

SUR LA REACTION DE REFORMATSKY. PREPARATION ET REACTIVITE DE L'ORGANOZINCIQUE
 ISSU DU SEL BROMOZINCIQUE DE L'ACIDE γ -BROMOCROTONIQUE.

M. BELLASSOUED, F. HABBACHI et M. GAUDEMAR

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

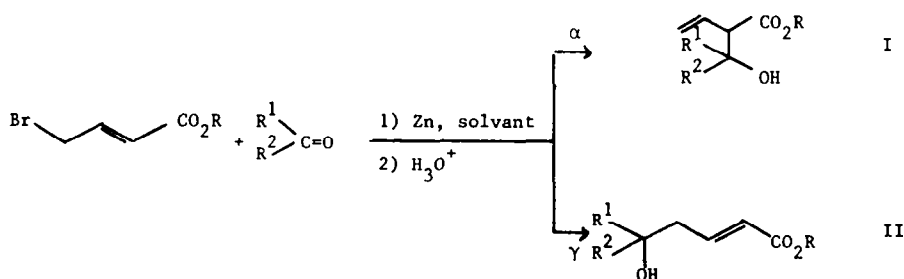
(Received in France 17 November 1984)

Abstract - The condensation of aldehydes and ketones with the bromozinc salt derived from γ -bromocrotonic acid, in the presence of zinc, yield to the "linear" and "branched" unsaturated hydroxyacids. These latter, which represent the kinetic products of the reaction, equilibrate at the alcoholate state to give, after hydrolysis, the "linear" compounds.

Résumé - La condensation des aldéhydes et des cétones avec le sel bromozincique issu de l'acide γ -bromocrotonique, en présence de zinc et dans le THF, conduit aux hydroxyacides éthyléniques "linéaires" et "ramifiés" attendus. Ces derniers, qui représentent les produits cinétiques de la réaction, s'équilibrent au stade alcoolate pour conduire, après hydrolyse, aux isomères "linéaires" thermodynamiquement plus stables, dont c'est une bonne préparation.

INTRODUCTION

L'application du principe de vinylogie en synthèse organométallique s'est révélée intéressante puisque, dès 1938, Fuson et al.¹ signalèrent la possibilité d'utiliser le γ -bromocrotonate d'éthyle dans une réaction de Réformatsky en vue d'allonger les chaînes de quatre carbones en une seule opération. Ces auteurs obtenaient, avec de faible rendement, un δ -hydroxyester α -éthylénique ou un ester diénique conjugué. Cependant, ce bilan est très vraisemblablement incomplet ; de plus, la structure des produits synthétisés doit être révisée, car dans les années 1950 divers chercheurs montraient²⁻⁵ que la réaction de Réformatsky, effectuée entre un γ -bromocrotonate d'alkyle et un dérivé carbonyle, à reflux du solvant, était susceptible de conduire à deux hydroxyesters éthyléniques I et II :



l'hydroxyester II, résultant de l'attaque par le carbone γ , est appelé produit "normal" ou "linéaire" alors que l'ester-alcool I est qualifié d'"anormal" ou de "ramifié".

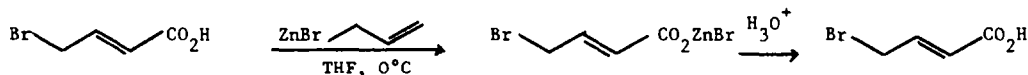
Depuis cette date, de nombreux travaux⁶⁻⁹ ont été consacrés à ce thème, aussi bien pour élucider le mécanisme de formation des produits de la réaction que pour favoriser l'obtention de

l'isomère II, seul dérivé intéressant pour la synthèse de certains caroténoïdes¹⁰.

Nous avons montré, à plusieurs reprises¹¹⁻¹⁴, l'intérêt que présentent en synthèse organique les organométalliques issus de sels d'acides saturés α -bromés. Dans ce mémoire, nous décrivons les résultats obtenus à partir des organozinciques dérivés du sel bromozincique de l'acide γ -bromocrotonique.

RESULTATS ET DISCUSSION

A l'instar des α -bromacides saturés¹¹, l'acide γ -bromocrotonique réagit avec le bromure d'allyle zinc, dans le THF et à 0°C, pour conduire au γ -bromosel correspondant. Le bromosel ainsi obtenu peut être hydrolysé par l'eau acidulée pour régénérer l'acide γ -bromocrotonique de départ avec un rendement quasi quantitatif.

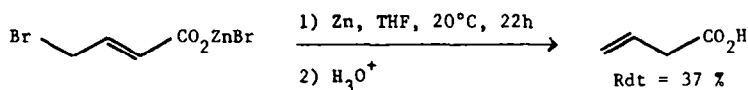


L'application de la réaction de Réformatsky à ce sel devrait donc nous conduire directement à des acides-alcools éthyléniques.

Préparation de l'organozincique issu du γ -bromosel crotonique.

Cette préparation n'est pas aisée ; en effet, à 0°C ou à température plus basse, le sel bromozincique de l'acide γ -bromocrotonique n'attaque pas le zinc. A reflux du THF, l'attaque du zinc est vigoureuse mais l'organozincique réagit sur lui-même car nous n'isolons que des produits de polycondensation. Le meilleur rendement, qui demeure pourtant médiocre (37 %) a été obtenu à 20°C. Remarquons que cette difficulté a déjà été signalée à propos des organozinciques issus des γ -bromocrotonates d'alkyles⁸.

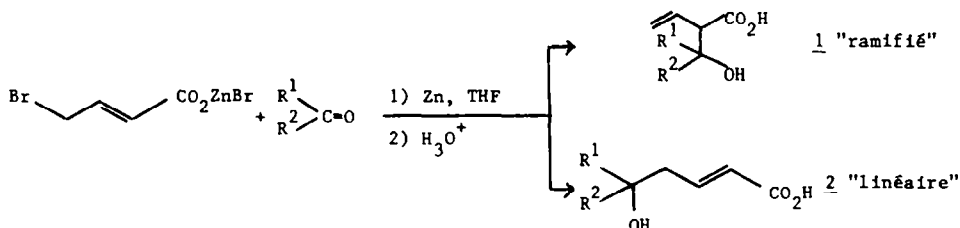
L'existence de plusieurs organozinciques en équilibre est vraisemblable mais après hydrolyse, nous n'isolons que l'acide vinyl acétique.



Afin d'obtenir des rendements convenables en hydroxyacides, nous avons donc synthétisé ces derniers en une seule étape de façon à éviter la préparation du métallique intermédiaire.

Dosage des isomères et attribution des configurations.

La condensation du sel bromozincique issu de l'acide γ -bromocrotonique avec un aldéhyde ou une cétone à reflux du THF, et en présence de zinc, est susceptible de conduire, après hydrolyse acide, à deux hydroxyacides éthyléniques 1 et 2.



Le pourcentage de chaque isomère dans le mélange a été déterminé par ¹H-RMN. En effet, les protons en α de la double liaison présentent des déplacements chimiques suffisamment différents dans les acides "linéaires" et "ramifiés" pour que l'on puisse connaître, par simple intégration, la composition du mélange.

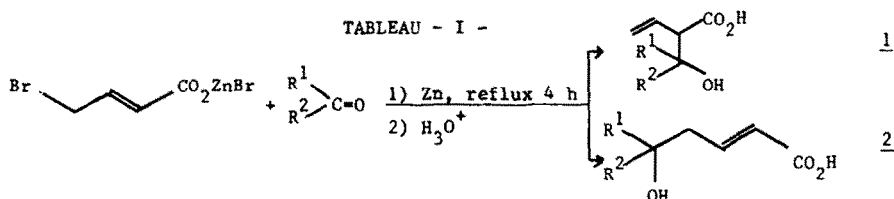
La configuration E des hydroxyacides "linéaires" a été attribuée en se basant sur :




- le couplage J(-CH=CH-) de l'ordre de 16 Hz caractérisant une position trans des hydrogènes éthyléniques dans cette série ; le couplage J(-CH=CH-) cis est de l'ordre de 12 Hz^{8,15,16}.
- les hydrogènes en α de la double liaison de l'isomère Z sont plus déplacés vers les champs faibles^{15,16}.

Résultats expérimentaux.

Les résultats obtenus avec divers aldéhydes et cétones sont rassemblés dans le tableau I.

TABLEAU - I -



Essais	$\begin{matrix} \text{R}^1 \\ \diagup \\ \text{C}=\text{O} \\ \diagdown \\ \text{R}^2 \end{matrix}$	Rdt % (1+2)	1 ⁺ %	2 ⁺ %
1	 -CHO	72	77	23
2	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CHO	68	81	19
3	(CH ₃) ₂ CH-CHO	70	83	17
4	 =O	81	76	24
5	 -C(=O)-CH ₃	60	68	32
6	CH ₃ -C(=O)-CH ₃	80	88	12
7	CH ₃ -CH ₂ -C(=O)-CH ₃	51	77	23
8	(CH ₃) ₂ CH-C(=O)-CH ₃	36	25	75
9	(CH ₃) ₂ CH-C(=O)-CH(CH ₃) ₂	21	0	100
10	(CH ₃) ₃ C-C(=O)-CH ₃	32	0	100

⁺ La précision du dosage est de 5 % environ.

Interprétation des résultats.

Dans le cas des aldéhydes (essais 1 à 3) et des cétones peu encombrées (essais 4 à 7), on obtient un mélange d'hydroxyacides 1 et 2, mélange dans lequel l'acide-alcool "ramifié" domine largement (70 à 90 %). Par contre, dans le cas de la méthyl isopropylcétone (essai 8), c'est l'isomère "linéaire" qui devient majoritaire. Cet isomère est d'ailleurs obtenu seul avec les cétones très encombrées (essais 9 et 10). Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus à partir des γ-bromocrotonates d'alkyles^{6,8}. Remarquons que ces cétones encombrées sont peu réactives et que les essais effectués pour améliorer les rendements en hydroxyacides se sont avérés négatifs.

Cependant, on peut se demander si les résultats rassemblés dans le tableau I sont sous contrôle cinétique ou sous contrôle thermodynamique. En effet, au reflux du THF, l'un des deux hydroxyacides peut se déduire de l'autre par équilibration éventuelle de la réaction au stade alcoolate, comme cela a déjà été montré à propos du γ-bromocrotonate d'isopropyle⁸.

Mise en évidence de l'équilibration.

Pour cette étude, nous avons choisi deux dérivés carbonylés (le benzaldéhyde et la cyclohexanone) où l'encombrement stérique est minime.

Cas du benzaldéhyde.

Afin de vérifier ce phénomène d'équilibration, nous avons utilisé deux approches différentes mais conduisant aux mêmes résultats.

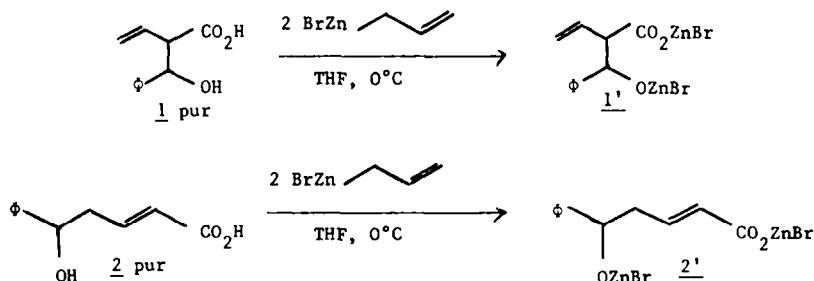
Dans une première série d'expériences, nous avons effectué la réaction de Reformatsky entre le benzaldéhyde et le sel issu de l'acide γ -bromocrotonique à différentes températures. Les résultats sont consignés au tableau II.

TABLEAU - II -

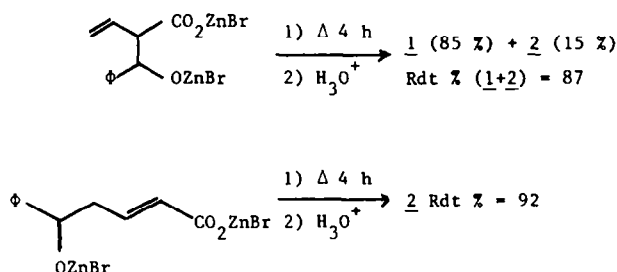
Conditions opératoires	Rdt % (I+II)	<u>1</u> %	<u>2</u> %
10 jours à 0°C	70	87	13
44 heures à 25°C	75	81	19
4 heures à reflux	72	77	23
100 heures à reflux	66	0	100

Remarquons tout d'abord que les durées 4 heures, 44 heures et 10 jours n'ont pas été choisies arbitrairement mais correspondent au temps nécessaire à la disparition du zinc. D'autre part, l'élévation de température augmente, lentement certes, le pourcentage de l'isomère "linéaire" dans le mélange. Cependant, si on poursuit le chauffage pendant un temps suffisamment long (100 heures), on finit par isoler l'hydroxyacide 2 seul.

Dans une deuxième série d'expériences, nous avons isolé les acides alcools 1 et 2, puis nous les avons transformés séparément en alcoolates par action du bromure d'allyle zinc.



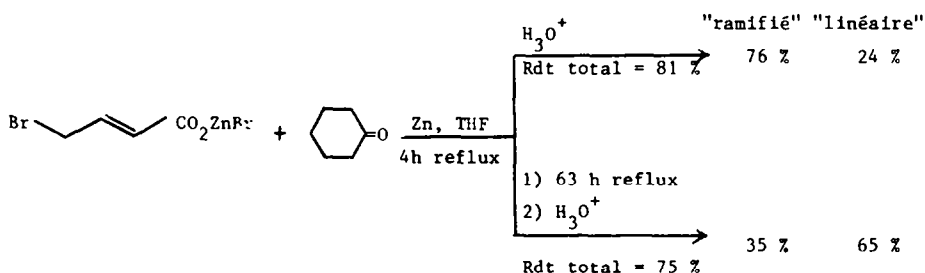
Les alcoolates 1' et 2' sont alors chauffés au reflux du solvant pendant 4 heures. Après hydrolyse acide, nous obtenons les résultats suivants :



Ces résultats, ainsi que ceux du tableau II montrent clairement que l'hydroxyacide "linéaire" est le produit thermodynamique de la réaction, alors que l'acide alcool "ramifié" représente le produit cinétique. L'évolution de "l'alcoolate cinétique" en son isomère plus stable paraît très nette, même si elle est assez lente.

Cas de la cyclohexanone.

Nous avons utilisé une troisième approche pour mettre en évidence l'équilibration de la réaction au stade alcoolate : la cyclohexanone est condensée avec le sel bromozincique de l'acide γ -bromocrotonique en présence de zinc et ceci pendant 4 heures à reflux du THF. Le mélange réactionnel est alors partagé en deux parties égales : la première fraction est hydrolysée pour conduire aux acides alcools attendus et elle servira donc de témoin ; la deuxième fraction n'est hydrolysée qu'après un chauffage à reflux supplémentaire de 63 heures. Le schéma suivant montre les résultats obtenus :



De plus, un chauffage prolongé de 100 heures conduit uniquement, comme dans le cas du benzaldéhyde, à l'isomère "linéaire" (Rdt = 63 %). Ces résultats confirment encore l'hypothèse de l'équilibration des alcoolates bromozinciques intermédiaires sous l'effet de la chaleur.

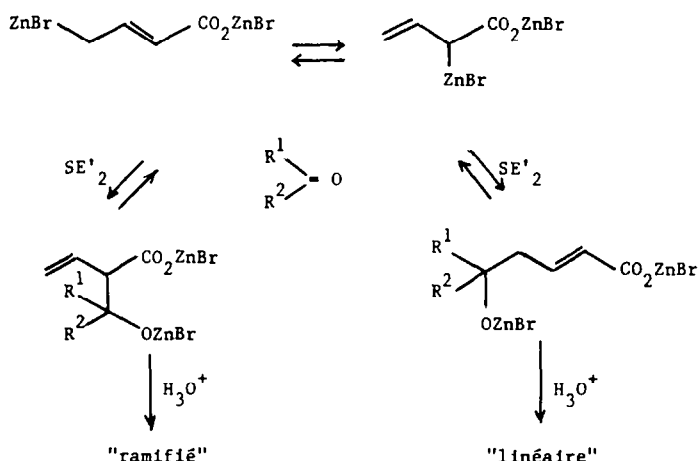
Cas des cétones encombrées.

Il est connu que les cétones très encombrées conduisent, par réaction de Reformatsky, aux seuls produits "linéaires"⁶⁻⁸. C'est ce que nous avons observé (essais 9 et 10 du tableau I), avec des rendements médiocres. Il serait intéressant de savoir si ces produits sont obtenus sous contrôle cinétique ou thermodynamique. Pour ceci, nous avons réalisé l'essai 10 à 0°C pendant 110 h ; là encore, seul l'isomère "linéaire" a été isolé avec un rendement de 30 % (à plus basse température, les rendements sont trop faibles pour être significatifs). Le produit isolé résulterait-il d'une équilibration plus rapide que précédemment ? C'est peu probable mais le problème reste posé.

Processus réactionnel.

Il est généralement admis que les organométalliques allyliques réagissent selon un mécanisme SE'_2 ¹⁷. De plus, il a été montré que les organozinciques de Réformatsky sont des espèces C-métallées¹⁸⁻²².

En fonction de ces données et à la lumière des résultats précédemment décrits, nous pouvons proposer le schéma réactionnel suivant pour expliquer la formation des hydroxyacides "linéaires" et "ramifiés" obtenus dans le cas des aldéhydes et cétones peu encombrés.



A reflux du solvant, "l'alcoolate cinétique" subit une rétroaldolisation conduisant à l'alcoolate thermodynamiquement le plus stable. Ce processus peut se poursuivre jusqu'à ce que l'on isole uniquement, après hydrolyse, le δ -hydroxyacide "linéaire".

CONCLUSION

L'application de la réaction de Réformatsky au sel bromozincique issu de l'acide γ -bromocrotonique permet, sous contrôle thermodynamique, la synthèse des hydroxyacides éthyléniques "linéaires" avec un assez bon rendement.

PARTIE EXPERIMENTALE

Préparation des acides γ -bromocrotonique et γ -bromosénécioïque.

Ces acides bromés ont été préparés selon une méthode décrite par nous²³ à partir des acides éthyléniques commerciaux : estérification au moyen du chlorure de triméthylsilyle, bromation par le N-bromosuccinimide des esters ainsi obtenus suivie d'une hydrolyse à l'eau neutre.

Synthèse des hydroxyacides.

A l'organozincique du bromure d'allyle fraîchement préparé²⁴ à partir de 0.06 mol de bromure d'allyle et de 25 ml de THF, on ajoute 0.05 mol d'acide γ -bromocrotonique (dissous dans 15 ml de THF) vers 0°C. On introduit ensuite 0.05 mol de dérivé carbonylé (pour des raisons pratiques, le zinc nécessaire à la réaction de Réformatsky, soit 0.05 at.g, est mis au début, lors de la préparation du bromure d'allyle zinc). Les conditions des condensations sont mentionnées dans les tableaux. La masse réactionnelle est ensuite versée dans de l'eau glacée acidulée. On extrait deux fois à l'éther. L'hydroxyacide est extrait par une solution de soude, régénéré de son sel par traitement à l'acide chlorhydrique, puis repris de nouveau par l'éther. Après séchage sur MgSO_4 , on chasse le solvant.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - R.C. Fuson, R.T. Arnold et H.G. Cooke, *J. Amer. Chem. Soc.*, **60**, 2272 (1938).
- 2 - E.R.H. Jones, F.G. O'Sullivan et M.C. Whiting, *J. Chem. Soc.*, 1415 (1949).
- 3 - J. English, J.D. Gregory et J.R. Trowbridge, *J. Amer. Chem. Soc.*, **73**, 615 (1951).
- 4 - A.S. Dreiding et R.J. Pratt, *J. Amer. Chem. Soc.*, **75**, 3717 (1953) et références citées.
- 5 - R.D. Schuetz et W.H. Houf, *J. Amer. Chem. Soc.*, **77**, 1839 (1955).
- 6 - J. Colonge et J. Waragnat, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 234 (1961).
- 7 - J. Colonge et J. Waragnat, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1453 (1963).
- 8 - R. Couffignal et M. Gaudemar, *J. Organometal. Chem.*, **60**, 209 (1973).
- 9 - M. Bellassoued, F. Dardoize, Y. Frangin et M. Gaudemar, *J. Organometal. Chem.*, **219**, C1 (1981).
- 10 - K. Eiter, E. Truscheit et H. Oediger, *Angew. Chem.*, **72**, 948 (1960).
- 11 - M. Bellassoued, R. Couffignal et M. Gaudemar, *J. Organometal. Chem.*, **61**, 0 (1973).
- 12 - M. Bellassoued et M. Gaudemar, *J. Organometal. Chem.*, **81**, 139 (1974).
- 13 - M. Bellassoued et M. Gaudemar, *J. Organometal. Chem.*, **93**, 9 (1975).
- 14 - M. Bellassoued, R. Arous-Chtara et M. Gaudemar, *J. Organometal. Chem.*, **231**, 185 (1982).
- 15 - I. Casinos et R. Mestres, *J. Mestres, J. Chem. Soc., Perkin*, 1651 (1978).
- 16 - M. Bellassoued, A. El Borgi, B. Baccar et M. Gaudemar, *J. Organometal. Chem.*, sous presse.

- 17 - J.-L. Moreau, thèse de doctorat ès-Sciences, Paris, 1973.
- 18 - M. Gaudemar et M. Martin, C.R. Acad. Sci., Paris, série C, 267, 1053 (1968).
- 19 - N. Goasdoué et M. Gaudemar, C.R. Acad. Sci., Paris, série C, 269, 861 (1969).
- 20 - F. Orsini, F. Pelizzona et G. Ricca, Tetrahedron Lett., 38, 3945 (1982).
- 21 - J. Dekker, J. Boersma et G.J.M. Can der Kerk, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 553 (1983).
- 22 - M. Gaudemar, Colloque Franco-Bulgare, 6-8 octobre 1980, Tryavna, Bulgarie.
- 23 - M. Bellassoued, F. Habbachi et M. Gaudemar, Synthesis, 745 (1983).
- 24 - M. Gaudemar, Bull. Soc. Chim. Fr., 974 (1962).