

ETUDE DE LA REACTION CHLOROCARBENE-ACETALS DE CETENES.

1. SYNTHÈSE D'ESTERS  $\alpha,\beta$ -ÉTHYLÉNIQUES.

N. SLOUGUI et G. ROUSSEAU

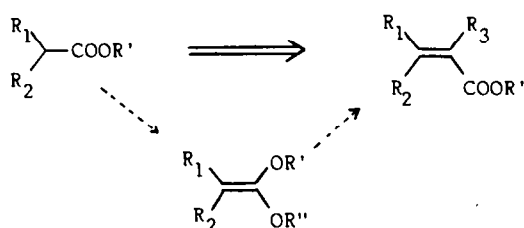
Laboratoire des Carbocycles, U.A. CNRS 478, Université de Paris-Sud  
Bâtiment 420 - 91405 ORSAY CEDEX, France

(Received in France 24 April 1984)

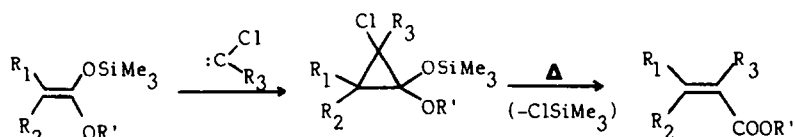
**Abstract :** The reaction of chloro, chloromethyl and chlorophenyl carbenoids with ketene alkylsilylacetals has been studied. Excellent yields of cyclopropanation were observed and the unstable chlorocyclopropanone acetals formed were thermally rearranged in high yield into  $\alpha$ -substituted  $\alpha,\beta$ -ethylenic esters. This new method for the synthesis of unsaturated esters appeared complementary of the known-ones.

De nombreux travaux se rapportent à la préparation des esters  $\alpha,\beta$ -éthyléniques  $\alpha$ -substitués, en effet ces produits sont des intermédiaires de synthèse importants. Les méthodes développées pour leur préparation mettent en jeu soit des réactions de condensation utilisant les cétones et les aldéhydes (1) comme composés de départ (réactions de Wittig (1a), Reformasky (1b), Perkin (1c), Knoevenagel (1d), Peterson (1e), Darzens (1f), Tanaka (1g) ou autres (1h), soit des réactions électrophiles ou nucléophiles sur des dérivés acétyléniques (2), ou des réactions plus spécifiques telles que la réaction de Favorsky des  $\alpha,\alpha$ -dibromocétones (3), la condensation des gem dinitroalcane avec l'anion dérivé des  $\alpha$ -sulfoxyesters (4) et la réaction de l'oxygène singulet avec les éthers d'énols méthyliques (5) par exemple.

Peu de travaux ont été jusqu'à présent rapportés sur la possibilité de transformer un ester saturé en ester  $\alpha,\beta$ -éthylénique  $\alpha$ -substitué par une réaction d'homologation à un atome de carbone avec fonctionnalisation via les acétals de cétones. Mc Elvain et collaborateurs (6) ont rapporté que l'addition d'halogénocarbénoides sur les dialkylacétals de cétones aboutit après pyrolyse des adduits à des esters  $\alpha,\beta$ -insaturés  $\alpha$ -substitués. Cependant la synthèse difficile de ces oléfines et les mauvais rendements observés lors des pyrolyses rendent cette méthode sans grand intérêt. Plus récemment des acrylates  $\alpha$ -chlorés ont été obtenus par réaction des alkylsilylacétals de cétones avec le dichlorocarbène engendré à partir du peu commode réactif de Seyferth (7).



Le but du travail que nous avons entrepris est de montrer les potentialités de cette transformation et son intérêt en synthèse organique, en utilisant les alkylsilylacétals de cétènes comme composés de départ. Ces oléfines électroniquement enrichies et aisément disponibles à partir des esters (8), ont en effet une grande réactivité (9) vis à vis des carbènes électrophiles, ce que sont la grande majorité des halogénocarbènes (10). Par ailleurs la présence d'un atome de silicium doit favoriser le réarrangement des adduits en esters  $\alpha,\beta$ -éthyléniques. Compte tenu de la grande diversité des halogénocarbènes connus (11), une fonctionnalisation des esters par de très nombreux groupes peut a priori

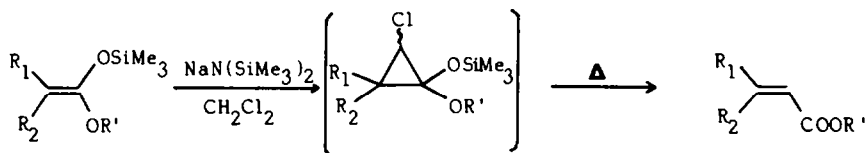


être obtenue. Le but du présent article est de rapporter nos résultats dans le cas des chloro, chlorométhyl (12a) et chlorophénylcarbènes (12b).

Les acétals de cétènes utilisés pour cette étude ont été préparés selon la méthode de Ainsworth et collaborateurs (8) ou par réaction des  $\alpha$ -bromoesters avec du zinc en présence de chlorure de triméthylsilyle (13). Les proportions des différents isomères ont été déterminées par l'étude des spectres de RMN de leurs mélanges dans le benzène deutérié et le tétrachlorure de carbone (13a) (14).

#### Etude de la réaction du chlorocarbénoïde

Le chlorocarbénoïde a été engendré par réaction du bis triméthylsilylamidure de sodium sur le chlorure de méthylène (15) dans le pentane à  $-15^\circ\text{C}$ . Dans tous les cas étudiés nous avons observé une consommation complète des acétals de cétènes en utilisant 2,6 équivalents des réactifs. Les chloroacétals de cyclopropanones isomères ainsi obtenus, se sont révélés trop instables pour être isolés et purifiés, et le mélange réactionnel brut a été chauffé (12 h) dans un mélange méthanol-triéthylamine (80-20). Après évaporation



des solvants, les produits ont été isolés par chromatographie en phase liquide sur colonne de gel de silice et leurs rendements calculés à partir des acétals de cétènes. Les proportions des esters E et Z ont été déterminées en chromatographie en phase vapeur sur une colonne Carbowax 20M. Les structures des produits ont été confirmées par l'examen de leurs spectres de RMN, IR et de masse, ainsi que par comparaison avec les données de la littérature pour ceux déjà décrits. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 1

ci-dessous. Nous constatons que dans les cas étudiés les rendements en esters  $\alpha,\beta$ -éthyléniques sont excellents. Les réactions conduites avec le chlorure de méthylène deutérié permettent par ailleurs d'accéder aisément aux esters  $\alpha,\beta$ -éthyléniques deutériés en  $\alpha$  sur la double liaison carbone-carbone. Un marquage du carbone de la double liaison éthylénique en  $\alpha$  de la fonction ester (utile dans des études biogénétiques par exemple) est aussi envisageable par l'utilisation du chlorure de méthylène adéquat. La facilité de mise en oeuvre de cette réaction la rend compétitive par rapport à ce qui est rapporté dans la littérature (16).

Tableau I. - Préparation des esters  $\alpha,\beta$ -éthyléniques.

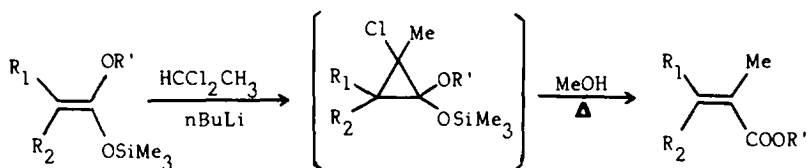
Entrée	Acétals de cétones <u>1</u>	Rapport E/Z	Esters <u>2</u>	Rapport E/Z	Rdt (%)
a		75:25		60:40	89
b		89:11		58:42	80
c		80:20		72:28	93
c		80:20	(a)	72:28	95
d		-		-	90
e		-		-	83

a) Réaction effectuée avec  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$

#### Etude de la réaction du chlorométhylcarbénofide

Ce chlorométhylcarbénofide a été préparé par réaction du butyllithium sur le dichloro-1,1 éthane dans l'éther à  $-35^\circ\text{C}$  (17). Nous observons une consommation complète des acétals de cétones par l'utilisation de trois équivalents des réactifs. Comme dans le cas du chlorocarbénofide, les chloroacétals de cyclopropanones intermédiaires, trop instables

pour être purifiés, sont réarrangés brut de réaction par chauffage dans le mélange méthanol-triéthylamine en esters  $\alpha,\beta$ -éthyléniques  $\alpha$ -méthylés. Les produits ont été isolés et analysés comme indiqué pour la réaction précédente. Les résultats sont résumés dans le tableau 2 ci-après. Ici encore nous constatons, exception faite du diphenylacétal de cétène,



que les rendements en esters (calculés par rapport aux acétals de cétènes) sont excellents dans tous les cas étudiés. Nous avons par ailleurs déterminé que cette transformation était applicable à l'énosilane dérivé de la  $\delta$ -valérolactone, mais non à celui dérivé de la  $\gamma$ -butyrolactone. Une extension de cette méthode aux lactones à grand cycle semble donc envisageable.

Tableau 2. - Préparation des esters  $\alpha,\beta$ -éthyléniques  $\alpha$ -méthylés.

Entrée	Acétals de cétènes <u>1</u>	Rapport E/Z	Esters <u>3</u>	Rapport E/Z	Rdt (%)
f		-		-	91
g		85:15		68:32	88
h		85:15		64:36	95
i		95:5		83:17	83
j		65:35		61:39	75
k		-		-	91
e		-		-	89
l		-		-	32
m		-		-	60

## Etude de la réaction du chlorophénylcarbénofide

Le chlorophénylcarbénofide a été préparé par action du méthyllithium sur le dichloro-1,1 toluène à 0°C (18). Pour une réaction totale des acétals de cétones 2,5 équivalents de base ont été utilisés. Comme précédemment les chloroacétals de cyclopropanones instables ont été réarrangés thermiquement sans purification intermédiaire. Contrairement à ce qui a été observé avec les deux autres chlorocarbénofides utilisés, le chauffage dans le mélange méthanol-triéthylamine ne conduit qu'à un mélange complexe de produits. Un tel résultat pouvant être dû à une rupture homolytique de la liaison C—C du cyclopropane situé entre le phényle et les deux oxygènes, nous avons effectué l'ouverture du cyclopropane dans du toluène en présence de phénothiazine (inhibiteur de radicaux libres). Dans ces conditions d'excellents rendements en esters  $\alpha,\beta$ -éthyléniques  $\alpha$ -phénylés ont été obtenus. Les produits ont été isolés et analysés comme indiqué pour le chlorocarbène. Le

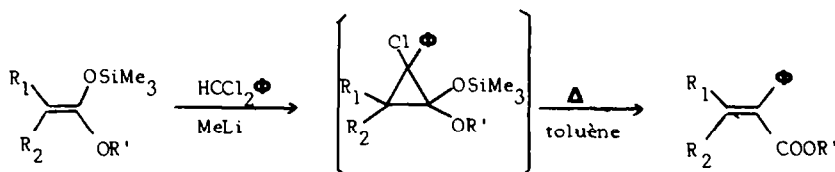


tableau 3 ci-après résume les résultats. L'intérêt de cette transformation est évidente dans le cas des esters disubstitués en  $\beta$  sur la double liaison carbone-carbone pour lesquels la condensation de Perkin (1c) donne de mauvais rendements.

Tableau 3. - Préparation des esters  $\alpha,\beta$ -éthyléniques  $\alpha$ -phénylés.

Entrée	Acétals de cétones 1	Rapport E/Z	Esters 4	Rapport E/Z	Rdt (%)
g		85:15		79:21	79
a		75:25		84:16	75
h		85:15		84:16	79
j		65:35		94:6	65
k		-		-	80
e		-		-	63

## Conclusion

Comme le montrent les résultats que nous rapportés, l'utilisation de cette nouvelle méthode de synthèse des esters  $\alpha,\beta$ -éthyléniques semble très prometteuse. Elle est particulièrement intéressante pour la synthèse des esters disubstitués en  $\beta$  sur la double liaison pour lesquels les autres méthodes (1) ne donnent généralement que des rendements moyens. En outre, contrairement à ce que l'on observe souvent, il n'y a dans notre cas formation d'aucun produit secondaire. La généralisation de cette méthode à la préparation d'esters substitués en  $\alpha$  par d'autres groupes est cependant tributaire de la facilité de préparation des chlorocarbènes correspondants.

Du fait que de nombreux produits naturels sont des esters  $\alpha,\beta$ -éthyléniques à stéréochimie bien déterminée, de nombreux travaux ont été et sont effectués pour mettre au point des méthodes de synthèse stéréospécifiques. C'est le cas notamment de la réaction de Wittig. Nous nous sommes intéressés à une étude comparable dans le cas des chlorocarbènes aux acétals de cétènes. C'est ce que nous rapportons dans l'article suivant.

## PARTIE EXPERIMENTALE

La structure de tous les composés synthétisés ou examinés a été déterminée par spectrographie IR, RMN et de masse. Les pourcentages en les divers produits ont été précisés par pesée des fractions de chromatographie sur gel de silice. Tous les produits nouveaux ont donné une analyse élémentaire satisfaisante (carbone-hydrogène).

### Préparation des alkylsilylacétals de cétènes

Les acétals de cétènes utilisés pour cette étude ont été obtenus selon la méthode de Ainsworth et collaborateurs (8) par réaction des énoles d'esters avec le chlorure de triméthylsilyle dans le tétrahydrofuranne à  $-80^\circ$  ou par réaction de  $\alpha$ -bromoesters avec du zinc en présence de  $\text{ClSiMe}_3$  (13).

### Ethoxy-1 triméthylsiloxy-1 butène-1 la

Obtenu selon (13) à partir du bromo-1 butyrate d'éthyle (80%). déjà décrit (19).

### Méthoxy-1 triméthylsiloxy-1 heptène-1 lb

Obtenu selon (8) à partir de l'heptanoate de méthyle (90%). Déjà décrit (20).

### Cyclohexyl-2 éthoxy-1 triméthylsiloxy-1 éthylène lc

Obtenu selon (8) à partir du cyclohexylacétate d'éthyle (85%).

IR (film)  $\text{cm}^{-1}$  : 2930, 1680, 1260, 1070, 840.

RMN ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  ppm : 3,75 (q,  $J = 7$  Hz, 2H) ; 3,5 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H) ; 2,4 à 0,7 (massif culminant à 1,6 ppm, 11H) ; 1,18 (t,  $J = 7$  Hz, 3H) ; 0,20 (s, 9H).

### Méthoxy-1 triméthylsiloxy-1 méthylèncyclohexane le

Obtenu selon (8) à partir du cyclohexanecarboxylate de méthyle (90%). Déjà décrit (8).

### n-Hexyloxy-1 méthyl-2 triméthylsiloxy-1 propène-1 ld

Obtenu selon (8) à partir de l'isobutyrate de n-hexyle (90%). Point d'ébullition:  $64^\circ\text{C}/7.10^{-2}$  mmHg.

IR (film)  $\text{cm}^{-1}$  : 2940, 1720, 1460, 1260, 1180, 860, 840.

RMN ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  ppm : 3,65 (t,  $J = 6$  Hz, 2H) ; 1,55 (s, 3H) ; 1,48 (s, 3H) ; 1,40 (massif, 8H) ; 0,92 (t, 3H) ; 0,18 (s, 9H).

Masse :  $M^+$  : 244 ;  $m/e$  : 144, 129, 75, 73, 70, 43.

### Benzyloxy-1 triméthylsiloxy-1 éthylène lf

Préparé selon (13) à partir du bromoacétate de benzyle (60%). Déjà décrit (12a).

### Ethoxy-1 triméthylsiloxy-1 propène-1 lg

Préparé selon (13) à partir du bromo-2 propanoate d'éthyle (70%). Déjà décrit (14).

### Ethoxy-1 triméthylsiloxy-1 heptène-1 lh

Préparé selon (13) à partir du bromo-2 propanoate d'éthyle (70%). Déjà décrit (12a).

Diméthyl-3,3 méthoxy-1 triméthylsiloxo-1 butène-1 li

Préparé selon (8) à partir du tertibutylacétate de méthyle (85%). Déjà décrit (8).

Méthoxy-1 phényl-2 triméthylsiloxo-1 éthylène lj

Préparé selon (8) à partir du phénylacétate de méthyle (80%). Déjà décrit (8).

Ethoxy-1 méthyl-2 triméthylsiloxo-1 propène-1 lk

Obtenu selon (13) à partir du bromo-2 isobutyrate d'éthyle (80%). Déjà décrit (21).

Diphényl-2,2 méthoxy-1 triméthylsiloxo-1 éthylène ll

Obtenu selon (8) à partir du diphénylacétate de méthyle (95%). Déjà décrit (8).

Dihydro-3,4 triméthylsiloxo-6-2H pyranne lm

Obtenu selon (8) à partir de la  $\delta$ -valérolactone (90%) (22). Point d'ébullition :  $110^{\circ}/80$  mmHg.  
IR (film)  $\text{cm}^{-1}$  : 3080, 2940, 1670, 1460, 1370, 1270, 1250, 1200, 1060, 970, 910.  
RMN ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  ppm : 4,0 (m, 2H) ; 3,75 (t,  $J = 3,5$  Hz, 1H) ; 1,95 (m, 4H) ; 0,15 (s, 9H).

Préparation des esters  $\alpha,\beta$ -éthyléniques 2Addition du chlorocarbénofide : Obtention des alkoxy-1 chloro-2 triméthylsiloxo-1 cyclopropanes

Au mélange constitué de  $10^{-2}$  mole d'acétal de cétène 1  $2,6 \cdot 10^{-2}$  mole de  $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$  (29) et 10 ml de pentane sec maintenu à  $-15^{\circ}\text{C}$  sous argon, on ajoute en 1 h 30 mn  $2,6 \cdot 10^{-2}$  mole de chlorure de méthylène (1,77 ml). La solution brune est ensuite agitée 1 h à la température ambiante puis versée dans 50 ml d'eau. La phase aqueuse est extraite à l'éther (2 x 30 ml) puis les phases organiques réunies sont séchées à l'aide de sulfate de sodium. Les solvants sont éliminés sous vide à la température ambiante et le résidu immédiatement utilisé pour le réarrangement.

Chauffage : Obtention des esters  $\alpha,\beta$ -éthyléniques 2

Les alkoxy-1 chloro-2 triméthylsiloxo-1 cyclopropanes brut de réaction sont dissous dans le mélange méthanol-triéthylamine (85:15/100 ml) et la solution est chauffée à reflux pendant 12 h. Les solvants sont distillés et le résidu contenant du chlorhydrate de triéthylamine (solide) et le mélange des esters est séparé par chromatographie liquide sur gel de silice (Kieselgel 60 Merck, 70-230 mesh : éluant pentane-éther : 95-5). Le mélange des isomères de 2 est ensuite analysé (s'il y a lieu) en chromatographie en phase vapeur : colonne Carbowax 20M. Pureté des esters  $\geq 95\%$ . Les rendements en esters 2 ont été calculés par rapport aux acétals de cétones 1.

Pentène-2 oate d'éthyle 2a

Obtenu avec 89% de rendement à partir de l'acétal de cétène 1a. Déjà décrit (23).

Heptène-2 oate de méthyle 2b

Obtenu avec 80% de rendement à partir de l'acétal de cétène 1b. Déjà décrit (24).

Cyclohexyl-3 propénoate d'éthyle 2c

Obtenu avec 93% de rendement à partir de l'acétal de cétène 1c. Déjà décrit (25).

2-D-cyclohexyl-3 propénoate d'éthyle 2cD

Obtenu avec 95% de rendement à partir de l'acétal de cétène 1c et  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ . La réaction de cyclopropanation a été effectuée à  $-5^{\circ}\text{C}$ .

Isomère cis : IR (film)  $\text{cm}^{-1}$  : 2940, 1725, 1640, 1200, 780.

RMN ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  ppm : 5,95 (d élargi,  $J = 9$  Hz, 1H) ; 4,10 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2H) ; 2 à 0,5 (massif culminant à 1,65, 11H) ; 1,25 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H).  
Masse :  $M^+$  : 183 ; m/e : 155, 147, 108, 94, 82, 67, 56.

Isomère trans : IR (film)  $\text{cm}^{-1}$  : 2930, 1725, 1640, 1240, 780.

RMN ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  ppm : 6,74 (massif, 1H) ; 4,10 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2H) ; 2,3 à 0,7 (massif culminant à 1,7, 11H) ; 1,29 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H).  
Masse :  $M^+$  : 183 ; m/e : 155, 147, 108, 102, 95, 94, 67, 56.

Méthyl-3 butène-2 oate de n-hexyle 2d

Obtenu avec 90% de rendement à partir de l'acétal de cétène 1d. Déjà décrit (26).

Méthylèncyclohexanecarboxylate de méthyle 2e

Obtenu avec 83% de rendement à partir de l'acétal de cétène 1e. Déjà décrit (27).

Préparation des esters  $\alpha,\beta$ -éthyléniques  $\alpha$ -méthylés 3

Ces esters ont été préparés selon le mode opératoire préalablement publié (12a). Ils ont tous été décrits.

Méthyl-2 hexène-3 olide-6 3m

Cette lactone a été obtenue avec 60% de rendement selon le mode opératoire utilisé pour les esters 3. Déjà décrite (28).

Préparation des esters  $\alpha,\beta$ -éthyléniques  $\alpha$ -phénylés 4

Ces esters ont été préparés selon le mode opératoire préalablement publié (12b). Ils ont tous été décrits.

## REFERENCES

- 1) a) W.S. Wadsworth, Jr., *Org. React.*, **25**, 73 (1977) ; A. Maercker, *Org. React.*, **14**, 270 (1965).  
 b) R.W. Rathke, *Org. React.*, **22**, 423 (1975) ; R.L. Shriner, *Org. React.*, **1**, 1 (1942).  
 c) J.R. Johnson, *Org. React.*, **1**, 210 (1942).  
 d) G. Jones, *Org. React.*, **15**, 204 (1967).  
 e) E.W. Colvin, *Silicon in Organic Synthesis*, Butterworths, London, 1981.  
 f) M.S. Newman, *Org. React.*, **5**, 413 (1949).  
 g) S. Matui, K. Tanaka et A. Koji, *Synthesis*, 127 (1983) et références citées.  
 h) Voir par exemple S.F. Martin, *Synthesis*, 633 (1979).
- 2) *The chemistry of the carbon-carbon triple bond* (S. Patai Ed.) John Wiley and Sons (1978).
- 3) C. Rappe, *Org. Synth.*, **53**, 123 (1973).
- 4) N. Ono, R. Tamura et A. Koji, *Tetrahedron Lett.*, 763 (1978).
- 5) G. Rousseau, P. Le Perchec et J.M. Conia, *Synthesis*, 67 (1978).
- 6) S.M. Mc Elvain et P.L. Weyna, *J. Amer. Chem. Soc.*, **81**, 2579 (1959).
- 7) T. Koizumi et E. Yoshii, *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 1957 (1976).
- 8) C. Ainsworth, F. Chen et Y.N. Kuo, *J. Organometal. Chem.*, **46**, 59 (1972).
- 9) U. Schöllkopf, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **7**, 588 (1968).
- 10) R.A. Moss, *Acc. Chem. Res.*, **13**, 58 (1980).
- 11) R.A. Moss and M. Jones, Jr. Ed. "Carbenes", Vol. 1 et 2, Wiley Interscience, New York.
- 12) Pour des publications préliminaires, voir :  
 a) N. Slougui, G. Rousseau et J.M. Conia, *Synthesis*, 58 (1982).  
 b) N. Slougui et G. Rousseau, *Synth. Commun.*, **12**, 401 (1982).
- 13) a) R.E. Ireland, R.H. Mueller et A.K. Willard, *J. Amer. Chem. Soc.*, **98**, 2868 (1976).  
 b) G. Rousseau et N. Slougui, résultats à publier.
- 14) T.H. Chan, T. Aida, P.W.K. Lau, V. Gorys et D.N. Harpp, *Tetrahedron Letters*, 4029 (1979).
- 15) B. Martel et J.M. Hiriart, *Synthesis*, 201 (1972).
- 16) G. Popjak, J.W. Cornforth, R.H. Cornforth, R. Ryhage et D.S. Goodman, *J. Biol. Chem.*, **237**, 56 (1962).
- 17) S. Arora et P. Binger, *Synthesis*, 801 (1974).
- 18) G.L. Closs et J.J. Coyle, *J. Org. Chem.*, **31**, 2759 (1966) ; R.A. Moss, *J. Org. Chem.*, **27**, 2683 (1962) ; D.F. Hoeg, D.I. Lusk et A.L. Crumbliss, *J. Amer. Chem. Soc.*, **87**, 4147 (1965).
- 19) H. Emde et G. Simchen, *Synthesis*, 867 (1977).
- 20) G.M. Rubottom et R. Marrero, *Synth. Commun.*, **11**, 505 (1981).
- 21) Y.N. Kuo, F. Chen et C. Ainsworth, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 136 (1971).
- 22) I. Paterson et I. Fleming, *Tetrahedron Lett.*, 993 (1979).
- 23) A.W. Crossley et H.R. Le Sueur, *J. Chem. Soc.*, **75**, 166 (1899).
- 24) R.M. Anker et A.H. Cook, *J. Chem. Soc.*, 311 (1945).
- 25) H.J. Bestman, K. Rostock et H. Dornauer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **5**, 308 (1966).
- 26) W.M. Rogoff, H.G. Davis, T. McGovern, E.H. Ilcken et J.B. Kreasky, *Ann. Entomol. Soc. Amer.*, **66**, 262 (1973).



- 27) K. Anwers et P. Ellinger, Ann. Chem., 387, 200 (1919).
- 28) M. Mori, Y. Washioka, T. Urayama, K. Yoshiura, K. Chiba et Y. Ban, J. org. Chem., 48, 4058 (1983).
- 29) U. Wannagat et H. Niederprüm, Chem. Ber., 9, 1540. (1961).  $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$  commercial donne de moins bons rendements.