

DISSYMETRISATION DE LA MOLECULE DU GLYOXAL  
 1-SYNTHESE ET REACTIVITE DE L'ACETOXY-1 TRIETHOXY-1,2,2 ETHANE

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

Laboratoire de Chimie Organique Physique, UA 463, Université Claude Bernard

LYON I, 43, Bld du 11 Novembre 1918 - 69622 VILLEURBANNE Cédex, France

G. MATTIODA, A. BLANC

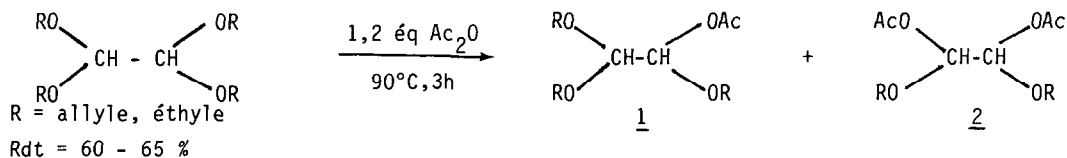
Société Française HOECHST, Centre de Recherches et d'Applications, 48 Bis, Avenue  
 Gaston Monmousseau, 93240 STAINS, France.

Abstract : Acétoxy-1 triéthoxy-1,2,2 éthane, a dissymmetric derivative of glyoxal, is prepared and reacted with various bases and nucleophiles, as amines, cyanotriméthylsilane, organometallic and WITTIG reagents. Various acetals are obtained, leading to  $\alpha$ -fonctionalized aldehydes.

Premier terme des dialdéhydes, le glyoxal est un synthon bifonctionnel très réactif dont les applications sont multiples<sup>1</sup>. Cependant, la forme anhydre monomère étant instable, on est contraint d'utiliser soit des solutions aqueuses, soit des formes polymères, soit un substitut comme par exemple le dihydroxy-2,3 dioxane-1,4<sup>2</sup>. D'autre part dans la grande majorité des cas les fonctions aldéhydes réagissent toutes les deux et on obtient des molécules symétriques. Nous présentons dans cet article quelques réactions permettant de mettre en jeu soit une seule fonction aldéhyde du glyoxal soit successivement les deux fonctions avec des réactifs différents.

C'est à partir de bis acétals du glyoxal faciles à préparer<sup>3</sup> mais peu réactifs que nous avons pu obtenir des dérivés dissymétriques présentant une bonne réactivité sur un seul des deux carbones issus du glyoxal. En effet, l'étude de la réactivité des acétals du glyoxal envers l'anhydride acétique nous a conduits à préparer pour la première fois divers acétoxy-1 trialkoxy-1,2,2 éthanes 1<sup>4</sup> résultant de la monoacétylation des tétraalkoxy-1,1,2,2 éthanes correspondants. Reprenant une réaction assez ancienne<sup>5</sup> qui avait fourni des dérivés 1,2-diacétylés érythro et thréo 2 du glyoxal, nous avons trouvé qu'un contrôle rigoureux des conditions opératoires (pour R=Et, 1.2 éq. d'anhydride acétique, 90°C, 3h ou en présence de ZnCl<sub>2</sub>, 10 mn) permet d'obtenir les dérivés monoacétylés 1 avec 65 % de rendement (non optimisé), à côté de 15 à 20 % de produits diacétylés 2.

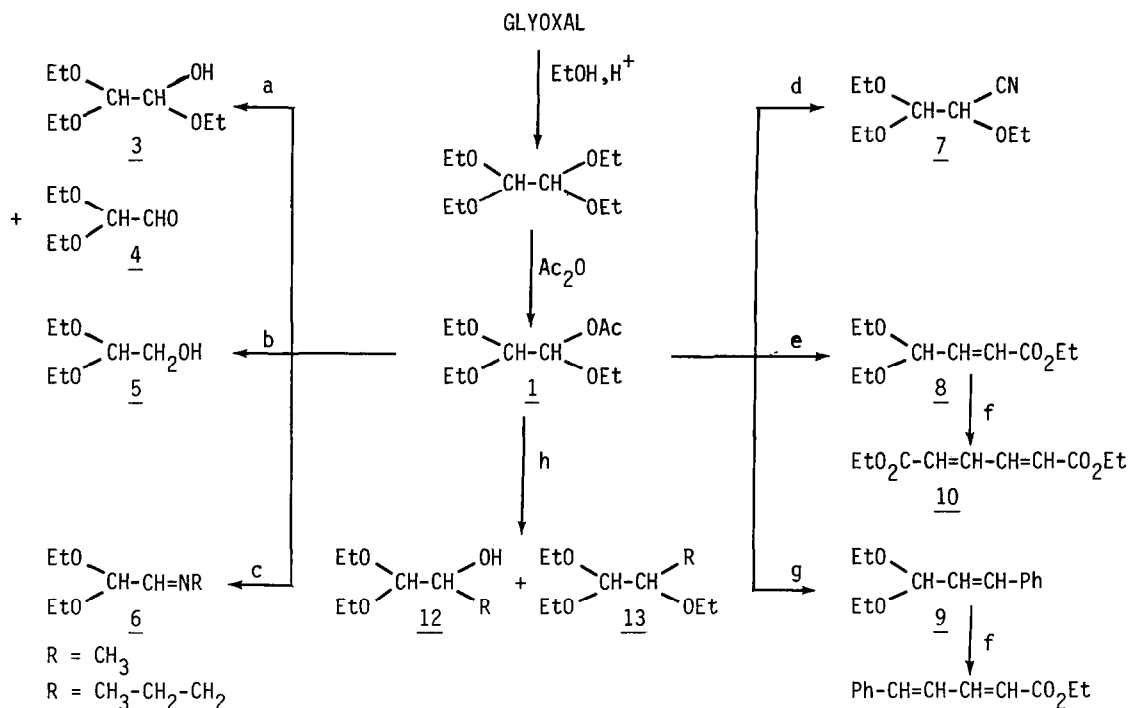
**Schéma 1** : Préparation d'acétoxy-1 trialkoxy-1,2,2 éthanes 1



Dans les molécules 1, on retrouve les deux fonctions carbonyles du glyoxal, mais cette fois masquées différemment: l'une sous forme d'acétal, inerte en milieu basique et assez peu réactif vis à vis des réactifs nucléophiles, l'autre sous forme d'ester d'hémiacétal beaucoup plus réactif, aussi bien en milieu acide qu'en milieu basique et

vis à vis de divers nucléophiles. Nous avons étudié diverses réactions de l'acétoxy-1 triéthoxy-1,2,2 éthane 1 (R=Et), comme l'indique le schéma 2. On voit que 1 réagit par une seule de ses fonctions et conduit à des acétals diversement fonctionnalisés qu'on peut ultérieurement hydrolyser en aldéhydes.

**Schéma 2** : Réactions de l'acétoxy-1 triéthoxy-1,2,2 éthane 1



(a) NaOH-H<sub>2</sub>O 5M, 1 heure, t° ambiante, rdt 100%. (b) LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, 2 heures à reflux, rdt 94 %. (c) RNH<sub>2</sub>, BF<sub>3</sub>-Et<sub>2</sub>O, Et<sub>2</sub>O, R=CH<sub>3</sub>, rdt 51%, R=nPr, rdt 85%. (d) Me<sub>3</sub>SiCN, BF<sub>3</sub>-Et<sub>2</sub>O, 0°C, 2,5 heures, rdt 99%. (e) Ph<sub>3</sub>P=CH-CO<sub>2</sub>Et, NaOH, H<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rdt 54 %, E/Z = 50/50 ou (EtO)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, rdt 65%, E/Z = 90/10. (f) 1 CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>, APTS, H<sub>2</sub>O, 2 (EtO)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF, rdt (10) 92%, rdt (11) 73%. (g) (Ph<sub>3</sub>P<sup>+</sup>(C<sup>-</sup>))CH<sub>2</sub>Ph, NaOH, H<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rdt 70%, E. (h) MeLi, Et<sub>2</sub>O, rdt 75%, 12 100%. MeMgI, Et<sub>2</sub>O, rdt 66%, 12/13 = 50/50. 2MeMgI, CuI, Et<sub>2</sub>O, rdt 85%, 12/13 = 0/100.

La saponification de 1 (R=Et) par la soude aqueuse 5 M (1h, t° ambiante, rdt =100%) conduit à un mélange d'hémiacétal 3 et de diéthoxy-éthanal 4, produit dont l'obtention par coupure oxydante d'une double liaison en alpha d'un carbone acétal<sup>6</sup> est assez fastidieuse. La réduction par un hydrure permet d'obtenir le diéthoxy-1,1 éthanol 5 (LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, 2 heures à reflux, rdt 94 %). L'action acidocatalysée des amines primaires mène aux imines 6 (RNH<sub>2</sub>, BF<sub>3</sub>-Et<sub>2</sub>O, Et<sub>2</sub>O. R=CH<sub>3</sub>, rdt 51 %. R = nPr, rdt 85%). Dans toutes ces réactions 1 s'est comporté comme un monoacétal du glyoxal.

On sait que les acétals réagissent avec le cyanotriméthylsilane<sup>7</sup>. Des travaux récents ont montré qu'il en est de même pour les esters d'hémiacétals<sup>8</sup>. Avec l'acétoxy-1

triéthoxy-1,2,2 éthane 1 ( $\text{Me}_3\text{SiCN}$ ,  $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 2,5 heures, rdt 99%) où ces deux fonctions coexistent, le carbone ester d'hémiacétal qui porte le meilleur groupement partant entre en réaction et on obtient la cyanhydrine bloquée 7.

La condensation des ylures de WITTIG en milieu hétérogène sur le glyoxal aqueux à 40 % conduit à des butadiènes symétriques mais avec des rendements très faibles (13-23 %) <sup>9a</sup>. Récemment il a été montré qu'un ester d'hémiacétal réagit avec les ylures de phosphore <sup>9b</sup>. Nous avons réalisé la monooléfination de 1 (R=Et) en faisant appel à trois variantes de la réaction de WITTIG :

- avec le carbéthoxyméthylène triphénylphosphorane et un système biphasé eau-dichlorométhane ( $\text{Ph}_3\text{P=CH-CO}_2\text{Et}$ ,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rdt 54%), la réaction conduit à un mélange d'isomères E et Z de 8 dans le rapport 50/50.

- dans des conditions voisines de celles décrites par MARKL et MERZ <sup>12</sup> utilisant le sel de phosphonium comme agent d'oléfination et catalyseur de transfert de phase ( $\text{Ph}_3\text{P}^+(\text{Cl}^-)\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rdt 70%), 1 (R=Et) conduit à l'acétal de l'aldéhyde cinnamique 9 de configuration E.

- la réaction de WITTIG-HORNER a été effectuée en milieu hétérogène <sup>10,11</sup> en présence d'une solution aqueuse de soude ou de carbonate de potassium. Ces conditions rendent possibles la saponification de 1 puis la réaction d'oléfination in situ, sans extraction du produit intermédiaire. On obtient le produit 8 avec une forte proportion d'isomère E ( $(\text{EtO})_2\text{P(O)CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , rdt 65 %, E/Z = 90/10).

Les réactions d'oléfination décrites ci-dessus conduisent à des acétals insaturés faciles à débloquent <sup>13</sup> en aldéhydes correspondants. L'addition d'une deuxième molécule d'ylure est possible. On obtient alors des diènes symétriques 10 ou dissymétriques 11, ce qui revient à additionner au glyoxal deux molécules identiques ou différentes de réactif de WITTIG.

Enfin, nous avons étudié l'action d'organométalliques <sup>14</sup> sur l'acétoxy-1 triéthoxy-1,2,2 éthane 1. La réaction dépend de la nature du réactif employé (voir tableau). Ainsi le méthyllithium s'additionne sur le carbonyle de l'ester et la fonction aldéhyde formée intermédiairement donne l'alcool secondaire. A l'inverse, le cuprate de méthyle conduit à la substitution du groupement acétoxy par le groupe méthyle. Avec l'iodure de méthylmagnésium, on obtient un mélange de produit d'addition 12 et de produit de substitution 13. Ces réactions constituent, après déblocage de la fonction acétal <sup>15</sup> (R'=nBu, Amberlyst 15, acétone aqueuse,  $20^\circ\text{C}$ , 72 heures, rdt 98%), des méthodes de synthèse d' $\alpha$ -alkoxy et d' $\alpha$ -hydroxy aldéhydes.

Tableau : Action du méthyllithium, de l'iodure de méthylmagnésium et du cuprate de méthyle sur l'acétoxy-1 triéthoxy-1,2,2 éthane 1 (R=Et)

R -M	$(\text{EtO})_2\text{CH-CH(OH)R}$ % d'addition <u>12</u>	$(\text{EtO})_2\text{CH-CH(OEt)R}$ % de substitution <u>13</u>	Rdt%
MeLi	100	0	75
MeMgI	50	50	66
2MeMgI, CuI	0	100	85

le solvant utilisé est l'éther éthylique.

En conclusion, on voit que l'acetoxy-1 triéthoxy-1,2,2 éthane 1 constitue effectivement un dérivé dissymétrique du glyoxal puisqu'il réagit soit comme un aldéhyde acétal, soit comme un diacétal dont une seule des fonctions est activée.

#### BIBLIOGRAPHIES ET NOTES

- 1 - J.P. Guetté, G. Mattioda, B. Métivier, *Actualité Chim.*, **5**, 23 et **6**, 33 (1982).
- 2 - M.C. Venuti, *Synthesis*, 61 (1982).
- 3 (a) - C.B. Purves, U.S. 2.194.405 (1940), (b) - L.G. Mac Dowell, R.W. McNamee, GB 559.369 (1944), (c) - H.C. Chitwood, U.S. 2.361.456 (1944), (d) - J.M. Kliegman, R.K. Barnes, *J. Org. Chem.* **38**, 556, (1973)
- 4 - F. Chastrette, M. Chastrette, A. Stambouli, *Brevet Français n°84-10 330*
- 5 - H. Fiesselmann, F. Horndler, *Ber.* **87**, 906 (1954)
- 6 (a) C. Harries, *Chem. Ber.* **36**, 1933 (1903); (b) L. Yanovskaya, R. Stepanova, G. Kogan, V. Kucherov, *Izv. Akad. Nauk. S.S.S.R. Otd Khim. NAUK.*, 857 (1963); (c) A. Meyers, R. Noïen, E. Collington, T. Narwid, R. Strickland, *J. Org. Chem.* **38**, 1974 (1973); (d) A. Battersby, J. Staurton, H. Wiltshire, *J. Chem., Soc. Perkin 1*, 1162 (1975).
- 7 - S. Kirchmeyer, A. Mertens, M. Arvanaghi, G.A. Olah, *Synthesis*, 498 (1983).
- 8 - M.T. Reetz, I. Chatziosighis, H. Kunzer, H. Muller, *Tetrahedron*, **39**, 961-965 (1983).
- 9 (a) S. Hunig, I. Stemmler, *Tetrahedron Lett.* **36**, 3151-3154 (1974); (b) T. Mandai, H. Irei, M. Kawada, J. Otera, *Tetrahedron Lett.* **25**, 2371-2374 (1984).
- 10 - F. Texier-Boullet, A. Foucaud, *Synthesis*, 884 (1979)
- 11 - J. Villieras, M. Rambaud, *Tetrahedron Lett.* **26**, 53-56 (1985)
- 12 - G. Markl, A. Merz, *Synthesis*, 295 (1973)
- 13 - H.J. Bestmann, K. Roth, M. Mettling, *Chem. Ber.* **115**, 161 (1982)
- 14 - Une étude détaillée de ces réactions sera publiée prochainement : *J. Organomet. Chem.*
- 15 - G.M. Coppola, *Synthesis*, 1021 (1984).
- 16 - Spectres de RMN <sup>1</sup>H dans CCl<sub>4</sub> à 60 MHz et de RMN <sup>13</sup>C dans CDCl<sub>3</sub> à 25,2 MHz. Les δ sont en ppm par rapport au TMS.
- (EtO)<sub>2</sub>CH-CH(OAc)OEt **1**.  
RMN <sup>1</sup>H : 1,2 (t, 3H); 2,1 (s, 3H); 3,5 (m, 6H); 4,4 (d, 1H); 5,7 (d, 1H). RMN <sup>13</sup>C : 15,115,3 (3q, 3CH<sub>3</sub>); 21 (q, 1CH<sub>3</sub>); 63,4-63,5 (2t, 2CH<sub>2</sub>); 65,8 (t, CH<sub>2</sub>); 95,8 (d, CH); 101,5 (d, CH); 170,1 (s, O-C=O). Masse M<sup>+</sup> 220 (0%); 175 (15%); 161 (10%); 133 (10 %); 103 (100 %); 87 (23 %); 75 (48 %); 59 (36 %); 47 (41%); 43 (36 %). I.R. 1750 cm<sup>-1</sup>, C=O ester.
- EtOCH(OAc)-CH(OAc)OEt (diastéréoisomères) **2**.  
RMN <sup>1</sup>H: 1,2 (2t, 6H); 2,15 (s, 6H); 3,4-3,9 (m, 4H); 6,8 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C: 15 (2q, 2CH<sub>3</sub>); 20,9 (2q, 2CH<sub>3</sub>); 66,18 (2t, 2CH<sub>2</sub>); 66,24 (2t, 2CH<sub>2</sub>); 94,8 (1d, OCHO); 94,96 (1d, OCHO); 170,20 (1s, O-C=O); 170,29 (1s O-C=O).
- (EtO)<sub>2</sub>CH-CH(OH)OEt **3**.  
RMN <sup>1</sup>H : 1,3 (m, 9H); 3,35-4,2 (m, 6H); 4,45 (d, 1H); 4,6 (d, 1H). RMN <sup>13</sup>C : 15,1 (q, CH<sub>3</sub>); 15,2 (q, 2CH<sub>3</sub>); 63,3 (t, CH<sub>2</sub>); 63,4 (t, CH<sub>2</sub>); 64,2 (t, CH<sub>2</sub>); 96 (d, CH); 102,2 (d, CH). Masse M<sup>+</sup> 178 (0 %); 103 (100 %); 87 (26,9 %); 75 (9 %); 59 (41 %). I.R. 3500 cm<sup>-1</sup> O-H.
- (EtO)<sub>2</sub>CH-CH(OEt)CN **7**  
RMN <sup>1</sup>H : 1,1 (m, 9H); 3,6 (m, 6H); 4 (d, 1H); 4,3 (d, 1H). RMN <sup>13</sup>C : 14,7 (q, CH<sub>3</sub>); 15,1 (q, CH<sub>3</sub>); 15,2 (q, CH<sub>3</sub>); 63,6 (t, CH<sub>2</sub>); 64,6 (t, CH<sub>2</sub>); 71,2 (d, CH); 100,6 (d, CH); 116,4 (s, CN). Masse M<sup>+</sup> 187 (0 %); 142 (13 %); 114 (17,3%); 103 (100 %); 87 (19%); 75 (86,5 %)..
- (EtO)<sub>2</sub>CH-CH=CH-CO<sub>2</sub>Et (trans) **8**.  
RMN <sup>1</sup>H : 1,2 (m, 9H); 3,5 (2q, 4H); 4,1 (q, 2H); 5 (d.d, 1H); 6,1 (d.d, 1H); 6,8 (d.d, 1H). RMN <sup>13</sup>C : 14,2 (q, CH<sub>3</sub>); 15,2 (2q, 2CH<sub>3</sub>); 60,5 (t, CH<sub>2</sub>); 61,2 (2t, 2CH<sub>2</sub>); 98,99 (d, CH); 123,9 (d, CH); 143,3 (d, CH); 165,7 (s, O-C=O). Masse M<sup>+</sup> 202 (0 %); 157 (100 %); 129 (98 %); 117 (6,7 %); 101 (33 %); 99 (16,7 %); 83 (55 %); 73 (23 %).
- (EtO)<sub>2</sub>CH-CH=CH-Ph (trans) **9**.  
RMN <sup>1</sup>H : 1,2 (t, 6H); 3,5 (2q, 4H); 5,1 (d, 1H); 5,6 (d.d, 1H); 6,5 (d.d, 1H); 7,3 (m, 5H). RMN <sup>13</sup>C : 15,38 (2q, 2CH<sub>3</sub>); 60,34 (2t, 2CH<sub>2</sub>); 97,79 (d, 2CH); 128-136 (m, C-H aromatiques et éthyléniques).
- (EtO)<sub>2</sub>CH-CH(OH)Me **12** (R=CH<sub>3</sub>).  
RMN <sup>1</sup>H : 1,2 (m, 9H); 2,6 (s, OH); 3,7 (m, 5H); 4,1 (d, 1H). RMN <sup>13</sup>C : 15,4 (2q, 2CH<sub>3</sub>); 17,6 (q, CH<sub>3</sub>); 63,3 (2t, 2CH<sub>2</sub>); 67,5 (d, CH); 106 (d, CH). Masse M<sup>+</sup> 148 (0 %); 106 (100 %); 89 (5 %); 78 (92 %); 60 (24,6 %); 50 (92 %); 28 (62,3 %). I.R. 3550cm<sup>-1</sup> O-H.
- (EtO)<sub>2</sub>CH-CH(OEt)Me **13** (R=CH<sub>3</sub>).  
RMN <sup>1</sup>H : 1,2 (m, 12H); 3,5 (m, 6H); 4,2 (d, 1H). RMN <sup>13</sup>C : 15,5 (4q, 4 CH<sub>3</sub>); 63,3 (2t, 2CH<sub>2</sub>O); 65 (t, CH<sub>2</sub>-O); 76 (d, CH-O); 105,4 (d, O-CH-O). Masse M<sup>+</sup> 176 (0 %); 129 (10,7 %); 116 (2 %); 103 (100 %); 75 (69,6 %); 73 (9 %); 57 (12,5 %); 47 (57 %); 45 (26,8 %); 32 (10,7 %); 28 (53,6 %).

(Received in France 6 May 1986)