 mol) est ajouté, goutte à goutte, à l'organozincique selon les conditions indiquées dans le tableau IV. L'hydrolyse et l'extraction sont effectuées comme dans la synthèse en une étape.

c) Hydrolyse de l'organozincique.

Cette hydrolyse, réalisée pour déterminer le rendement en organométallique, est effectuée à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique 1 M. Après extraction à l'éther, séchage sur $MgSO_4$ et évaporation du solvant, on obtient un mélange d'acides sénéciolique et méthyl-3 crotonique (Rdt total = 76 %) en quantités presque égales (dosage effectué à l'aide de H-RMN).

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - M. Bellassoued, F. Habbachi et M. Gaudemar, *Tetrahedron*, **41**, 1299 (1985).
- 2 - K. Ziegler, W. Schumann et E. Winkelmann, *Ann.*, **120**, 551 (1942).
- 3 - R.C. Fuson et P.L. Southwick, *J. Amer. Chem. Soc.*, **66**, 679 (1944).
- 4 - L. Canonica et F. Pelizzoni, *Rend. Ist. Lombardo Sci.*, **87**, 356 (1954), *Chem. Abstr.*, **50**, 6377d (1956).
- 5 - R.H. Wiley, E. Imito, R.P. Houghton et P. Veeragu, *J. Amer. Chem. Soc.*, **82**, 1413 (1960).
- 6 - Le Mangoni et M. Belardini, *Gazz. Chim. Ital.*, **91**, 390 (1961).
- 7 - D. Szabo et I. Alkonyi, *Magyar Kem. Folyoir.*, **60**, 212 (1954) ; *Chem. Abstr.*, **52**, 80441 (1958).
- 8 - R. Couffignal et M. Gaudemar, *J. Organometal. Chem.*, **96**, 149 (1975).
- 9 - K. Suga, S. Watanabe et T. Fujita, *Aust. J. Chem.*, **25**, 2393 (1972) et références citées.
- 10 - P.E. Pfeffer, L.S. Silbert et E. Kinsel, *Tetrahedron Lett.*, **14**, 1163 (1973).
- 11 - G. Cainelli, G. Cardillo, M. Contento, G. Trapani et A.U. Ronchi, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 400 (1973).
- 12 - I. Casinos et R. Mestres, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 1651 (1978).
- 13 - A. Kajikawa, M. Morisaki et N. Ikekawa, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 4135 (1975).
- 14 - J.-L. Moreau, Thèse de doctorat es-Sciences, Paris, 1973.
- 15 - M. Bellassoued, M. Gaudemar, A. El Borgi et B. Baccar, *J. Organometal. Chem.*, **280**, 165 (1985).
- 16 - L.E. Rice, M. Craig Boston, H.O. Finklea, B. Jo Suder, J.O. Frazier et T. Hudlicky, *J. Org. Chem.*, **49**, 1845 (1984).
- 17 - P.R. Johnson and J.D. White, *J. Org. Chem.*, **49**, 4424 (1984).
- 18 - C.B. Page et A.R. Pinder, *J. Chem. Soc.*, 4811 (1964).
- 19 - M. Bellassoued, F. Habbacgi et M. Gaudemar, *Synthesis*, 745 (1983).
- 20 - M. Gaudemar, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 974 (1962).