

*Journal of Organometallic Chemistry*, 155 (1978) 147—155  
 © Elsevier Sequoia S.A., Lausanne — Printed in The Netherlands

## TRANSFORMATION REGIOSELECTIVE DE CETONES EN CETOLS $\alpha$ PRIMAIRES OU SECONDAIRES

Th. CUVIGNY, G. VALETTE, M. LARCHEVEQUE et H. NORMANT

*Laboratoire de Synthèse Organique, associé au C.N.R.S., Université de Paris VI, Tour 44-45, 4 Place Jussieu, 75230 Paris Cédex 05 (France)*

(Reçu le 27 février 1978)

### Summary

The oxidation of  $\alpha$  ketone imine carbanions gives primary  $\alpha$  ketols from methylketones, and secondary  $\alpha$  ketols from symmetric ketones. Secondary  $\alpha$  ketols may also be isolated by oxidation of carbanions of methylketone oximes. By using manganese dioxide, these secondary ketols may be oxidized to  $\alpha$  diketones.

### Résumé

L'autoxydation des imines lithiées de cétones a conduit aux résultats suivants: les méthylcétones mènent de façon régiospécifique aux  $\alpha$  cétoles primaires; et des cétones symétriques on passe aux  $\alpha$  cétoles secondaires. Il est possible cependant d'obtenir de façon régiosélective des  $\alpha$  cétoles secondaires à partir des méthylcétones via leurs oximes de configuration *Z*. L'oxydation par  $MnO_2$  des  $\alpha$  cétoles secondaires a conduit aux  $\alpha$  dicétones.

---

Ces dernières années l'étude et l'utilisation en synthèse d'anions en  $\alpha$  de fonctions variées: acides, esters, amides, nitriles, imines, oximes... ont été particulièrement développées. Ces anions, formés aisément sous l'action de bases puissantes, tels les amidures de lithium (en milieu éther ou HMPT/benzène), ont été opposés à des électrophiles divers: halogénures, dérivés carbonylés, époxydes. Des réactions d'oxydation ont également été envisagées.

Ainsi, les énolates d'acides et d'esters mènent aux hydroperoxy-2 et hydroxy-2 acides et esters [1]. Les anions en  $\alpha$  des nitriles secondaires subissent une décyanuration oxydante et, via la formation d' $\alpha$  hydroperoxynitriles conduisent aux cétones [2]. D'autre part, les  $\alpha$  hydroxyamides tertiaires sont isolés aisément si l'on oxyde les anions en  $\alpha$  d'amides [3]. Toutes ces réactions ont l'avantage d'être simples et, en général, plus efficaces que les autres méthodes d' $\alpha$  hydroxylation de fonctions.

Il est, par contre, bien connu que l'autoxydation des énolates de cétones ne conduit pas, en général, aux  $\alpha$  cétoles attendus avec de bons rendements, par suite de réactions parasites de dégradation ou d'oxydation. Des résultats plus satisfaisants sont obtenus si l'on réduit in situ les hydroperoxydes formés. Les réducteurs les plus utilisés sont les trialkylphosphites qui présentent l'intérêt de ne réagir que lentement avec l'oxygène à température ambiante [4]. Signalons toutefois, une nouvelle méthode qui fait appel au complexe peroxyde de molybdène/pyridine/HMPT. Elle permet l'hydroxylation des énolates dans des conditions satisfaisantes [5].

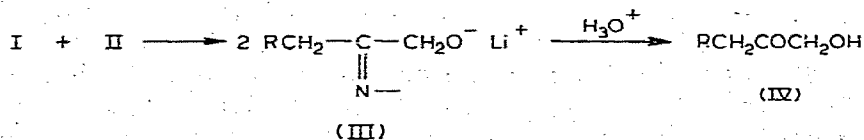
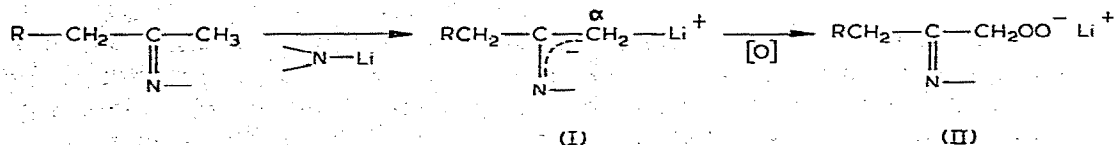
Nous nous sommes intéressés récemment à la formation de carbanions en  $\alpha$  du groupe azométhine et, dans le cadre de cette étude, nous abordons maintenant l'autoxydation de tels anions. Celle-ci devrait nous permettre d'atteindre en une étape, après hydrolyse acide, des cétones  $\alpha$  hydroxylées:

- $\alpha$  cétoles primaires à partir d'imines dérivées des méthylcétones;
- $\alpha$  cétoles secondaires dans le cas général, d'où une nouvelle voie d'accès aux  $\alpha$  dicétones.

Nous verrons par ailleurs que l'autoxydation des carbanions en  $\alpha$  d'oximes lithiées de configuration *Z* nous a également fourni des  $\alpha$  cétoles secondaires.

### I. Synthèse d' $\alpha$ cétoles primaires

On sait que les imines dérivées des méthylcétones sont métallées régiosélectivement, l'atome d'hydrogène attaqué est porté par le carbone en  $\alpha$  le moins substitué. L'anion I, formé à l'aide d'un amidure de lithium, est autoxydé. On peut admettre le schéma réactionnel suivant:



Le peroxyanion II est réduit en III par l'anion I. L'hydrolyse acide de III mène au cétole primaire IV.

Toutes les imines utilisées sont préparées à l'aide de la cyclohexylamine.

#### Etude de la réaction

(1) *Agent de lithiation.* Les cétoles ont été métallées soit à l'aide des amidures de lithium préparés de façon classique dans l'éther, soit avec les "amidures activés" obtenus en milieu benzène/HMPT par action directe du lithium sur l'amine. Les résultats sont identiques.

TABLEAU 1

ESSAIS D'AUTOXYDATION DE  $C_5H_{11}\overset{\overset{Li^+}{|}}{C}-CH_2$  REALISES SUR 1/20 mol ( $-30^\circ C$ , air comprimé)

Temps de réaction (min)	Cétone initiale récupérée (%)	Polymères (%)	Cétol isolé (%)
15	25	20	55
30	0	32	68
45	0	33	67
60	0	40	60
120	0	65	35

TABLEAU 2

ESSAIS D'AUTOXYDATION DE  $C_5H_{11}\overset{\overset{Li^+}{|}}{C}-CH_2$  (1/20 mol, 40 min, air comprimé)

Température d'addition	Température max. atteinte	Cétone initiale récupérée (%)	Polymères (%)	Cétol isolé (%)
0	+25	0	56	44
-30	-15	0	33	67
-50	-35	0	38	62
-78	-60	0	35	65

(2) *Concentration en oxygène.* Les imines lithiées se sont révélées très réactives lors des autoxydations. Même à  $-100^\circ C$ , l'addition d'oxygène pur provoque une élévation brutale de la température. Nous avons donc utilisé de l'air comprimé sec.

(3) *Durée de la réaction.* En introduisant l'air comprimé à  $-30^\circ C$  à raison d'un débit de 10 mol/ $O_2$ /h, des essais systématiques ont montré que le rendement maximum en cétol est obtenu pour un temps de réaction compris entre 30 et 50 min (essais réalisés avec 1/20 mol d'imine lithiée). Au-delà, le pourcentage en polymères croît. Le Tableau 1 résume quelques essais menés avec l'imine lithiée de l'heptanone-2.

(4) *Température.* A  $0^\circ C$  l'addition d'air comprimé provoque une vive élévation de température qui entraîne la formation d'une quantité importante de polymères. Entre  $-30$  et  $-78^\circ C$ , les résultats ne varient pas de manière significative.

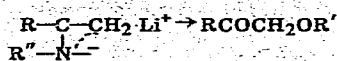
Le Tableau 2 résume nos essais.

(5) *Sens de l'addition.* Afin d'éviter la formation d'hydroperoxydes, l'air comprimé a toujours été additionné à la solution d'imine lithiée. En effet, une addition du carbanion I à du THF saturé d'oxygène conduit à une quantité importante d'hydroperoxydes. Ceux-ci, réduits, mènent cependant aux  $\alpha$  cétols avec des rendements comparables à ceux obtenus par addition normale.

## Résultats

Les imines lithiées sont oxydées par l'air comprimé sec à  $-30^\circ C$  en 45 min. Une hydrolyse acide (HCl 3 N) mène aux  $\alpha$  cétols primaires Le premier terme,

TABLEAU 3



Essai no.	R	R'	Rdt. (%)	Eb. (°C/mmHg)	$n_D^t$
1	CH <sub>3</sub>	H	50 <sup>a</sup>	120/10	1.4992/
2	CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	65	71/12	1.4150/
3	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	COCH <sub>3</sub>	64	86/10	1.4252/
4	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub>	COCH <sub>3</sub>	55	91/10	1.4230/
5	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	66	62/15	1.4226/
6	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	61	68/10	1.4260/
7	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	67	86/10	1.4350/
8	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	65	86/10	1.4355/
9	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	72	122/10	(F. 90°C)

<sup>a</sup> Composé isolé sous forme d'hydroxyimine (hydrolyse neutre), R'' = cyclohexyl.

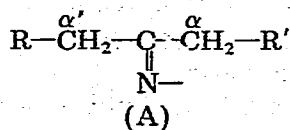
très soluble dans l'eau, a été isolé sous forme d'imine alcool (hydrolyse neutre) Quelques composés ont été isolés aussi sous forme d'α cétoacétates (hydrolyse acétique: anhydride acétique puis eau).

Le Tableau 3 résume nos essais.

## II. Synthèse d'α cétoles secondaires

### (a) A partir des imines lithiées

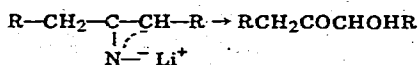
L'attaque d'une imine dissymétrique A par une base forte peut conduire à deux anions si les carbones en α et α' sont tous deux secondaires:



Nous avons par suite limité notre étude aux imines dérivées de cétones symétriques R = R'.

En opérant dans les mêmes conditions que précédemment, nous avons isolé les α cétoles secondaires attendus. Nous n'avons pas observé la présence d'α

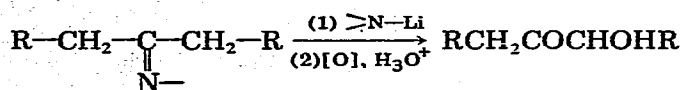
TABLEAU 4



Essai no.	R	Rdt. (%)	Eb. (°C/mmHg)	$n_D^t$
10	CH <sub>3</sub>	55	47/10	1.4207/23
11	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	65	78/0.5	1.4410/23
12	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	42 <sup>a</sup>	85/13	1.4715/23

<sup>a</sup> Baisse de rendement due à la formation d'un dimère insoluble dans la plupart des solvants usuels [6].

dicétones:



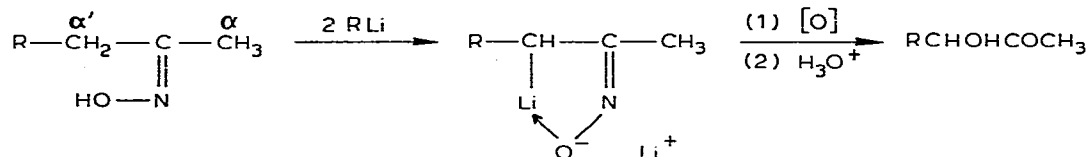
Le Tableau 4 résume nos essais.

*(b) A partir des oximes lithiées de configuration Z*

Afin d'étendre la préparation des  $\alpha$  cétoles secondaires par autoxydation de carbanions issus de cétones dissymétriques, nous nous sommes adressés aux oximes.

Des travaux récents [7,8] ont montré que la métallation d'une oxime en  $\alpha$  ou en  $\alpha'$  est déterminée par sa configuration.

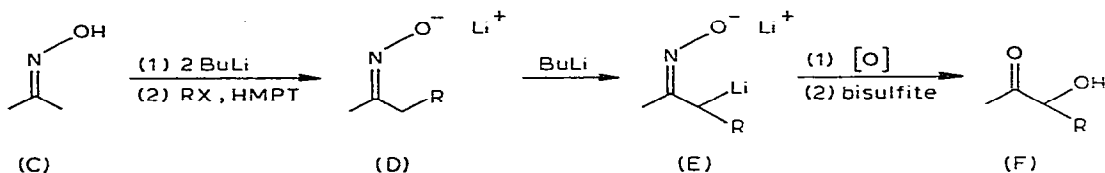
Ainsi, une oxime B de configuration Z, dérivée d'une méthylcétone sera uniquement métallée en  $\alpha'$ :



(B) isomère Z

L'autoxydation ultérieure du dianion réalise une nouvelle synthèse d' $\alpha$  cétoles secondaires par oxydation du carbone  $\alpha'$  le plus substitué d'une méthylcétone.

Les oximes lithiées Z ont été formées par alkylation de l'oxime de l'acétone C [7]. L'addition de HMPT lors de l'alkylation a permis d'accroître les rendements en D. D est métallé en E par un nouvel équivalent de butyllithium.



(C)

(D)

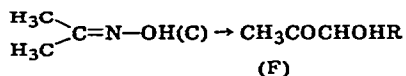
(E)

(F)

*Autoxydation.*

Les oximes lithiées sont moins réactives que les imines lithiées vis à vis de l'oxygène. L'addition d'air comprimé se fait entre 0 et  $-25^\circ\text{C}$  pendant 1 h.

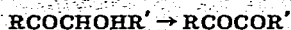
TABLEAU 5



Essai no.	R	Rdt. (%) <sup>a</sup>	Eb. ( $^\circ\text{C}/\text{mmHg}$ )	$n_D^t$
13	$\text{C}_3\text{H}_7$	49	75/10	1.4270/23
14	$\text{C}_4\text{H}_9$	54(66) <sup>b</sup>	88/10	1.4295/23
15	$\text{C}_7\text{H}_{15}$	58(71) <sup>b</sup>	128/10	1.4380/23

<sup>a</sup> Rendements calculés à partir de l'oxime de l'acétone C. <sup>b</sup> Addition de HMPT lors de l'alkylation par RI (C  $\rightarrow$  D).

TABLEAU 6



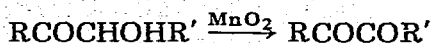
Essai no.	R	R'	Rdt. (%)	Eb. (°C/mmHg)	$n_D^t$
16	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	54	107/760	1.4068/23
17	CH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	62	128/760	1.4110/23
18	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	66	69/0.5	1.4340/23

Après hydrolyse neutre, on recueille les hydroxyoximes brutes. L'hydrolyse des oximes en cétones à été réalisée simplement par le bisulfite de sodium [9]. Les  $\alpha$  cétoles ainsi formés renferment 1 à 3% d' $\alpha$  cétoles primaires. On isole en outre 6–12% d' $\alpha$  dicétones.

Le Tableau 5 résume nos essais.

#### Accès aux $\alpha$ dicétones

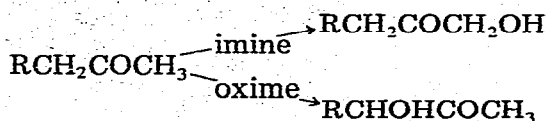
L'oxydation des  $\alpha$  cétoles secondaires par le dioxyde de manganèse activé conduit aux  $\alpha$  dicétones [10].



Le Tableau 6 résume nos essais.

#### Conclusion

Par autoxydation, les imines lithiées et oximes dilithiées permettent d'accéder en une étape aux  $\alpha$  cétoles primaires et secondaires. Les rendements sont satisfaisants et l'on peut hydroxyler indifféremment les carbones en position  $\alpha$  ou  $\alpha'$  d'une méthyl cétone.



Les cétones symétriques RCH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>R conduisent aux  $\alpha$  cétoles secondaires RCH<sub>2</sub>COCHOHR'.

Cette méthode particulièrement simple et rapide fait appel à des produits de départ commerciaux.

Comparée au procédé décrit récemment par Vedejs [5], elle nous paraît présenter deux avantages:

- les imines ou oximes sont métallé regiospécifiquement plus aisément que les cétones.
- l'oxydant est simplement l'air comprimé, ce qui évite l'emploi de peroxydes de métaux de transition.

#### Partie expérimentale

Les spectres infra-rouges ont été enregistrés sur un appareil Perkin—Elmer 457 les spectres RMN sur un appareil Perkin—Elmer R12, les produits étant en solu-

TABLEAU 7  
CARACTERISTIQUES IR ET RMN DES COMPOSES PREPARES

Essai no.	IR (cm <sup>-1</sup> )	RMN ( $\delta$ , ppm)
<i>Hydroxyimine et cétocétates</i>		
1	$\nu(\text{OH})$ 3400 $\nu(\text{C=N})$ 1660	4.2 (s, 2 H) CH <sub>2</sub> O; 1.8 (s, 3 H) CH <sub>3</sub> C=N
2	$\nu(\text{C=O})$ 1745, 1725	4.62 (s, 2 H) OCH <sub>2</sub> C=O; 2.10 (s, 3 H) CH <sub>3</sub> C=O
3	$\nu(\text{C=O})$ 1740, 1725	4.65 (s, 2 H) OCH <sub>2</sub> C=O; 2.40 (t, 2 H) CH <sub>2</sub> C=O; 2.15 (s, 3 H) CH <sub>3</sub> C=O
4	$\nu(\text{C=O})$ 1750, 1720	4.58 (s, 2 H) OCH <sub>2</sub> C=O; 2.28 (d, 2 H) CH <sub>2</sub> C=O; 2.12 (s, 3 H) CH <sub>3</sub> C=O
<i><math>\alpha</math> Cétols primaires</i>		
5-8	$\nu(\text{OH})$ 3380-3450 $\nu(\text{C=O})$ 1710-1715	4.15-4.20 (s, 2 H) OCH <sub>2</sub> C=O; 2.20-2.42 (t, 2 H) (d pour l'essai 6) CH <sub>2</sub> C=O.
9	$\nu(\text{OH})$ 3380 $\nu(\text{C=O})$ 1690	4.80 (s, 2 H) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COCH <sub>2</sub> OH
<i><math>\alpha</math> Cétols secondaires dérivés des cétones symétriques</i>		
10	$\nu(\text{OH})$ 3450-3490 $\nu(\text{C=O})$ 1710-1715	4.05 (q, 1 H) CH-O; 2.35 (q, 2 H) CH <sub>2</sub> C=O
11		4.05 (t, 1 H) CH-O; 2.45 (t, 2 H) CH <sub>2</sub> C=O
<i><math>\alpha</math> Cétols dérivés des oximes</i>		
13-15		2.10 (s, 3 H) CH <sub>3</sub> C=O
<i><math>\alpha</math> Dicétones</i>		
16	$\nu(\text{C=O})$ 1710	2.60 (q, 2 H) CH <sub>2</sub> C=O; 2.31 (s, 3 H) CH <sub>3</sub> C=O
17	$\nu(\text{C=O})$ 1705	2.60 (t, 2 H) CH <sub>2</sub> C=O; 2.34 (s, 3 H) CH <sub>3</sub> C=O
18	$\nu(\text{C=O})$ 1715	2.65 (t, 2 H) CH <sub>2</sub> C=O

tion dans CCl<sub>4</sub> avec le TMS comme référence interne. Les données IR et RMN des essais 1-18 ont été rassemblés dans le Tableau 7.

Analyses: Tous les produits ont fourni des analyses satisfaisantes (C,  $\pm 0.25$ ; H,  $\pm 22\%$ , N,  $\pm 0.24\%$ ).

#### *Diéthylamidure de lithium activé*

On agite sous atmosphère d'argon un mélange de 0.055 mol. de diéthylamine, 0.955 mol de HMPT, 12 ml de benzène et 0.055 at.g. de lithium martelé. La température est maintenue à 20°C jusqu'à disparition du métal. On a alors une solution rouge sombre.

#### *Diisopropylamidure de lithium*

Sous argon, on ajoute 0.05 mol de butyllithium dans l'éther ou l'hexane à 0.05 mol de diisopropylamine diluée de 10 ml de THF à -10°C. On ramène à température ambiante 20 min.

#### *Cétimines*

Les cétimines ont été préparées à partir de quantités équimoléculaires de cyclohexylamine et de cétone. La déshydratation a été effectuée soit par entraînement azéotropique (benzène/APTS), soit à l'aide de tamis moléculaires.

#### *Métallation et oxydation des cétimines*

A l'une des solutions précédentes d'amidure de lithium, on ajoute 0.05 mol

d'imine diluée de 30 ml d'éther. La température est maintenue entre  $-50^{\circ}\text{C}$  et  $-25^{\circ}\text{C}$  selon l'encombrement de l'imine. On ramène en 2 h 30 min entre  $-25^{\circ}\text{C}$  et  $0^{\circ}\text{C}$ .

Après refroidissement à  $-35^{\circ}\text{C}$ , on introduit sous vive agitation l'air comprimé sec. Après 10 min on laisse revenir à  $-5^{\circ}\text{C}$  pendant 30 min.

### Hydrolyse

*Hydroxyimine.* On introduit à  $-30^{\circ}\text{C}$  30 ml d'eau, vérifie l'absence de peroxydes, extrait au chlorure de méthylène, traite la phase organique par une solution saturée de métabisulfite de sodium, lave à l'eau, sèche sur  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , évapore les solvants et distille.

*Cétoacétates.* On ajoute à  $-30^{\circ}\text{C}$ , 0.08 mol d'anhydride acétique, ramène 2 h à température ambiante et dilue de 40 ml d'eau. On agite 5 h, extrait, lave avec une solution de métabisulfite de sodium puis à l'eau et sèche sur  $\text{MgSO}_4$ .

$\alpha$  *Cétols.* On ajoute à  $-30^{\circ}\text{C}$ , 50 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 3 N, agite à température ambiante 5 h, extrait au chlorure de méthylène, lave avec une solution de métabisulfite de sodium, à l'eau, et sèche sur  $\text{MgSO}_4$ .

*Oximes.* (a) *Synthèse des oximes de configuration Z.* A une solution de 0.05 mol d'oxime de l'acétone dans 80 ml de THF, on ajoute à  $-30^{\circ}\text{C}$  0.1 mol de butyllithium préparé dans l'éther. Le mélange est agité pendant 35 min à  $0^{\circ}\text{C}$  puis on introduit: soit 15 ml de HMPT puis 0.055 mol d'iodure d'alkyle dans 30 ml de THF à  $-30^{\circ}\text{C}$ , soit l'iodure d'alkyle sans HMPT. Le mélange est laissé à température ambiante pendant 1 h, puis refroidi à  $-30^{\circ}\text{C}$ . On additionne alors 0.05 mol de butyllithium et agite pendant 30 min à  $0^{\circ}\text{C}$ .

(b) *Oxydation.* L'air sec est introduit dans la solution d'oxime diluée sous agitation vers  $-10^{\circ}\text{C}$ .

On laisse la température remonter vers  $+5^{\circ}\text{C}$  en 1 h. On ajoute alors 30 ml d'eau extrait au chlorure de méthylène, traite la phase organique par une solution de métabisulfite de sodium, lave à l'eau et sèche sur  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .

(c) *Hydrolyse des hydroxyoximes.* On ajoute à 0.05 mol d'oxime dans 50 ml d'une solution d'éthanol dans l'eau (1/1) 0.2 mol de bisulfite de sodium. Le mélange est porté au reflux pendant 3 h. On distille alors l'éthanol, acidifie par l'acide chlorhydrique 3 N et extrait aux chlorure de méthylène ou au chloroforme.

### $\alpha$ Dicétones

(a) *Préparation de l'oxyde de manganèse* Pour préparer une mole de  $\text{MnO}_2$ , on ajoute à une solution de sulfate de manganèse (151 g) dans 2.87 l d'eau chauffée à  $60^{\circ}\text{C}$  une solution de permanganate de potassium (105 g) dans 2 l d'eau. La suspension est agitée durant 1 h à  $60^{\circ}\text{C}$ , filtrée et le précipité lavé à l'eau jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'ion  $\text{SO}_4^{2-}$ . On sèche l'oxyde à  $60^{\circ}\text{C}$  durant quelques heures.

(b) *Oxydation des cétoles.* On ajoute 15 g d'oxyde de manganèse à une solution de 0.01 mol de cétole dans 100 ml de chloroforme. On porte au reflux durant 5 h, puis on filtre le précipité, lave à l'éther, chasse les solvants et distille sous pression réduite.



## Remerciements

Ce travail a été réalisé avec l'aide financière de la DGRST (Contrat no. 767 0363).

## Bibliographie

- 1 D.A. Konen, L.S. Silbert et P.E. Pfeffer, *J. Org. Chem.*, **40** (1975) 3253.
- 2 S.J. Selikson et D.S. Watt, *J. Org. Chem.*, **40** (1975) 267; R.R. Wroble et D.S. Watt, *J. Org. Chem.*, **41** (1976) 2939.
- 3 Th. Cuvigny, P. Hullot, M. Larchevêque et H. Normant, *C.R. Acad. Sci. Paris, C*, **281** (1975) 251; H.H. Wasserman et B.H. Lipshutz, *Tetrahedron Lett.*, (1975) 1731.
- 4 K. Smeykal, H. Baltz et H. Fischer, *J. Prakt. Chem.*, **22** (1963) 186.
- 5 E. Vedejs, *J. Amer. Chem. Soc.*, **96** (1974) 5944.
- 6 J.C. Sheehan, R.C. O'Neill et M.A. White, *J. Amer. Chem. Soc.*, **72** (1950) 3376.
- 7 W.G. Kofron et M.K. Yeh, *J. Org. Chem.*, **41** (1976) 439.
- 8 M.E. Jung, P.A. Blair et J.A. Lowe, *Tetrahedron Lett.*, (1976) 1439.
- 9 S.H. Pines, J.M. Chmerda et M.A. Kozlowski, *J. Org. Chem.*, **31** (1966) 3446.
- 10 F. Sondheimer, O. Mancera, M. Urquiza et G. Rosenkranz, *J. Amer. Chem. Soc.*, **77** (1955) 4145.