

*Journal of Organometallic Chemistry*, 122 (1976) 123–128  
 © Elsevier Sequoia S.A., Lausanne — Printed in The Netherlands

## ETUDE DES ALDIMINES LITHIÉES

### I. SYNTHÈSE D'ALDEHYDES $\omega$ -HALOGENÉS ET DE DIALDEHYDES

JEAN-FRANÇOIS LE BORGNE

*Laboratoire de Synthèse Organique, Université Pierre et Marie Curie, Tour 44-45,  
 4 Place Jussieu, 75230 Paris Cédex 05 (France)*

(Reçu le 19 mai 1976)

#### Summary

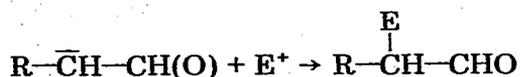
Aldimines are conveniently metallated, at a position  $\alpha$  to the functional group, by using very powerful bases i.e. activated lithium dialkylamides generated in situ from lithium and a secondary amine in benzene/hexamethylphosphoric triamide. The anions obtained are alkylated with various  $\omega, \omega'$ -dihaloalkanes to give, after aqueous acid hydrolysis, good yields of  $\omega$ -halogenated aldehydes and dialdehydes.

#### Résumé

Les dialkylamidures de lithium activés, préparés directement à partir du lithium et d'une amine secondaire en milieu benzène/HMPT, déprotonent aisément les aldimines en  $\alpha$  du groupe azométhine. Les carbanions obtenus sont alkylés avec différents  $\omega, \omega'$ -dihalogénoalcanes et conduisent, après hydrolyse acide, à des aldéhydes  $\omega$ -halogénés et à des dialdéhydes avec de bons rendements.

#### Introduction

Un procédé simple de synthèse d'aldéhydes fonctionnels consiste, après avoir protégé la fonction aldéhyde, à former un carbanion sur lequel on condense un électrophile.



Quelques auteurs l'ont récemment employé: ainsi Meyers et ses collaborateurs [1] dans l'alkylation des dihydro-1,3 oxazines lithiées. Les méthodes utilisant

les aldimines ont été relativement peu développées pour la préparation d'aldéhydes fonctionnels;

— la métallation des aldimines par les organomagnésiens (Stork) [2] nécessite d'opérer à reflux de THF; elle est donc à exclure pour la synthèse de composés fragiles;

— la métallation des aldimines par les amidures usuels (Wittig) [3] a surtout été développée pour la synthèse des  $\beta$ -aldols et des aldéhydes  $\alpha,\beta$ -éthyléniques.

Nous avons repris pour notre part la méthode utilisée par Cuvigny et Normant [4] pour l'alkylation des aldéhydes via les dérivés lithiens des aldimines. Cette méthode présente deux qualités essentielles:

(a) Le choix du groupe protecteur: les imines sont obtenues avec d'excellents rendements à partir des aldéhydes et elles libèrent quantitativement ces derniers en milieu acide.

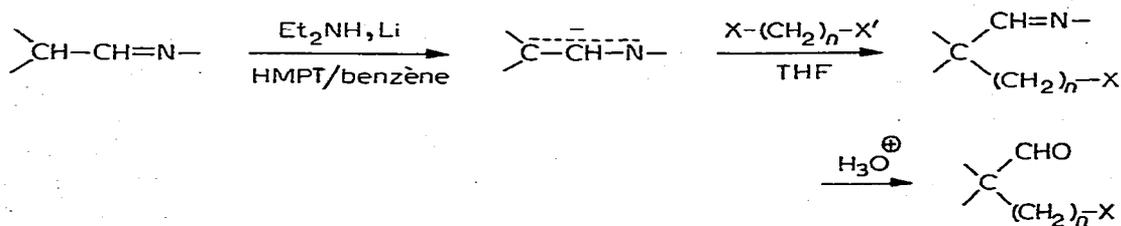
(b) Le choix de la base: les dialkylamidures de lithium activés, préparés par métallation directe des amines aliphatiques au moyen du lithium en milieu HMPT/benzène [5,6], déprotonent aisément les imines en  $\alpha$  du groupe azométhine. Contrairement aux amidures usuels (préparés par action du butyllithium sur une amine) les amidures activés n'exigent d'une part que l'utilisation d'un atome-gramme de métal par mole d'amidure formé et d'autre part ils sont capables de métaller les imines encombrées en  $\alpha$ .

En condensant une grande variété de réactifs électrophiles sur l'anion ainsi obtenu, nous avons mis au point une méthode générale de synthèse d'aldéhydes fonctionnels.

## Aldéhydes $\omega$ -halogénés

### I. Principe de la méthode

Le carbanion issu de la métallation de l'aldimine par le diéthylamidure de lithium activé est condensé sur un  $\omega,\omega'$ -dihalogénoalcane (chlorobromoalcane et dibromoalcane). Après hydrolyse acide, on obtient l'aldéhyde  $\omega$ -halogéné:

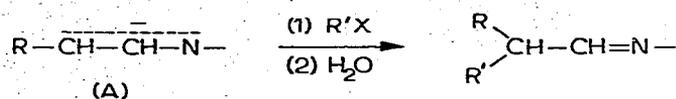


Les dihalogénoalcanes possédant deux extrémités réactives, nous avons opéré en additionnant le carbanion à une solution de dihalogénure dans le tétrahydrofurane refroidie à  $-60^\circ\text{C}$ . Ainsi, ce dernier est en excès par rapport à l'aldimine lithiée ce qui favorise la monosubstitution.

### II. Alkylation avec les chlorobromoalcanes $\text{Cl}-(\text{CH}_2)_n\text{-Br}$

1. *Sélectivité de la réaction.* L'addition d'une aldimine lithiée sur un chlorobromoalcane conduit uniquement après hydrolyse acide à l'aldéhyde  $\omega$ -chloré. A la température de la condensation ( $-60^\circ\text{C}$ ) les bromures d'alkyle sont beau-

coup plus réactifs que les chlorures d'alkyle [4].



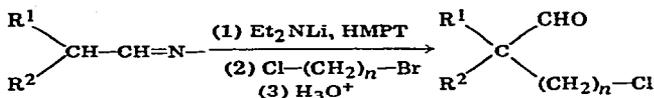
(R = H, R' = Et, X = Br, rdt. 80%; R = H, R' = n-Bu, X = Cl, rdt. 28%)

Pour obtenir une bonne réactivité d'un chlorure d'alkyle vis à vis d'une aldimine lithiée, il faut effectuer la condensation à une température plus élevée ( $-20^\circ\text{C}$ ). Ainsi le chlorure de butyle condensé sur A (R = Et) conduit après hydrolyse acide à l'éthyl-2 hexanal avec un rendement de 68%.

La sélectivité de la réaction (absence d'aldéhyde  $\omega$ -bromé) est vérifiée au moyen des différentes méthodes d'analyses (IR, RMN, CPV).

2. *Résultats*. Nos résultats sont rassemblés dans le Tableau 1. Etant donné la grande réactivité du carbanion en milieu HMPT, la réaction est pratiquement terminée au bout de 2 h. En général l'hydrolyse est effectuée par une solution d'acide chlorhydrique 3 N. L'emploi d'une solution aqueuse d'acide tartrique à 15% dans le cas des aldéhydes linéaires, plus fragiles, nous a permis d'améli-

TABLEAU 1



Essai no.	Chlorobromo-alcane	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rdt. (%)	Eb. (°C/mmHg)	IR (cm <sup>-1</sup> ) $\nu(\text{C}=\text{O})$ $\nu(\text{C}-\text{Cl})$	RMN $\delta$ (ppm) -CH <sub>2</sub> -Cl -CHO
1	Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Br	H	H	50(70) <sup>a</sup>	33/0.01	1720 645	3.52(m) 9.70(t)
2	Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Br	H	H	50(71) <sup>a</sup>	35/0.01	1720 650	3.52(t) 9.68(t)
3	Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Br	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	68	43/0.01	1715 650	3.53(m) 9.67(d)
4	ClCH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )   CH <sub>2</sub> Br	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	60	100/16	1717 682	3.43(2d) <sup>b</sup> 9.50(2d)
5	Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Br	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	61	109/15	1725 655	3.52(t) 9.56(d)
6	Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Br	H	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	71	70/0.01	1720 645	3.49(t) 9.51(d)
7	Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Br	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	75	84/15	1725 650	3.50(m) 9.37(s)
8	ClCH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )   CH <sub>2</sub> Br	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	70	88/14	1723 682	3.38(d) 9.43(s)
9	Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Br	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	70	98/15	1720 645	3.47(t) 9.35(s)
10	Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	60	66/0.02	1718 650	3.50(t) 9.35(s)

<sup>a</sup> Hydrolyse tartrique. <sup>b</sup> On a un mélange en proportions égales des deux diastéréoisomères.

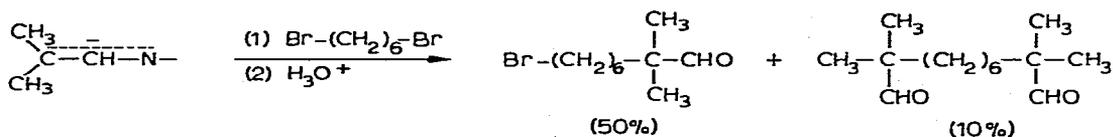
orer nettement les rendements (essais 1 et 2) qui passent de 50 à 70%.

Nous avons déjà signalé que les dialkylamidures de lithium activés permettaient de métalliser des imines encombrées contrairement aux amidures usuels. La gêne stérique ne peut donc intervenir qu'au niveau de l'alkylation. La réaction n'est pas limitée par ce phénomène du moins avec les imines encombrées que nous avons utilisées (essais 7, 8, 9, 10) ou encore avec le chloro-1 bromo-3 méthyl-2 propane (essais 4, 8).

Des essais de cyclisation intramoléculaire des aldimines  $\omega$ -chlorées sous l'action des amidures activés ne nous ont donné que des mélanges contenant de faibles quantités de cycloalcane carboxaldéhyde et d'aldéhyde éthylénique.

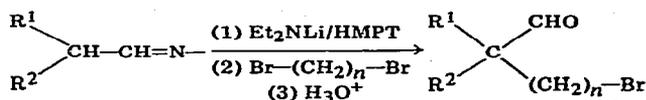
### III. Alkylation avec les dibromoalcanes $\text{Br}-(\text{CH}_2)_n-\text{Br}$

L'addition d'une aldimine lithiée sur un dibromoalcane conduit après hydrolyse acide à un aldéhyde  $\omega$ -bromé. Nos résultats sont rassemblés dans le Tableau 2. Les rendements en aldéhydes  $\omega$ -bromés sont plus faibles que ceux de leurs homologues chlorés. Un résultat analogue est constaté dans l'alkylation des cétimines [7] et des nitriles [8] par les dibromoalcanes. Dans notre cas, cette baisse de rendement s'explique par le fait qu'il se forme également du dialdéhyde.



L'utilisation d'un grand excès de dibromé n'a pas permis d'améliorer le rendement en aldéhyde  $\omega$ -bromé.

TABLEAU 2



Essai no.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	n	Rdt. (%)	Eb. (°C/mmHg)	IR (cm <sup>-1</sup> ) $\nu(\text{C}=\text{O})$ $\nu(\text{C}-\text{Br})$	RMN $\delta$ (ppm) -CH <sub>2</sub> -Br -CHO
11	H	H	3	32	85/15	1720 560	3.40(m) 9.71(t)
12	H	H	4	40	102/15	1720 560	3.39(t) 9.71(t)
13	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	3	55	47/0.05	1720 560	3.40(m) 9.55(d)
14	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	4	55	66/0.2	1724 565	3.36(t) 9.52(d)
15	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3	56	95/15	1720 560	3.39(m) 9.45(s)
16	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4	48	56/0.07	1727 565	3.40(t) 9.45(s)
17	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6	50	93/0.05	1720 565	3.39(t) 9.37(s)

TABLEAU 3

$$\begin{array}{c}
 \text{R}^1 \\
 \diagdown \\
 \text{CH} \\
 \diagup \\
 \text{R}^2
 \end{array}
 -\text{CH}=\text{N}-
 \xrightarrow[\text{(3) H}_3\text{O}^+]{\text{(1) Et}_2\text{NLi/HMPT}}
 \xrightarrow{\text{(2) } 1/2 \text{ Br}-(\text{CH}_2)_n-\text{Br}}
 \begin{array}{c}
 \text{R}^2 \\
 | \\
 \text{R}^1-\text{C}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}-\text{R}^1 \\
 | \qquad \qquad | \\
 \text{CHO} \qquad \qquad \text{CHO}
 \end{array}$$

Essai no.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	n	Rdt. (%)	Eb. (°C/mmHg)	IR (cm <sup>-1</sup> ) ν(C=O)	RMN δ (ppm) —CHO
18	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	6	71	110/0.01	1725	9.48(d)
19	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4	70	90/0.05	1725	9.39(s)
20	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6	75	105/0.05	1725	9.36(s)

## Dialdéhydes

### I. Principe de la méthode

Nous avons pu orienter la réaction précédente dans le sens de la formation préférentielle de dialdéhyde en condensant un équivalent de dibromé sur deux équivalents de carbanion.

### II. Résultats

Nos résultats sont rassemblés dans le Tableau 3. Nous avons notamment préparé avec un rendement de 70% le tetraméthyl-2,2,7,7 octanedial-1,8 (essai 19). Il n'existait jusqu'à présent qu'une seule préparation de ce dialdéhyde [9]. Elle consiste en l'oxydation anodique, dans les conditions de la réaction de Kolbe, d'un dérivé de l'acide diméthyl-4,4 butyrique lui-même obtenu à partir du cyano-4 diméthyl-2,2 butanal. Etant donné l'intérêt présenté par ce dialdéhyde, cette préparation a été brevetée en dépit du rendement très faible: 23% [10].

## Conclusion

Les aldéhydes ω-halogénés sont très peu décrits. Les composés que nous avons isolé, possédant un ou deux groupes alkyles en α sont tous à notre connaissance des produits nouveaux.

Les aldéhydes ω-chlorés sont obtenus avec de très bons rendements (70%).

Par contre, la monoalkylation des aldimines lithiées par les dibromoalcanes présente des difficultés d'ailleurs également rencontrées dans le cas des deux méthodes déjà citées: celle de Corey—Seebach fournit des sels de sulfonium par cyclisation intramoléculaire et celle de Meyers n'est satisfaisante qu'à partir de n = 5. Malgré les rendements moyens (50%) que nous avons obtenus, notre méthode de préparation des aldéhydes ω-bromés est intéressante car simple et rapide.

La grande réactivité des dibromoalcanes nous a permis d'obtenir les dialdéhydes-ω,ω' avec de bons rendements en opérant avec un excès d'aldimine lithiée.

## Partie expérimentale

Les aldimines de départ sont préparées selon le procédé décrit par Tiollais [11]. L'amine utilisée est la cyclohexylamine. Les spectres de RMN ont été

enregistrés sur un appareil Perkin—Elmer R 12 (solvant  $\text{CCl}_4$ , réf. int. TMS) et les spectres IR sur un appareil Perkin—Elmer 457. Les analyses des aldéhydes nouveaux que nous avons préparés sont correctes.

#### *Préparation de l'amidure de lithium*

Il est préparé suivant [5] à partir de 0.055 mol de  $\text{Et}_2\text{NH}$ , 0.055 mol de HMPT, 12 ml de benzène et 0.055 atome-gramme de lithium.

#### *Méttallation des aldimines*

L'amidure ainsi préparé est refroidi à  $-60^\circ\text{C}$ . On ajoute quelques ml de THF pour éviter la prise en masse de la solution. On introduit 0.05 mol d'aldimine. Les aldimines linéaires sont métallées en 30 min à  $-60^\circ\text{C}$  et les aldimines ramifiées à  $-60^\circ\text{C}$  en revenant en 2 h à  $-10^\circ\text{C}$  [5].

#### *Synthèse d'aldéhydes $\omega$ -halogénés (Tableaux 1, 2)*

Les aldimines lithiées sont versées goutte à goutte sur une solution de 0.05 mol de dihalogénoalcane dans 100 ml de THF à  $-60^\circ\text{C}$ . L'addition terminée, on laisse la température remonter jusqu'à  $-10^\circ\text{C}$ . On agite 2 h et on hydrolyse. Avec les imines encombrées (essai 10), on agite durant la nuit à température ambiante avant d'hydrolyser. On traite le milieu réactionnel par une solution 3 N d'acide chlorhydrique à  $-20^\circ\text{C}$ . Après 5 h d'agitation à la température ambiante on extrait à l'éther. On lave la phase éthérée avec une solution de carbonate de sodium. On sèche sur sulfate de magnésium, chasse les solvants à l'évaporateur rotatif et distille sous pression réduite.

Avec les dérivés de l'acétaldéhyde, on hydrolyse par une solution d'acide tartrique (15 g d'acide tartrique dans 150 ml d'eau) et on procède ensuite comme précédemment.

#### *Synthèse de dialdéhydes (Tableau 3)*

On ajoute goutte à goutte à  $-60^\circ\text{C}$  une solution de 0.02 mol de dibromé dans 40 ml de THF à 0.05 mol d'aldimine lithiée. Le milieu réactionnel est maintenu à cette température durant 2 h. On hydrolyse ensuite par une solution d'acide chlorhydrique (30 ml  $\text{HCl}$  6 N) à  $-20^\circ\text{C}$ . On laisse la température remonter et après 5 h d'agitation à température ambiante on extrait à l'éther. On lave la phase éthérée avec une solution de carbonate de sodium. On sèche sur sulfate de magnésium, chasse les solvants à l'évaporateur rotatif et distille sous pression réduite.

#### Bibliographie

- 1 A.I. Meyers et coll., *J. Org. Chem.*, 38 (1973) 36.
- 2 G. Stork et S.R. Dowd, *J. Amer. Chem. Soc.*, 85 (1963) 2178.
- 3 G. Wittig et H. Reiff, *Angew. Chem.*, 80 (1968) 8.
- 4 T. Cuvigny et H. Normant, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1970) 3976.
- 5 (a) H. Normant, T. Cuvigny et D. Reisdorf, *C.R. Acad. Sci. Paris, Sér. C*, 268 (1969) 521; (b) T. Cuvigny et H. Normant, *C.R. Acad. Sci. Paris, Sér. C*, 268 (1969) 834.
- 6 H. Normant et T. Cuvigny, *Organometal. Chem. Syn.*, (1971) 1223.
- 7 T. Cuvigny, M. Larcheveque et H. Normant, *C.R. Acad. Sci. Paris, Sér. C*, 277 (1973) 511.
- 8 M. Larcheveque, A. Debal et T. Cuvigny, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1974) 1710.
- 9 G. Cauquis et B. Haemmerle, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1970) 183.
- 10 B. Haemmerle, B. Sillion et G. Cauquis, *Brev. Fr.*, P.V. no. 108823, 1er Juin 1967.
- 11 R. Tiollais, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1947) 708.