

ACTION DES ORGANOMAGNÉSIENS SUR LES ESTERS GLYCIDIQUES α CHLORES :
PRÉPARATIONS D'EPOXYCETONES α CHLOREES.

Philippe Coutrot, Jean-Claude Combret et Jean Villieras.

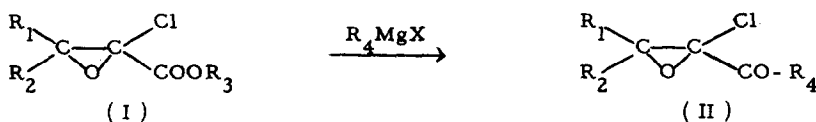
Laboratoire de Synthèse Organique, Equipe de Recherche associée au CNRS
Université Paris VI, 1 rue Victor Cousin, 75 - Paris 5^{ème}.

(Received in France 2 April 1971; received in UK for publication 5 April 1971)

Les préparations des esters glycidiques α halogénés $R_1R_2C\text{---}C(X)COOR_3$ (1, 2) (avec $X = Cl$ ou Br) ainsi que d'autres composés époxydiques plurifonctionnels (3) ont été réalisées dans notre laboratoire à l'aide de la réaction de Darzens ou par réaction à la tris(diméthylamino)phosphine.

Poursuivant parallèlement la synthèse et l'étude des propriétés chimiques de cette nouvelle classe de composés, nous décrivons dans la présente note l'action des organomagnésiens mixtes sur les esters glycidiques α chlorés.

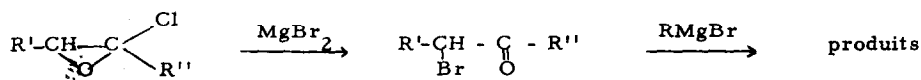
A basse température, il y a attaque du réactif de Grignard sur la fonction ester avec arrêt à la cétone intermédiaire sans que le reste de la molécule soit modifié.



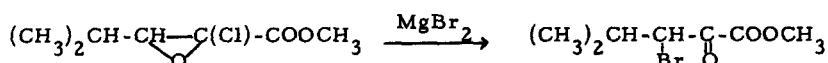
Si certains exemples d'une telle réaction entre organomagnésiens et esters avec arrêt à la cétone sont connus (4)(5), il s'agit par contre le plus souvent d'une réaction sur un ester simple.

Le résultat que nous obtenons en faisant réagir $RMgX$ uniquement sur la fonction ester de (I) paraît d'autant plus remarquable que les possibilités réactionnelles sont multiples dans ce composé.

L'étude de la réaction des organomagnésiens sur les chloroépoxydes, publiée récemment par Nouri Bimorghi, montre en effet la grande sensibilité du cycle à ces réactifs. En particulier, l'action de $RMgBr$ débute par l'addition de $MgBr_2$ sur le chloroépoxyde et conduit après ouverture du cycle à une cétone bromée intermédiaire qui évolue ultérieurement dans le milieu réactionnel (6) :

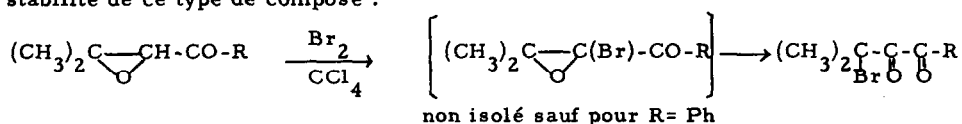


Nous avons pu également observer dans notre cas la formation d' α bromopyruvate quand on traite les esters glycidiques α chlorés par MgBr_2 à 35°C :



On pouvait donc penser que l'action d'un organomagnésien mixte sur (I) débiterait par cette réaction ; pour l'éviter , nous avons donc réalisé la condensation à basse température et nous avons obtenu (II) avec de bons rendements .

Pourtant si l'on considère (II) , les résultats obtenus par Cantacuzène (7) dans la préparation des bromodicétone à partir d'époxy cétones non halogénées montrent la faible stabilité de ce type de composé :



Nous avons pu d'ailleurs confirmer en partie cette dernière observation : la réaction de $\text{C}_2\text{H}_5\text{MgBr}$ sur un ester glycidique α bromé conduit à basse température à un mélange d'époxy cétone α bromée et de bromodicétone (majoritaire) , alors que dans la même réaction avec (I) le produit d'isomérisation - c'est à dire la chlorodicétone - s'il est formé , ne l'est qu'en faible quantité .

Les époxy cétones α chlorées , comme les esters glycidiques α chlorés , paraissent donc nettement plus stables que les dérivés bromés correspondants .

Le tableau 1 , qui présente quelques essais effectués avec différents organomagnésiens mixtes et le glycidate de méthyle α chloré - $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}-\text{C}(\text{Cl})\text{COOCH}_3$ -, montre que la réaction est assez générale et qu'on peut utiliser à peu près n'importe quel organomagnésien pour la réaliser (au moins dans le cas où le groupement R_3 de l'ester est petit et où le solvant est l'éther diéthylique) . Par contre , le magnésien du chlorure d'isopropyle préparé dans le THF n'a donné aucune réaction sur cet ester dans les mêmes conditions de température .

Pour tous les magnésiens utilisés , l'arrêt au stade cétone a été net et nous n'avons pu déceler qu'en faibles quantités , toujours séparables , les époxyalcools α chlorés de réduction ou d'addition provenant d'une deuxième attaque de l'organométallique sur (II) . Seul PhMgBr a donné $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}-\text{C}(\text{Cl})-\text{C}(\text{OH})\text{Ph}_2$ dans une forte proportion par rapport à la cétone . Ce dernier résultat laisse d'ailleurs espérer l'obtention des époxyalcools α chlorés par réaction magnésienne .

Le fait que l'on récupère la cétone (II) à basse température n'est pas imputable à un manque de réactivité de celle-ci vis à vis de l'organomagnésien . Nous avons en effet

vérifié que $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{CH}-\text{C}(\text{Cl})\text{COCH}_3$, par exemple, réagit sur CH_3MgBr à -50°C pour donner l'alcool tertiaire correspondant avec un rendement de 98%. Il est donc possible que l'on puisse attribuer la protection du groupe carbonyle de la cétone à la formation dans le milieu réactionnel d'un intermédiaire plus ou moins stabilisé par la structure époxyde chloré d'une part, et par la nature des substituants R_3 et R_4 d'autre part. Nous cherchons actuellement à mettre en évidence cet intermédiaire éventuel.

Tableau 1 : action de différents magnésiens sur un même ester glycidique α chloré à -78°C

$$\text{RMgBr} + (\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}-\text{C}(\text{Cl})\text{COOCH}_3 \xrightarrow[\text{H}_3\text{O}^+]{-78^\circ\text{C}} (\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}-\text{C}(\text{Cl})\text{COR}$$


R	CH_3	C_2H_5	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$		Ph
Rdt %	55	72	50	56	31

Tableau 2 : action de $\text{C}_2\text{H}_5\text{MgBr}$ sur différents esters glycidiques α chlorés à -50°C

$$\text{C}_2\text{H}_5\text{MgBr} + \text{R}'-\text{CH}-\text{C}(\text{Cl})\text{COO}i\text{C}_3\text{H}_7 \xrightarrow[\text{H}_3\text{O}^+]{-50^\circ\text{C}} \text{R}'-\text{CH}-\text{C}(\text{Cl})\text{COC}_2\text{H}_5$$

R'	CH_3	C_2H_5	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	$(\text{CH}_3)_3\text{C}$
Rdt %	42	56	50	63

Le tableau 2 rend compte de quelques résultats obtenus à -50°C avec $\text{C}_2\text{H}_5\text{MgBr}$ et une série d'esters glycidiques α chlorés. Là encore les rendements en cétones sont bons, mais il semble que pour les deux premiers termes ceux-ci soient limités par l'ouverture du pont époxyde qui conduit à des alcools d'isomérisation non encore caractérisés.

De plus, la ramification du carbone en β de la fonction ester paraît importante et le composé $(\text{CH}_3)_2\text{C}-\text{CH}-\text{C}(\text{Cl})\text{COO}i\text{C}_3\text{H}_7$ ne conduit pas à -50°C à l'époxycétone α chlorée mais à des produits multiples résultant de l'ouverture du cycle. Ce dernier point est à rapprocher d'observations faites par l'un de nous antérieurement sur la faible stabilité de cette structure (8) et des résultats de Cantacuzène (9).

Par ailleurs il ressort de la comparaison des deux tableaux que le rendement en cétone baisse quand l'encombrement du groupe R_3 de l'ester augmente.

Les différentes époxycétone α chlorées ont été obtenues en ajoutant 0,06 mole d'une solution titrée d'organomagnésien (1 à 1,5 M) à une solution de 0,05 mole d'ester glycidique α chloré dans 75 ml d'éther anhydre . La vitesse d'introduction est réglée de façon à ne pas dépasser la température de -50°C ou de -78°C suivant les cas ; sa durée est de l'ordre de 15 minutes environ . Les réactifs sont ensuite laissés en contact pendant trois heures à la même température (-50 ou $-78^{\circ}\text{C} \pm 1$) et le mélange réactionnel est hydrolysé par une solution aqueuse diluée de HCl . Après extraction de la phase aqueuse à l'éther , la phase organique est séchée sur MgSO_4 , puis distillée sous pression réduite de 0,5 mm de Hg après évaporation des solvants .

Les époxycétone α chlorées peuvent être facilement identifiées par leur spectre RMN : le déplacement chimique du proton situé sur le carbone en β de la fonction carbonyle est très caractéristique . Il est de 3 ppm par rapport au TMS quand il s'agit d'un composé époxydique alors qu'il est de 5 ppm pour la dicétone α chlorée résultant d'une isomérisation éventuelle . On sait , de plus , provoquer cette isomérisation en traitant les époxycétone α chlorées par MgBr_2 pour obtenir la bromodicétone correspondante .

Par ailleurs , on a pu réaliser la synthèse de $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}-\text{C}(\text{Cl})\text{COPh}$ en utilisant la réaction de Darzens entre la dichloracétophénone et l'isobutyraldéhyde ; le composé obtenu a été trouvé identique à celui du tableau 1 (analyse , I. R. , RMN) .

Les époxycétone α chlorées sont des composés relativement stables qui peuvent être conservées inaltérées plusieurs semaines au froid . Leurs propriétés chimiques sont à l'étude .

REFERENCES :

- 1 . J. Villiéras , Ph. Coutrot et J. C. Combret C. R. Acad. Sc. 270 C , 1250 , 1970 .
- 2 . B. Castro , J. Villiéras et N. Ferracutti C. R. Acad. Sc. 267 C , 1502 , 1968 .
- 3 . Ph. Coutrot , J. C. Combret et J. Villiéras C. R. Acad. Sc. 270 C , 1674 , 1970 .
- 4 . R. Couffignal et M. Gaudemar Bull. Soc. Chim. France 3157 , 1970 .
- 5 . J. E. Dubois et F. Hennequin Bull. Soc. Chim. France 3572 , 1966 .
- 6 . R. Nouri-Bimorghi Bull. Soc. Chim. France 2812 , 1969 .
- 7 . J. Cantacuzène et D. Ricard Bull. Soc. Chim. France 3555 , 1967 .
- 8 . J. Villiéras et N. Ferracutti Bull. Soc. Chim. France 2699 , 1970 .
- 9 . J. Cantacuzène et A. Keramat Bull. Soc. Chim. France 4540 , 1968 .