LA CHIMIE DES ORGANOMAGNESIENS EN FRANCE APRES GRIGNARD

H. NORMANT

Faculté des Sciences, Paris, France

ABSTRACT

Grignard reagents, discovered in about 1900, are still of great interest from a theoretical and practical point of view. Since 1935, when Grignard died, his work has been extensively developed, mainly by French workers. New organomagnesium derivatives have been prepared by the use of basic solvents, such as THF (1954) and HMPT (1964), and low temperature techniques. A better control of the reaction factors and a better knowledge of the reaction mechanisms have allowed the yields and selectivity to be improved.

Organomagnesium reagents have a complex structure depending on various factors such as concentration and the nature of the alkyl halide and the solvent. It is now generally accepted that grignards are mainly of RMgX type in ether or HMPT and of R_2Mg type in THF.

New developments in the preparation and the reactivity of grignard reagents are reviewed.

INTRODUCTION

Les réactifs de Grignard, dont la découverte remonte à 1900, continuent à susciter un grand intérêt à la fois théorique et pratique. Depuis 1935, date de la disparition du grand chimiste, son oeuvre a connu de nombreux développements et la contribution française y est importante. Le renouveau dans ce domaine est dû, pour une part, à l'introduction des solvants basiques (tétrahydrofuranne, THF, en 1954 et hexaméthylphosphotriamide, HMPT, en 1964) et aussi à l'emploi plus fréquent des basses températures. Il a été ainsi possible de préparer des magnésiens nouveaux, inacessibles du temps de Grignard. Un meilleur contrôle des facteurs réactionnels et une meilleure connaissance des mécanismes ont conduit à améliorer diverses réactions classiques quant à leur rendement et à leur sélectivé. Durant cette même période de nombreux travaux ont été consacrés à la constitution des solutions magnésiennes. L'Ecole française (Kirmann, Prévost et leurs collaborateurs) y a joué un grand rôle, dès 1956. Ces problèmes ne seront pas exposés ici.

Depuis la formule mixte RMgX proposée par Victor Grignard on a assisté en effet à des changements de position assez spectaculaires. Ceci n'est pas surprenant car la structure des magnésiens est complexe et dépend de nombreux facteurs : nature du dérivé halogéné de départ, nature du solvant, influence de la concentration.

On admet généralement aujourd'hui que les magnésiens existent principalement sous la forme mixte RMgX dans l'éther et le HMPT et principalement sous la forme symétrique MgR_2 dans la THF.

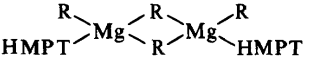
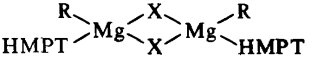
Les travaux récents de Ducom[1], effectués en milieu HMPT, ont conduit aux conclusions suivantes:

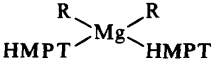
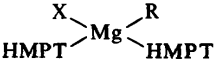
(i) les magnésiens R_2Mg et RMgCl sont monomères; les magnésiens RMgBr sont fortement ionisés

(ii) les magnésiens existent totalement sous forme mixte, plus ou moins ionisée

(iii) formes mixtes et formes symétriques sont dissolvatées; en solution diluée on a des dimères D et en solution concentrée des monomères M.

$$RMgX \rightleftharpoons RMg^+ + X^-$$
$$D + 2\ HMPT \rightarrow 2\ M$$

D  ou 

M  ou 

Mon exposé comportera 2 parties:

(1) les acquisitions nouvelles dans la préparation des magnésiens

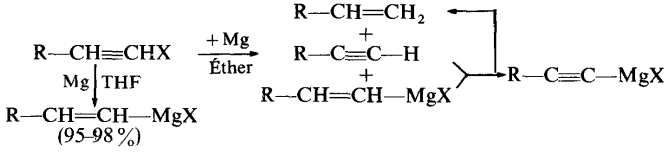
(2) les acquisitions nouvelles dans le domaine de leur réactivité

Il ne peut pas être exhaustif et d'avance je fais appel à votre indulgence.

ACQUISITIONS NOUVELLES DANS LA PREPARATION DES MAGNESIENS

1. Magnésiens vinyliques

En milieu éther les halogénovinyliques réagissent sur le magnésium et conduisent à un mélange du magnésien vinylique attendu et du magnésien acétylénique de dismutation. Le faible rendement en magnésien et l'obtention de deux magnésiens enlèvent toute valeur pratique à ces réactions.



Nous avons montré, en 1954,[2] que si l'on remplace l'oxyde d'éthyle par un solvant plus basique, tel que le THF notamment, on obtient les magnésiens vinyliques avec des rendements quasi quantitatifs.

Leur formation et leur réaction se font avec rétention de structure presque totale (Normant et Maitte)[3] dans la mesure où les halogénovinyliques ne

sont pas isomérisés, eux-mêmes, dans les conditions opératoires (Martin et collaborateurs)[4]. Leur réactivité nucléophile marquée a permis de créer les fonctions les plus variées avec le motif éthylénique en position plus ou moins éloignée de ces fonctions. C'est dire qu'ils présentent un grand intérêt en synthèse.

Plusieurs mises au point leur ayant été consacrées[5] je me bornerai à signaler quelques applications.

En chimie inorganique ils ont permi de préparer la plupart des vinylmétaux et vinylmétalloïdes.

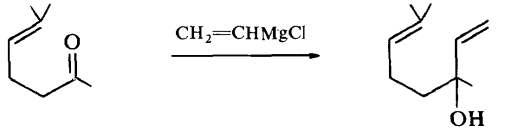
$$>C=\underset{|}{C}-MgX + XM- \longrightarrow >C=\underset{|}{C}-M-$$

$$>C=\underset{|}{C}-M- \xrightarrow[\text{ou PhLi}]{Li} >C=\underset{|}{C}-Li$$

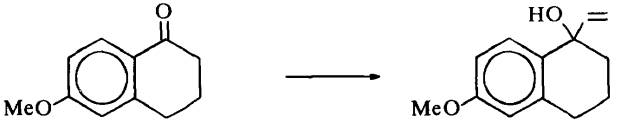
M métal moins électropositif que Mg ou métalloide
M = Sn dans la deuxième réaction

En chimie organique ils sont à la base de la préparation de divers alcools α-éthyléniques : linalol (rdt 98 pour-cent) (I), nérolidol, isophytol, vinylanthranol (rdt 95 pour-cent) (II).

L'isophytol est utilisé dans la préparation de la vitamine E et le vinylanthranol dans la synthèse de la folliculine.



(I)



(II)

L'utilisation du THF a permis aussi de préparer les magnésiens des divers composés suivants, à halogène peu mobile.

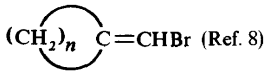
$A-CH_2-CH=CHBr$ (Ref. 6) (A = OR, NR_2)

$CF_2=CFX$ (X = Br et Cl)

$R_2N-CH_2CBr=CH_2$ (Ref. 7)

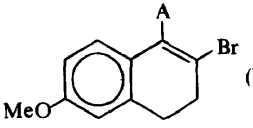
$$CH_2=\underset{\underset{Br}{|}}{C}-(CH_2)_n-\underset{\underset{Br}{|}}{C}=CH_2 \text{ (Ref. 11)}$$

$n \geqslant 4$

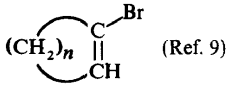


(Ref. 8)

n = 2, 3, 4, 6



(Ref. 12)



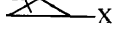
(Ref. 9)

n = 2,3,4,5,6,10

$CH_2=C(CH_3)-CBr=CH_2$ (Ref. 10)

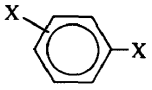
A = H et CH_3

R—C ≡ C—X (X = Br et Cl) (Ref. 13)

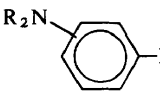


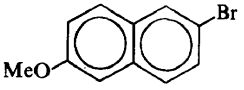
De même les halogéno-aryliques donnent des magnésiens, avec des rendements élevés. en milieu THF.

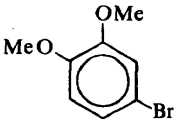
Ar – Cl

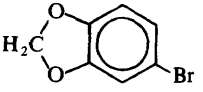


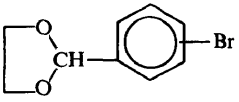
1,3 et 1,4









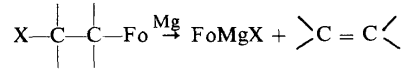


1-2, 1-3 et 1,4

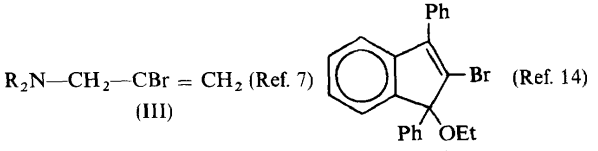
2. Magnésiens fonctionnels

La présence du groupe MgX dans une molécule est compatible avec celle d'une autre fonction Fo. Si celle-ci est réactive vis-à-vis des magnésiens on doit la protéger ou opérer à basse température. Toutefois ces conditions ne sont pas toujours suffisantes car la stabilité de ces magnésiens fonctionnels varie avec l'éloignement des deux sites réactifs c'est-à-dire avec n, dans Fo-$(CH_2)_n$-MgX.

A l'heure actuelle seuls les magnésiens pour lesquels n = 2 sont encore inconnus. Dans ces cas on observe, en effet, une β-élimination importante sinon totale. Il y a cependant quelques exceptions: (III) et (IV) donnent des magnésiens avec des rendements élevés.



Fo = OR. OAr. SR. NR_2. halogène (sauf F)



(III) (IV)

Nous avons examiné les cas suivants:

(a) les halohydrines $X-(CH_2)_n-OH$ et les éthers halogénés

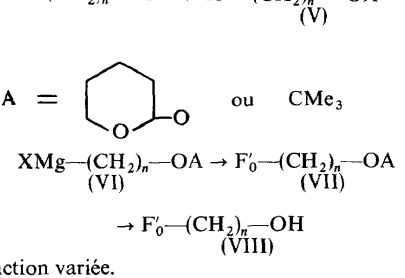
(b) les carbonylés halogénes $X-(CH_2)_n-CO-R$

(c) les dihalogénés $X-(CH_2)_n-X$.

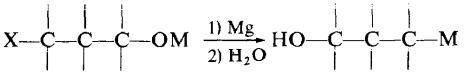
(a) Halohydrines

La fonction alcool doit être protégée par action du dihydropyranne ou de l'isobutylène; on forme ainsi (V).

En milieu THF on obtient avec de bons rendements, les magnésiens (VI) si $n \geqslant 3$. Ceux-ci réagissent normalement pour donner (VII). La libération de l'hydroxyle conduit finalement aux alcools ω-fonctionnels (VIII) Normant et Crisan[15].



F'_0 fonction variée.



M = Si et Sn.

Mais si l'oxygène est relié à un hétéroélément la réaction prend un cours différent; car des dérivés du silicium (Peyrere)[16] ou de l'étain (Pommier)[17].

Cas des éthers chlorométhyliques $ROCH_2Cl$—Il s'agit en fait d'une fonction bivalente géminée et non d'une halohydrine.

Ces éthers, très réactifs vis-à-vis des magnésiens, réagissent peu sur le magnésium dans l'éther. En activant le métal par $HgCl_2$ et en opérant en présence de certaines cétones Sommelet a obtenu quelques condensations. Dès 1959 Normant et Crisan[18] ont donné à cette méthode une large extension en remplaçant l'éther par le THF. Elle est alors applicable aux cétones les plus variées et aux aldéhydes.

Plus tard, en 1963, Normant et Castro[19] ont montré qu'en opérant dans le THF, entre − 30° et − 20°C, il se forme le magnésien normal. Dans le même temps Taeger et collaborateurs préparaient ces magnésiens dans le méthylal.

Plusieurs magnésiens ont été ainsi préparés, dont certains vers 0°C. Leur stabilité varie, avec la nature de R dans l'ordre indiqué; cette stabilité est augmentée par addition de HMPT. Leur décomposition ne permet pas de mettre en évidence la formation de carbène CH_2; cependant leur décomposition en présence d'un magnésien conduit à des insertions de CH_2 dans la liaison carbone–magnésium.

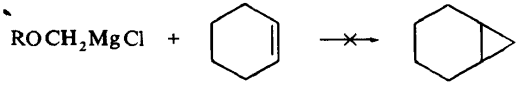
$ROCH_2MgCl$ $\qquad$ $PhCH_2S—CH_2—MgCl$

stables entre − 30 et 0°C

$Me < Et < iPr < CH_2Ph \simeq Cl(CH_2)_2$

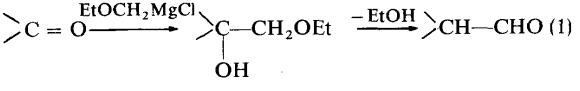
$2\ ROCH_2MgCl \xrightarrow{\Delta} CH_2 = CH_2 + 2\ ROMgCl$

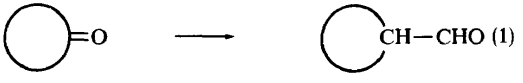
$ROMgCl + ROCH_2Cl \rightarrow CH_2(OR)_2$



$ROCH_2MgCl + R'MgX \rightarrow R'—CH_2—MgX$
$\rightarrow R'—(CH_2)_n—MgX$

Leurs propriétés nucléophiles sont marquées. Elles sont résumées dans le tableau suivant:





$—CH = CH—CHO \rightarrow —CH_2—CH = CH—CHO$

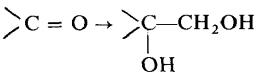
$R—COOEt \rightarrow CH_2 = \underset{\displaystyle R}{\underset{|}{C}}—CHO$

$R—CO—N\langle \rightarrow R—CO—CH_2OEt$

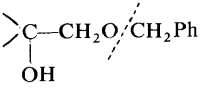
$ArC \equiv N \rightarrow Ar—CO—CH_2OEt$

Je voudrais insister sur la nette supériorité de la réaction (1) sur la méthode de Darzens (aux esters glycidiques) pour passer d'une cétone à un aldéhyde:

elle donne des rendements plus élevés et se montre plus générale. Elle a été largement appliquée, à partir de 1963, par de Botton[20] aux cétones les plus diverses: cyclohexanones mono et polyméthylées, cyclanones (C_5 à C_{12}), cyclénones, cétones terpéniques saturées et insaturées. Cette méthode permet aussi la transformation



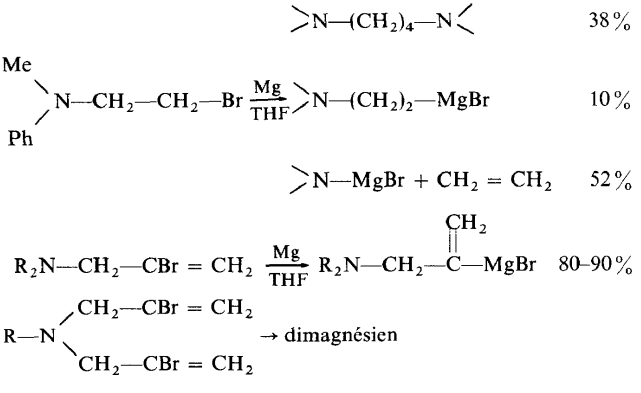
en passant par



dont l'hydrogénolyse catalytique (H_2 sur Pd) ou chimique (Na + NH_3 liq.) est aisée.

Cas des amines β-*halogénées*—Les amines halogénées $R_2N(CH_2)_n$–Br donnent régulièrement des magnésiens en milieu THF si $n \geqslant 3$ (Rumpf)[21].

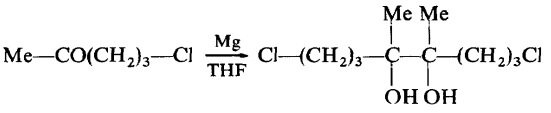
Dans le cas où n = 2, on observe une β-élimination importante. Cette élimination est défavorisée si on stabilise l'anion et les amines β-bromo vinyliques donnent des magnésiens avec des rendements élevés. Ce sont les premiers magnésiens connus porteurs en β d'un hétéroatome (Ficini et Normant)[7]. Ils ont été utilisés en synthèse (Cuvigny et Normant)[22].

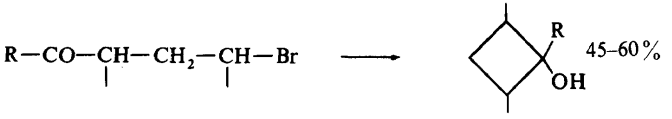


(*b*) *Composés carbonylés halogénés.*

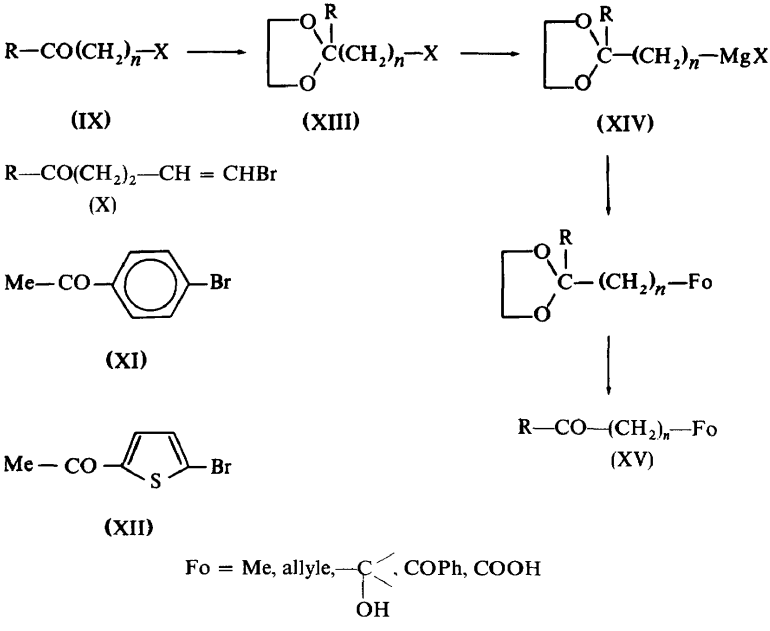
Cétones—Si la fonction cétones est libre on observe des réactions intermoléculaires ou intramoléculaires.

L'action du magnésium, en milieu THF, sur les cétones γ-et δ-halogénées a conduit aux résultats suivants: les cétones chlorées donnent des glycols et les cétones bromées engendrent des cyclanols (Normant et Leroux)[23].

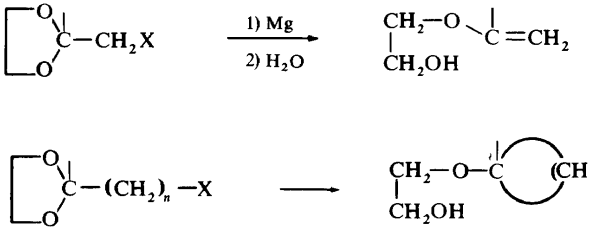




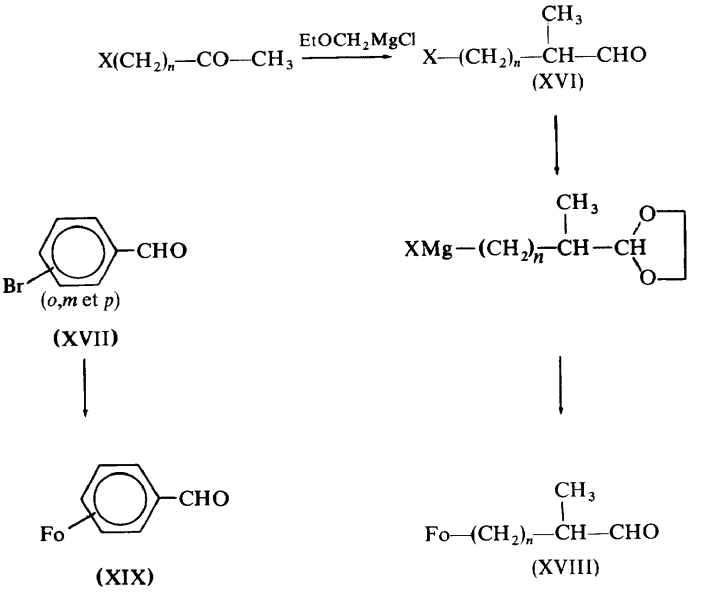
Il convient donc pour préparer le magnésien de protéger au préalable le groupe carbonyle. Pour cela, la cétone (IX) est transformée en dioxolanne (XIII). Il en a été de même pour les cétones (X), (XI), (XII). En milieu THF ces dioxolannes donnent normalement des magnésiens. En ce qui concerne les composés (XIII) il faut cependant que n $\geqslant$ 3. A l'aide de ces magnésiens on peut obtenir les composés (XIV). Leur hydrolyse, en milieu acide, conduit aux cétones ω-fonctionnelles (XV) les plus variées (Normant et Feugeas)[24].



Les réactions anormales sont dues à une ouverture du cycle dioxolanne; elles sont importantes dans l'éther mais elles n'ont lieu dans le THF que si n $\leqslant$ 2 (Feugeas).



Aldéhydes—La même suite de réactions, appliquées aux aldéhydes ω-halogénées (XVI) ou aromatiques (XVII) a conduit aux aldéhydes fonctionnels (XVIII) et (XIX) (Normant et Marze)[25].



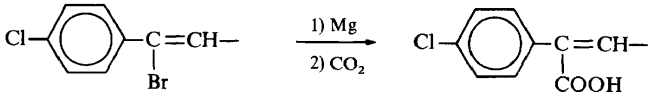
(*c*) *Composés bihalogénés* ω–ω'

Normant et Noel ont montré, en 1962[11], que les chlorobromures (XX) Cl-$(CH_2)_n$-Br où n ⩾ 4 réagissent sur le magnésium en milieu THF, vers − 20°C, − 10°C, de façon sélective en donnant des mono magnésiens ω-chlorés avec un rendement voisin de 80 pour-cent. Ces magnésiens ont conduit à des composés ω-chlorés divers (Noel thèse)[26]. La même sélectivité à été observée dans le cas des dihalogénés (XXI). Par contre, quelles que soient les conditions expérimentales et le solvant (éther ou THF), les dihalogénés (XXII) conduisent toujours aux dimagnésiens.

$$\begin{matrix} Cl(CH_2)_nBr \\ n \geqslant 4 \end{matrix} \xrightarrow[-20°C]{Mg,\ THF} \begin{matrix} Cl(CH_2)_n—MgBr \\ Cl(CH_2)_n—F_0 \end{matrix}$$

(XX)

F_0 = allyle, $CH_2CBr = CH_2$,—C(OH)<, COR, CHO



(XXI)

$$\begin{matrix} Br(CH_2)_n—CBr = CH_2 \\ Cl(CH_2)_n—CBr = CH_2 \end{matrix} \xrightarrow[\text{Éther ou THF}]{Mg} \text{dimagnésiens}$$

(XXII)

Les dibromures Br $(CH_2)_nBr$ ($n \geqslant 4$) donnent des dimagnésiens en milieu THF

$$Br(CH_2)_nBr \xrightarrow[THF]{Mg} BrMg(CH_2)_nMgBr \rightleftharpoons MgBr_2 + C_nH_{2n}Mg$$

Ils ont permis la synthèse des diacides biéthyléniques suivants (Normant et Noel):

$$BrMg(CH_2)_n\ MgBr + 2BrCH_2—CBr=CH_2 \rightarrow$$

$$CH_2 = CBr(CH_2)_{n+2}CBr = CH_2 \xrightarrow[2)\ CO_2]{1)\ Mg,\ THF}$$

$$CH_2 = \underset{\underset{COOH}{|}}{C}—(CH_2)_{n+2}—\underset{\underset{COOH}{|}}{C} = CH_2$$

n = 4, 5, 6, 7, 8, 9 et 10

Les magnésiens symétriques ou magnésia-cyclanes $C_nH_{2n}Mg$ s'obtiennent en ajoutant du dioxanne aux solutions précédentes (Fauvarque et Ducom)[27]. Ces magnésiens cycliques sont stabilisés par addition de HMPT.

En milieu THF ils se montrent réducteurs vis-à-vis des cétones (ex. $iPrCOPr^i$) quand leur géométrie permet une élimination cyclique dans un plan de MgH: cas des magnésiens en C_6: $C_6H_{12}Mg$ et $C_6H_{12}MgBr_2$ mais non des magnésiens C_4H_8Mg et $C_5H_{10}Mg$.

3. Magnésiens gem halogénés

L'action des magnésiens sur les dérivés polyhalogénés du méthane est très complexe. Elle débute, selon les cas, par un échange hydrogène–MgX ou par un échange halogéne–MgX ou par les deux à la fois. Il se fait intermédiairement des magnésiens gem-halogénés.

(a) Echange halogéne–MgX

Par action de iPrMgCl en milieu THF et à très basse température il a été effectivement possible de préparer ces magnésiens (Villiéras)[28] à l'exception des fluorés CHF_2MgCl et CF_3MgCl.

CCl_4	iPrMgCl THF	− 115°C	CCl_3MgCl
CCl_3Br		− 115°C	CCl_3MgCl
$CHBr_3$		− 78°C	$CHBr_2MgCl$
CH_2I_2		− 78°C	CH_2IMgCl
CH_2Br_2		−	$CH_2BrMgCl$
$CHCl_3$		−	$CHCl_2MgCl$

Ces magnésiens se décomposent plus ou moins rapidement dès − 75°C, − 45°C selon leur structure. Seul Cl_3CMgCl manifeste un certain caractère électrophile.

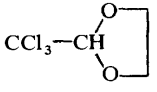
Tous possèdent des propriétés nucléophiles. Ils réagissent, à des températures inférieures à leur température de décomposition, avec les aldéhydes et les anhydrides d'acides ainsi qu'avec divers composés à halogène mobile Ils sont peu réactifs vis-à-vis de CO_2 et se montrent inertes à l'égard des cétones et des esters (Villieras).

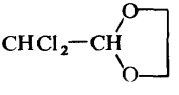
$CH_2BrMgCl$; 1) Ph-CHO ; 2) $HNEt_2$	→ Ph-CHOH—CH_2NEt_2	45%
$CHBr_2MgCl$	Ph-CHO	→ Ph-CHOH—$CHBr_2$	71%
CCl_3MgCl	Ph-CHO	→ Ph-CHOH—CCl_3	74%

Dans les mêmes conditions expérimentales (THF et − 78°C) les composés gem-halogénés α-fonctionnels sont partiellement réduits ; la réduction peut être accompagnée d'élimination (Villiéras et Normant[29] ; Villiéras et Castro[30]).

$$X_3C—A \xrightarrow[2)\ H_2O]{1)\ iPrMgCl} X_2CH—A$$

$CCl_3—CH_2O$ ter-Bu	$CHCl_2—CH_2O$ ter-Bu	67%
$CBr_3—CH_2OEt$	$CHBr_2—CH_2OEt$	77





74

+

$CCl_2 = CH—O(CH_2)_2OH$ 16

$CHBr_2—CH(OEt)_2$	$CHBr = CHOEt$ (*trans*)	53
$CHBr_2—CHBr_2$	$CHBr = CHBr$ (*trans*)	62

Le mécanisme de ces réductions est obscur. Il n'ya a pas réduction par le magnésien (absence de propène). On a des raisons de penser qu'on passe par le magnésien $X_2C(A)MgCl$ et qu'il y aurait protolyse par le solvant.

Dans le cas des esters polyhalogénés l'échange halogène–MgX conduit à des énolates magnésiens halogénés stables[31]. Ces énolates ne réagissent ni avec les magnésiens ni avec les esters. Ils présentent une bonne réactivité nucléophile vis-à-vis aldéhydes, cétones, anhydrides d'acides, iodures aliphatiques et de divers composés à halogène mobile (éthers α-chlorés, chlorure de benzyle, bromure d'allyle . . .). Le réactif électrophile donne presque quantitativement le dérivé C alcoylé.

Avec les cétones trichlorées[32] on observe à la fois la formation de l'énolate magnésien d'échange et de l'alcolate magnésien de réduction. Ici les énolates magnésiens réagissent sur les électrophiles pour donner un mélange des dérivés C et O alcoylés; cependant la O alcoylation est toujours prédominante et parfois presque totale.

$$CCl_3—COOEt \xrightarrow[2)\ E]{1)\ iPrMgCl,\ -78°C} ECCl_2—COOEt$$

$$CCl_3—CH=CH—COOEt \quad (trans) \qquad CCl_2=CH—CH(E)COOEt$$

$$CCl_3—CO—R \quad (R = Me \text{ et } Ph) \longrightarrow \begin{cases} ECCl_2—CO—R + CCl_2=C(OE)R \\ CCl_3—CHOH—R \end{cases}$$

(*b*) *Echange hydrogène–MgX.*

La réaction d'échange conduit encore à un organométallique ou à un carbanion

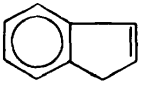
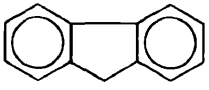
$$AH + RM \rightleftharpoons RH + AM\ (ou\ A^-, M^+)$$

Si RM est une base faible (cas des organomagnésiens) il faut que AH soit relativement 'acide'; mais le solvant peut jouer un rôle important.

Hydrocarbures—Nous avons montré en 1964[33] que le HMPT, solvant aprotonique et très basique, favorise de tels échanges avec les magnésiens. Ils se produisent à froid avec les alcynes et sont encore très rapides entre ces composes et les zinciques (Zakarkin). Avec l'indène et le fluorène la température de réaction est abaissée de 100°C environ par rapport aux solvants apolaires.

Ph_3CH et Ph_2CH_2, qui ne manifestent aucune acidité vis-à-vis des Grignards dans les solvants usuels, conduisent à des magnésiens en milieu HMPT vers 100°C. Les échanges Hydrogène–MgX sont réalisables à partir des haloformes $CHCl_3$ et $CHBr_3$ (Normant et Villiéras)[28].

$$R—C\equiv C—H \xrightarrow{iPrMgCl} R—C\equiv C—MgCl$$

		HMPT	0–25°C
	Toluène	100°C —	30°C
	Xylène	140°C —	40°C
			90°C
			100°C
Ph_3CH		THF + HMPT (20%)	−78°C
Ph_2CH_2			
HCX_3			

Composés à groupes CH_2 ou CH_3 activés—Ces composés, plus acides que les hydrocarbures précédents, donnent des magnésiens à froid en milieu HMPT. C'est le cas notamment de la picoline α et de l'acide phénylacétique (Cuvigny et Normant)[33].

Dans ce domaine de nombeux résultats ont été obtenus par Ivanoff et collaborateurs. Une mise au point récente (Synthèsis 1970 p. 615) a été consacrée à ces magnésiens polyfonctionnels.

En France le magnésien obtenu par échange entre iPrMgCl et l'acétate de ter butyle a fait l'objet d'un grand nombre de publications (Dubois et collaborateurs à partir de 1953)[34]. Ce dérivé magnésien, complexé par une molécule d'éther, se montre stable en milieu hydrocarbure (éther de pétrole, pentane, hexane, benzène). Il se comporte comme un magnésien.

$$ClMgCH_2—COOCMe_3 \rightleftharpoons CH_2=C(OCMe_3)—OMgCl$$

et réagit sur les composés suivants.

$$>C=O \rightarrow >C(OH)—CH_2—COOCMe_3 \qquad 60\text{–}80\%$$

$$CO_2 \rightarrow CH_2(COOH)(COOCMe_3) \qquad 25\%$$

$$Ac_2O \text{ et } AcCl \rightarrow Ac_2CH—COOCMe_3 \qquad 25\%$$

$$RCOOEt \rightarrow R—CO—CH_2COOCMe_3 \qquad 30\text{–}40\%$$

Maroni-Barnaud[35] a étudié la condensation de ce réactif sur diverses cétones (ter Bu-cyclohexane, camphre, cétones terpéniques saturées et insaturées). L'addition présente une stéréosélectivité très marquée, bien supérieure à celle que donne la réaction de Réformatsky. Le malonate d'éthyle $CH_2(COOEt)_2$ échange aussi facilement un hydrogène contre MgX. En milieu THF, ou méthylal, on obtient un composé soluble auquel l'étude i.r. conduit à attribuer une structure chélatée. Ce composé réagit, comme un Grignard sur les aldéhydes et cétones pour donner des β-hydroxy diesters, peu stables (Gaudemar-Bardone et Gaudemar)[36].

$$>C=O + XMgCH(COOEt)_2 \rightarrow >C(OH)—CH(COOEt)_2$$

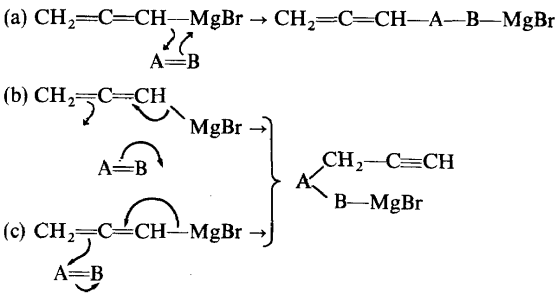
4. Magnésiens alléniques

Le bromure de propargyle réagit sur les métaux avec transposition allénique totale (Gaudemar)[37]. La structure des organométalliques formés a été établie à la fois par i.r. et par r.m.n.[38]

$$CH\equiv C—CH_2Br \quad CH_2=C=CH—M—Br$$
$$CD\equiv C—CH_2Br \xrightarrow{M} CH_2=C=CD—M—Br$$
$$M = Mg, Zn, Al\ 2/3.$$

Les magnésiens alléniques sont très réactifs. Ils réagissent, en général, avec transposition propargylique plus ou moins totale.

On admet souvent un mécanisme cyclique à 4 centres dans les cas de rétention de structure (réaction a). Pour les réactions de transposition on a fait appel au mécanisme cyclique à 6 centres (réaction b) et au mécanisme (c).



Avec les borates $B(OR)_3$[39] il y a rétention totale et formation de boronates alléniques.

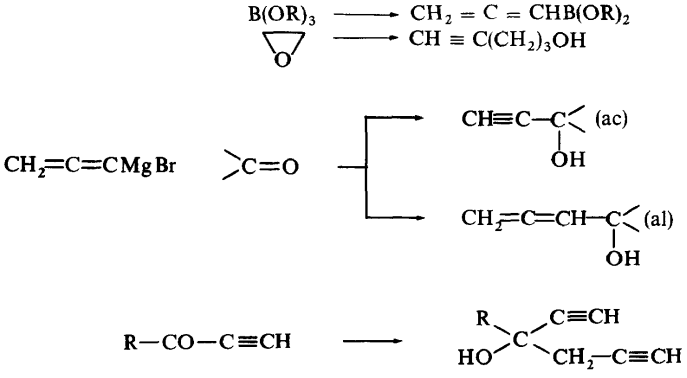
Les époxydes conduisent essentiellement aux alcools γ-acétyléniques.

Les carbonylés donnent principalement des alcools β-acétyléniques (ac) accompagnés d'alcools alléniques (al) de rétention.

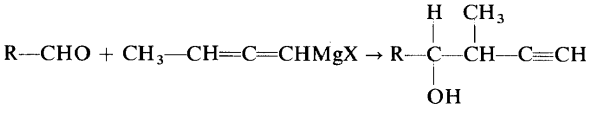
Pour une même cétone le pour-cent de (ac) varie avec la nature du métal et croit dans l'ordre Mg, Zn, Cd. Inversement le pour-cent de (al) croit avec l'encombrement stérique de la cétone et avec la basicité du solvant selon séquence

$$THF < DMSO < DMF < HMPT$$

Les cétones α-acétyléniques donnent surtout des alcools diacétyléniques.

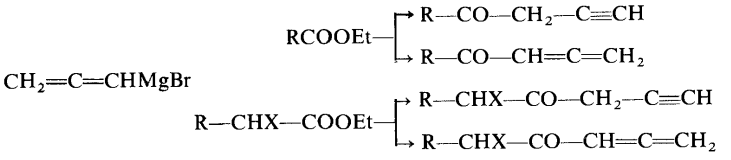


Les magnésiens alléniques dissymétriques ont été condensés sur divers aldéhydes[40]. Il se fait un mélange d'alcools β-acétyléniques diastéréoisomères

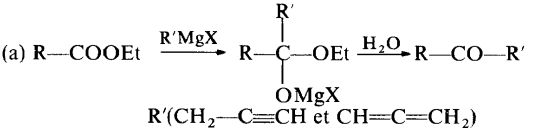


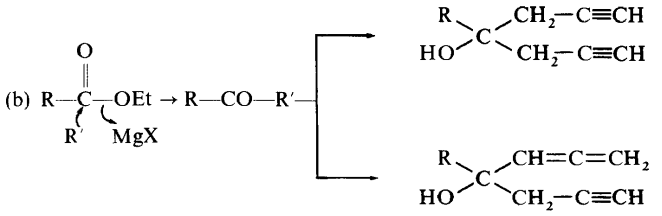
où l'isomère *thréo* est toujours le constituant majeur; le rapport *thréo/érythreo* varie avec la nature de l'aldéhyde (Chodkiewicz et Coll).

On doit à Gaudemar et Couffignal[41] l'étude détaillée de l'action des magnésiens alléniques sur les esters. En opérant dans le THF à $-80°C$ les auteurs ont obtenu des cétones alléniques.



On obtient en fait un mélange de cétones isomères, mais par prototropie en milieu alcalin, chaque couple conduit au composé allénique pratiquement pur. Dans les mêmes conditions le magnésien deutérié $CH_2{=}C{=}CDMgBr$ conduit au 3 cétones: $RCOCH_2C{\equiv}CD$; $RCO{-}CH{=}C{=}CD$ et $RCOCD{=}C{=}CH_2$. Les mêmes auteurs ont également montré que la réaction primaire des magnésiens sur les esters[42] a lieu simultanément par addition sur la carbonyle (a) et par substitution (b). Dans le premier cas on obtient des cétones car celles-ci sont libérées que par hydrolyse; dans le deuxième cas il y a formation de cétones libres qui conduisent aux 2 alcools prévus.





A partir du bromure de propargyle on peut aussi préparer un dimagnésien (Gaudemar) dont les propriétés correspondent à $BrMg{-}C{\equiv}C{-}CH_2{-}MgBr$.

5. Magnésiens allyliques

Les magnésiens allyliques ne sont pas nouveaux mais les travaux consacrés à leur structure, à leur réactivité très marquée et à la transposition allylique

sont très abondants. L'école française (Prevost et collaborateurs[43a]; Felkin et collaborateurs)[43b] a été particulièrement active dans ce domaine.

Dans un support allylique dissymétrique le magnésium est principalement relié au carbone le moins substitué

$$CH_3{-}CH{=}CH{=}CH_2Br \xrightarrow{Mg} CH_3{-}CH{=}CH{-}CH_2MgBr \rightleftharpoons CH_3{-}\underset{\displaystyle MgBr}{\underset{|}{CH}}{-}CH{=}CH_2$$

Ces magnésiens réagissent avec transposition plus ou moins marquée, seules les fonctions gem-aminées semblent être le siège d'une substitution simple. La transposition allylique peut s'expliquer par un mécanisme cyclique à 6 centres (SE'_i)[48] ou par un mécanisme de substitution électrophile bimoléculaire (SE'_2)[49].

$$+\ A{-}\underset{|}{CH}{-}NR_2 \rightarrow R{-}CH{=}CH{-}CH_2{-}\underset{|}{CH}{-}NR_2 \qquad \text{(Ref. 44)}$$

$$A = OR, SR, SPh$$

$$+\ BrCH_2{-}CH{=}CH_2{-}\begin{cases} \rightarrow R{-}CH{=}CH{-}CH_2{-}CH_2{-}CH{=}CH_2 \\ \rightarrow R{-}CH\begin{cases} CH{=}CH_2 \\ CH_2{-}CH{=}CH_2 \end{cases} \end{cases} \qquad \text{(Ref. 45)}$$

$$+\ H_2C\underset{O}{\text{——}}CH_2 \rightarrow CH_2{=}CH{-}\underset{\displaystyle R}{\underset{|}{CH}}{-}CH_2{-}CH_2OH$$

$$R{-}CH{=}CH{-}CH_2MgBr + \ {>}C{=}O{-}\begin{cases} \rightarrow R{-}CH{=}CH\,CH_2{-}\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}{<} \\ \rightarrow CH_2{=}CH{-}\underset{\displaystyle R}{\underset{|}{CH}}{-}\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}{<} \end{cases}$$

$$+\ R'{-}CH{=}N{-}R''{-}\begin{cases} \rightarrow R{-}CH{=}CH{-}CH_2{-}CH(R')NHR'' \\ \rightarrow R{-}CH\begin{cases} CH{=}CH_2 \\ CH(R')NHR'' \end{cases} \end{cases} \qquad \text{(Ref. 46)}$$

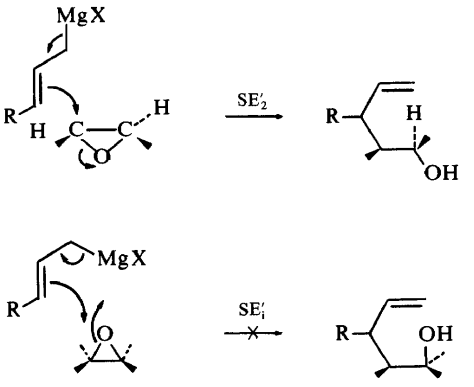
$$CH_3{-}CH{=}CH{-}CH_2MgBr + R'C{\equiv}N \rightarrow CH_2{=}CH{-}\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}}{-}\overset{\displaystyle R'}{\overset{|}{C}}{=}NMgBr \qquad \text{(Ref. 47)}$$

$$\downarrow H_2O,\ H^+$$

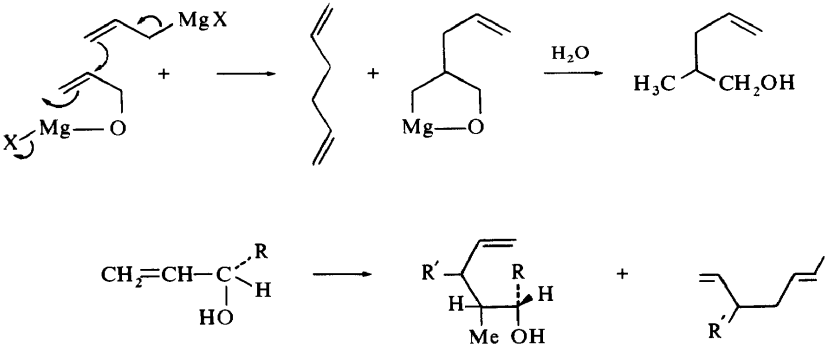
$$CH_3{-}CH{=}\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}{-}CO{-}R'$$

L' étude de la stéréochimie des alcools obtenus à partir de divers aldéhydes ou des alcools formés au départ d'époxydes de configuration connue plaide plus en faveur du mécanisme SE'_2.

L'action des magnésiens symétriques R—CH=CH—CH_2mg (mg = 1/2 Mg) est très stéréospécifique vis-à-vis des époxydes; elle conduit à une inversion de configuration au niveau du carbone époxydique, siège de la réaction (SE'_2) et non à l'alcool de rétention de configuration (SE'_i)



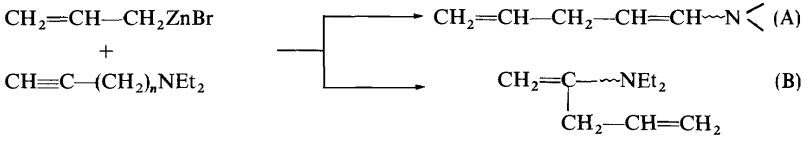
Une propriété très remarquable des magnésiens allyliques est leur addition aux liaisons doubles des alcools allyliques (Felkin et collaborateurs)[50]. Seuls cependant les vinylcarbinols sont réactifs. Il se fait intermédiairement un nouveau magnésien.



Les additions du bromure d'allylmagnésien et de ses homologues R'—CH=CH—CH_2MgBr aux vinyl-alcoylcarbinols présentent une très grande stéréosélectivité.

Il a été montré aussi que les zinciques α-insaturés s'additionnent moins bien que leurs analogues magnésiens aux alcools allyliques. Par contre ces mêmes zinciques s'additionnent aux liaisons doubles ou triples des amines insaturées (Miginiac et collaborateurs)[51].

$$CH_2{=}CH{-}CH_2ZnBr + CH_2{=}CH{-}CH_2{-}CH_2NEt_2 \rightarrow CH_2{=}CH{-}(CH_2)_5{-}NEt_2\ (67\%)$$



avec % B ≫ % A.

6. Pseudo organomagnésiens

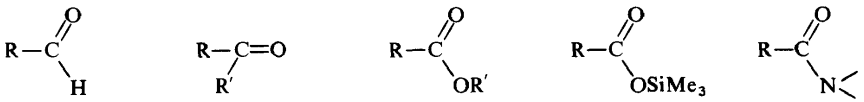
Par analogie avec les pseudo organolithiens à liaison Si—Li (Gilman) on peut désigner ainsi les composés à liaison Si—Mg. Une telle liaison n'a jamais été mise en évidence avec certitude. Mais les travaux de Calas et collaborateurs[52] ont montré que le système Me_3SiCl + Mg se comporte, dans les solvants basiques et principalement, dans le HMPT, comme s'il s'était formé un pseudo magnésien '$Me_3SiMgCl$'. Ce système a permis, par une méthode nouvelle et très générale, de créer la liaison carbone–silicium. Il donne des réactions de substitution et d'addition. Les composés insaturés divers se prêtent généralement à une bis addition de Me_3Si.

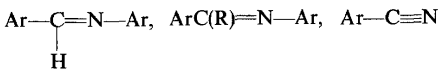
$$Ar_3SiCl \rightarrow Ar_3Si{-}SiMe_3 + MgCl_2$$

$$\gtrless C{-}OR \rightarrow \gtrless C{-}SiMe_3 + ROSiMe_3$$

$$A{=}B \rightarrow Me_3SiA{-}BSiMe_3$$

Les composés A=B donnant cette double addition sont nombreux :





les liaisons éthyléniques activées (Ph—CH=CH_2, Ph—CH=CH—Ph, PhC≡C—Ph), les diènes conjugués (addition 1–4).

Dans les hydrocarbures aromatiques la silylation peut être plus profonde (par ex. introduction de 8 Me_3Si dans le biphényle).

Enfin les organochlorogermanes réagissent dans les mêmes conditions et conduisent à des composés de bis addition :

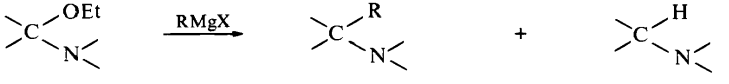
$$A{=}B \xrightarrow[HMPT]{R_3GeCl + Mg} R_3GeA{-}BGeR_3$$

ACQUISITIONS NOUVELLES DANS LA REACTIVITE DES MAGNESIENS

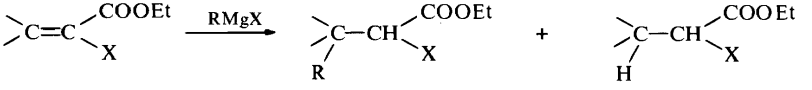
De nombreuses recherches ont été consacrées aux organomagnésiens. Elles visent à l'application des Grignards nouveaux à des réactions classiques ou à l'étude de ces réactions en vue d'en préciser le mécanisme, la stéréochimie et l'influence du solvant.

1. Role reducteur

Les magnésiens encombrés manifestent souvent des propriétés réductrices. Ils sont alors transformés en oléfines. La réduction des composés $X_3C{-}A$ signalée plus haut procède d'un mécanisme différent ; la réduction des cétones sera exposée plus loin. Cette réduction entre souvent en compétition avec les réactions de substitution ou d'addition. Elle se rencontre dans les fonctions géminées



dans les esters α-éthyléniques α-substitués (Welvart et collaborateurs)[53].



(X = H, CN, COOEt)

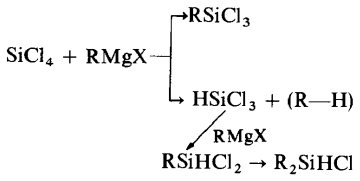
Les dérivés polychlorés du groupe IVB sont souvent réduits.

$$GeCl_4 + RMgX \rightarrow RnGeCl_{4-n} + R_3Ge{-}H$$
$$n = 2, 3, 4$$

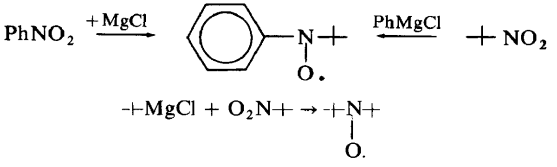
La composition du mélange varie avec la nature de R (Valade et collaborateurs)[54].

La réaction de PhMgCl sur Me_3SiCl conduit, même dans un solvant non complexant à des silanes Si—H (Calas et collaborateurs)[55] ; le mécanisme n'a pas été précisé.

Les magnésiens encombrés réagissent sur $SiCl_4$ et donnent, avant hydrolyse, un pourcentage élevé de R_2SiHCl (Valade et collaborateurs 1970). Il a été montré que les réactions comportent les stades suivants



La réduction des dérivés nitrés a été utilisée par Rassat et collaborateurs, dès 1963, pour préparer les radicaux nitroxydes[56].



Les radicaux très encombrés sont stables. Ils ont donné lieu à une importante étude r.p.e. et ont conduit à diverses applications.

2. Réaction de substitution

(a) Dérivés halogénés

La condensation des magnésiens sur les dérivés halogénés a été très étudiée dans l'éther :

$$RMgX + XR' \rightarrow MgX_2 + R\text{–}R'$$

Elle ne se fait bien qu'avec les iodures aliphatiques et les halogénures d'allyle. Dans ce dernier cas les sels cuivreux sont des catalyseurs actifs. Dans les solvants basiques THF et HMPT la substitution a lieu en l'absence d'ions cuivreux ; dans le HMPT il peut y avoir en outre élimination. Il n'existe pas de solvant 'universel' susceptible d'améliorer les condensations dans tous les cas possibles (Normant)[57].

RMgBr + R'Br

R	R'	R—R'	THF	HMPT
n-C_4H_9	n-C_7H_{15}	C_4—C_7	8	42
n-C_5H_{11}	Ph—CH=CH—	Ph—CH=CH—C_5H_{11}	30	29
n-C_5H_{11}	Ph—C≡C	Ph—C≡C—C_5H_{11}	10	55
CH_3—CH=CH—	n-C_7H_{15}	CH_3—CH=CH—C_7H_{15}	71	43
Ph—	Ph—CH=CH—	Ph—CH=CH—Ph	20	20
Ph—C≡C	n-C_5H_{11}	Ph—C≡C—C_5H_{11}	0	43
Ph—C≡C	CH_2—CH=CH_2	Ph—C≡C—CH_2—CH=CH_2	60	66

Halogénovinyliques—La condensation des magnésiens sur ces substrats est très complexe dans l'éther. Le THF permet diverses condensations tandis que le HMPT favorise les éliminations (Normant)[58].

Halogéné	RMgX	Solvant	Produits
CHCl=CHCl		Éther	mélange complexe
(*cis* ou *trans*)		THF	R—CH=CHCl (*cis* ou *trans*)
R—CCl=CHCl		HMPT	R—C≡C—Cl
$CHCl=CCl_2$		THF	mélange complexe
		HMPT	R—C≡C—Cl
CHCl=C(Cl)A		THF	R—CH=C(Cl)A
A = OR', OPh, SR'	RLi	Éther	R—C≡C—A
			LiC≡C—A
$CHCl=CCl_2$	RLi	Éther	R—C≡C—Li

Les énamines chlorées ont conduit aux mêmes observations (Ficini et collaborateurs)[59].

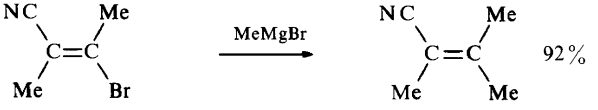
$CCl_2=C(Cl)NEt_2$ PhMgBr $CCl_2=C(Ph)NEt_2 \xrightarrow{H_2O} CHCl_2—CO—Ph$ 90%

$PhCCl=C(Cl)NEt_2$ — $PhCCl=C(Ph)NEt_2 \xrightarrow{H_2O} PhCHCl—CO—Ph$ 90%

$CHCl=C(Cl)NEt_2$ PhMgBr
dans HMPT $Cl—C\equiv C—NPh_2$ 42%

$PhCCl=C(Cl)NEt_2$ BuLi $Ph—C\equiv C—NEt_2$ 85%

Les bromovinyliques activés donnent aisément la substitution (Vessière et collaborateurs)[60]



Halogénures propargyliques—Les magnésiens réagissent sur les halogénures propargyliques pour donner un mélange des carbures acétyléniques (SN_2) et alléniques (SN'_2) (Prevost et Gaudemar)

$$BrMgR + Br—CH_2—C\equiv CH \xrightarrow{SN_2} R.CH_2—C\equiv CH$$

$$BrMg—R + CH\equiv C—CH_2Br \xrightarrow{SN'_2} R—CH=C=CH_2$$

Les magnésiens aryliques donnant surtout l'isomère acétylénique tandis que les magnésiens aliphatiques conduisent principalement au dérivé allénique. On en connait divers exemples:

$Me—C\equiv C—CH_2Br$ RMgX $R—CH_2—C\equiv C—Me + MeC(R)=C=CH_2$

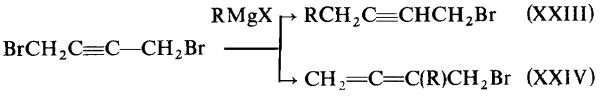
$Me—C\equiv C—C(Cl)Me_2$ MeMgBr $Me_2C=C=CMe_2$

$HC\equiv C—C(Cl)<$ MeMgI $Me—\underset{\displaystyle Me}{\overset{\displaystyle |}{C}}—C\equiv CH + MeCH=C=C<$

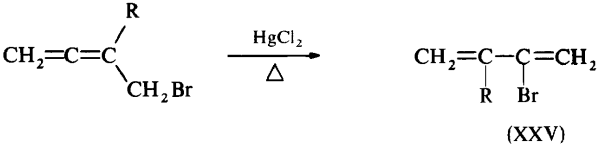
$Bu—C\equiv C—CH_2OBu$ MeMgI $\begin{matrix} Me \\ \diagdown \\ \quad C=C=CH_2 \\ \diagup \\ Bu \end{matrix}$

Dans le troisième exemple il a été montré[61] qu'en milieu éther et à − 10°C on obtient surtout l'allénique: au contraire au reflux du THF il se fait principalement l'acétylénique.

Des cas plus complexes ont été étudiés:

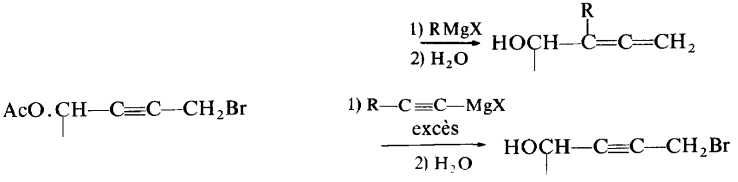


Un magnésien aliphatique, pris en défaut, conduit au mélange (XXIII) + (XXIV) où (XXIV) est le produit majeur. Mais PhMgBr donne surtout l'isomère (XXIII). Les bromures (XXIV) donnent, à leur tour, des magnesiens dans l'éther mais sont doublés dans le THF. Ils sont isomérisés par $HgCl_2$ en (XXV); ces derniers fournissent des magnésiens dans le THF



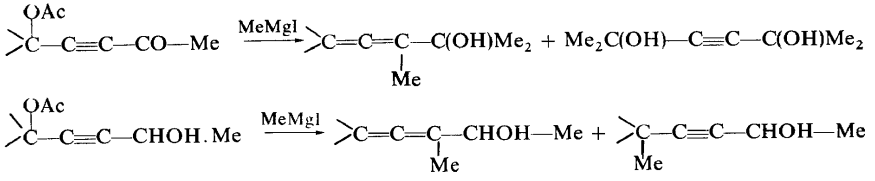
(Travaux de Traynard 1961, Pasternak 1962, Troyanowsky 1968). L'action du bromure d'allénylmagnésium sur les bromures d'allyle et de propargyle a été étudiée par Peiffer[62].

Les composés propargyliques polyfonctionnels se prêtent à des réactions sélectives (Gaudemar et collaborateurs)[63].



Dans le premier cas on obtient un alcool allénique.

Des alcools alléniques ont été aussi préparés par Gote et collaborateurs[64]



Polyhalogénométhanes—L'action complexe des magnésiens sur ces composés a pu être précisée en remplaçant l'éther par le THF ou le HMPT. On

a signalé dans la première partie qu'il se forme, par des réactions d'échange, des magnésiens instables. Ceux-ci se décomposent ou réagissent à leur tour.

Le THF favorise les échanges halogène–MgX et le HMPT les échanges hydrogène-MgX (Villiéras et Normant)[65]. En voici quelques exemples :

Cas de CX_4(CF_3Br et CCl_4)

$$\begin{aligned}
R{-}CH_2{-}MgX &\xrightarrow{CX_4} RCH_2X + X_3CMgX\\
R{-}CH_2MgX + X_3CMgX &\longrightarrow RCH_2CX_2MgX\\
RCH_2CX_2MgX &\longrightarrow RCH_2CX\\
R{-}CH_2{-}CX &\longrightarrow R{-}CH{=}CHX\\
&\xrightarrow{+\,RCH_2MgX} R{-}CH{=}CH{-}CH_2R
\end{aligned}$$

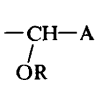
Les magnésiens ramifiés et cyclohexaniques fournissent ainsi des halogénovinyliques avec un rendement de 40–55 pour-cent (X = Cl à partir de CCl_4, X = Br à partir de CF_3Br).

Cas de $CHBr_3$. On aboutit dans ce cas à des alcènes avec un bon rendement.

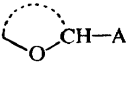
$$\begin{aligned}
>CH{-}MgBr + CHBr_3 &\rightarrow \quad CHBr_2MgBr\\
>CH{-}MgBr + CHBr_2MgBr &\rightarrow >CH{-}CHBr{-}MgBr\\
>CH{-}CH &\rightarrow >C{=}CH_2
\end{aligned}$$

(*b*) *Fonctions géminées*

Les fonctions géminées aliphatiques (XXVI) ou cycliques (XXVI)



(XXVI)



(XXVII)

sont réactives vis-à vis des magnésiens quand elles sont mixtes (A = halogène ou NR_2). Les acétals (A = OR) ne réagissent que s'ils sont insaturés.

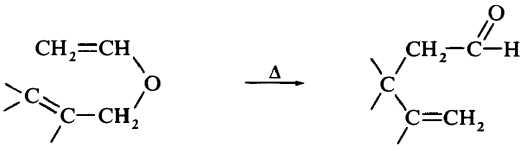
(*i*) *Dérivés halogénés*—L'éther chlorométhylique de la chlorhydrine du glycol (XXVIII) réagit facilement sur les vinylmétaux

$$ClCH_2{-}CH_2OCH_2Cl + M{-}C{=}C< \rightarrow ClCH_2{-}CH_2OCH_2{-}C{=}C<$$

(M = Li, MgX)

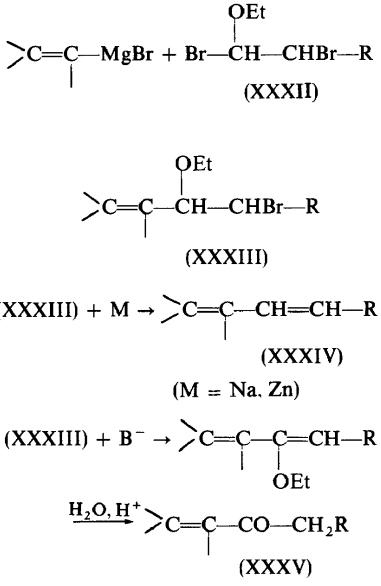
(XXVIII) (XXIX)

Par action d'une base on passe de (XXIX) à (XXX) dont le réarrangement thermique conduit aux aldéhydes γ-éthyléniques (XXXI) (Cresson)[66].



(XXX) (XXXI)

L'action des magnésiens vinyliques sur les éthers α,β-dibromés (XXXII) conduit à (XXXIII); ceux-ci peuvent être transformés en diènes conjugées (XXXIV) ou en éthoxydiènes (XXXV) (Normant et Martin)[67].



(XXXII)

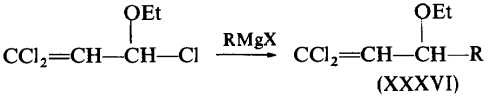
(XXXIII)

(XXXIV)

(M = Na, Zn)

(XXXV)

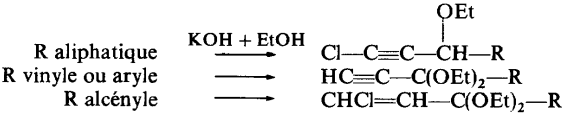
Divers éthers dichloro éthyléniques (XXXVI) ont été obtenu par condensation magnésienne



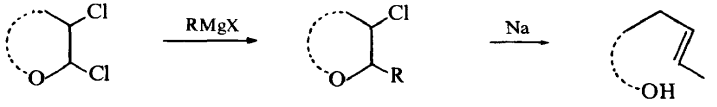
(XXXVI)

R = alcoyle saturé, vinyle, alcynyle

A chaud la potasse éthanolique provoque des transformations variables selon la nature de R (Normant et Lécolier)[68].



En série hétérocyclique les dichlorés 2–3 (XXXVII) dérivés du tétrahydrofuranne ou du dihydropyranne ont été largement utilisés en synthèse

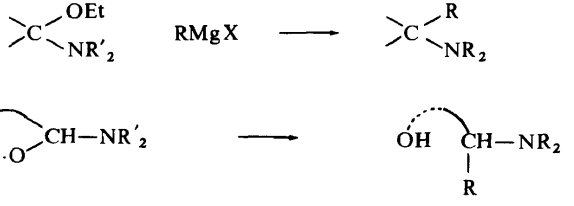


(XXXVII) (XXXVIII) (XXXIX)

R = alcoyle, vinyle, alcynyle....

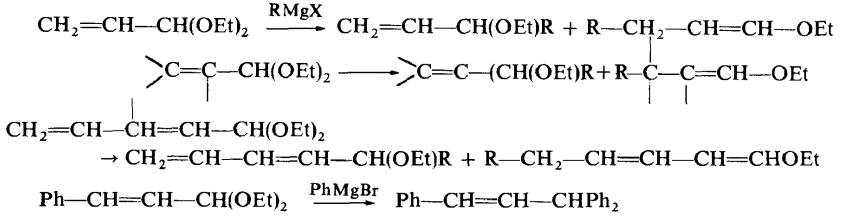
Les dérivés (XXXVIII), mélange de *cis* et *trans*, conduisent si R est aliphatique aux alcools '*trans*' β-éthyléniques (XXXIX) (Normant)[69], ou '*trans*' γ-éthyléniques (Riobe)[70]. La réaction d'ouverture par les métaux est d'ailleurs applicable lorsque R est insaturé.

(*ii*) *Dérivés aminés*—Ils réagissent sur les magnésiens pour donner, avec des rendements élevés, des amines ou des amino-alcools.

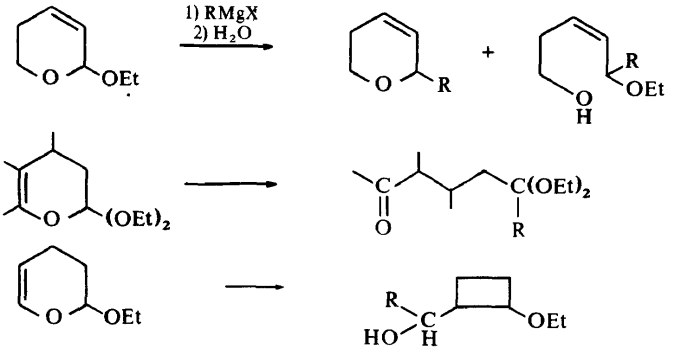


R du magnésien peut être saturé, vinylique ou acétylénique (Normant et Ficini[71], Glacet et collaborateurs[72]).

(*iii*) *Les acétals α-éthyléniques* donnent, sous l'action des magnésiens, des réactions de substitution (SN_2 et SN'_2) (Quelet et d'Angelo)[73].



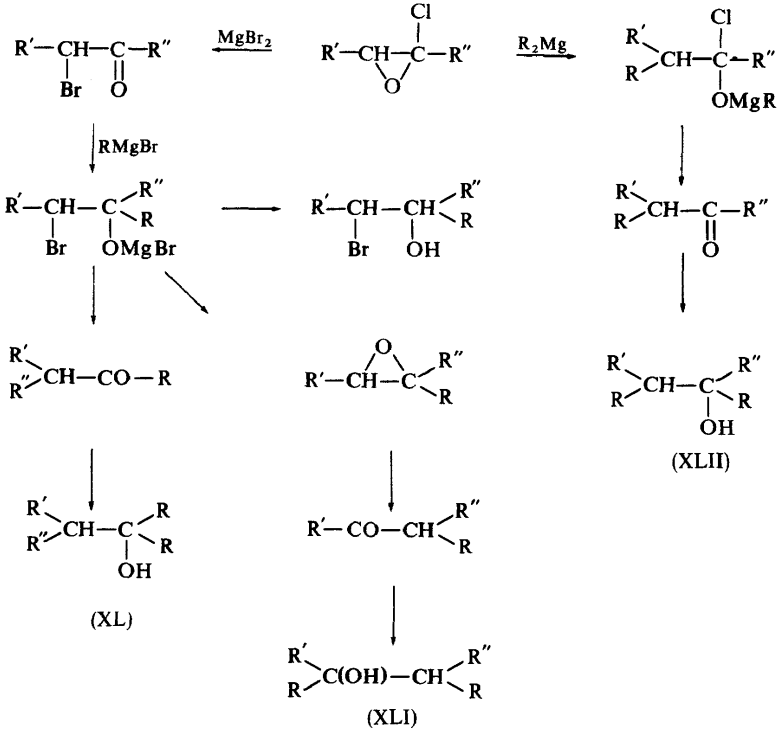
Un excès d'acétal favorise la formation de l'éther d'énol ; celui-ci est principalement de structure '*cis*'. Cependant les organolithiens donnent des rendements globaux supérieurs, avec formation, quasi exclusive, d'éther énolique ; ce dernier est riche à 80–95 pour-cent de l'isomère '*trans*'. Les acétals cycliques insaturés ont conduit à des résultats particulièrement intéressants. Il peut y avoir régression de cycle avec formation d'alcools cyclobutanniques[74].



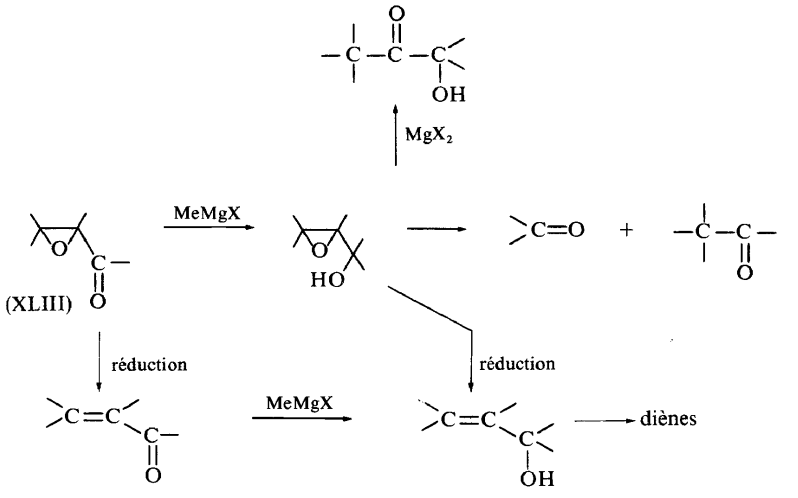
(c) Epoxydes

(i) Epoxydes simples—De très nombreux travaux ont été consacrés à l'action des magnésiens sur les époxydes par Freon et collaborateurs[75]. Ces recherches visent à préciser la nature et la composition du mélange d'alcools formés en fonction de la nature de l'organométallique RM (influence de M et de R) de sa structure (R_2M et RMX) de l'influence de l'halogène X, du solvant. Il est impossible de les analyser ici.

(ii) Epoxydes chlorés—Les travaux de Freon et collaborateurs et ceux de Nouri-Bimorghi[76] peuvent se résumer comme suit : il y a élimination de Cl et formation de trois alcools (XL), (XLI), (XLII).

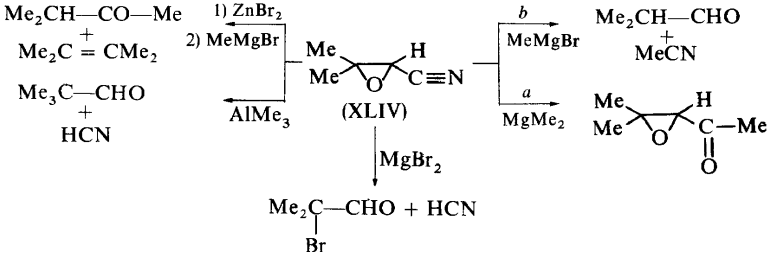


(*iii*) *Epoxy-cétones*—L'action de MeMgX (X=I et Br) sur les époxy-cétones (XLIII) a été élucidée par Arnaud et collaborateurs[77].



(*iv*) *Epoxy-nitriles*—Cantacuzène et collaborateurs[78] ont étudié en détail l'action des organométalliques sur les époxy-nitriles (XLIV). Ces résultats mettent tout spécialement en évidence le comportement différent des magnésiens symétriques MgR_2 et des magnésiens mixtes RMgX (R=CH_3 et Ph).

Les magnésiens symétriques conduisent à une époxy-cétone (réact. *a*) tandis que les mixtes provoquent une coupure avec formation de nitrile et d'aldéhyde (réact. *b*): le rôle des acides de Lewis (MBr_2) a été également précisé



(*d*) *Cétones*

Cétones simples—Les magnésiens réagissent sur les cétones par addition, réduction et énolisation. L'influence des divers facteurs: nature (R_2Mg ou RMgX) du magnésien et nature du solvant a été particulièrement étudiée par Kirmann et collaborateurs.

Dans l'éther[79], une température basse, une grande concentration, et l'addition directe de la cétone aux magnésiens mixtes favorisent l'addition.

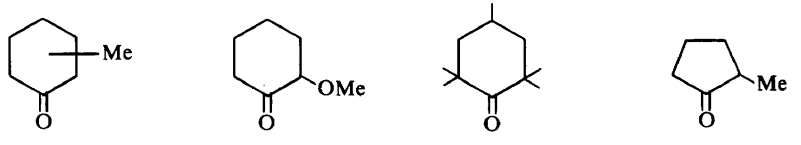
Outre $MgBr_2$, divers sels: ClO_4Li, LiBr, sels de tétraméthylammonium exercent une action favorable sur l'addition (Chastrette)[80].

Les magnésiens symétriques MgR_2, moins associés que les magnésiens mixte RMgX, s'additionnent à un degré moindre.

Dans les solvants plus basiques comme les amines tertiaires[81], $PhNMe_2$, $PhNEt_2$, pyridine, $BuEt_3N$, Et_3N les résultats ont été les suivants: les magnésiens méthylés Me_2Mg et MeMgX donnent surtout l'addition, les magnésiens iPr ne donnent pas, par contre, d'addition. Ces solvants favorisent l'énolisation et celle-ci est plus importante avec RMgX qu'avec R_2Mg.

Un solvant encore plus basique, le HMPT a conduit aux conclusions suivantes: les magnésiens méthylés et les symétriques MgR_2, peu encombrés, donnent addition + énolisation, sans réduction[82]. Les magnésiens mixtes provoquent une énolisation quasi quantitative (Fauvarque)[82].

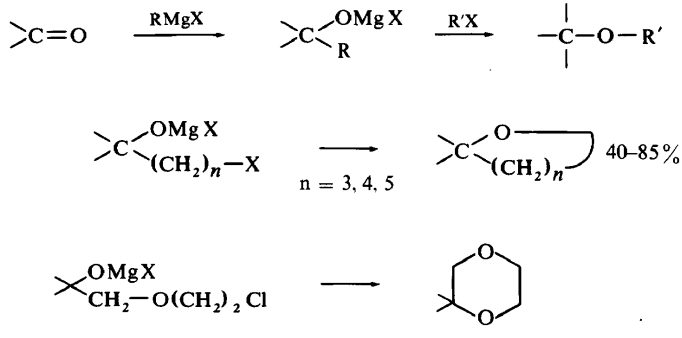
(*i*) *Addition.* De nombreux travaux ont été consacrés à la *stéréochimie de l'addition* (Chòdkiewicz et collaborateurs)[83] sur les cétones suivantes:



(Me en 2, 3 et 4)

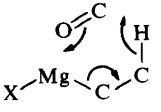
Les auteurs ont utilisé des magnésiens RMgX variés (R = alcoyle, alcynyle, propargyle, allyle...) en vue de préciser le rapport des alcools stéréoisomères formés en fonction de la nature de R, de X et du solvant (voir aussi à magnésiens alléniques).

Il faut noter que les alcoolates magnésiens, covalents, peuvent être alcoylés en milieu HMPT par les dérivés halogénés; on observe peu d'élimination dans ces conditions (Combret et Leroux)[84].

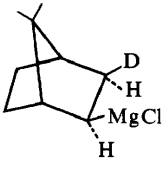


(*ii*) *La réduction* est observée avec les magnésiens porteurs d'un H en β du métal, ces magnésiens étant transformés en oléfines. Le mécanisme cyclique de Withmore: *cis* élimination bimoléculaire de MgX et H (XLV) a été confirmé expérimentalement par Fauvarque[85].

Le magnésien du chlorure d'isobornyle α-*exo* deutérie (XLVI) réduit $PhCOPr^i$ en milieu THF en transférant sur deutérium : on obtient un alcool deutérié et du bornylène non deutérié (élimination MgCl et D tous deux en *exo*) ; le magnésien bornylique élimine MgCl et H (tous deux en endo). Il se transforme en bornylène deutérié et fournit un alcool non deutérié



(XLV)

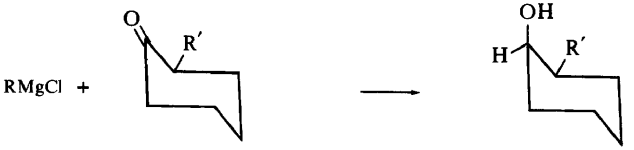


(XLVI)

(voir aussi à magnésiacyclanes : $C_nH_{2n}Mg$).

Les effets stériques jouent rôle important dans ces réductions cas des photodimères anthracéniques méso substitués par les groupes CHO (*1*) et —CO—R (*2*) (Calas et Lalande). Les magnésiens mixtes R = iPr, nBu et C_6H_{11} réagissent sur (*1*) à la fois par addition et réduction ; dans ce dernier cas il y a formation d'alcools primaires. Les composés (*2*) sont uniquement réduits (formation d'alcools secondaires) sans addition.

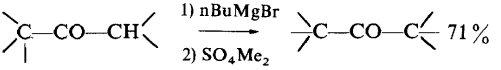
La stéréochimie de ces réductions a été étudiée par Welvart et collaborateurs[86].



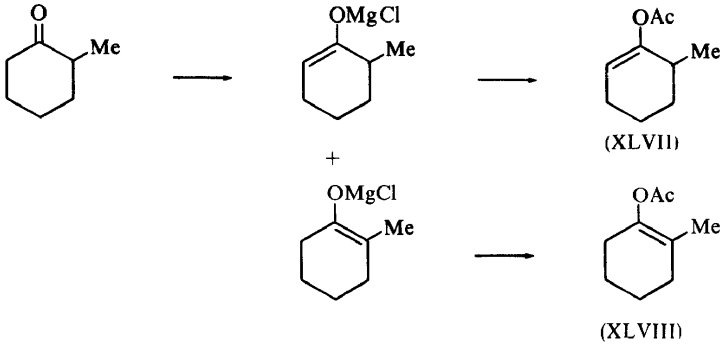
R = C_6H_{11}, terBu, iPr, iBu
R′ = Me et terBu

Les alcoyl-2 cyclohexanones donnent principalement l'alcool *cis* (attaque équatoriale) tandis que la 4 ter Bu-cyclohexanone fournit surtout l'alcool *trans*.

(*iii*) *Enolisation.* En milieu HMPT les magnésiens mixtes énolisent de façon presque quantitative les cétones ; les énolates magnésiens sont alcoylés au carbone. On dispose ainsi d'une méthode directe, simple et générale pour alcoyler les cétones enolisables (Fauvarque)[87].



Une cétone mixte donne, dans ces conditions deux énolates[88]. L'étude des acétates montre que (XLVII) est majoritaire si on prend un excès de magnésien. Au contraire, un excès de cétone favorise la formation de (XLVIII)



(*iv*) *Réactions radicalaires.* Dans l'action des magnésiens sur les cétones aromatiques non énolisables on observe souvent des réactions radicalaires conduisant à des pinacols ou à d'autres produits de condensation. C'est ainsi que le 9-benzoylanthracène, traité par divers magnésiens conduit au produit de duplication en position − 10 (Calas et collaborateurs)[89].

La benzophénone et la fluorénone conduisent, en milieu HMPT, à des concentrations relativement élevées en radicaux anions stables. Ces concentrations dépendent également de la facilité de la rupture homolytique de la liaison C—Mg du magnésien (Fauvarque)[90].

$$\text{>C=O} + \text{RMgX} \rightarrow \text{>C}\dot{=}\text{O} + \text{R}^{\cdot} + \text{MgX}^{+}$$

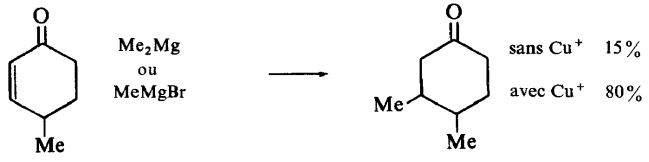
$$\text{>C}^{\cdot}\text{=O}^{-} + \text{R}^{\cdot} \rightarrow \text{>C(R)—O}^{-}$$

Ainsi la réaction d'addition peut résulter, en partie, d'un mécanisme radicalaire.

Le même auteur a montré l'addition de Et_2Zn à la fluorénone se fait selon un mécanisme totalement radicalaire.

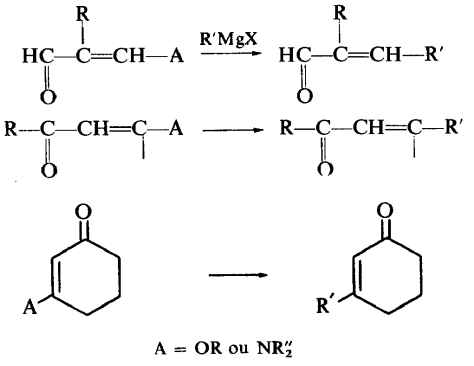
Cétones α-éthyléniques—Les magnésiens saturés, vinyliques, alléniques réagissent sur les cétones α-éthyléniques à la fois par addition 1–2 et par addition 1–4.

L'addition 1–4 devient importante en présence de Cu_2Cl_2[91]



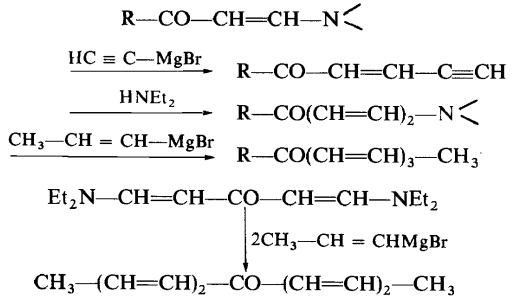
Dans les mêmes conditions les rapports *trans/cis* varient de 2, 7/1 à 4, 5/1.

Les cétones (ou aldéhydes) portant en β un groupe donneur d'électrons réagissent principalement par élimination de ce groupe.



Les magnésiens vinyliques (R′ = vinyle) donnent dans ces conditions des aldéhydes ou des cétones biéthyléniques (Ficini, Cuvigny et Normant)[92].

Des cétones poly insaturées ont été préparées selon le même principe (Normant et Cuvigny)[92].

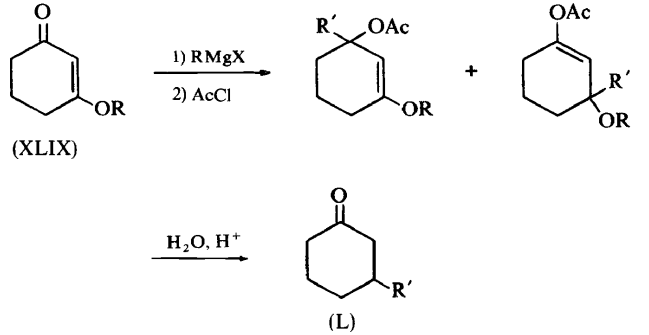


(Ref. 92)

(Ref. 93)

Le mécanisme de ces condensations a été précisé par Spassky-Pasteur et Rivière[94].

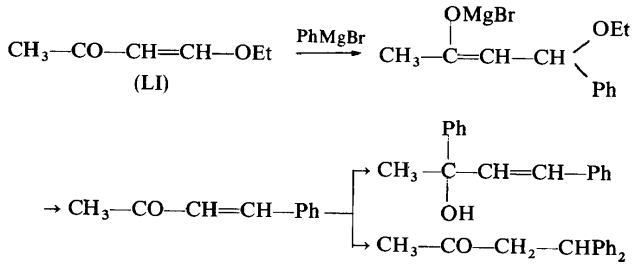
Les cétones (XLIX) donnent une cétone unique (L) que l'addition ait lieu en 1–2 ou en 1–4 mais les acétates énoliques intermédiaires peuvent être isolés.



(XLIX)

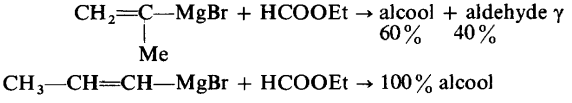
(L)

Par contre les cétones (LI) conduisent à trois produits

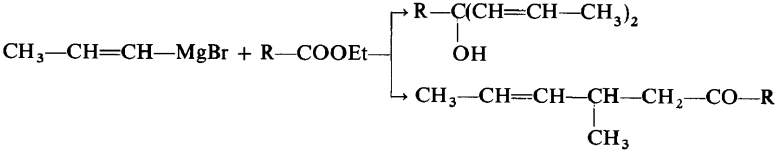


(*e*) *Esters*

Divers travaux ont été consacrés à l'action des magnésiens sur les esters, soit pour en préciser le mécanisme (addition sur le carbonyle et substitution directe), soit pour préparer les cétones intermédiaires. En dehors des magnésiens alléniques, déjà cités, des résultats intéressants ont été obtenus à partir des magnésiens vinyliques (Maitte et collaborateurs)[95]. Ainsi le formiate d'éthyle peut conduire à l'alcool secondaire ou à un aldéhyde γ-éthylénique (addition 1–4 sur l'aldéhyde intermédiaire).



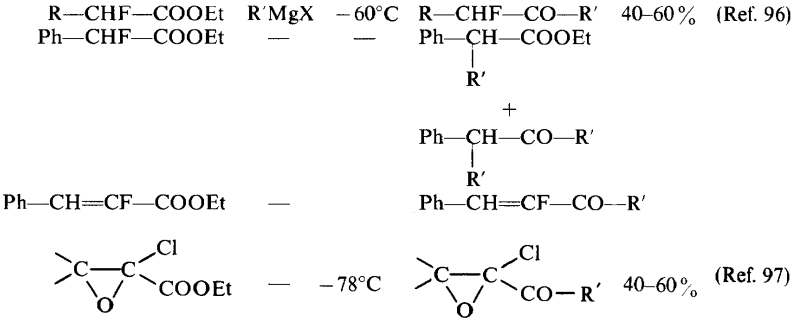
Les esters saturés conduisent à un mélange d'alcools tertiaires et de cétones γ-éthyléniques



La proportion de cétone γ-éthylénique varie avec la nature de l'ester et la nature du magnésien.

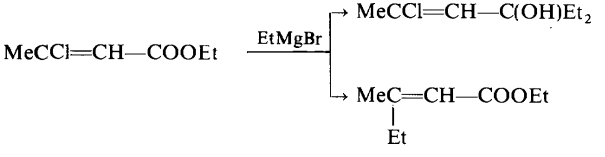
Magn. vinyl	% cétone γ-éthylénique CH_3—COOEt	Et—COOEt	iPr—COOEt
CH_2=CH—MgCl	65–70	70–75	85
CH_3—CH=CH—MgBr	15	60	75

Les conditions favorables pour l'obtention des cétones sont l'emploi de basses températures et l'addition du magnésien à l'ester. En voici quelques exemples.



La dernière réaction est remarquable car ni le chlore, ni la fonction époxyde ne sont réactifs (Coutrot, Combret et Villiéras)[97].

Les esters β-Cl crotoniques réagissent sur les magnésiens par addition 1–2 ou 1–4 selon leur stéréochimie et le catalyseur[98].

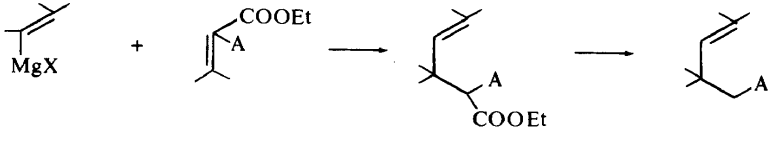


En l'absence de Cu_2Cl_2 l'ester *trans* donne les 2 additions, mais l'ester *cis* donne seulement l'addition 1–2. En présence de Cu_2Cl_2 les deux isomères donnent essentiellement la condensation 1–4 (Vessière)[98].

L'addition 1–4 est encore pratiquement totale sur les substrats

(A = COOEt, CN, $COCH_3$)

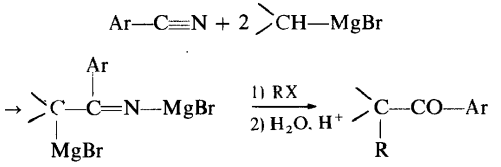
L'emploi des magnésiens vinyliques permet ainsi d'accéder, sans catalyseur, et avec de bons rendements à divers composés γ-éthyléniques (Cuvigny et Normant)[99].



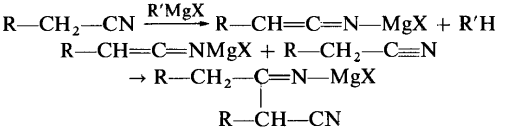
(A = COOH, $CONR_2$, CN, COR et CHO)

(f)Nitriles

Les nitriles aromatiques peuvent être bis métallés par un excès de magnésien dans un solvant basique tel que le HMPT. Par alcoylation on passe ainsi directement des nitriles aux cétones α-alcoylées (Cuvigny et Normant)[100].



Dans les solvants basiques, les nitriles aliphatiques subissent une déprotonation importante en α de CN (Kirmann et collaborateurs) [101].



Cet effet varie avec la nature du solvant selon $Et_2O < PhNEt_2 < Et_3N <$ HMPT et avec la structure du nitrile selon $PhCH_2CN > CH_3CN > RCH_2CN > R_2CHCN$, de sorte qu'en milieu HMPT la réaction d'addition du Grignard est toujours très faible.

BIBLIOGRAPHIE

[1] J. Ducom, *C.R. Acad. Sci.* 1259 (1969); Thèse Sc. Phys. Paris (1971).
[2] H. Normant, *C.R. Acad. Sci.* **239**, 1510 (1954).
[3] H. Normant et P. Maitte, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1439 (1956).
[4] G. J. Martin et M. L. Martin, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1636 (1966); G. J. Martin et N. Naulet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4001 (1970).
[5] H. Normant, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 728 (1957) et 1765 (1959); *Vinyl magnesium halides in Newer Methods on Organic Chemistry*, Interscience, New York (1957).
[6] P. Caubère, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 144 (1964).
[7] H. Normant et J. Ficini, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1219 (1962).
[8] H. Normant et P. Maitte, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 515 (1960).
[9] P. Maitte, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 499 (1959).
[10] Y. Pasternack, *C.R. Acad. Sci.* **255**, 1750 (1962).
[11] H. Normant et M. Noel, *C.R. Acad. Sci.* **253**, 2237 (1961).
[12] J. P. Guette et A. Horeau, *C.R. Acad. Sci.* **259**, 169 (1964).
[13] H. Normant et T. Cuvigny, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1447 (1957).
[14] J. Ficini et J. C. Depezay, *Tetrahedron Letters*, **54**, 4795 (1969).
[15] C. Crisan, *Ann. Chim.* (*Paris*) 436 (1956).
[16] M. Pereyre, Thèse Sc. Phys. Bordeaux, 67 (1965).
[17] B. Delmond et J. C. Pommier. *J. Organomet. Chem.* **26** C7 (1971).
[18] H. Normant et C. Crisan, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 463 (1959).
[19] H. Normant et B. Castro, *C.R. Acad. Sci.* **257**, 2115 (1963); B. Castro. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1533 et 1540 (1967).
[20] H. Normant et M. de Botton, *C.R. Acad. Sci.* **256**, 1996 (1963); **258**, 6449 (1964).
[21] P. Rumpf, *C.R. Acad. Sci.* **254**, 3105 (1962).

[22] H. Normant et T. Cuvigny, *J. Organomet. Chem.* **1**, 120 (1963).
[23] Y. Leroux et H. Normant, *C.R. Acad. Sci.* **265**, 1472 (1967); Y. Leroux, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 359 (1968).
[24] H. Normant et C. Feugeas, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1441 (1963); C. Feugeas, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2568 et 2579 (1963).
[25] X. Marze, Thèse Univ. Paris (1963).
[26] M. Noël, Thèse Doc. Ing. Paris (1963).
[27] J. F. Fauvarque et J. Ducom, *Tetrahedron Letters*, 335 (1970).
[28] H. Normant et J. Villiéras, *C.R. Acad. Sci.* **259**, 1150 (1964); J. Villiéras, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 511 et 1520 (1967).
[29] J. Villiéras et H. Normant, *C.R. Acad. Sci.* **264**, 593 (1967).
[30] B. Castro et J. Villiéras, *C.R. Acad. Sci.* **266**, 146 (1968).
[31] J. Villiéras et B. Castro, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 246 (1968).
[32] J. Villiéras et B. Castro, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1118 (1970).
[33] T. Cuvigny et H. Normant, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2000 (1964).
[34] J. E. Dubois et collab. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 946 (1953).
[35] M. Perry et Y. Maroni-Barnaud, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2372, 2374 et 3581 (1969).
[36] F. Gaudemar-Bardone et M. Gaudemar, *Bull Soc. Chim. Fr.* 2878 (1969).
[37] M. Gaudemar, *Ann. chim. (Paris)* 161 (1956).
[38] R. Couffignal et M. Gaudemar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3550 (1969).
[39] M. Gaudemar et E. Favre, *C.R. Acad. Sci.* **262**, 1332 (1966).
[40] M. Karila, M. Capman et W. Chodkiewicz, *C.R. Acad. Sci.* **269**, 342 (1969).
[41] R. Couffignal et M. Gaudemar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3218 (1969).
[42] R. Couffignal et M. Gaudemar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3550 (1969).
[43] (a) Ch. Prévost et collab. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1385 (1963).
(b) H. Felkin, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 10 (1963).
[44] L. Miginiac et B. Mauzé, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2544 (1968).
[45] C. Bouchoule et P. Miginiac, *C.R. Acad. Sci.* **266**, 1614 (1968).
[46] L. Miginiac et B. Mauzé, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3832 (1968).
[47] H. Felkin et G. Roussi, *C.R. Acad. Sci.* **266**, 1552 (1968).
[48] L. Miginiac-Groizeleau, P. Miginiac et C. Prévost, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3560 (1966).
[49] H. Felkin et collab. *Chem. Commun.* 75 (1966).
[50] M. Cherest, H. Felkin et collab. *Tetrahedron Letters* 875 (1966).
[51] B. Mauzé, G. Courtois et L. Miginiac, *C.R. Acad. Sci.* **269**, 1225 (1969); Ch. Nivert, B. Mauzé et L. Miginiac, *C.R. Acad. Sci.* **271**, 698 (1970).
[52] R. Calas et collab. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2016 (1970); R. Calas et collab. *J. Organomet. Chem.* **26**, 195 (1971).
[53] C. Arnsterdamsky, G. Chauvière et Z. Welvart, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4859 (1968).
[54] J. C. Mendelson, F. Metras, J. C. Lahournère et J. Valade, *J. Organomet. Chem.* **12**, 327 (1968).
[55] R. Calas et P. Bourgeois, *C.R. Acad. Sci.* **267**, 540 (1968).
[56] H. Lemaire, A. Rassat et A. M. Ravet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1980 (1963).
[57] J. F. Normant, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1891 (1963).
[58] J. F. Normant, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1876 (1963).
[59] J. Ficini et collab. *Tetrahedron Letters*, 943 (1968).
[60] G. Boularand et R. Vessière, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1706 (1967).
[61] J. Gore, *Tetrahedron Letters* 891 (1970).
[62] G. Peiffer, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 776 (1962).
[63] M. Gaudemar et P. Perriot, *C.R. Acad. Sci.* **264**, 1492 (1967).
[64] J. Gore et collab. *Tetrahedron Letters*, 130 (1970).
[65] H. Normant et J. Villiéras, *C.R. Acad. Sci.* **259**, 1150 (1964); **260**, 4535 (1965); J. Villiéras, *C.R. Acad. Sci.* **261**, 4137 (1965).
[66] P. Cresson, Thèse Sc. Phys. Paris (1964).
[67] G. Martin, *Ann. chim. (Paris)* **4**, 541 (1959).
[68] H. Normant et S. Lécolier, *C.R. Acad. Sci.* **250**, 722 (1960); S. Lécolier, Thèse Doc. Ing. Paris (1961).
[69] H. Normant, *C.R. Acad. Sci.* **226**, 733 (1948).
[70] O. Riobé, *C.R. Acad. Sci.* **240**, 1648 (1955).
[71] H. Normant et J. Ficini, *Bull Soc. Chim. Fr.* 1454 (1957).

[72] Ch. Glacet et collab. *C.R. Acad. Sci.* **241**, 208 (1955).
[73] R. Quelet et J. d'Angelo, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1503 (1967); R. Quelet, C. Broquet et d'Angelo, *C.R. Acad. Sci.* **264**, 1316 (1967).
[74] J. d'Angelo, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 181 (1969).
[75] P. Fréon et collab. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2812, 4414 et 4417 (1969).
[76] R. Nouri-Bimorghi. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2812 (1969).
[77] A. Cadaux, J. L. Pierre et P. Arnaud, *C.R. Acad. Sci.* **269**, 39 (1969).
[78] J. Cantacuzène et collab. *C.R. Acad. Sci.* **264**, 618 (1967); *Tetrahedron Letters*, 1365 (1967); *C.R. Acad. Sci.* **271**, 748 (1970).
[79] R. Hamelin, *C.R. Acad. Sci.* **249**, 2382 (1959); *Bull. Soc. Chim. Fr.* 926 (1961).
[80] M. Chastrette et R. Amouroux, *Bull. Soc. Fr.* 4348 (1970).
[81] A. Kirmann et J. Rabiesaka, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2370 (1967); J. Rabiesaka, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2493 (1968).
[82] J. Fauvarque et J. F. Fauvarque, *C.R. Acad. Sci.* **263**, 488 (1966); *Bull. Soc. Chim. Fr.* **160** et 4015 (1969).
[83] W. Chodkiewicz et collab. *C.R. Acad. Sci.* **268**, 269, 1449 et 1556 (1969); *Bull. Soc. Chim. Fr.* 976 et 4023 (1969).
[84] Y. Leroux, K. Larchevêque et J. C. Combret, *C.R. Acad. Sci.* **268**, 2345 (1969).
[85] J. F. Fauvarque et collab. *Tetrahedron Letters*, 335 (1970); J. F. Fauvarque, Thèse Sc. Phys. Paris (1971).
[86] G. Chauvière, Z. Welvart, D. Eugène et J. C. Richer, *Canad. J. Chem.* **47**, 3285 (1969).
[87] J. Fauvarque et J. F. Fauvarque, *C.R. Acad. Sci.* **263**, 488 (1966).
[88] J. Fauvarque et J. F. Fauvarque, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4015 (1969).
[89] J. G. Faugere, R. Lalande et R. Calas. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 645 (1968).
[90] J. F. Fauvarque et E. Rouget, *C.R. Acad. Sci.* **267**, 1355 (1968).
[91] Tuyet Luong et H. Rivière, *C.R. Acad. Sci.* **267**, 776 (1968).
[92] H. Normant et T. Cuvigny, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 515 (1960).
[93] S. Lécolier, Thèse Doc. Ing. Paris (1961).
[94] A. Spassky-Pasteur et H. Rivière, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 811 (1969).
[95] P. Maitte et N. Boccara, *C.R. Acad.* **257**, 3427 (1963); N. Boccara. Thèse Sci. Phys. Paris (1970).
[96] E. Elkit et collab. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 991 (1970).
[97] Ph. Coutrot, J. C. Combret et J. Villiéras, *Tetrahedron Letters*. **19**, 1553 (1971).
[98] L. Decaux et R. Vessière, *C.R. Acad. Sci.* **267**, 738 (1968).
[99] H. Normant et T. Cuvigny, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2423 (1961).
[100] T. Cuvigny et H. Normant, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4990 (1968).
[101] A. Kirman et J. Rabiesaka, *C.R. Acad. Sci.* **267**, 1162 (1968).