

COMPARAISON DU POUVOIR REDUCTEUR DES ORGANOLITHIENS A CELUI DES REACTIFS DE GRIGNARD DANS DES REACTIONS VIS-A-VIS DE COMPOSES CARBONYLES

F. HUET et G. EMPTOZ

Laboratoire de Chimie Organométallique, Bâtiment 411, Université de Paris-Sud,
Centre d'Orsay, 91405 Orsay (France)*

(Reçu le 17 mai 1975)

Summary

Unlike *i*-BuMgX, which gives high ratios of reduction products in reactions with ketones, aldehydes and esters, *i*-BuLi gives almost exclusively addition products. Nearly similar results are obtained for the same reactions under Barbier type conditions. This enhancement of addition/reduction ratios from RMgX to RLi is also observed in addition of a linear hydrocarbon group, R, to a ketone.

Résumé

Contrairement à *i*-BuMgX, qui conduit à des proportions élevées de produits de réduction dans des réactions sur des cétones, aldéhydes et esters, *i*-BuLi conduit presque exclusivement aux produits d'addition. On obtient des résultats comparables pour les mêmes réactions réalisées dans les conditions de type Barbier. L'augmentation du rapport addition/réduction en passant de RMgX à RLi peut aussi être observée dans l'addition d'un groupe hydrocarboné linéaire, R, à une cétone.

Introduction

Pour additionner un groupe hydrocarboné sur des cétones, des aldéhydes et des esters, on emploie généralement les organomagnésiens. Toutefois, dans certains cas, on leur préfère les organolithiens, soit pour leur plus grande sélectivité dans des réactions sur des composés polyfonctionnels, soit pour éviter ou diminuer d'autres évolutions, telles que la réduction [1,2]. Employés dans les conditions expérimentales les mieux adaptées, les organolithiens conduisent aux alcools d'addition avec des rendements excellents [3]. Il en est de même dans les condensations de type Barbier [4].

* Adresse actuelle: Laboratoire des carbocycles, bâtiment 420.

Ainsi une augmentation du rapport addition/réduction en passant des organomagnésiens aux organolithiens est très sensible dans les préparations de $i\text{-Pr}_3\text{COH}$ et $i\text{-Pr}_2\text{-s-BuCOH}$ [5], dans celle de $t\text{-Bu}_3\text{COH}$ [6] et dans des réactions sur des 17-cétostéroïdes [7]. De même, alors que le tritylmagnésium ne s'additionne pas sur la benzophénone, le trityllithium conduit à un alcool d'addition [8].

Même quand on cherche à fixer sur des cétones non encombrées, ou des aldéhydes, des organomagnésiens comportant des groupes ramifiés en β ou secondaires, on obtient également des proportions importantes d'alcool de réduction. Il en est de même avec certains esters. Nous étant heurtés à ces difficultés pour obtenir des alcools d'addition, nous avons étudié les conditions optimales d'utilisation des organolithiens.

Résultats et discussion

Sur le Tableau 1, apparaissent les résultats que nous avons obtenus dans les réactions de $i\text{-BuMgX}$ sur trois cétones. Ils sont comparables aux données rapportées pour les deux condensations déjà étudiées [9]. Dans tous les cas, c'est la réduction qui est prépondérante, une modification de la température réactionnelle (de 35 à -10°C) changeant peu les pourcentages. Par contre, en utilisant $i\text{-BuLi}$, nous obtenons, comme nous l'espérons, les alcools d'addition avec de très bons rendements, à condition d'opérer dans des domaines de concentration et de température bien adaptées. En particulier, comme Buhler l'a montré [3], les condensations doivent être réalisées à basse température pour éviter les réactions secondaires. Pratiquement à -10°C on les limite déjà suffisamment. Mais à 0°C , d'autres auteurs qui ont étudié la réaction de $i\text{-BuLi}$ sur la cyclohexanone* [10], préparent l'alcool d'addition avec un rendement trois fois plus faible que celui que fournit notre technique.

Les réactions entre l'aldéhyde benzoïque (Tableau 2) ou le benzoate d'éthyle (Tableau 3) et $i\text{-BuMgBr}$ conduisent, comme cela a déjà été signalé [9], aux alcools d'addition et de réduction. Dans le cas de l'aldéhyde benzoïque, l'alcoolate tertiaire est susceptible de réagir sur l'aldéhyde en excès dans une réaction d'oxydo-réduction (type Meerwein-Ponndorf-Verley) pour conduire à PhCH_2OH et

TABLEAU 1
REACTIONS DE $i\text{-BuMgBr}$ ET $i\text{-BuLi}$ SUR DES CETONES

Cétones	Organométalliques	T ($^\circ\text{C}$)	Cétone récupérée (%)	Alcool d'addition (%)	Alcool de réduction (%)
cyclo- $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}$	$i\text{-BuMgBr}$	35	3	16	72
cyclo- $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}$	$i\text{-BuMgBr}$	-10	3	10	74
cyclo- $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}$	$i\text{-BuLi}$	-10	5.5	74	<0.5
Me-2 cyclo- $\text{C}_6\text{H}_9\text{O}$	$i\text{-BuMgBr}$	35	1	31	63
Me-2 cyclo- $\text{C}_6\text{H}_9\text{O}$	$i\text{-BuLi}$	-10	1	81	2
PhCO- $i\text{-Bu}$	$i\text{-BuMgBr}$	35	1	18	65
PhCO- $i\text{-Bu}$	$i\text{-BuLi}$	-10	1	80	0.5

* Dans des conditions probablement différentes des nôtres, à plusieurs égards.

TABLEAU 2
REACTIONS SUR PhCHO

Organométalliques	T (°C)	PhCH ₂ OH (%)	PhCO-i-Bu (%)	PhC(OH)-i-Bu ₂ (%)	PhCHOH-i-Bu (%)
i-BuMgBr, Et ₂ O	35	16	<0.5	<0.5	66
i-BuLi, Et ₂ O	-10	0.8	<0.5	<0.5	80
"i-BuLi" type Barbier, THF	-20	3.6	2.3	0.3	68

PhCO-i-Bu. Cette cétone peut à son tour réagir sur i-BuMgBr pour conduire à PhCHOH-i-Bu et à PhC(OH)-i-Bu₂.

L'origine de l'alcool primaire PhCH₂OH peut donc ne pas être uniquement la réduction directe de PhCHO par i-BuMgBr. Toutefois nos résultats permettent d'affirmer que cette réduction directe est supérieure à 15%. Par contre la réaction de PhCHO avec i-BuLi permet d'éviter presque complètement cette réduction.

Dans les condensations de PhCOOEt, on peut s'attendre à obtenir l'alcool primaire PhCH₂OH de réduction complète, la cétone intermédiaire PhCO-i-Bu et ses alcools de réduction et d'addition, PhCHOH-i-Bu et PhC(OH)-i-Bu₂ respectivement. Là encore i-BuMgBr conduit surtout à l'alcool de réduction, alors que i-BuLi conduit presque uniquement à l'alcool d'addition. L'alcool benzylique PhCH₂OH ne se forme pas du tout, même dans le cas de i-BuMgBr. Signalons que la réduction complète devient importante quand on emploie i-Bu₃Al [11]: celui-ci est un nucléophile plus réducteur que i-BuMgBr vis-à-vis des aldéhydes et il réduit aussi complètement les cétones [12].

Dans des expériences de type Barbier réalisées en faisant réagir le mélange de i-BuBr et de composé carbonylé sur le lithium métallique dans le THF [4], nous avons également obtenu des composés d'addition accompagnés de proportions très faibles ou nulles de composés de réduction. Ces réactions ont conduit à des résultats intéressants dans le cas de PhCHO (Tableau 2) et de PhCOOEt (Tableau 3). Toutefois, dans le cas de PhCHO, l'oxydo-réduction de type Meerwein-Ponndorf-Verley est plus importante qu'avec i-BuLi. Dans le cas de la cyclohexanone et de la méthyl-2 cyclohexanone, les essais de type Barbier fournissent également très peu de produit de réduction, mais on récupère des proportions de produit de départ plus importantes qu'en utilisant i-BuLi.

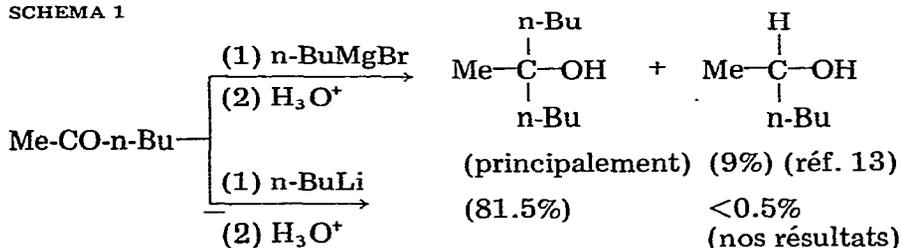
L'intérêt des organolithiens (ou des expériences de type Barbier) par rap-

TABLEAU 3
REACTIONS SUR PhCOOEt

Organométalliques	T (°C)	PhCH ₂ OH (%)	PhCO-i-Bu (%)	PhCHOH-i-Bu (%)	PhC(OH)(i-Bu) ₂ (%)
i-BuMgBr, Et ₂ O	35	0	2.2	57	16.5
i-BuLi, Et ₂ O	-10	0	1.3	<0.2	75.5
"i-BuLi" type Barbier, THF	-20	0	1.3	<0.2	83

port aux organomagnésiens pour l'obtention des alcools d'addition n'est pas limité aux exemples choisis où le groupe R égale *i*-butyle. Dans certains cas, même les organomagnésiens à groupe hydrocarboné linéaire peuvent conduire au produit de réduction en proportion non négligeable, et là encore l'organolithien permet d'éviter presque complètement cette réaction. Ce fait est illustré par le Schéma 1.

SCHEMA 1



Conclusion

Les nouveaux exemples rapportés dans ce travail confirment l'intérêt indéniable, et déjà plusieurs fois signalé, des composés organolithiens par rapport aux organomagnésiens pour la fixation d'un radical hydrocarboné R sur un aldéhyde, une cétone ou un ester, avec le minimum de réactions parasites, notamment la réduction. Il est maintenant à peu très certain que toutes les fois que le substrat carbonylé est encombré, et même si ce n'est pas le cas quand le groupe R est secondaire, tertiaire ou ramifié en β , on a intérêt à utiliser le lithien (dans une addition directe ou de type Barbier) plutôt que le réactif de Grignard que l'on sait réducteur avec les groupes R précités. Nos résultats présentent donc surtout un intérêt synthétique.

D'un point de vue théorique, on constate que le pouvoir réducteur vis-à-vis d'un substrat carbonylé donné diminue dans l'ordre $i\text{-Bu}_3\text{Al} > i\text{-BuMgBr} > i\text{-BuLi}$. Cette évolution en fonction du métal semble encore délicate à expliquer complètement bien que de nombreux travaux récents aient apporté beaucoup d'éclaircissements sur les mécanismes d'addition et de réduction par les organométalliques suivant la nature du métal et celle du composé carbonylé (cf. notamment réf. 14 pour les organoaluminiques et réf. 15 pour les organomagnésiens et les organolithiens).

Partie expérimentale

Réactions de *i*-BuLi

(a). Le lithien est préparé sous atmosphère inerte selon les méthodes usuelles à partir de 1.21 g de lithium en fil Merck, 45 cm³ d'éther anhydre (distillé sur LiAlH₄) et 10.25 g de bromure d'isobutyle sec. On fait démarrer la réaction à +5°C et on continue à -5°C dès que la surface du métal se trouve attaquée (bain réfrigérant à -12°C environ).

Le dosage du lithien est effectué par double titrage acidimétrique. La solution obtenue, ~1.1 M, est conservée sous azote à -10°C.

(b). *Réaction sur le benzaldéhyde.* On transfère 20 cm³ (22.6 mmol) de la solution d'organolithien décantée, dans un ballon équipé d'un système d'agitation magnétique, d'un thermomètre et d'une ampoule à introduction. Une solution de 2.15 g (20.3 mmol) de benzaldéhyde fraîchement rectifié, dissous dans 7 cm³ d'éther anhydre, est alors introduite goutte à goutte vers -5 à -10°C. La température est maintenue ensuite à -10°C (2 h de contact au total). On hydrolyse le mélange réactionnel (HCl, 10%), et extrait à l'éther.

(c). *Réaction sur la méthyl-2 cyclohexanone.* Selon le même mode opératoire, à partir de 20 cm³ d'une solution de i-BuLi dans l'éther, fraîchement préparée (22.6 mmol) et de 2.28 g (20.3 mmol) de méthyl-2 cyclohexanone dissoute dans 5 cm³ d'éther. Durée de contact: 3 h.

(d). Les réactions vis-à-vis de la cyclohexanone et de la phényl-isobutylicétone sont réalisées de la même façon. Avec le benzoate d'éthyle on utilise 2.2 mmol de i-BuLi par mmol d'ester.

Réaction de i-BuMgBr sur le benzaldéhyde

Le réactif de Grignard est préparé selon la méthode usuelle sous azote à partir de 1.3 g de magnésium en tournures, 35 cm³ d'éther anhydre et 6.85 g de bromure d'i-butyle. La solution obtenue est dosée à l'iode benzénique (solution environ 1 M).

On prélève 38 cm³ (38 mmol) de la solution décantée et on ajoute sous agitation 3.7 g (35 mmol) de benzaldéhyde dissous dans 5 cm³ d'éther. A la fin de l'introduction, on porte le mélange à reflux de l'éther (durée: 2 h). On hydrolyse par HCl, 10% et extrait à l'éther.

Les autres réactions faites à partir de i-BuMgBr sont réalisées de la même façon. Quand on travaille à -10°C la condensation et l'agitation (2 h) sont effectuées à cette température.

Réaction de n-BuLi sur l'hexanone-2

Une solution de n-BuLi dans l'éther est préparée selon la méthode décrite plus haut à partir de 1.2 g de lithium, 45 cm³ d'éther anhydre et 10.25 g de bromure de n-butyle. On obtient comme précédemment une solution de lithien titrant environ à 1.1 M.

A 20 cm³ (22 mmol) de cette solution maintenue à -10°C sous agitation, on ajoute 2.0 g (20 mmol) d'hexanone-2 dissoute dans 5 cm³ d'éther. On laisse 2 h en contact à -10°C et on hydrolyse et extrait à l'éther.

Réaction de type Barbier [4]

(a). *Avec le benzoate d'éthyle.* Un mélange contenant 3.75 g (25 mmol) de benzoate d'éthyle et 8.42 g (60 mmol) de bromure d'isobutyle est versé lentement en 2 heures sur un mélange, agité et maintenu à -20°C, de 1.2 g (0.177 at.-g) de lithium en petits morceaux et de THF anhydre (30 cm³). Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 3 heures supplémentaires à -20°C. Il est ensuite ramené à la température ambiante, filtré sous vide pour éliminer le lithium en excès. Le THF est évaporé sous vide à froid, on ajoute 30 cm³ d'éther, hydrolyse par HCl, 10%, extrait à l'éther.

(b). *Avec le benzaldéhyde.* Un mélange contenant 2.65 g (25 mmol) de benzaldéhyde et 4.2 g (30 mmol) de bromure d'isobutyle est versé lentement en 1 h

30 sur un mélange agité et maintenu à -20°C , de 0.6 g (0.088 at.-g) de lithium en morceaux et de THF anhydre (15 cm^3). Le mélange réactionnel est gardé sous agitation à -20°C pendant 1/2 heure supplémentaire. Après retour à la température ambiante, le mélange est filtré sous vide, et le THF est évaporé à froid. On ajoute 15 cm^3 d'éther, hydrolyse par HCl, 10% et extrait à l'éther.

Analyse et identification

Les mélanges ont été analysés par CPG (10% Carbowax 20 M + 7% Apiezon M sur Chromosorb W 60-80 a.w. 3 m). Des comparaisons ont été faites avec des échantillons authentiques. Les structures ont été confirmées par IR et RMN. Les dosages ont été faits par CPG (étalons internes: PhCHO, PhCOOEt: naphthalène, hexanone-2 et cyclohexanone: acétophénone, méthyl-2 cyclohexanone: *p*-cymène).

Remerciements

Nous remercions vivement Madame Y. Maroni pour ses conseils et suggestions et Monsieur A. Lechevalier pour sa participation à ce travail pendant un stage au laboratoire.

Bibliographie

- 1 U. Schollkopf, *Lithiumorganische Verbindungen*, dans Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie, Metallorganische Verbindungen* 13, 1, Stuttgart, 1970.
- 2 B.J. Wakefield, *The Chemistry of organolithium compounds*, Pergamon Press, Oxford, New York, 1974.
- 3 J.D. Buhler, *J. Org. Chem.*, 38 (1973) 904.
- 4 P.J. Pearce, D.H. Richards et N.F. Scilly, *J. Chem. Soc., Perkin I*, (1972) 1655; *Org. Synth.*, 52 (1972) 19.
- 5 W.G. Young et J.D. Roberts, *J. Amer. Chem. Soc.*, 66 (1944) 1444.
- 6 P.D. Bartlett et E.B. Lefferts, *J. Amer. Chem. Soc.*, 77 (1955) 2804.
- 7 C.W. Greenhalgh, H.B. Henbest et E.R.H. Jones, *J. Chem. Soc.*, (1951) 1190.
- 8 P. Tombouljian et K. Stehower, *J. Org. Chem.*, 33 (1968) 1509.
- 9 M.S. Kharasch et O. Reinmuth, *Grignard Reactions of nonmetallic substances*, Prentice Hall, New York, 1954.
- 10 R. Pallaud et J. Pleau, *C.R. Acad. Sci. Paris*, 265 (1967) 1479.
- 11 D. Abenhaim et J.L. Namy, *Tetrahedron Lett.*, (1972) 3011.
- 12 K. Ziegler, K. Schneider et J. Schneider, *Ann.*, 623 (1959) 9.
- 13 F.C. Whitmore, A.H. Popkin, J.S. Whitaker, K.F. Mattil et J.D. Zech, *J. Amer. Chem. Soc.*, 60 (1938) 2458.
- 14 E.C. Ashby et J.T. Laemmle, *J. Org. Chem.*, 33 (1968) 3398; E.C. Ashby, J. Laemmle et H.M. Neumann, *J. Amer. Chem. Soc.*, 90 (1968) 5179; E.C. Ashby et S.H. Yu, *J. Org. Chem.*, 35 (1970) 1034; G.E. Heinsöhn et E.C. Ashby, *J. Org. Chem.*, 38 (1973) 4232; E.C. Ashby et J.T. Laemmle, *J. Org. Chem.*, 40 (1975) 1469; T. Suzuki, T. Kobayashi, Y. Takegami et Y. Kawasaki, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 47 (1974) 1971.
- 15 L.F. Charbonneau, Thèse, 1973; *Dissert. Abstr. Int. B.*, 34 (1973) 588; S.E. Rudolpp, I.F. Charbonneau et S.G. Smith, *J. Amer. Chem. Soc.*, 95 (1973) 7083; T. Holm, *Acta Chem. Scand.*, 27 (1973) 1552; E.C. Ashby, J. Laemmle et H.M. Neumann, *Accounts Chem. Res.*, 7 (1974) 272.