

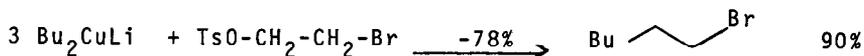
CONDENSATION DES REACTIFS DE GRIGNARD SUR LES HALOHYDRINES LIBRES  
OU BLOQUEES EN PRESENCE DE QUANTITES CATALYTIQUES DE Cu (I).

J.F.Normant, J.Villieras, F.Scott

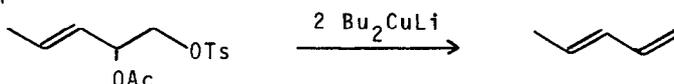
(Received in France 18 July 1977; received in UK for publication 26 July 1977)

Laboratoires de Chimie des Organoéléments et de Synthèse Organique, Université  
Pierre et Marie Curie, Tour 44, 4 Place Jussieu, 75230 Paris Cedex-05 France

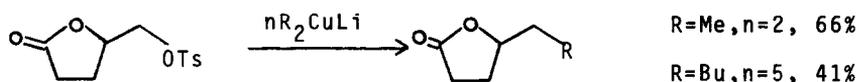
La présence de deux groupes hétéroatomiques (X, OR, OAc...) en position vicinale sur un squelette hydrocarboné saturé rend la substitution de l'un d'entre eux difficile lors d'une attaque par un organométallique: une élimination concurrente est souvent observée. Cette difficulté a été récemment contournée par l'emploi d'homocuprates lithiens<sup>1</sup>:



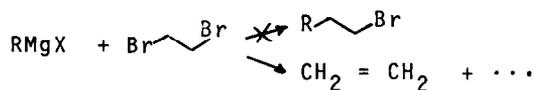
La substitution peut avoir lieu sur un tosylate primaire porteur d'une fonction acetal voisine (même en position allylique) alors qu'un groupe acétoxy provoque l'élimination<sup>2,3</sup>



qui devient prépondérante avec des dérivés 1-2 dibromés<sup>4</sup>. Toutefois lorsqu'on considère un tosylate de glycol- $\alpha$  monoacylé, la substitution est observée<sup>5</sup>:



Dans le cadre de notre étude sur la substitution nucléophile à l'aide d'organomagnésiens en présence de quantités catalytiques de Cu(I), nous avons envisagé les problèmes précédents en considérant l'accélération très nette, par ce catalyseur, de la substitution des dérivés halogénés, même en présence d'autres fonctions<sup>6</sup>. Toutefois FRIEDMANN et al.<sup>7</sup> ont noté l'échec de la réaction suivante:



Notre étude porte sur des dérivés d'halohydrines d'éthane diol-1,2.

1) Cas des éthers

Les halo-1 alcoxy-2 éthanes sont substitués par les organomagnésiens en présence de Cu(I) (5%) dès -40,-10°C. La nature de l'halogène importe beaucoup: le dérivé chloré ne réagit pas, l'iodé engendre une forte proportion d'échange halogène-métal, suivi d'élimination en éthylène (55-60%), mais le dérivé bromé permet la substitution en présence de THF. Un excès d'organométallique est préférable (Tableau I).

TABLEAU I

$$\text{BrCH}_2\text{-CH}_2\text{-OR}' + 1,1 \text{ RMgCl} \xrightarrow[5\% \text{ Cu(I)}]{\text{THF}} \text{R-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OR}'$$

R	R'	t(°C)	Temps(h)	<u>1</u> Rdt%
n.hept	t.Bu	-20	4	62,5
n.hept	t.Bu	-40,-20	10	82,5(a)
n.Bu	Et	-10	4	76
c.Hex	Et	-25	12	48
t.Bu	Et	-20,-5	12	0

(a) 2 équivalents de RMgCl

Les organomagnésiens primaires sont les seuls agents donnant de bons rendements Rappelons que Grignard<sup>8</sup> avait étudié une réaction analogue, sans catalyse: un organomagnésien primaire engendrait uniquement l'élimination,



le bromure de phénylmagnésium substituant le brome à 145°.

2) Cas des esters

La réaction précédente est possible, même avec l'acétate de la bromhydrine (Tableau II).

TABLEAU II

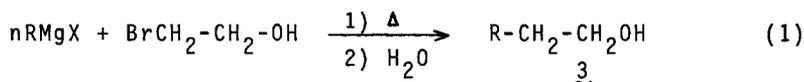
$$\text{Br-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OAc} + \text{RMgCl} \xrightarrow[5\% \text{ Cu(I)}]{\text{THF}} \text{R-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OAc}$$

R	t(°C)	$\underline{2}$ Rdt%
n.hept	-25	75
n.Bu	-15	80
i.Pr	-15	53
t.Bu	-15	0

La réaction, effectuée en ajoutant le magnésien au mélange substrat + catalyseur (CuBr, 2 P(OEt)<sub>3</sub>) dans le THF, est instantanée: la fonction acétate reste intouchée, les magnésiens primaires et secondaires sont utilisables mais non les tertiaires ou aromatiques.

### 3) Cas des bromhydrines

La réactivité particulière des organomagnésiens sur l'oxyde d'éthylène avait amené GRIGNARD<sup>9</sup> à étudier la condensation:



pour n=3, la réaction a lieu *brutalement* lorsqu'on remplace l'éther par du benzène et qu'on élève la température ( dans le cas R=Ar).

La réaction en milieu THF est de même catalysée par Cu(I) et a lieu rapidement dès -15,+10°C selon l'organomagnésien (Tableau III).

TABLEAU III

Réaction (1) catalysée par 5% de CuBr, 2 P(OEt)<sub>3</sub> dans le THF.

R	n	t(°C)	temps(min)	$\underline{3}$ Rdt%
n.C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	2	+10	60	85
c.C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	3	+15	60	78
t.C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	3	-15	30	56
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3	-15	30	88

L'organomagnésien peut être ici primaire, secondaire, tertiaire: on sait que ce dernier ne se condense pratiquement pas sur l'oxyde d'éthylène<sup>10,11</sup> et que le bromure de cyclohexyl magnésium donne un rendement maximum de 52%<sup>9</sup>.

En conclusion, la réaction d'élimination peut être évitée au profit de la substitution lors de l'action d'un organomagnésien sur la bromhydrine du glycol, soit libre, soit bloquée, en présence de Cu(I). La réactivité des homologues supérieurs ( bromures secondaires, tertiaires...) αalcools sera décrite prochainement.

Nous remercions le Centre National de la Recherche Scientifique (LA 239) et la Délégation Générale à la Recherche Scientifique et technique pour leur aide financière.

#### Références

- 1) C.R.JOHNSON, G.A.DUTRA, J.Amer.chem.Soc., 95, 7777, (1973)
- 2) G.STORK, S.RAUCHER, J.Amer.chem.Soc., 98, 1583 (1976)
- 3) S.RAUCHER, Tetrahedron Letters, 1976, 1161
- 4) G.H.POSNER, J.S.TING, Synthetic Commun. 3, 281, (1973)
- 5) U.RAVID, R.M.SILVERSTEIN, Tetrahedron Lett., 423 (1977)
- 6) T.A.BAER, Tetrahedron Lett., 1976, 4697
- 7) L.FRIEDMAN, A.SHANI, J.Amer.chem.Soc., 96, 7101 (1974)
- 8) V.GRIGNARD, C.R.Acad.Sci., sér.C, 138, 1048 (1904)
- 9) V.GRIGNARD, Ann.chim. 8, 23 (1905)
- 10) R.C.HUSTON, A.H.AGETT, J.Org.chem., 6, 123 (1941)
- 11) J.STRATING, H.J.BACKER, Rec.Trav.chim., 55 , 903, (1936).