

## TETRAHEDRON REPORT NUMBER 12

### REACTIVITÉ DES HYPOBROMITES

P. BRUN et B. WAECELL

Laboratoire de Stéréochimie, associé au C.N.R.S. No. 109, Université de Droit, D'Economie et des Sciences d'Aix-Marseille, Faculté des Sciences et Techniques de St-Jérôme, Rue H. Poincaré, 13397-Marseille Cedex 4, France

(Received in France August 21st, 1975)

Parmi les intermédiaires à courte durée de vie les radicaux alcoxy sont particulièrement intéressants car ils peuvent être préparés à partir de nombreux précurseurs et sont susceptibles de donner lieu à des réactions variées. Ils peuvent ainsi, s'additionner à des doubles liaisons de façon intra ou intermoléculaire,<sup>1</sup> ou arracher un hydrogène et permettre de fonctionnaliser des sites non activés.<sup>2</sup> Enfin les réactions de  $\beta$  fragmentation auquel ils donnent lieu pourraient présenter un intérêt synthétique dans la mesure où elles seraient bien contrôlées.<sup>3</sup>

La décomposition des péracides, des péresters ou des hydroperoxydes, par photolyse ou pyrolyse a été à l'origine, largement utilisée pour engendrer les radicaux alcoxy<sup>4</sup> mais les applications synthétiques de ces intermédiaires et en particulier la formation d'éthers à partir d'alcools, ont très vite conduit à l'utilisation de réactifs permettant de les former *in situ* à partir des alcools tels le tétraacétate de plomb<sup>5</sup> ou les sels de cerium,<sup>6</sup> ou à la préparation de sources plus faciles à manipuler comme les nitrites<sup>7</sup> ou les hypohalogénites.<sup>8</sup> Les rayonnements  $\gamma$  ont également été utilisés pour engendrer les radicaux alcoxy mais cette méthode est difficilement accessible.<sup>9</sup> La réactivité des radicaux alcoxy est fonction de la méthode de préparation et nous en donnerons un bref aperçu. Nous nous proposons dans

cet exposé de décrire la réactivité des radicaux alcoxy obtenus par décomposition des hypobromites.<sup>10</sup> Ceux-ci contrairement aux hypoclorites ne sont pas isolables mais permettent des réactions qui, bien qu'étant similaires à celles observées lorsqu'on utilise des hypoclorites ont néanmoins leur caractère propre. Nous nous intéresserons essentiellement aux réactions d'insertion, de  $\beta$  scission ainsi qu'aux réactions intermoléculaires d'arrachement d'hydrogène et d'addition sur les doubles liaisons. Nous serons également amenés à discuter de la réactivité du mélange oxyde de mercure-brome qui donne en particulier de l'oxyde de brome impliqué dans la formation des hypobromites.<sup>10</sup>

Dans le Schéma 1 nous avons réuni l'ensemble des réactions auxquelles peut conduire, d'une façon très générale un radical alcoxy.

Nous concentrerons notre attention sur les réactions d'insertion qui donnent lieu à des hétérocyclisations (processus A) et qui sont accompagnées de réactions de  $\beta$  fragmentation (processus B) lorsque le substrat s'y prête; nous ne ferons que mentionner les réactions d'oxydation et de déshydratation qui sont le plus souvent des processus secondaires (processus F).

L'oxydation des alcools par le tétraacétate de plomb est l'une des premières méthodes qui ait permis de préparer des éthers à partir des alcools saturés (processus A) et elle

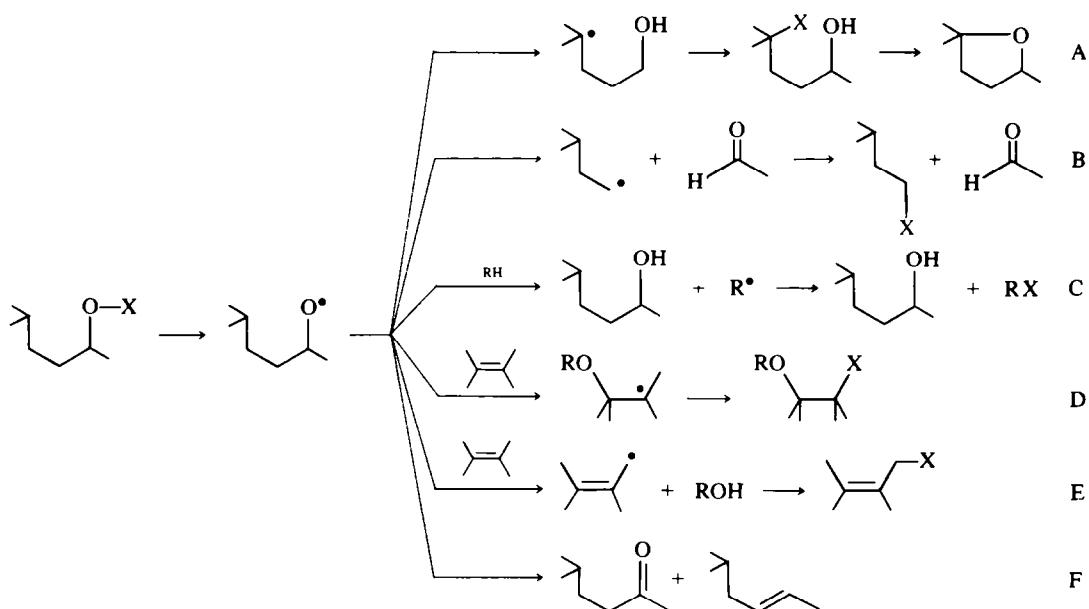


Schéma 1.

a été largement développée et étudiée depuis 1960.<sup>5</sup> Outre la réaction d'hétérocyclisation elle conduit également à de la  $\beta$  fragmentation (processus B) et à de l'addition intermoléculaire (processus D) ou intramoléculaire lorsque le substrat s'y prête.

L'utilisation des sels de cerium présente les mêmes caractéristiques mais présente cependant l'inconvénient de conduire aux composés d'hétérocyclisation avec des rendements plus faibles que dans le cas précédent.<sup>6</sup>

La décomposition photochimique des nitrites, connue sous le nom de la réaction de Barton diffère sensiblement des autres méthodes car d'une façon générale elle ne conduit pas directement à un éther.<sup>7</sup> En 1960 Barton étudiant cette réaction postulait que des dérivés du type RO-X (X étant un halogène) devaient pouvoir conduire, par décomposition à une halogénéation intramoléculaire sur un carbone non activé situé dans une position convenable.<sup>11</sup>

Dès 1961 Barton,<sup>12</sup> Walling,<sup>13</sup> Greene<sup>14</sup> et Wettstein<sup>15</sup> développaient cette idée et de nombreux résultats étaient publiés sur la décomposition des hypoiodites<sup>2</sup> et des hypochlorites<sup>6</sup> cependant que les hypobromites n'étaient que peu mentionnés car difficiles à préparer.<sup>1</sup> La décomposition des hypoiodites permet de synthétiser les éthers tétrahydrofuranniques en une seule étape à partir des alcools car il n'est pas nécessaire d'isoler l'hypoiodite et cette méthode a été particulièrement étudiée par Heusler et Kalvoda.<sup>2</sup> Inversement les hypochlorites sont stables et peuvent être isolés et purifiés. Cela explique le fait qu'ils aient été très utilisés pour préparer et étudier le comportement des radicaux alcoxy en solution. Cependant ce n'est que depuis 1972 que l'on sait préparer avec de bons rendements des éthers tétrahydrofuranniques à partir d'alcools primaires ou secondaires car le chlore libéré lors de la rupture RO-Cl perturbe le processus d'hétérocyclisation.<sup>16</sup> Lors de leur décomposition les hypochlorites subissent également la réaction de  $\beta$  fragmentation (processus B)<sup>17</sup> et constituent d'excellents agents d'halogénéation (processus C) et en particulier pour

préparer des composés halogénés en position allylique (processus E).<sup>8</sup>

Ces deux hypohalogénites ont cependant un comportement qui est parfois différent et il est très difficile d'étendre les résultats obtenus avec les hypochlorites aux hypoiodites et inversement. Ainsi la décomposition de l'hypochlorite de méthyl-2 adamantyl-2 permet d'obtenir la chloro-3 bicyclo[3.3.1]non-7-yl méthyl cétone avec un rendement de 80%<sup>18</sup> tandis que l'hypoiodite de ce même alcool conduit après décomposition à un seul composé qui est un dijodo éther,<sup>19</sup> (Schéma 2).

Les hypochlorites semblent par contre pouvoir être comparés aux hypobromites et bien que nous nous intéressions à ces derniers, nous avons été amenés à nous inspirer des résultats acquis lors de l'étude des hypochlorites et à faire un certain nombre d'extrapolation raisonnables. Ceci nous a été imposé par le faible nombre de travaux consacrés aux hypobromites. En effet la formation d'éther par décomposition des hypobromites a été peu étudiée quant à son mécanisme et elle a été essentiellement utilisée d'un point de vue synthétique. C'est ainsi que dans la synthèse du cis bergamotène<sup>20</sup> l'étape clé est une oxydation cyclisante réalisée par cette méthode (Schéma 3).

Le rendement de la réaction est aussi bon qu'avec le tétraacétate de plomb mais la réaction est beaucoup plus facile à réaliser, et de plus elle utilise des réactifs moins coûteux et recyclables.<sup>21</sup> De même l'oxyde de cédrôle est synthétisé par cette méthode<sup>22</sup> (Schéma 4).

#### Méthodes de préparation des hypobromites

Les hypobromites peuvent être préparés à partir des hypochlorites<sup>23</sup> par action de NaBr en présence d'acide acétique ou par réaction de l'acide hypobromeux sur les alcools.<sup>24</sup> Cependant la méthode la plus largement utilisée et la plus facile à mettre en oeuvre consiste à faire réagir un alcool avec de l'oxyde de mercure et du brome.<sup>10</sup> Le mécanisme de l'interaction entre l'oxyde de mercure, le brome et un alcool n'est pas établi avec certitude. Le

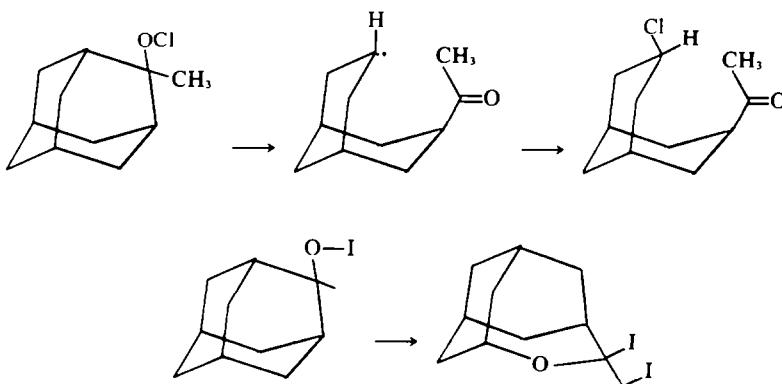


Schéma 2.

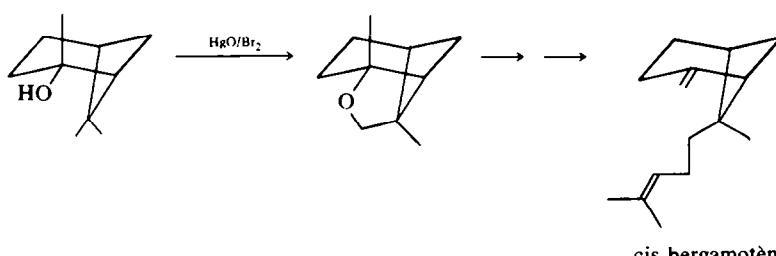


Schéma 3.

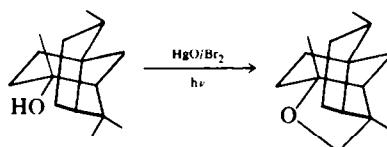
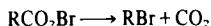
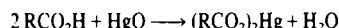


Schéma 4.

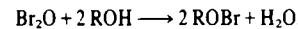
même problème s'est posé lors de l'étude du mécanisme de la réaction de Hunsdiecker modifiée.<sup>25</sup> Il est maintenant admis que dans cette réaction dont le déroulement est schématisé ci-dessous, l'oxyde de mercure réagit avec l'acide pour conduire à un dicarboxylate de mercure lequel est ensuite attaqué par le brome.



Par contre avec les alcools il ne se forme pas intermédiairement un composé du type RO-Hg-OR mais il se forme de l'oxyde de brome Br<sub>2</sub>O. Le traitement des alcools par l'oxyde de mercure seul laisse d'ailleurs ces derniers inchangés. La formation de l'hypobromite fait intervenir l'oxyde de brome qui se forme<sup>26</sup> suivant:



Cet oxyde de brome est un composé mal connu car il fond à -18°C mais commence à se décomposer au-dessus de -40°C. Il est donc difficile de connaître sa durée de vie aux températures où nous travaillons (entre 0 et 70°C). Cependant ce réactif a été utilisé pour bromer des substrats saturés à la température de reflux du tétrachlorure de carbone et il a été montré que le radical BrO<sup>·</sup> provenant de la décomposition de Br<sub>2</sub>O intervient dans cette réaction.<sup>27</sup> Cet oxyde se forme donc certainement dans les conditions où nous opérons. L'oxyde de brome réagit sur la fonction alcool pour donner l'hypobromite selon la réaction:



La nature de l'oxyde de mercure joue un rôle important dans la réactivité. Ce réactif existe sous deux formes: l'oxyde de mercure jaune et l'oxyde de mercure rouge. Ces deux espèces possèdent le même spectre de diffraction aux rayons X et peuvent exister sous deux formes cristallines orthorhombique ou hexagonale. La seule différence connue entre l'oxyde de mercure jaune et l'oxyde de mercure rouge réside dans la taille des particules. Celles-ci sont plus volumineuses pour l'oxyde de mercure rouge.<sup>28</sup> L'oxyde de mercure jaune doit être utilisé lors de la préparation des hypobromites car il conduit à de meilleurs rendements lors de la réaction d'hétérocyclisation.

Un certain nombre d'auteurs ont également utilisé le couple oxyde d'argent-brome. Ce réactif permet effectivement de préparer l'hypobromite puisque l'hétérocyclisation est alors observée mais le mécanisme de la réaction est très discuté et ne semble pas pouvoir être actuellement établi avec certitude.<sup>29</sup>

## REACTIONS DES HYPOBROMITES

### A. REACTIONS INTRAMOLECULAIRES

#### Réactions d'hétérocyclisation

Les hypobromites sont décomposés par simple exposition à la lumière et conduisent à la formation d'éthers tétrahydrofuranniques lorsque le substrat s'y prête. Le mécanisme de cette réaction a été étudié en 1964 par Sneen et Matheny qui ont utilisé l'hydroxy-1 triméthyl[1.3.3]cyclohexane comme substrat de départ.<sup>10</sup> L'action de l'oxyde de mercure et du brome sur cet alcool, puis l'irradiation et le chauffage du milieu réactionnel permettent de préparer l'oxo-7 diméthyl-1,5 bicyclo[3.2.1]octane avec un rendement de 60% (Schéma 5).

Le mécanisme de cyclisation qui est schématisé ci-dessous fait intervenir intermédiairement une bromhydrine (Schéma 6).

L'hypobromite A formé à l'abri de la lumière par action de l'oxyde de mercure et du brome sur l'alcool n'a pas pu être isolé. Cependant sa présence a été détectée par

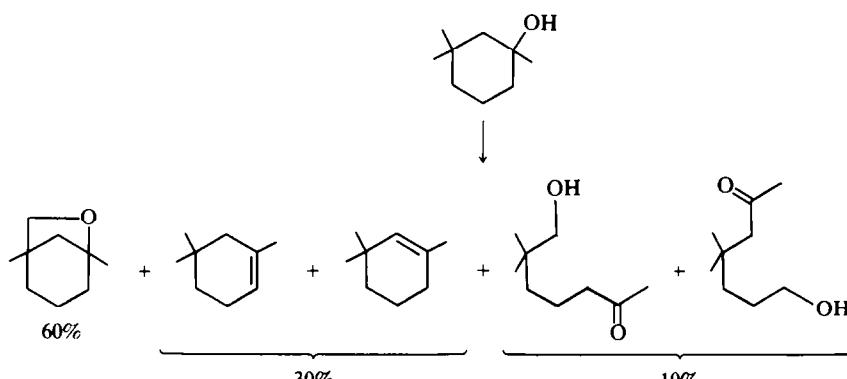


Schéma 5.

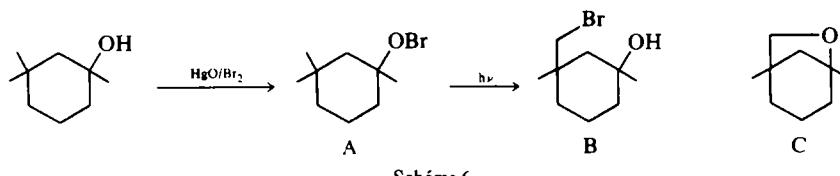


Schéma 6.

spectrométrie UV. Ainsi cet hypobromite possède en UV un spectre d'absorption qui présente une bande intense dont la longueur d'onde d'absorption maximum est centrée sur 280 nm ainsi qu'un épaulement à 340 nm. Ces valeurs sont caractéristiques des hypobromites.<sup>24</sup> Sous l'effet de la lumière cet hypobromite se décompose par rupture homolytique de la liaison RO-Br.<sup>10</sup> Il se forme ainsi un radical alcoxy qui va arracher un hydrogène situé sur un carbone en  $\delta$  en faisant intervenir un état de transition à six centres. A ce stade, la réaction est exactement identique à ce qui se passe lors de l'oxydation par le tétraacétate de plomb. Le radical carboné formé réagit avec une molécule d'hypobromite et conduit ainsi à la formation d'une bromhydrine B (Schéma 7).

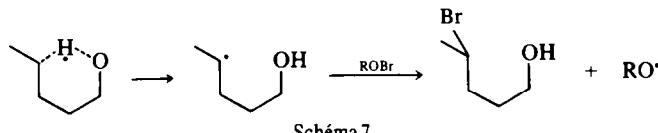
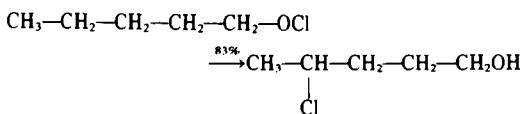


Schéma 7.

Sneen et Matheny n'ont pas isolé la bromhydrine mais ils ont pu la mettre en évidence dans les spectres infrarouge et de résonance magnétique nucléaire d'une solution irradiée d'hypobromite. Cet intermédiaire ne fait d'ailleurs pas de doute si on se réfère aux travaux concernant la décomposition des hypochlorites. Ceux-ci conduisent aux  $\delta$  chloro alcools avec un rendement de 80%.<sup>15</sup> Ainsi l'hypochlorite de pentyl-1 est converti après irradiation en chloro-4 pentanol-1.



De même, on a pu récemment isoler un  $\delta$  iodo alcool à partir d'un hypoïdite en série stéroïde<sup>30</sup> (Schéma 8).

La formation de la bromhydrine B (Schéma 6) n'est pas affectée par l'addition de thiophénol qui est retrouvé intact après irradiation alors que ce réactif supprime totalement la formation d'éther lors de la décomposition de l'hydroperoxyde du même substrat.<sup>10</sup> La réaction a été effectuée avec 0.013 m de Ph-SH et 0.0063 m d'alcool; Ph-SH est retrouvé intact (Schéma 9).

La réaction conduisant de A à B (Schéma 6) ne semble donc pas faire intervenir de radicaux libres. Il s'agit sans doute de radicaux solvatés ou bien dans ce processus intramoléculaire on a une très faible sensibilité au milieu extérieur puisqu'en présence de thiophénol le radical alcoxy devrait conduire à la formation d'éther et non pas à celle de la bromhydrine B. Bien que celle-ci ne soit pas isolée elle se forme effectivement puisque l'éther C est formé. La cyclisation en éther s'effectue par une réaction de substitution interne qui peut être obtenue par action d'une base ou par simple chauffage.

Tout comme dans la réaction d'oxydation avec le tétraacétate de plomb, l'étape déterminante est la formation du radical alcoxy et le transfert intra-

moléculaire d'hydrogène sur l'hétéroatome. On doit donc s'attendre à ce que ces deux réactions présentent de nombreuses analogies. L'hydrogène est préférentiellement arraché sur un carbone situé en  $\delta$  de l'hétéroatome, parfois en  $\epsilon$  mais un transfert 1-4 ou 1-7 n'a jamais été observé. Ceci implique qu'une distance favorable sépare le carbone porteur de l'hydrogène de l'hétéroatome. Cette distance doit être comprise entre 2-3 et 2.7 Å.<sup>31</sup> D'autre part le transfert d'hydrogène sera plus facile lorsque le carbone en  $\delta$  sera tertiaire qu'avec un C $\delta$  secondaire ou primaire.<sup>32</sup>

Pour que la cyclisation puisse avoir lieu il faut que la réaction de substitution interne puisse avoir lieu, c'est à dire que l'oxygène alcoolique puisse attaquer le carbone porteur de l'halogène. Ainsi l'oxydation par le mélange oxyde de mercure-brome de l'hydroxy-3 bicyclo[3.2.1]octane conduit à l'hétérocyclisation avec un rendement de 70%<sup>33</sup> tandis qu'elle n'a pas lieu lorsqu'on traite dans les mêmes conditions le néoisocédranol. Dans ce dernier cas la bromhydrine ayant la géométrie requise ne peut pas se former par suite de la nature rigide du système et la cyclisation ne peut donc pas avoir lieu (Schéma 10).<sup>34</sup>

Ce résultat montre également qu'un mécanisme direct

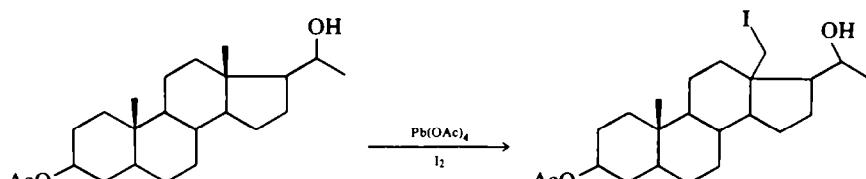


Schéma 8.

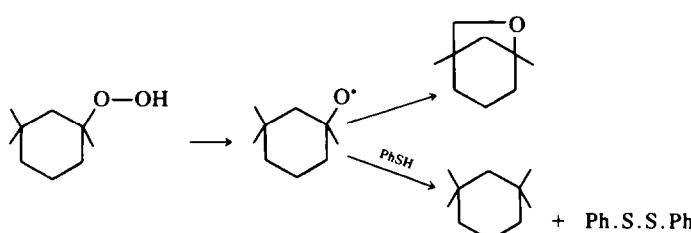


Schéma 9.

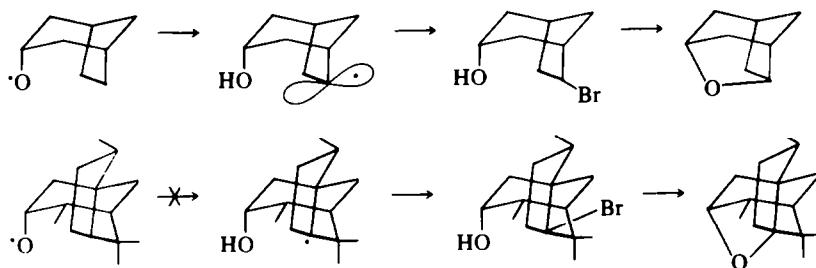


Schéma 10.

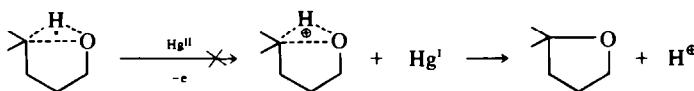
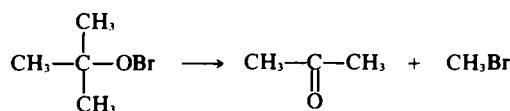


Schéma 11.

d'oxydation analogue à celui envisagé avec le tétraacétate de plomb ne peut pas être retenu (Schéma 11).<sup>34</sup>

#### Réactions de $\beta$ scission

Le radical alcoxy peut également évoluer suivant une réaction de  $\beta$  fragmentation (processus B, Schéma 1). Ainsi l'irradiation d'une solution d'hypobromite de tertiobutyle dans le tétrachlorure de carbone conduit à la formation de bromure de méthyle et d'acétone.<sup>24</sup>



Les deux céto alcools isolés avec un rendement de 10% lors de l'oxydation de l'hydroxy-1 triméthyl-1,3,3 cyclohexane ont également pour origine une réaction de  $\beta$  scission (Schéma 12).

Lorsque les deux processus intramoléculaires ( $\beta$  fragmentation et hétérocyclisation) sont possibles, ils entrent en compétition mais c'est la réaction d'hétérocyclisation qui est favorisée. Ainsi lors de l'oxydation du cédrol, l'hétérocyclisation se produit avec un rendement de 60% tandis que la  $\beta$  fragmentation ne représente que 25% (Schéma 13).<sup>34</sup>

Par contre lorsque l'hétérocyclisation ne peut pas avoir lieu la réaction de  $\beta$  fragmentation est souvent quantitative, en particulier lorsque les centres en  $\alpha$  et  $\beta$  de l'hétéroatome sont substitués par des groupes alkyles<sup>5</sup> ou d'une manière générale stabilisant le radical carboné formé.<sup>5</sup> L'oxydation de l'hydroxy-2 méthyl-2 bicyclo[3.2.1]octane conduit quantitativement à une rupture du cycle (Schéma 14).<sup>33</sup>

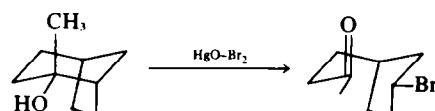


Schéma 14.

Ces réactions de  $\beta$  fragmentations sont également contrôlées par des facteurs stéréoélectroniques et nécessitent qu'un des doublets libres de l'hétéroatome puisse adopter une position transantiparallèle avec la liaison  $\text{C}_\alpha-\text{C}_\beta$  susceptible d'être rompue.<sup>3</sup>

#### Réactions de déshydratation et d'oxydation

Sneen et Matheny ont également isolé les deux oléfines provenant de la déshydratation de l'alcool. Cette déshydratation s'explique car lors de la décomposition

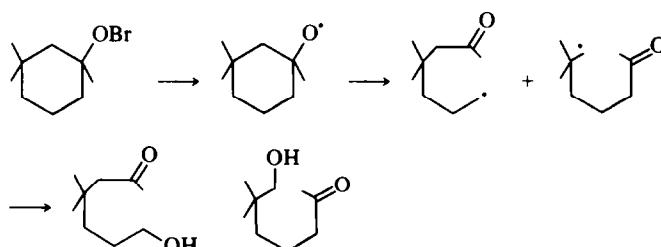


Schéma 12.

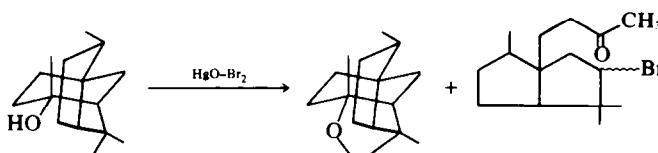


Schéma 13.

des hypobromites il se forme toujours un peu d'acide bromhydrique qui peut par protonation du groupe hydroxyle induire la déshydratation. Dans ce cas là on ne peut évidemment pas observer la formation de composés d'oxydation puisque l'alcool de départ est tertiaire; mais lorsque l'hypohalogénite est secondaire ou primaire la formation de composés carbonylés est inévitable. Cette réaction peut avoir lieu avec un rendement important lorsque les processus d'hétérocyclisation et de  $\beta$  fragmentation sont interdits. L'oxydation du néoisocédranol permet de préparer la néoisocédronone avec un rendement de 65%.<sup>34</sup> Lorsqu'un aldéhyde se forme il est généralement soit oxydé en acide<sup>35</sup> soit transformé en bromure d'acide qui réagit immédiatement avec l'alcool de départ pour donner un ester.<sup>16</sup> Ainsi lors de l'oxydation de l'hydroxy-3 bicyclo[3.2.1]octane il se forme un aldéhyde que l'on ne peut pas isoler car il est converti en ester dans le milieu réactionnel (Schéma 15).<sup>33</sup>

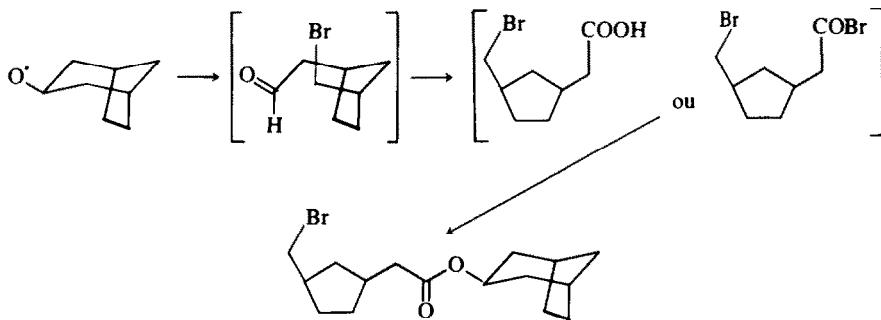


Schéma 15.

#### REACTIONS DES HYPOBROMITES.

##### B. REACTIONS INTERMOLECULAIRES

###### Réaction d'halogénéation

Lors de leur décomposition, les hypobromites donnent lieu simultanément à une réaction intramoléculaire et intermoléculaire de bromation. Dans ce dernier cas, ils constituent comme les hypochlorites, des agents d'halogénéation efficaces.<sup>36</sup> Nous considérerons donc les hypohalogénites d'une façon générale étant entendu que l'halogène est soit du chlore soit du brome. Nous ne préciserons l'halogène que lorsqu'il y a une différence de comportement entre le chlore et le brome. Il faut d'ailleurs noter que dans la plupart des articles originaux le résultats ont été obtenus avec des hypochlorites, puis étendus aux hypobromites.

En effet ces deux hypohalogénites se comportent de façon très semblable lors de leur décomposition. Ainsi Walling<sup>8</sup> a étudié la réactivité relative d'hydrocarbures vis-à-vis de l'hypobromite et de l'hypochlorite de tertiotiobutyle et les valeurs obtenues sont indiquées dans le tableau ci-dessous (Tableau 1).

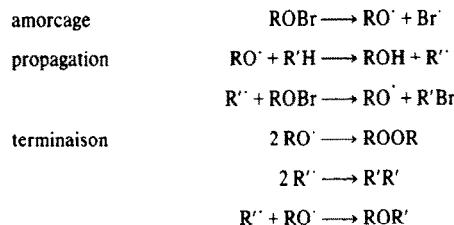
Compte tenu de la marge d'erreur, ces valeurs sont indiscernables. La principale différence entre les hypochlorites et les hypobromites est au niveau de la vitesse du

Tableau 1.

Hydrocarbures	$^3\text{BuOCl}$ (40°C)	$^3\text{BuOBr}$ (40°C)
Cyclohexane	6.00	6.20
diméthyl-2,3-butane	3.18	2.96
Cumène	2.80	2.76
Ethyl-benzène	2.3	2.45
Toluène	1.00	1.00

transfert de l'halogène. Celle-ci est plus grande lorsqu'on utilise des hypobromites avec lesquels il est possible d'obtenir des composés optiquement actifs, ce qui n'est pas le cas avec les hypochlorites.<sup>37</sup> Ceci tient sans doute à ce que l'énergie de dissociation de  $\text{RO-Br}$  en  $\text{RO}^-$  et  $\text{Br}^-$  est inférieure à celle de  $\text{ROCl}$ .<sup>38</sup>

La réaction d'halogénéation fait intervenir le radical alcoxy dans une réaction en chaîne indiquée ci-dessous:



Cette méthode d'halogénéation est particulièrement intéressante pour la préparation de dérivés halogénés en position allylique. En effet, le radical alcoxy montre une très grande sélectivité lorsqu'il est opposé à un substrat possédant des hydrogènes allyliques; ceux-ci sont pratiquement les seuls à être arrachés. L'irradiation à température ambiante d'une solution d'hypobromite de tertiotiobutyle dans le cyclohexène transforme quantitativement ce dernier en brome-3 cyclohexène.<sup>24</sup>

Lorsque l'hypohalogénite possède un hydrogène sur un carbone en  $\delta$ , la réaction intramoléculaire (transfert 1-5 d'hydrogène et  $\beta$  fragmentation) et la réaction intermoléculaire (halogénéation) sont en compétition. La réaction intramoléculaire est toujours le processus majeur. Si on examine par exemple les résultats de la décomposition de l'hypohalogénite de diméthyl butyl carbinyle<sup>39</sup> (Tableau 2 et Schéma 16) il se forme par un processus intermoléculaire 3% de méthyl-2 hexanol-2 lorsque la réaction est effectuée dans le tétrachlorure de carbone et 8% dans le cyclohexane. Même si la réaction est réalisée dans le cyclohexène qui possède des hydrogènes actifs, le pourcentage de méthyl-2 hexanol-2 ne dépasse pas 18%.

L'augmentation du rendement en méthyl-2 hexanol-2 se fait au détriment de la réaction de  $\beta$  fragmentation tandis que le pourcentage de méthyl-2 chloro-5 hexanol-2, provenant du transfert-1,5 est toujours entre 75 et 80% (Tableau 2).

Le cyclohexène a parfois un effet beaucoup plus marqué et sensiblement différent sur le cours de la réaction. Lorsque l'hypohalogénite de diméthyl benzyl carbinyle est irradié dans le cyclohexane, le radical alcoxy formé arrache un hydrogène au solvant et celui-ci est halogéné (Schéma 17).<sup>39</sup> Quant cette réaction est effectuée

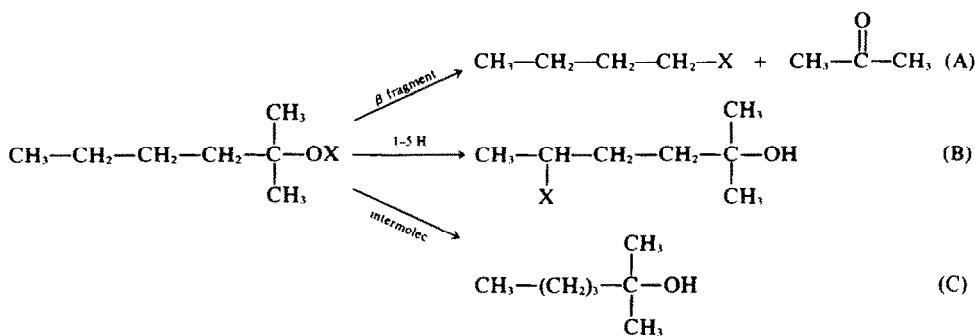


Schéma 16.

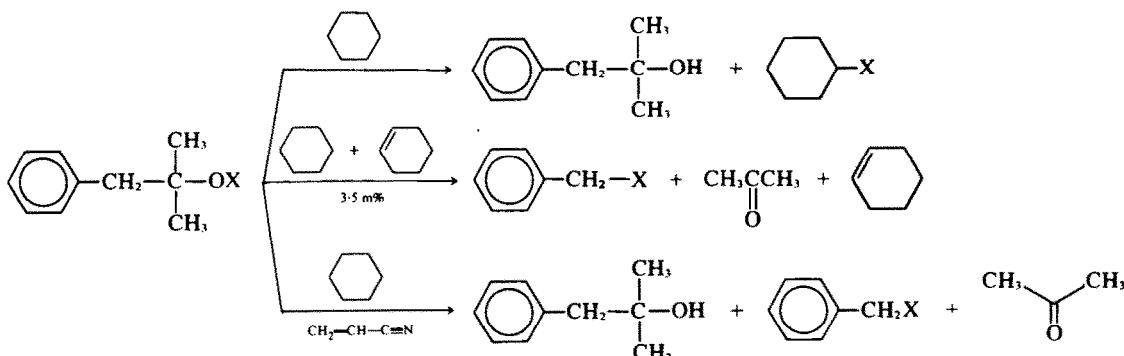


Schéma 17.

Tableau 2. Photodécomposition à 0°C de l'hypochlorite de diméthylbutyl carbinyle

Produits formés	Intramoléculaire		Intermoléculaire
	Acetone, chlorure de butyle ( $\beta$ fragmentation) (A)	Méthyl-2 chloro-5 hexanol-2 (transfert 1-5) (B)	Méthyl-2 hexanol-2 (C)
Solvant			
CCl <sub>4</sub>	13%	80%	3%
Cyclohexane	2%	81%	8%
Cyclohexène	traces	75%	18%

en présence de 3,5 mole % de cyclohexène, le processus d'halogénéation en chaîne du cyclohexane (intermoléculaire) est totalement supprimé et l'hypohalogénite se décompose uniquement par une réaction de  $\beta$  fragmentation.

L'oléfine est retrouvée intacte et le même effet est observé si on utilise des oléfines aliphatiques. Cependant avec des oléfines portant des substituants très électro attracteurs comme l'acrylonitrile, de faibles quantités d'alcool peuvent être détectées.

Les radicaux alcoxy sont déficients en électrons. L'ensemble de résultats précédents suggère que les radicaux alcoxy peuvent s'associer aux oléfines riches en électrons par une interaction du type complexe de transfert de charge (Schéma 18).<sup>39</sup>

Le radical ainsi complexé n'est plus alors disponible

pour arracher un hydrogène au solvant par un processus intermoléculaire, mais il peut toujours subir une décomposition intramoléculaire. Lorsque l'oléfine est appauvrie en électrons par des substituants très électro attracteurs, l'interaction radical alcoxy électrophile-oléfine est moins favorisée, ce qui explique que soit observée la formation d'alcool.

Des résultats plus récents ont montré qu'en fait la situation n'est pas aussi nette, car lors de la décomposition de l'hypohalogénite de diméthylbenzyl carbinyle dans le cyclohexane (Schéma 17), le taux anormalement élevé de réaction intermoléculaire est en grande partie due à l'intervention d'une réaction en chaîne propagée par un radical halogène, et l'alcool provient alors surtout de la décomposition de l'hypohalogénite par HX (Schéma 19).<sup>39,46</sup>

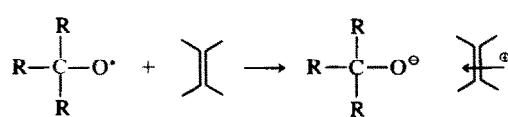


Schéma 18.

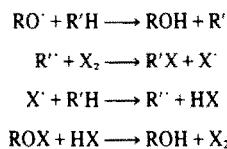


Schéma 19.

Ceci a été vérifié en mesurant la réactivité des hydrogènes primaires et tertiaires du diméthyl-2,3 butane vis-à-vis de l'hypochlorite de diméthyl benzyl carbinyle. Les réactivités sont en effet très différentes si l'arrachement d'hydrogène fait intervenir un radical chlore ou un radical tertiobutoxy par exemple. Les valeurs obtenues sont indiquées dans le Tableau 3.

Tableau 3.

Réactif	Réactivités relatives $H_{tert.}/H_{prim}$ mesurées sur le diméthyl-2,3 butane	Spécie réactive
$\text{Cl}_2$	4.5	$\text{Cl}^-$
tBuOCl	44	tBuO <sup>·</sup>
$\text{CH}^{\cdot}$		
$\text{PhCH}_2-\overset{\cdot}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\text{OCl}}$	6.7	$\text{Cl}^-$

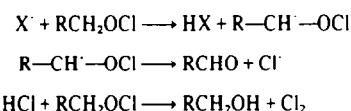
Ce tableau montre que l'hypochlorite de tertiobutyle se comporte de façon très différente de celle des deux autres réactifs et qu'il est beaucoup plus sélectif. Si on admet avec Walling que la structure du radical alcoxy n'a qu'une influence mineure sur la sélectivité, ce qui est raisonnable sur la base des observations faites à ce jour,<sup>19</sup> les résultats précédents montrent que 94% de l'arrachement d'hydrogène sur le solvant peut être imputé à l'atome de chlore lors de la décomposition de l'hypochlorite de diméthyl benzyl carbinyle. En présence de cyclohexène les radicaux chlores sont complexés (puisque l'oléfine est retrouvée intacte lors de l'isolement) et la réaction normale de  $\beta$  fragmentation est alors observée.

Ces résultats ne permettent pas de se faire une idée très nette de l'interaction entre un radical alcoxy et une oléfine. Cependant si les radicaux alcoxy étaient complexés avec les oléfines par un association du type complexe de transfert de charge, les mêmes effets devraient être observés lorsque la formation de  $\text{RO}^{\cdot}$  est effectuée en présence de benzène. Ce n'est pas le cas. D'autre part une telle association  $\text{RO}^{\cdot}$ -oléfine devrait se traduire par la formation d'un composé d'addition entre le radical alcoxy et l'oléfine. Ceci n'est pas non plus observé. Nous pensons donc qu'il est peu vraisemblable que la présence de faibles quantités d'oléfine puisse modifier totalement la réactivité d'un radical alcoxy comme cela avait été envisagé initialement car il ne peut être que partiellement complexé par le cyclohexène tandis que le radical chlore l'est totalement. Néanmoins lorsqu'on utilise des oléfines portant des substituants très électro attracteurs comme l'acrylonitrile ou le trichloréthylène qui sont efficaces pour piéger les radicaux halogène mais qui sont inertes vis-à-vis des radicaux alcoxy<sup>16</sup>, ces

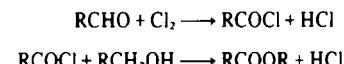
derniers arrachent des hydrogènes au solvant et réagissent par un processus intermoléculaire (pour donner par exemple de l'alcool et du chlorocyclohexane, Schéma 17). En présence de cyclohexène qui inhibe les processus d'halogénéation via un radical chlore, la formation d'alcool est totalement supprimée. Il semble donc raisonnable d'admettre que le comportement différent d'un radical alcoxy vis-à-vis de ces deux types d'oléfines reflète l'existence d'une certaine association entre le radical alcoxy et une oléfine riche en électron. Il n'est cependant pas possible à l'heure actuelle de déterminer la nature exacte de cette association et on ne peut qu'utiliser la représentation proposée par Walling faute de posséder un meilleur modèle.

La formation de radicaux halogène est inévitable lors de ces réactions car le radical alcoxy peut attaquer un hydrogène en  $\beta$  de l'hypohalogénite ce qui conduit à la formation d'un époxyde par réaction interne et libération halogène. Ainsi lors de la décomposition de l'hypochlorite de tertiobutyle il se forme de l'oxyde d'isobutylène (Schéma 20).<sup>19</sup>

D'un point de vue synthétique l'intervention du radical chlore est particulièrement gênante lorsqu'on veut préparer des  $\delta$  chloro alcools à partir d'hypochlorites primaires ou secondaires car il y a attaque sur l'hydrogène géminé à la fonction hypohalogénite.<sup>16</sup> Le radical ainsi formé évolue vers la formation d'un aldéhyde suivant les réactions suivantes:



L'aldéhyde ainsi formé réagit à son tour avec le chlore ce qui par l'intermédiaire d'un chlorure d'acide conduit finalement à la formation d'esters.



Ce processus se traduit par la décomposition de l'hypohalogénite en alcool et en aldéhyde ou ester et les rendements en  $\delta$  chloro alcools sont très faibles. Ces réactions parasites peuvent être supprimées en présence de dichloréthylène ou de trichloréthylène, et les  $\delta$  chloro alcools peuvent alors être isolés avec des rendements de l'ordre de 60%. Les mêmes réactions parasites dues à des radicaux brome peuvent être observées lors de la décomposition des hypobromites quoique dans des proportions plus faibles.<sup>16</sup>

#### Réactions d'addition

Il a été signalé que dans certains cas les hypobromites d'alkyle peuvent s'additionner sur les doubles liaisons

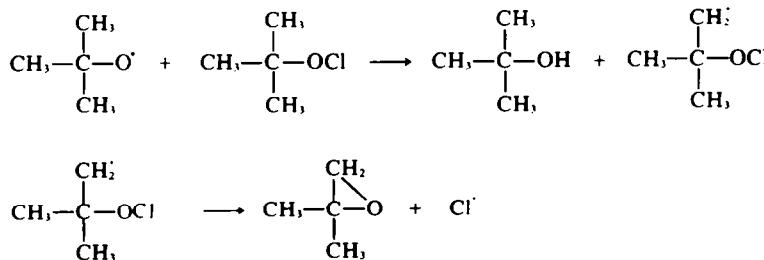


Schéma 20.

pour former des composés d'alkoxy bromuration. C'est aussi le cas de l'hypobromite de méthyle qui s'additionne sur l'hexène-1.<sup>40</sup> Cette réaction peut faire intervenir soit un mécanisme ionique soit un mécanisme radicalaire suivant les conditions expérimentales utilisées. Ainsi l'addition de  $\text{CH}_3\text{OBr}$  à une solution diluée d'oléfine en présence d'oxygène ou de ditertiobutyl-2,6 méthyl-4 phénol conduit à deux composés d'addition I et II, I étant le bromo éther majeur (Schéma 21).

séquence de réactions suivantes:

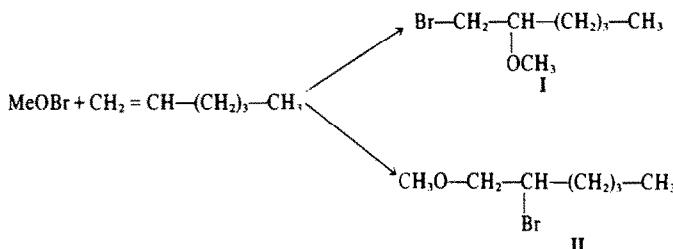
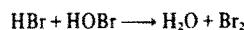
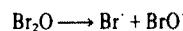


Schéma 21.

Lorsque cette même réaction est effectuée sous azote sans inhibiteur de radicaux, les deux produits I et II sont également obtenus mais le composé II est alors le produit majeur de la réaction. Le passage par un mécanisme radicalaire peut être démontré par adjonction au milieu réactionnel de cyclohexane. Celui-ci est en effet bromé lorsque la réaction est effectuée sous azote alors qu'il est retrouvé intact lorsqu'un inhibiteur est présent dans le milieu. Le mécanisme ionique fait intervenir un ion  $\text{Br}^\cdot$  qui s'additionne sur la double liaison; celle-ci est alors attaquée par l'alcoolate. Le mécanisme radicalaire procède en sens inverse: le radical méthoxy s'additionne en bout de chaîne et le radical carboné ainsi formé est bromé par l'hypobromite de méthyle.<sup>40</sup>

De nombreuses additions ioniques à des oléfines, faisant intervenir l'hypobromite de tertiotiobutyle dissous dans un alcool ont été décrites.<sup>41</sup> Par contre lorsqu'on se place dans des conditions radicalaires l'hypobromite de tertiotiobutyle ne s'additionne pas sur les oléfines ou les alcynes mais réagit<sup>42,43</sup> pour conduire à la formation de composés bromés en position allylique. Cette réactivité est illustrée dans le Schéma 22.<sup>42</sup>

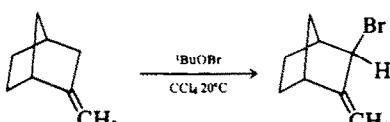
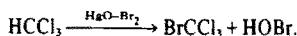


Schéma 22.

#### HALOGENATION PAR $\text{Br}_2\text{O}$

Nous avons vu plus haut que lorsque les hypobromites sont préparés par action de l'oxyde de mercure et du brome sur un alcool il se forme de l'oxyde de brome. Ce composé est un excellent agent de bromation et permet par exemple de bromer le chloroforme avec de très bons rendements.<sup>27</sup>



Cette réaction est inhibée par l'oxygène ou le tertiotiobutyl-mercaptopan et ces constatations mettent en évidence la nature radicalaire de la réaction. D'après les résultats obtenus par Bunce<sup>27</sup> et par analogie avec la chloration par l'oxyde de chlore, l'halogénéation fait intervenir la

L'arrachement d'hydrogène est effectué par  $\text{BrO}^\cdot$  et  $\text{Br}^\cdot$ .

L'étude de la sélectivité du réactif vis-à-vis d'hydrogènes portés par des carbones primaires, secondaires et tertiaires montre qu'en réalité, l'arrachement est essentiellement le fait du radical  $\text{BrO}^\cdot$ . Ce radical a pu être détecté expérimentalement par photolyse éclair.<sup>44</sup> Le Tableau 4 montre les résultats de cette étude.

Tableau 4. Ordre de Sélectivité:  $\text{ClO}^\cdot < \text{BuO}^\cdot < \text{BrO}^\cdot < \text{CCl}_3^\cdot < \text{Br}^\cdot$ 

Réactif	Radical (espèce(s) réactive(s))	$\text{H}_p$	$\text{H}_s$	$\text{H}_{tert}$
$\text{Br}_2$	$\text{Br}^\cdot$	1	250	6300
$\text{HgO/Br}$	$\text{Br}^\cdot + \text{BrO}^\cdot$	1	28	400
NBS	$\text{Br}^\cdot$	1	200	6000
$\text{CCl}_3\text{Br}$	$\text{CCl}_3^\cdot$	1	80	2300
$\text{Cl}_2\text{O}$	$\text{ClO}^\cdot + \text{Cl}^\cdot$	1	11.5	24
$\text{BuOCl}$	$\text{BuO}^\cdot$	1	7.9	44

On constate immédiatement que le radical  $\text{BrO}^\cdot$  est beaucoup moins sélectif que le radical brome. Ces résultats permettent également d'avoir une idée de la sélectivité de  $\text{BrO}^\cdot$  par rapport à celle d'autres radicaux.

La réactivité relative de plusieurs de ces radicaux a également été déterminée par la mesure des constantes de vitesse relatives  $k_H$  et  $k_D$  lorsque ces radicaux sont opposés à du cyclohexane et à du cyclohexane deutérié. En effet pour un radical très réactif vis-à-vis d'un substrat donné, l'énergie d'activation sera faible et donc le rapport  $k_H/k_D$  sera faible. Ceci n'est valable que dans la mesure où on compare des processus exothermiques c'est à dire qui passent par un état de transition où le taux de rupture des liaisons est inférieur à 50%. Lorsque l'énergie d'activation augmente c'est-à-dire au fur et à mesure que l'on a affaire à un radical moins réactif, le rapport  $k_H/k_D$  augmente (voir Tableau 5).

Tableau 5. Ordre de Sélectivité:  $\text{BuO}^\cdot < \text{Br}^\cdot < \text{Cl}^\cdot$   $k_H/k_D$  mesuré par rapport à  $\text{C}_6\text{H}_{12}$  et  $\text{C}_6\text{D}_{12}$ 

Réactif	$k_H/k_D$	Température
$\text{Cl}_2$	1.3	0°C
$\text{HgO/Br}_2$	2.6	25°C
$\text{BuOCl}$	4.5	0°C

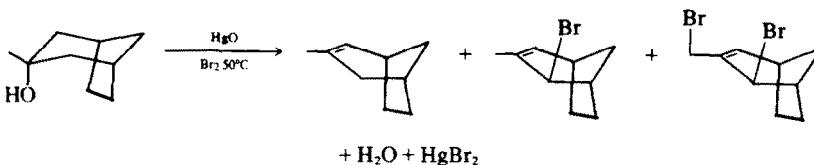
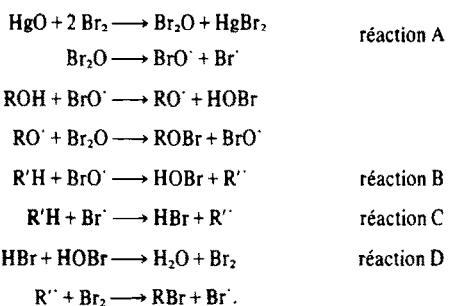


Schéma 23.

Tout comme l'oxyde de chlore<sup>45</sup> l'oxyde de brome réagit avec les oléfines pour conduire à la formation de composés bromés en position allylique. Ainsi lors de l'oxydation de l'hydroxy-3 méthyl-3 bicyclo[3.2.1]octane à 50°C, conditions dans lesquelles l'alcool est très rapidement déshydraté en méthyl-3 bicyclo[3.2.1]octène-2 les composés formés résultent essentiellement de la bromation en position allylique de l'oléfine par Br<sub>2</sub>O (Schéma 23).<sup>33</sup>

Par comparaison avec la chloration Cl<sub>2</sub>O le mécanisme de cette réaction d'halogénéation est représenté dans le schéma suivant.



Dans ces équations ROH représente l'alcool et R'H l'oléfine. Cette réaction de bromation en position allylique est inhibée par de faibles quantités de trichloréthylène qui bloque le processus d'halogénéation en complexant les radicaux Br<sup>·</sup> et BrO<sup>·</sup> (réactions B et C interdites). Cette technique utilisant le trichloréthylène comme agent de blocage, en éliminant les réactions parasites de déshydratation et d'halogénéation permet d'ailleurs d'obtenir la formation d'éthers tétrahydrofuranniques à partir d'alcools tertiaires.<sup>34</sup>

### CONCLUSION

La décomposition des hypobromites, qui peuvent en particulier être aisément préparés par action de l'oxyde de mercure et du brome sur les alcools permet d'obtenir un éventail de réactions variées. On peut ainsi obtenir, en fonction du substrat utilisé, des éthers tétrahydrofuranniques avec de bons rendements; des composés résultants d'une réaction de  $\beta$  fragmentation réaction qui commence à être suffisamment bien connue pour être utilisée à des fins synthétiques; des composés d'oxydation mais qui sont généralement obtenus avec de faibles rendements; des composés d'halogénéation allylique ou saturés suivant le substrat et des réactions d'addition avec formation de bromo éthers.

Nous avons vu que les mécanismes de réaction faisant essentiellement intervenir des radicaux alkoxy et des radicaux halogénés, sont complexes, mais suffisamment bien connus pour qu'en fonction des conditions expérimentales on puisse orienter la réaction dans un sens déterminé.

### BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1</sup>J. M. Surzur et M. P. Bertrand, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1861 (1973).
- <sup>2</sup>K. Heusler et J. Kalvoda, *Angew. Chem. Int. Edit.* 3, 525 (1964); M. L. Mihailovic et R. E. Partch dans *Selective Organic Transformations* (Ed. B. S. Thyagarajan), Vol. II, p. 97. Wiley-Interscience, New York (1972).
- <sup>3</sup>P. Brun et B. Waegell, travaux en cours de publication.
- <sup>4</sup>P. Gray et A. Williams, *Chem. Rev.* 59, 239 (1959).
- <sup>5</sup>M. L. Mihailovic et Z. Cekovic, *Synthésis* 209 (1970).
- <sup>6</sup>W. S. Trahanovsky, M. G. Young et P. M. Naves, *Tetrahedron Letters* 2501 (1969).
- <sup>7</sup>M. Akhtar, *Adv. Photochem.* 2, 263 (1964).
- <sup>8</sup>C. Walling, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1609 (1968).
- <sup>9</sup>G. Czapski, *Radiation Chemistry of Oxygenated aqueous Solutions*, Weizmann Science Press, Jerusalem, Israel, p. 171 (1971).
- <sup>10</sup>R. A. Sneed et N. P. Matheny, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 5503 (1964).
- <sup>11</sup>D. H. R. Barton, J. M. Beaton, L. E. Geller et M. M. Pechet, *Ibid.* 82, 2640 (1960).
- <sup>12</sup>M. H. Akhtar et D. H. R. Barton, *Ibid.* 83, 2213 (1961).
- <sup>13</sup>C. Walling et A. Padwa, *Ibid.* 83, 2207 (1961).
- <sup>14</sup>F. D. Green, M. L. Saultz, H. H. Lau, F. D. Osterholtz et W. N. Smith, *Ibid.* 83, 2196 (1961).
- <sup>15</sup>C. H. Meystre, K. Heusler, J. Kalvoda, P. W. Lelang, G. Aner et A. Wettstein, *Experientia* 17, 475 (1961).
- <sup>16</sup>C. Walling et D. Bristol, *J. Org. Chem.* 37, 3514 (1972).
- <sup>17</sup>T. L. Cairns et B. E. Englund, *J. Org. Chem.* 21, 140 (1956).
- <sup>18</sup>R. M. Black et G. B. Gill, *Chem. Comm.* 972 (1970).
- <sup>19</sup>R. M. Black et G. B. Gill, *Ibid.* 172 (1971).
- <sup>20</sup>T. W. Gibson et W. F. Erman, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 4771 (1969).
- <sup>21</sup>C. H. Cady, *Inorg. Synth.* 5, 156 (1957).
- <sup>22</sup>J. H. Blumenthal, G. Stork et E. T. Theimer, *U.S. Pat.* 3,281,432 (1966).
- <sup>23</sup>J. M. Geneste et A. Kergomard, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 470 (1963).
- <sup>24</sup>C. Walling et A. Padwa, *J. Org. Chem.* 27, 2976 (1962).
- <sup>25</sup>S. J. Cristol et W. C. Firth, *J. Org. Chem.* 26, 280 (1961); N. J. Bunce, *Ibid.* 37, 664 (1972); J. Cason et D. M. Walba, *Ibid.* 37, 669 (1972).
- <sup>26</sup>J. J. Lagowski, dans *Modern Inorganic Chemistry*, p. 543. Dekker, New York (1973).
- <sup>27</sup>N. J. Bunce, *Can. J. Chem.* 50, 3109 (1972).
- <sup>28</sup>F. A. Cotton et G. Wilkinson, *Advanced Inorganic Chemistry*, Interscience, Londres (1968).
- <sup>29</sup>M. Akhtar, P. Hunt et P. B. Dewhurst, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 1807 (1965); G. Smolinsky et B. I. Fever, *J. Org. Chem.* 30, 3216 (1965); A. Deluzarche, A. Maillard, P. Rimmelin, F. Schue et J. M. Sommer, *Chem. Comm.* 976 (1970); N. Matheny Roscher, *Chem. Comm.* 474 (1971); N. M. Green, J. M. Moldowan et J. G. McGrew, *Chem. Comm.* 451 (1973).
- <sup>30</sup>P. Choay, C. Monneret et Qui Kuong-Huu, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1456 (1973).
- <sup>31</sup>R. M. Moriarty et H. G. Walsh, *Tetrahedron Letters* 465 (1965).
- <sup>32</sup>G. A. Russel, dans *Free Radicals*, (Ed. J. K. Kochi), Tome I, p. 275. Wiley-Interscience, New York (1973).
- <sup>33</sup>P. Brun et B. Waegell, *Tetrahedron* sous presse.
- <sup>34</sup>P. Brun et B. Waegell, *Tetrahedron* sous presse.
- <sup>35</sup>B. S. Rathor et K. C. Grover, *Indian J. Appl. Chem.* 33, 317 (1970).
- <sup>36</sup>C. Walling et J. A. McGuinness, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 2053 (1969).
- <sup>37</sup>M. L. Poutsma, dans *Free Radicals* (Ed. J. K. Kochi), Tome II, p. 209. Wiley-Interscience, New York (1973).
- <sup>38</sup>C. Walling, C. G. Papionnou, *J. Phys. Chem.* 72, 2260 (1968).

- <sup>39</sup>C. Walling et A. Padwa, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 1593-1597 (1963).  
<sup>40</sup>V. L. Heasley, C. L. Frye, G. E. Heasley, K. A. Martin, D. A. Redfield et P. S. Wilday, *Tetrahedron Letters* 1573 (1970).  
<sup>41</sup>M. Naudet, P. Mariani et A. M. Siouffi, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1906 (1967); A. Bresson, G. Dauphin, J. M. Geneste, A. Kergomard et A. Lacourt, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2432 (1970).  
<sup>42</sup>C. K. Alden et D. I. Davies, *J. Chem. Soc. C* 709 (1968).  
<sup>43</sup>C. Walling, La Donne Heaton et D. D. Tanner, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 1715 (1965).  
<sup>44</sup>N. K. Bridge et M. S. Matheson, *J. Phys. Chem.* **64**, 1280 (1960).  
<sup>45</sup>D. D. Tanner et N. Nychka, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 121 (1967); D. D. Tanner, N. Nychka et T. Ochiai, communication personnelle.