

Journal of Organometallic Chemistry, 165 (1979) 1–8
© Elsevier Sequoia S.A., Lausanne — Printed in The Netherlands

DIANIONS D'ALDOXIMES: PREPARATION ET APPLICATIONS EN SYNTHÈSE

MONCEF BELLASSOUED, FRANCOIS DARDOIZE, YVES FRANGIN et MARCEL GAUDEMAR

Laboratoire de Synthèse Organométallique, Université Pierre et Marie Curie, Bâtiment F, 4, Place Jussieu, F-75230 - Paris Cédex 05 (France)

(Reçu le 6 juillet 1978)

Summary

Aldoximes are converted to their dilithium derivatives by lithium diisopropylamide at 0°C in THF solution. These dianions react with electrophiles to give α -substituted aldoximes.

Résumé

Sous l'action du diisopropylamide de lithium dans le tétrahydrofurane et à 0°C, les aldoximes sont susceptibles de se métaller pour donner les dérivés dilithiés correspondants. Ces derniers réagissent sur les substrats électrophiles pour conduire aux aldoximes α -substitués.

Introduction

Quelques travaux ont été consacrés, ces dernières années, à l'étude des organométalliques issus des cétoximes. C'est ainsi que dès 1969, Hauser et col. [1] ont montré qu'il était possible de préparer les dérivés dilithiés ou dipotassiques des cétoximes aromatiques par action du butyllithium dans le THF ou de l'amidure de potassium dans l'ammoniac liquide. Par la suite, et à diverses reprises, la même équipe a montré l'intérêt que présentaient ces dianions en synthèse organique [2–5]. Récemment, deux groupes de chercheurs conduits par Jung [6] et Kofron [7] se sont intéressés à l'étude de la stéréochimie de la métallation des cétoximes aliphatiques. A la fin de leur publication, Kofron et col. examinent, en quelques lignes, le cas de trois aldoximes: acétaldoxime, benzaldoxime et propionaldoxime; d'après leurs travaux, il ressort que l'action, sur ces aldoximes, de deux équivalents de BuLi, suivie d'un essai d'alkylation conduit à des produits indéfinis ou inattendus dans les deux premiers cas, alors que le propionaldoxime α -alkylé est obtenu avec un rendement de 33%.

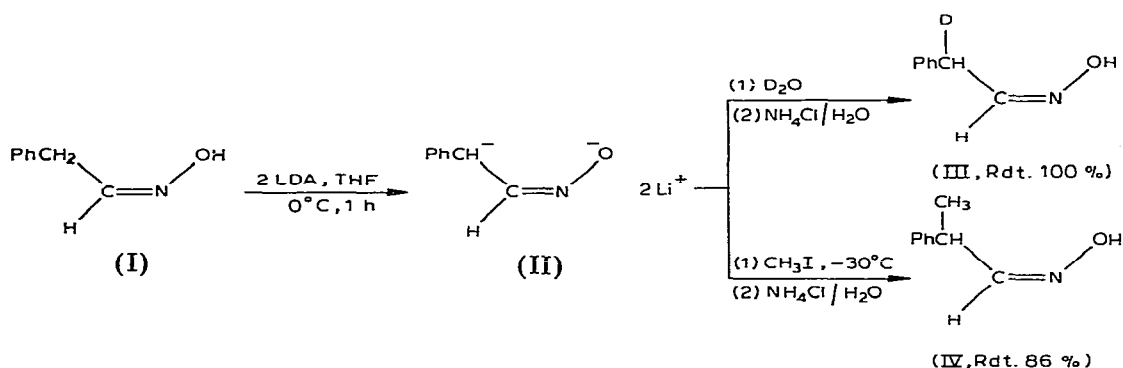
Notre mémoire a pour objet d'étudier la préparation des lithiens d'aldoximes, la stéréochimie de cette métallation et de montrer l'intérêt que présentent, en synthèse organique, ces dérivés dilithiés.

Résultats expérimentaux

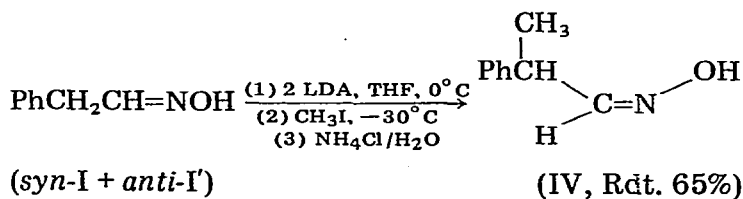
Afin d'éviter l'addition éventuelle du butyllithium sur la double liaison >C=N- des aldoximes [8], nous avons utilisé comme agent métallant le diisopropylamide de lithium (LDA),

Nous avons commencé notre étude en utilisant l'oxime de l'aldéhyde phénylacétique. Cette oxime, fraîchement préparée, se présente entièrement sous forme *syn*: I [9]. Traité par deux équivalents de LDA dans le THF à 0°C et pendant 1 h environ, le composé I conduit au dianion II*. Ce dernier peut être soit hydrolysé en III par D₂O, soit méthylé comme le montre le Schéma 1:

SCHEMA 1



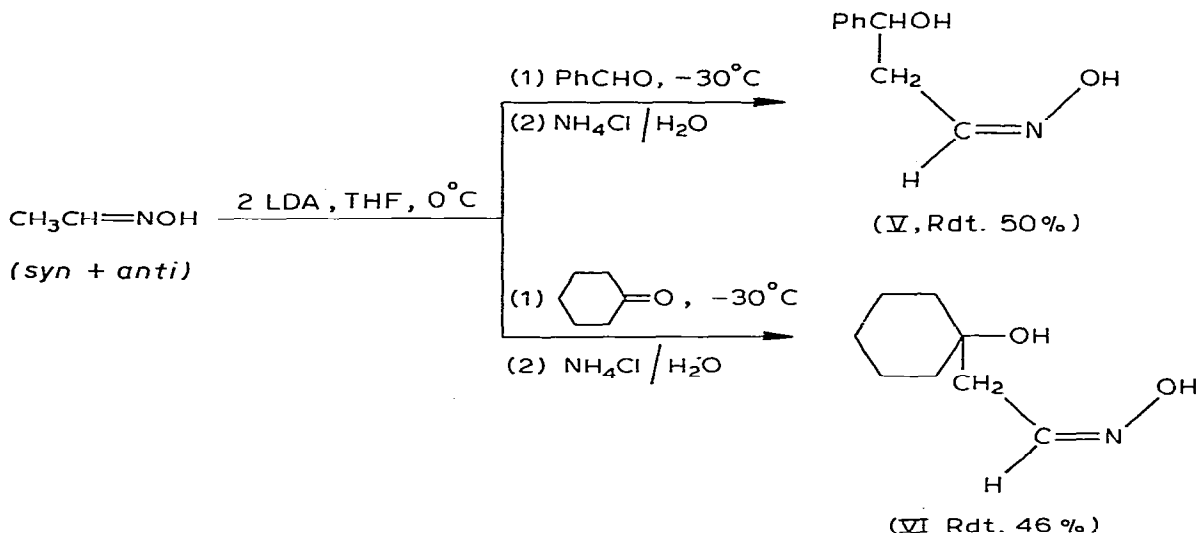
L'isomère *anti-I'*, thermodynamiquement plus stable, apparaît quand le composé *syn-I* est chauffé, ou dissous dans un solvant adéquat (acétonitrile, benzène) pour atteindre 54% du mélange [9]. Ce mélange, traité par deux équivalents de LDA, comme précédemment, puis par CH₃I, conduit, uniquement, au produit IV (*syn*) avec un rendement de 65%. Le spectre de RMN du produit brut ne décèle aucune trace des composés *anti-I'* et *-IV'*.



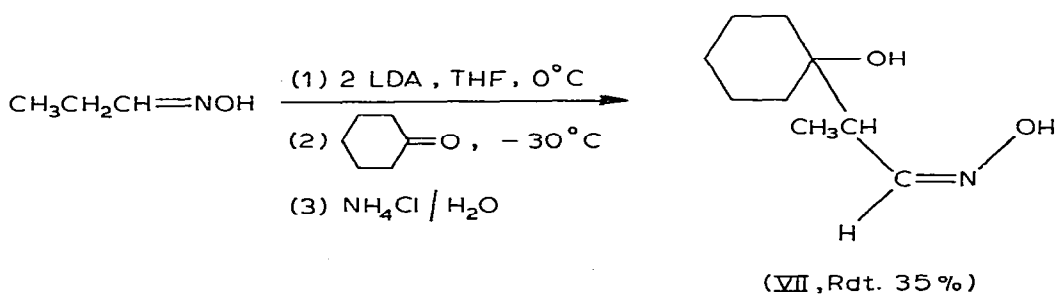
L'acétaldoxime commercial est composé de 61% de forme *syn* et 39% de forme *anti* [9]. L'action du diisopropylamide de lithium à 0°C, suivie de celle du benzaldéhyde ou de la cyclohexanone à -30°C, conduit après traitements appro-

* Ce mode d'écriture a été choisi sans se soucier de la structure réelle de l'organométallique.

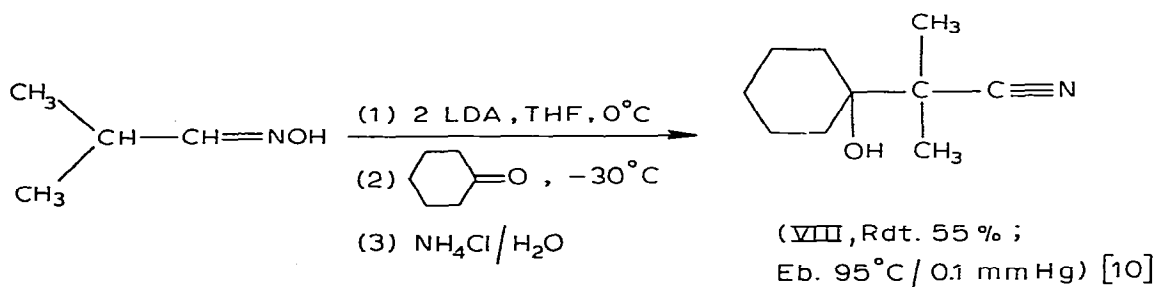
priés aux composés V (*syn*) et VI (*syn*). L'isomère *anti* de départ est récupéré entièrement.



Des résultats analogues sont obtenus avec le propionaldoxime: 44% de forme *syn* et 56% de forme *anti* [9].

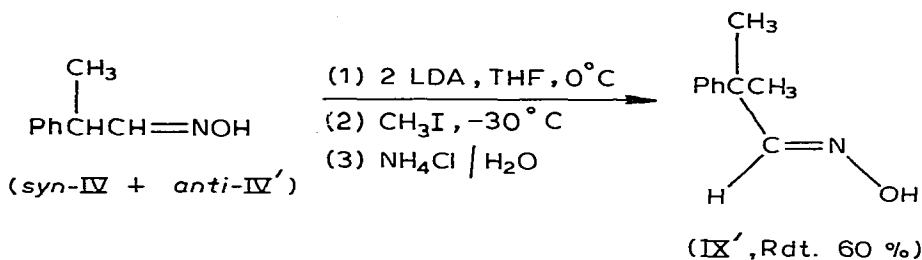


Les essais réalisés pour métaller l'isobutylaldoxime (*syn*: 27%; *anti*: 73%) n'ont pas conduit aux produits attendus mais au nitrile β -hydroxylé VIII.

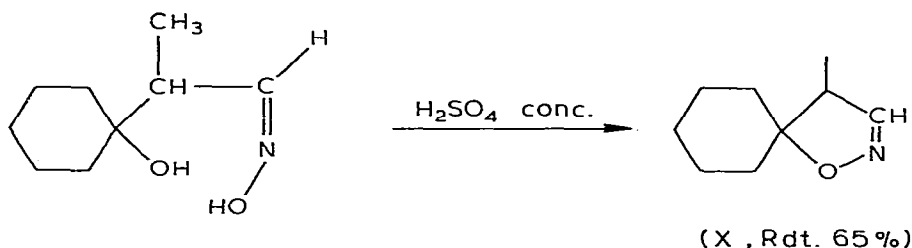


L'hydrogène tertiaire des aldoximes aromatiques peut être facilement arraché. En effet, le mélange des deux isomères IV et IV' (IV, *syn*: 20%; IV', *anti*: 80%) conduit, après action de LDA et CH_3I à -30°C , à l'aldoxime diméthylé IX'

(*anti*) avec un rendement de 60%. L'isomère *syn*-IX n'a pas été décelé.

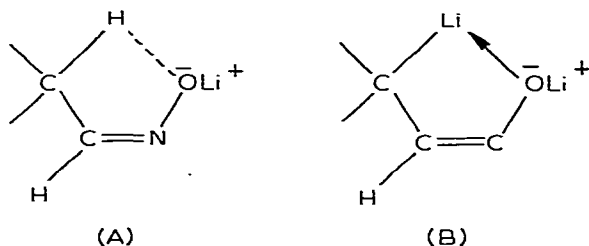


Signalons, enfin, que les β -hydroxyaldoximes se cyclisent en présence de H_2SO_4 concentré, comme les β -hydroxycétooximes [4] en 2-isoxazolines, par exemple:



Interprétation des résultats

Nos résultats montrent que seuls les isomères *syn* des aldoximes aliphatiques, ayant des hydrogènes primaires ou secondaires en α de la double liaison $\text{C}=\text{N}$, sont métallables. Ces résultats sont en accord avec ceux de Jung [6] et Kofron [7] concernant les cétooximes aliphatiques. Ceci est dû, entre autre, à la stabilité relative de l'alcoolate *syn* (A), stabilité encore exaltée dans le chélaté B.



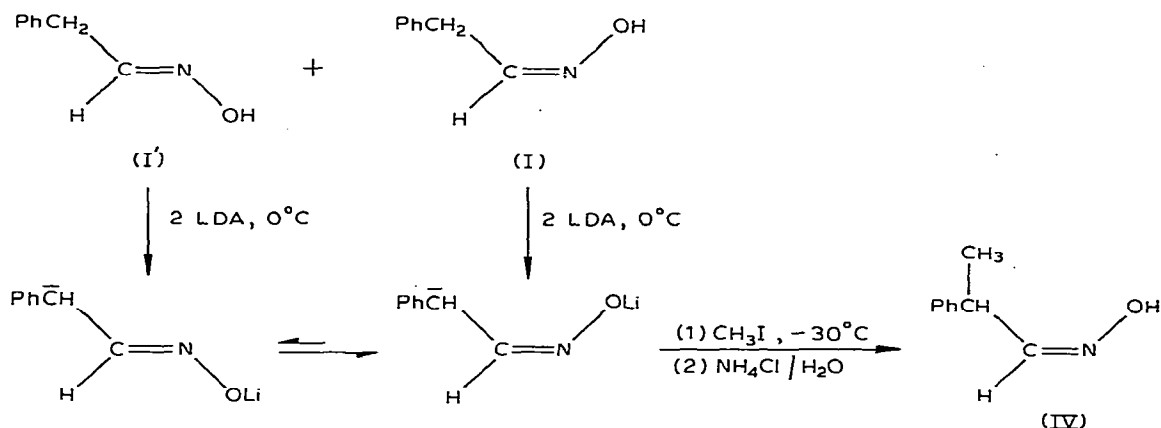
Cependant, les aldoximes aromatiques semblent se comporter différemment puisque l'isomère *anti* se métalle aussi facilement que le *syn*.

Ceci est dû, sans aucun doute, à la présence du noyau aromatique qui augmente l'acidité de l'hydrogène d'une part et stabilise l'anion, une fois formé, d'autre part.

Il est néanmoins curieux de constater que la phénylacétaldoxime donne toujours le composé IV-*syn*, même quand le mélange de départ contient des

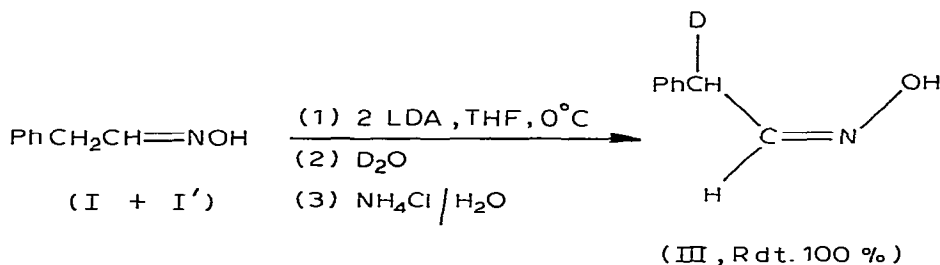
proportions presque égales des deux isomères. Le Schéma 2 pourrait expliquer ce résultat, à priori, anormal.

SCHEMA 2



Le dianion, provenant de l'isomère *anti*-1', se réarrange pour donner le dianion *syn* plus stable. Afin de vérifier que l'isomérisation *anti* ⇌ *syn* se fait au moment de la formation du dianion et non au moment de l'addition de CH₃I, nous avons effectué l'expérience résumée par le Schéma 3.

SCHEMA 3



Ces résultats sont, d'ailleurs, en accord avec ceux de Ensley [11] concernant les cétoximes éthers et ceux de Yung [12] à propos des anions de diméthylhydrazones.

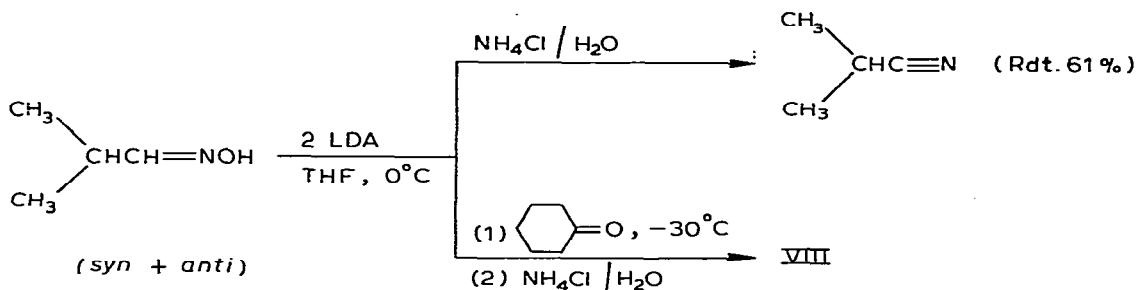
Par ailleurs, la métallation des cétoximes aliphatiques présentant un hydrogène tertiaire en α du >C=N- paraît très difficile [6] sinon impossible [7].

Remarquons tout d'abord que ce problème ne se pose pas avec les aldoximes aromatiques puisque la méthyl-2 phénylacétaldoxime (IV + IV') se métalle sans problème bien que l'hydrogène arraché soit tertiaire. L'obtention de l'isomère *anti*-IX', thermodynamiquement le plus stable, laisse suggérer une isomérisation *syn* ⇌ *anti* ayant lieu pendant les traitements usuels, effectués à température ambiante*.

En ce qui concerne les aldoximes aliphatiques, les essais réalisés à partir de

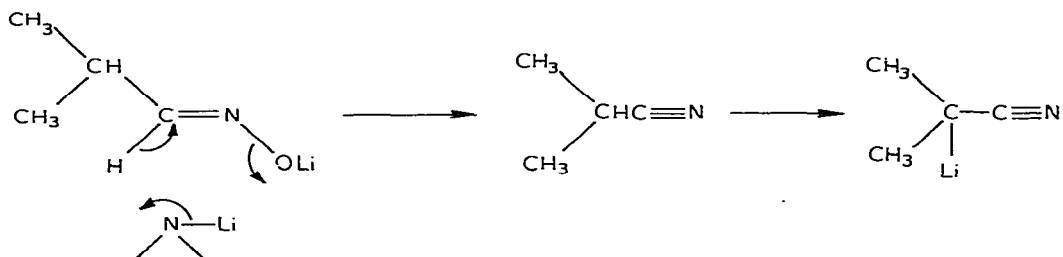
* Remarquons qu'avant distillation le spectre de RMN du produit brut ne montre pas la présence de l'isomère *syn*.

l'isobutyraldoxime et de la cyclohexanone ont donné l'hydroxynitrile VIII. Ce dernier ne provient pas d'une déshydratation de l'hydroxyoxime correspondante mais d'une attaque du nitrile lithié sur le dérivé carbonyle:



L'hypothèse de la formation du nitrile lors de l'addition du diisopropylamidure de lithium sur l'isobutyraldoxime est confirmée d'une part par le spectre IR du mélange (bande à 2030 cm^{-1}) et d'autre part par le nitrile obtenu lors de l'hydrolyse du mélange réactionnel, avant addition de la cyclohexanone. Le mécanisme concerté suivant peut être proposé comme hypothèse de la formation du nitrile à partir de l'isomère *anti* (Schéma 4). Un argument en faveur de ce

SCHEMA 4



mécanisme concerté est le fait que l'isomère *syn*, peu favorable de par sa structure à ce genre de processus, est récupéré intact.

Partie expérimentale

1. Préparation des dianions d'aldoximes. Dans un tricol de 500 ml muni d'une entrée d'azote, d'un agitateur et d'un thermomètre on introduit 0.1 mol de BuLi. Le contenu du tricol est alors refroidi à 0°C et 0.1 mol de diisopropylamine + 50 ml de THF sont introduits goutte à goutte; une fois l'addition terminée, le mélange est abandonné à température ambiante pendant une heure environ. Le mélange est alors refroidi à -5°C et 0.05 mol d'aldoxime est introduite, goutte à goutte, de telle façon que la température ne dépasse pas 0°C . L'addition terminée, la masse réactionnelle est maintenue, à la même température pendant 1 h.

2. Addition des réactifs électrophiles. CH_3I (0.15 mol; 21.3 g) ou le dérivé carbonyle (0.05 mol) est introduit à -30°C pendant 30 minutes.

Le contact est prolongé d'une demi-heure, à la même température, après la fin de l'addition.

3. *Hydrolyse et extraction.* L'hydrolyse est effectuée directement dans le ballon et dans tous les cas à une température ne dépassent pas 0°C. L'extraction, à l'éther, est effectuée à une température voisine de 0°C afin d'éviter l'isomérisation des aldoximes. Après séchage sur MgSO₄, le solvant est évaporé, sous vide, à température ambiante.

4. *Purification des produits.* Les produits VI, VII et X ont été purifiés par chromatographie en phase liquide (phase, silice 15–25 μ; éluant, CHCl₃ à 3% de méthanol). Le composé V est purifié par simple lavage avec une solution de CCl₄ + CHCl₃ (50/50%). Les composés IV, IV' et IX' sont purifiés par simple distillation (IV + IV': Eb. 70–80°C/0.1 mmHg; IX': Eb. 40°C/0.2 mmHg).

5. *Description des composés.* Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton ont été enregistrés à 60 MHz sur un appareil Perkin–Elmer R12 (référence interne TMS. Déplacement chimique δ en ppm et couplage *J* en Hz).

(III) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHD} \begin{array}{l} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$ (solvant: CDCl₃): 7.30 (s, 5H: H_a); 6.95 (m, 1H: H_b); 3.76 (d, 1H: H_c); 9.64 (m, 1H: H_d).

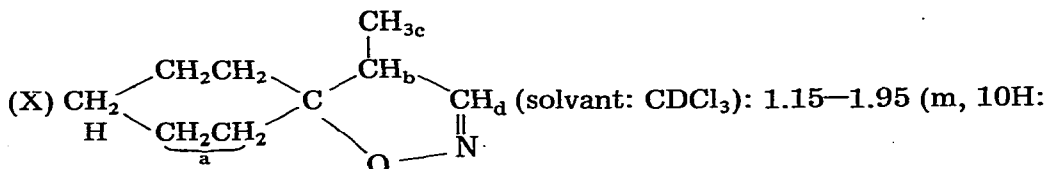
(IV) *syn*: $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{H} \end{array} \begin{array}{l} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$ (solvant: CDCl₃): 7.30 (m, 5H: H_a); 4.47 (m, 1H: H_b); 1.40 (d, 3H: H_c); 6.80 (d, 1H: H_d); 9.40 (m, 1H: H_e); *J*(H_bH_d) 7.5 (IV' *anti*: 3.67 (m, 1H: H_b); 7.56 (d, 1H: H_d); *J*(H_bH_d) 6).

(V) *syn*: $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH} \begin{array}{l} \text{CH}_2 \\ | \\ \text{OH} \\ | \\ \text{H} \end{array} \begin{array}{l} \text{OH}_f \\ \diagup \\ \text{C}=\text{N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$ (solvant: CD₃SOCD₃): 7.35 (m, 7H: H_a, H_c, H_f); 4.86 (t, 1H: H_b); 2.4–2.85 (m, 2H: H_d); 6.82 (t, 1H: H_e) (V' *anti*: 7.93 (t, 1H: H_e)).

(VI) *syn*: $\text{CH}_2 \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{OH}_b\text{H}_d \end{array} \begin{array}{l} \text{OH}_e \\ \diagup \\ \text{C}=\text{N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$ (solvant: CDCl₃): 1.53 (m, 10H: H_a); 6.38 (m, 2H: H_b, H_e); 2.56 (d, 2H: H_c); 7.00 (t, 1H: H_d) (VI' *anti*: 2.33 (d, 2H: H_c); 7.60 (t, 1H: H_c)).

(VII) *syn*: $\text{CH}_2 \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{CH} \\ | \\ \text{CH}_3 \\ | \\ \text{OH}_b\text{H}_e \end{array} \begin{array}{l} \text{OH}_f \\ \diagup \\ \text{C}=\text{N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$ (solvant: CD₃SOCD₃): 1.40 (m, 10H: H_a); 4.04 (s, 2H: H_b, H_f); 3.35 (m, 1H: H_c); 0.91 (d, 3H: H_d); 6.67 (d, 1H: H_e) (VII' *anti*: 7.51 (d, 1H: H_e)).

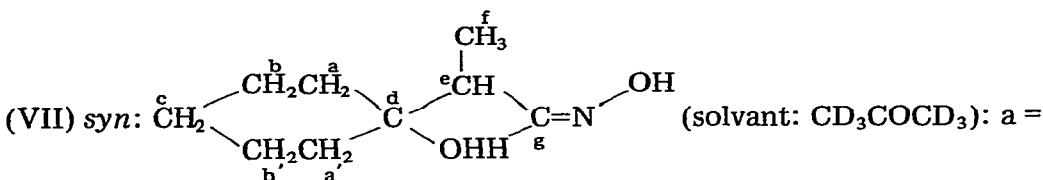
(IX') *anti*: $\text{C}_6\text{H}_5\text{C} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{H}_c \end{array} \begin{array}{l} \text{OH}_d \\ \diagup \\ \text{C}=\text{N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$ (solvant: CDCl₃): 7.31 (s, 5H: H_a); 1.49 (s, 6H: H_b); 7.54 (s, 1H: H_c); 9.15 (m, 1H: H_d).



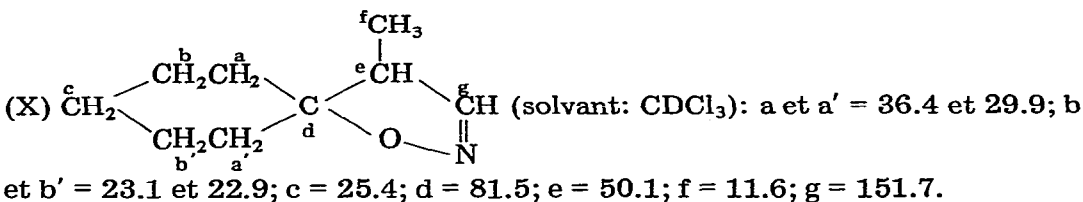
H_a); 2.78 (m, 1H: H_b); 1.00 (d, 3H: H_c); 6.90 (d, 1H: H_d); $J(H_b H_c)$ 7; $J(H_b H_d)$ 2.

IR: $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1600 cm^{-1} . Le spectre infra-rouge a été enregistré sur un appareil Perkin—Elmer 257. Cellule de chlorure de sodium.

Spectrographie de RMN ^{13}C . Les spectres de résonance magnétique nucléaire du carbone ^{13}C ont été enregistrés à 25.2 MHz sur un appareil Varian S100 XL (référence interne TMS. Déplacements chimiques δ en ppm).



35.8; $a' = 36.3$; $b = b' = 22.4$; $c = 26.4$; $d = 71.7$; $e = 38.7$; $f = 11.3$; $g = 153.8$.



Bibliographie

- 1 F.E. Henoch, K.G. Hampton et Ch.R. Hauser, *J. Amer. Chem. Soc.*, 91 (1969) 676.
- 2 Ch.F. Beam, M.C.D. Dyer, R.A. Schwartz et Ch.R. Hauser, *J. Org. Chem.*, 35 (1970) 1806.
- 3 J.S. Griffiths, Ch.F. Beam et Ch.R. Hauser, *J. Chem. Soc., C*, (1971) 974.
- 4 Ch.A. Park, Ch.F. Beam, E.M. Kaiser, J. Kaufman, F.E. Henoch et Ch.R. Hauser, *J. Heterocyclic Chem.*, 13 (1976) 449.
- 5 R.M. Sandifer, L.M. Shaffer, W.M. Hollinger, D.C. Reames et Ch.F. Beam, *J. Heterocyclic Chem.*, 13 (1976) 607.
- 6 M.E. Jung, P.A. Blair et J.A. Lowe, *Tetrahedron Lett.*, (1976) 1439.
- 7 W.G. Kofron et M.K. Yeh, *J. Org. Chem.*, 41 (1976) 439.
- 8 H.G. Richey, Jr., R.C. McLane et C.J. Phillips, *Tetrahedron Lett.*, (1976) 233.
- 9 G.J. Karabatsos et R.A. Tailler, *Tetrahedron*, 24 (1968) 3347.
- 10 T. Cuvigny, P. Hullot et M. Larcheveque, *J. Organometal. Chem.*, 57 (1973) C36.
- 11 H.E. Ensley and R. Lohr, *Tetrahedron Lett.*, (1978) 1415.
- 12 M.E. Jung et T.J. Shaw, *Tetrahedron Lett.*, (1977) 3305.