

DISSYMETRISATION DE LA MOLECULE DE GLYOXAL

II *. ACTION DES ORGANOMETALLIQUES SUR L'ACETOXY-1 TRIETHOXY-1,2,2 ETHANE

A. STAMBOULI, R. AMOUROUX, F. CHASTRETTE, M. CHASTRETTE,

*Laboratoire de Chimie Organique Physique, UA 463, Université Claude Bernard, Lyon 1,
43 Boulevard du 11 Novembre 1918, F - 69622 Villeurbanne Cédex (France)*

G. MATTIODA et A. BLANC

*Société Française Hoechst, Centre de Recherches et d'Applications, 48 bis, Avenue Gaston
Monmousseau, 93240 Stains (France)*

(Reçu le 19 novembre 1985)

Summary

Various organometallic compounds are treated with 1-acetoxy-1,2,2-triethoxyethane (**1**) an asymmetric derivative of glyoxal. Two kinds of reactions are observed depending on the nature of the organometallic reagents. Organolithium compounds give exclusively addition to the ester carbonyl group, while organocuprate derivatives lead to substitution of the acetoxy group. With Grignard reagents both reactions occur, the proportion of addition and substitution products depending on the solvent and the alkyl group. The role of Lewis acids is discussed.

Résumé

On a fait réagir différents organométalliques sur l'acétoxy-1 triéthoxy-1,2,2 éthane (**1**) dérivé dissymétrique du glyoxal. On observe deux réactions différentes selon la nature de l'organométallique. Les organolithiens donnent exclusivement la réaction d'addition sur le carbonyle du groupement ester. Par contre les organocuprates donnent le produit de substitution du groupement acétoxy. Avec les réactifs de Grignard les deux réactions sont observées. Les proportions des produits d'addition et de substitution dépendent de la nature du solvant et du groupement alkyle. Le rôle des acides de Lewis est discuté.

* Pour partie I voir réf. 1.

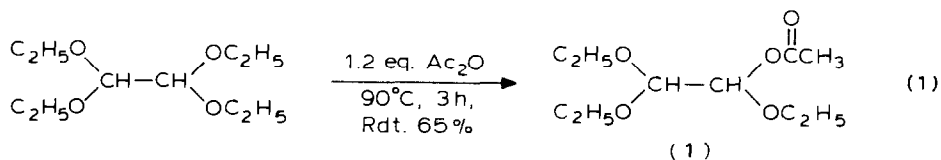
Introduction

Dans le cadre de nos travaux sur la fonctionnalisation dissymétrique du glyoxal nous avons été conduits à préparer l'acétoxy-1 triéthoxy-1,2,2 éthane (**1**). Ce synthon bifonctionnel présente des propriétés chimiques intéressantes grâce à la moindre réactivité de la fonction acétal par rapport à la fonction ester d'hémiacétal, comme nous l'avons montré dans une étude de l'action de plusieurs nucléophiles [1] qui ont permis de faire réagir seulement la fonction ester d'hémiacétal, assurant ainsi la dissymétrisation du glyoxal. Il est connu que les acétals ne réagissent avec les organométalliques que dans des conditions dures, par exemple dans le toluène à reflux [2] ou en présence d'acide de Lewis, qu'il s'agisse d'organolithiens [3], magnésiens [4] ou cuprates [5]. Par contre on sait que la fonction ester d'hémiacétal, encore assez peu étudiée, présente une réactivité plus grande. D'après une étude déjà ancienne, l'action d'organomagnésiens conduit à des mélanges complexes [6], tandis que des alcools secondaires ont été obtenus récemment à partir d'esters d'hémiacétals α -oxygénés opposés à des organolithiens [7].

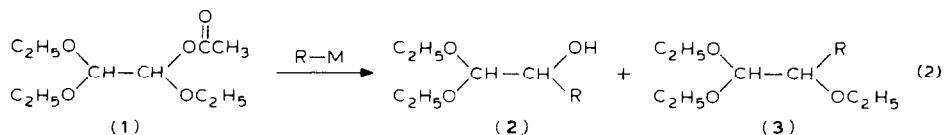
Les travaux présentés ici montrent que, dans des conditions où les acétals, en particulier les tétraalkoxy-1,1,2,2 éthanes, sont inertes, la fonction ester d'hémiacétal de l'acétoxy-1 triéthoxy-1,2,2 éthane (**1**) entre en réaction avec les organolithiens, les organomagnésiens et les organocuprates. Deux types de réactions sont observés et les résultats varient selon divers facteurs que nous avons examinés.

Résultats et discussion

L'acétoxy-1 triéthoxy-1,2,2 éthane (**1**) est préparé à partir du tétraéthoxy-1,1,2,2 éthane (éq. 1) en contrôlant judicieusement les conditions d'acétylation [1].

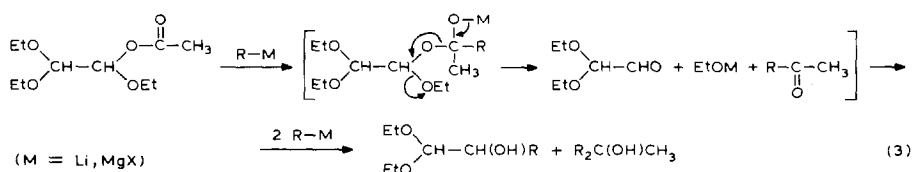


L'ensemble des résultats obtenus lors des réactions de **1** avec divers organométalliques est porté dans le Tableau 1. On voit qu'il se forme deux types de produits (éq. 2): l'alcool secondaire **2** provenant de l'addition de l'organométallique sur le carbonyle masqué sous la forme de fonction ester d'hémiacétal et l'éther **3** provenant de la substitution du groupement acétoxy de cette fonction par le radical R de l'organométallique.



Le tableau 1 indique que la proportion des produits **2** et **3** dépend très fortement de la nature de l'organométallique. Ainsi les organolithiens s'additionnent exclusivement sur le carbonyle de l'ester, puis la fonction aldéhyde formée intermédiairement

réagit avec une autre molécule d'organolithien pour donner l'alcool secondaire 2 (éq. 3).



Avec les organocuprates l'attaque a lieu sur le carbone ester d'hémiacétal qui réagit alors comme un carbone acétalique pour donner l'éther acétalique 3. Avec les organomagnésiens la situation est intermédiaire et on voit que le résultat obtenu varie avec la nature de l'halogénure, du radical et du solvant ainsi qu'avec la présence de MgBr_2 qui augmente considérablement la réaction de substitution. Il existe donc une compétition addition-substitution, particulièrement sensible pour les organomagnésiens

Pour ce qui est de l'addition, on s'attend à ce que les lithiens et les magnésiens réagissent sur le carbonyle de la fonction ester. Pour ce qui est de la substitution, un ester d'hémiacétal fonctionne sans doute comme un acétal activé, puisque le groupement acétoxy est bien meilleur groupe partant qu'un groupement alkoxy: les organocuprates réagissent ici sans addition supplémentaire d'acide de Lewis. Avec les organomagnésiens, dont la structure est régie par l'équilibre de Schlenk, on voit qu'on peut mettre en relation la quantité d'acide de Lewis présent et les résultats obtenus. En effet, la complexation de MgBr_2 par THF ou HMPT [8] diminue la quantité d'acide de Lewis disponible et favorise l'addition (lignes 5, 6, 7 et 11, 12) alors que l'ajout de MgBr_2 dans le milieu augmente la substitution (lignes 5 et 8); la différence entre les halogénures (lignes 4 et 5) peut s'expliquer de la même façon. De

TABLEAU 1

ACTION D'ORGANOMÉTALLIQUES SUR L'ACÉTOXY-1 TRIÉTHOXY-1,2,2 ÉTHANE (1)

Ligne	R-M	Solvant	(EtO) ₂ CH-CH(OH)R (2) (% Addition)	(EtO) ₂ CH-CH(OEt)R (3) (% Substitution)	Rdt. ^a (%)
1	MeLi	Et ₂ O	100	0	65 ^b
2	n-BuLi	Et ₂ O	100	0	80
3	MeMgI	Et ₂ O	50	50	66
4	EtMgI	Et ₂ O	43	57	67
5	EtMgBr	Et ₂ O	76	24	85
6	EtMgBr	THF	96	4	70 ^b
7	EtMgBr	THF/HMPT	100	0	86
8	EtMgBr/MgBr ₂	Et ₂ O	30	70	65 ^b
9	n-PrMgBr	Et ₂ O	60	40	60
10	i-PrMgBr	Et ₂ O	0	100	75
11	n-BuMgBr	Et ₂ O	0	100	90
12	n-BuMgBr	THF/HMPT	100	0	95
13	Allyl-MgBr	Et ₂ O	100	0	80
14	2MeMgI/CuI	Et ₂ O	0	100	85 ^b

^a Les rendements ont été déterminés à partir de la masse des produits bruts de la réaction et les pourcentages par étalonnage en CPV sauf indication contraire. ^b Rendements en produits isolés.

même la présence d'acides de Lewis peut être mise en relation avec la réactivité des organocuprates (ligne 14) et leur absence avec celle des lithiens (lignes 1 et 2).

Quant au fait que l'addition diminue et que la substitution augmente lorsque le radical de RMgX passe de méthyle à *i*-propyle et *n*-butyle (lignes 5, 9 et 11), il n'est pas facile de le relier à la position de l'équilibre de Schlenk, mal connu, mais on sait que la réaction d'addition des magnésiens est assez sensible à l'encombrement stérique, encore que la grande différence observée entre *n*-propyle et *n*-butyle paraisse difficile à expliquer. Divers complexes entre le substrat polyoxygéné et le métal interviennent certainement.

L'ensemble des résultats montre l'intérêt de la fonction ester d'hémiacétal et plus particulièrement de l'acétoxy-1 triéthoxy-1,2,2 éthane en synthèse organométallique. Un choix judicieux du métal, du solvant et du radical R permet d'utiliser la molécule **1** soit comme un diacétal dont une seule fonction est activée, soit comme l'équivalent d'un monoacétal de glyoxal, synthon précieux et déjà beaucoup utilisé bien que d'obtention assez délicate et fastidieuse [9]. Dans les deux cas les produits obtenus correspondent à une dissymétrisation de la molécule initiale de glyoxal.

Partie expérimentale

Les données RMN sont relatives à des solutions dans CDCl₃ ou CCl₄ avec le tétraméthylsilane comme référence interne. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm; (s, singulet; d, doublet; t, triplet; q, quadruplet; m, multiplet). Les analyses par chromatographie en phase vapeur sont effectuées sur colonnes analytiques: SE 30 (15% sur Chromosorb W 80/100, 3 m) et Ucon Polar (15% sur chromosorb W 80/100, 3 m).

Réaction avec le méthyllithium

A 2 g (9.10 mmol) de **1** dans 5 ml d'éther anhydre sous atmosphère d'azote, ajouter à 0°C 19 ml (30 mmol) d'une solution 1.6 M de méthyllithium dans l'éther; revenir à température ambiante et laisser sous agitation pendant 30 min. Ajouter 50 ml d'éther et hydrolyser avec une solution aqueuse saturée de NaCl. Extraire la phase aqueuse à l'éther. Sécher sur MgSO₄. Évaporer le solvant puis analyser en CPV. Une purification du brut réactionnel sur gel de silice Merck 7734 (éluant: éther de pétrole/éther 95/5) permet de récupérer 0.90 g de **2** (R = Me) (Rdt. 65%).

Ce mode opératoire est adopté également dans le cas du butyllithium.

Réactions avec les organomagnésiens (mode opératoire standard)

A 80 mmol d'une suspension d'organomagnésien dans 60 ml d'éther (ou THF), sous atmosphère d'azote, obtenue par addition de 80 mmol d'halogénure d'alkyle dans 40–50 ml d'éther (ou THF) sur 2 g (82 mmol) de magnésium en copeaux dans 5 ml d'éther (ou THF), ajouter 3 g (13.6 mmol) de **1** dans 10 ml d'éther (ou THF). Laisser réagir à température ambiante et suivre en CPV. Quand le substrat a complètement réagi hydrolyser avec une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. Laver la phase aqueuse trois fois à l'éther. Les phases étherées sont réunies, séchées sur MgSO₄, puis soumises à l'analyse chromatographique après évaporation du solvant.

Pour les réactions effectuées en présence de HMPT, 18 g de ce dernier sont ajoutés au magnésien préalablement formé. L'ensemble est agité pendant une heure à température ambiante avant addition de **1**.

Addition du bromure d'éthyle magnésium en présence de MgBr₂

Le bromure de magnésium est préparé par action du dibromo-1,2 éthane sur le magnésium dans l'éther. 80 mmol de dibromo-1,2 éthane sont ajoutées goutte à goutte à 2 g de magnésium recouvert de 15 ml d'éther anhydre. MgBr₂ cristallise au cours de sa formation. Additionner ensuite 57 mmol de EtMgBr dans 20 ml d'éther. Laisser sous agitation pendant une heure avant d'ajouter 9 mmol de **1** dans 10 ml d'éther. Extraire comme précédemment. Séparer les différents produits sur colonne de Kieselgel Merck 7734 (éluant: éther de pétrole/éther 95/5). Masses obtenues 0.3 g de **2** (R = Et) et 0.78 g de **3** (R = Et) (Rdt. 65%).

Réaction du diméthyle cuprate magnésien

A partir de 0.34 g (14 mmol) de magnésium en copeaux et de 0.8 ml (14 mmol) de CH₃F, former le magnésien correspondant; ajouter 7 mmol de CuF à 0°C et sous atmosphère d'azote. Ajouter ensuite 1 g (4.5 mmol) de **1**. Laisser sous agitation à température ambiante. Une fois le produit complètement consommé, laver d'abord à NH₄OH et ensuite avec une solution de NH₄Cl. Sécher sur MgSO₄. Evaporer le solvant et analyser en CPV. Un seul produit est formé. Masse de **3** (R = Me) obtenue 0.67 g (Rdt. 85%).

(EtO)₂CH-CH(OAc)OEt (**1**). RMN ¹H: 1.2 (t, 9H); 2.1 (s, 3H); 3.5 (m, 6H); 4.4 (d, 1H); 5.7 (d, 1H). RMN ¹³C: 15.1-15.3 (3q, 3CH₃); 21 (q, 1CH₃); 63.4-63.5 (2t, 2CH₂); 65.8 (t, CH₂); 95.8 (d, CH); 101.5 (d, CH); 170.1 (s, O-C=O). Masse: M⁺ 220 (0%); 175 (15%); 161 (10%); 133 (10%); 103 (100%); 87 (23%); 75 (48%); 59(36%); 47 (41%); 43 (36%). IR: 1750 cm⁻¹ C=O ester.

(EtO)₂CH-CH(OH)Me. RMN ¹H: 1.2 (m, 9H); 2.6 (s, OH); 3.7 (m, 5H); 4.1 (d, 1H). RMN ¹³C: 15.4 (2q, 2CH₃); 17.6 (q, CH₃); 63.3 (2t, 2CH₂); 67.5 (d, CH); 106 (d, CH). Masse: M⁺ 148 (0%); 106 (100%); 89 (5%); 78 (92%); 60 (24.6%); 50 (92%); 28 (62.3%). IR: 3550 cm⁻¹ O-H.

(EtO)₂CH-CH(OEt)Me. RMN ¹H: 1.2 (m, 12H); 3.5 (m, 6H); 4.2 (d, 1H). RMN ¹³C: 15.5 (4q, 4CH₃); 63.3 (2t, 2CH₂-O); 65 (t, CH₂-O); 76 (d, CH-O); 105.4 (d, O-CH-O). Masse: M⁺ 176 (0%); 129 (10.7%); 116 (2%); 103 (100%); 75 (69.6%); 77 (9%); 57 (12.5%); 47 (57%); 45 (26.8%); 32 (10.7%); 28 (53.6%).

(EtO)₂CH-CH(OH)Et. RMN ¹H: 1.2 (m, 11H); 2.7 (s, 1H); 3.5 (m, 5H); 4.2 (d, 1H). RMN ¹³C: 14.2 (1q, 1CH₃); 15.2 (2q, 2CH₃); 34.3 (1t, CH₂); 63.3 (2t, 2CH₂-O); 69.2 (1d, 1CH-O); 105.3 (1d, O-CH-O). Masse: M⁺ (162 (0%); 117 (14%); 103 (100%); 89 (11%); 75 (41%); 71 (11%); 59 (14%); 47 (68%). IR: 3550 cm⁻¹ O-H.

(EtO)₂CH-CH(OEt)Et. RMN ¹H: 1.2 (m, 14H); 3 (m, 1H); 3.5 (m, 6H); 4.2 (d, 1H). RMN ¹³C: 9.9 (1q, CH₃); 15.4 (3q, 3CH₃); 23.5 (t, H₂); 63.2 (t, CH₂); 63.8 (t, CH₂); 66.6 (t, CH₂); 81.7 (d, CH); 104.8 (d, CH). Masse: M⁺ 190 (0%); 145 (70%); 117 (52%); 103 (100%); 75 (35%); 57 (10%); 45 (81%).

(EtO)₂CH-CH(OH)-n-Pr. RMN ¹H: 1.1 (m, 13H); 2.6 (s, 1H); 3.5 (m, 5H); 4.2 (d, 1H). RMN ¹³C: 14.1 (q, CH₃); 15.2 (q, CH₃); 15.4 (q, CH₃); 18.8 (t, CH₂); 33.4 (t, CH₂); 63.2 (t, CH₂); 63.3 (t, CH₂); 71.4 (d, CH); 105.2 (d, CH). Masse: M⁺ 176 (0%); 131 (9%); 103 (100%); 75 (33%); 55 (10,4%); 47 (54,5%); 45 (30%); 43 (15,1%).

(EtO)₂CH-CH(OEt)-n-Pr. RMN ¹H: 1.2 (m, 16H); 3.2 (m, 1H); 3.5 (m, 6H); 4.2 (d, 1H). RMN ¹³C: 14.1-15.7 (4q, 4CH₃); 22.9 (t, CH₂); 27.8 (t, CH₂); 63.3 (t, CH₂-O); 64 (t, CH₂-O); 66.6 (t, CH₂-O); 80.6 (d, CH-O); 105 (d, O-CH-O).

Masse: M^+ 176 (0%); 131 (9%); 103 (100%); 75 (46%); 47 (57%); 45 (38); 31 (62%).

$(EtO)_2CH-CH(OEt)-i-Pr$. RMN 1H : 1.1 (m, 15H); 1.8 (m, 1H); 3 (m, 1H); 3.5 (m, 6H); 4.2 (d, 1H). RMN ^{13}C : 15.1 (q, CH_3); 15.5 (q, CH_3); 15.6 (q, CH_3); 18.6 (q, CH_3); 20 (q, CH_3). Masse: M^+ 204 (0%); 175 (2%); 159 (3.4%); 103 (100%); 87 (6%); 75 (43%); 73 (26%); 59 (15.5%); 55 (14%); 47 (45%); 45 (24%).

$(EtO)_2CH-CH(OH)-n-Bu$. RMN 1H : 1.2 (m, 13H); 2.1 (s, 1H); 2.6 (m, 2H); 3.6 (m, 4H); 4.1 (d, 1H). RMN ^{13}C : 14 (q, CH_3); 15.4 (2q, $2CH_3$); 22.8 (t, CH_2); 27.7 (t, CH_2); 31.7 (t, CH_2); 63.3 (d, CH); 63.4 (t, CH_2); 71.7 (d, CH); 105.1 (d, CH). Masse: M^+ 190 (0%); 145 (70%); 117 (52%); 103 (100%); 75 (35%); 57 (10%); 45 (81%). IR: 3500 cm^{-1} O-H.

$(EtO)_2CH-CH(OEt)-n-Bu$. RMN 1H : 0.9–1.6 (m, 18H); 3.3–3.8 (m, 7H); 4.3 (d, 1H). RMN ^{13}C : 14.2–15.8 (4q, $4CH_3$); 22.8 (t, CH_2); 27.3 (t, CH_2); 30.3 (t, CH_2); 63.2 (t, CH_2-O); 64 (t, CH_2-O); 66.4 (t, CH_2-O); 81 (d, $CH-O$); 105 (d, $O-CH-O$). Masse: M^+ 218 (0.09%); 173 (7.14%); 145 (3.6%); 115 (8.9%); 103 (100%); 75 (33.9%); 69 (10.7%); 47 (28.6%).

Bibliographie

- 1 A. Stambouli, F. Chastrette, R. Amouroux, M. Chastrette, G. Mattioda et A. Blanc. à paraître.
- 2 B.J. Wakefield, in G. Wilkinson (Ed.), *Comprehensive Organometallic Chemistry*, vol. 7 Pergamon Press Oxford, 1982.
- 3 C. Mioskowski, S. Manna et J.R. Flack, *Tetrahedron Lett.*, 5 (1984) 519.
- 4 H. Ishikawa, T. Mukaiyama et S. Ikida, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, 54 (1984) 776.
- 5 A. Ghribi, A. Alexakis et J.F. Normant, *Tetrahedron Lett.*, 29 (1984) 3075 et 3083.
- 6 M.F. Shostakovskiy et M.R. Kulibekov, *Zh. Obshch. Khim.*, 28 (1958) 2338.
- 7 T. Mandai, H. Irea, M. Kawada et J. Otera, *Tetrahedron Lett.*, 22 (1984) 2371.
- 8 G. Cahicz, D. Bernard et J.F. Normant, *J. Organomet. Chem.*, 94 (1975) 463.
- 9 (a) C. Harries, *Chem. Ber.* 36 (1903) 1933; (b) L. Yanovskaya, R. Stepanova, G. Kogan et V. Kucherov, *Izv. Akad. Nauk. S.S.S.R. Otd. Khim. Nauk*, (1963) 857; (c) A. Meyers, R. Nolen, E. Collington, T. Narwid et R. Strickland, *J. Org. Chem.*, 38 (1973) 1974. (d) A. Battersky, J. Staurton et H. Wiltshire, *J. Chem. Soc. Perkin I*, (1975) 1162.