

CATALYSEURS D'ACYLATION SUPPORTES : SYNTHESE ET ACTIVITE  
D'AMINO-4 PYRIDINES FIXEES SUR POLYMERES

Farida Guendouz, Robert Jacquier et Jean Verducci\*  
Unité Associée au CNRS CODE 04 n° 468  
Place E. Bataillon 34060 MONTPELLIER Cédex - France

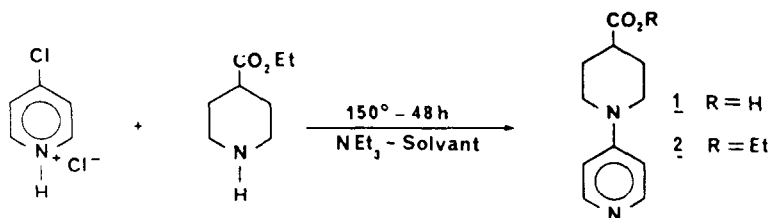
*Abstract* : New polystyrene-supported 4-amino pyridines are described. Some of them exhibit a good catalytic activity in acylation reactions.

Les dialkylamino-4 pyridines et notamment la diméthylamino-4 pyridine (DMAP) sont des catalyseurs d'acylation extrêmement puissants dont l'usage est devenu très courant<sup>1-3</sup>. L'intérêt de ces composés justifie la mise au point d'analogues supportés sur polymères qui présentent divers avantages : séparation aisée en fin de réaction et réutilisation possible ; emploi dans des réactions réalisées en flux continu ; possibilité d'obtenir des propriétés spécifiques dues à la présence du polymère.

A côté de travaux concernant des dialkylamino-4 pyridines fixées sur polymères solubles (polyéthylèneimines) utilisées pour l'hydrolyse d'esters p.nitrophényliques<sup>4,5</sup>, deux publications<sup>6,7</sup> décrivent des dialkylamino-4 pyridines fixées sur polystyrène (dont l'une est actuellement commercialisée par Fluka) présentant un pouvoir catalytique nettement inférieur à celui de la DMAP. En particulier, si le composé proposé par Tomoi et Coll.<sup>7</sup> possède une activité assez proche de celle du catalyseur homogène correspondant (la N-benzyl N-méthyl amino-4 pyridine ou BMAP), il ne représente pas le meilleur choix car la BMAP a une activité nettement inférieure à celle de la DMAP.

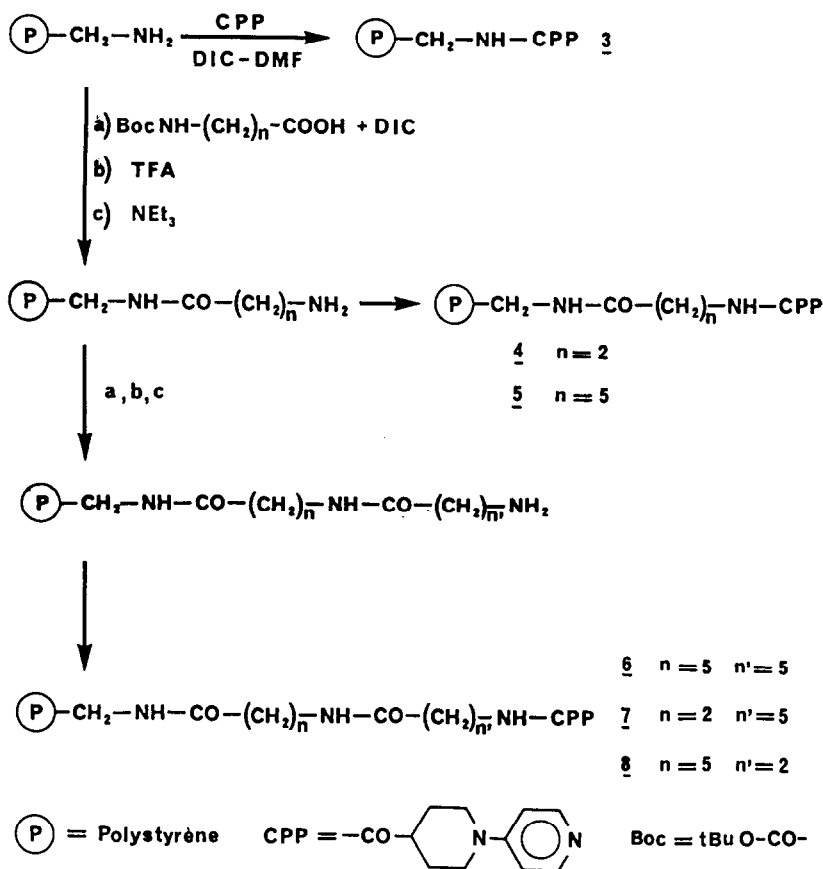
Dans un premier temps nous avons donc recherché une dialkylamino-4 pyridine présentant une activité au moins égale à celle de la DMAP et possédant une fonction carboxylique en vue de sa fixation sur polymère ; après différents essais, notre choix s'est porté sur la (carboxy-4 pipéridinyl-1)-4 pyridine (CPP) 1 d'accès aisé à partir de l'isonipécotate d'éthyle commercial et susceptible de présenter un très bon pouvoir catalytique comparable à celui décrit dans la littérature pour les cycloalkylamino-4 pyridines telles que la pyrrolidino-4 pyridine.

Nous avons synthétisé la CPP 1 et l'ester éthylique correspondant 2 par action de l'isonipécotate d'éthyle sur la chloro-4 pyridine (solvant eau-éthanol pour 1 et éthanol pour 2) suivant la technique de Shinkai<sup>6</sup>.



Nous avons étudié les propriétés catalytiques de la CPP OEt 2 dans la réaction d'acétylation du méthyl-1 cyclohexanol, réaction qui nous a servi de test tout au long de cette étude. Le produit 2 s'est révélé équivalent et même légèrement supérieur à la DMAP (figure 1).

Le composé 1 a alors été couplé en présence de diisopropylcarbodiimide (DIC) avec différents polymères fonctionnalisés en  $\text{NH}_2$ . A partir de polyacrylamides mis au point dans notre laboratoire<sup>8</sup>, un certain nombre de CPP supportées ont été obtenues ; elles se sont révélées soit faiblement efficaces soit totalement inefficaces suivant la longueur du bras reliant la CPP au polymère. Ce résultat peut être interprété par une désactivation de l'atome d'azote pyridinique dû à l'environnement polaire créé par le support. Nous nous sommes alors tournés vers l'utilisation de polymères non polaires tels que les résines polystyréniques de Merrifield. Les catalyseurs 3-9 ont été obtenus à partir d'aminométhylpolystyrène<sup>9,10</sup> réticulé à 1 % par du divinylbenzène, fonctionnalisé à 1 meq./g en  $\text{NH}_2$ . Toutes les réactions sont conduites jusqu'à obtention d'un test de Kaiser négatif, conduisant à des catalyseurs dont la fonctionnalisation est pratiquement égale à 1 meq./g :



La réaction d'acétylation du méthyl-1 cyclohexanol dans le benzène à 70° permet de comparer l'activité des divers catalyseurs (figure 1) et de déterminer leur efficacité relative par rapport à la DMAP prise comme référence :

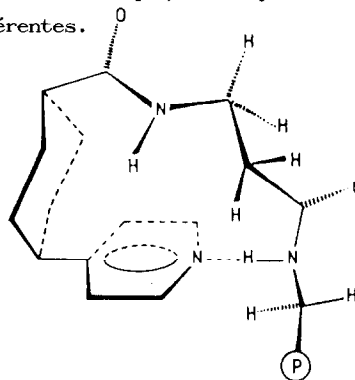
Composé	(Bras) CPP	Efficacité relative* en %
<u>3</u>	-	75
<u>4</u>	-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-	64
<u>5</u>	-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH-	89
<u>6</u>	-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH-	88
<u>7</u>	-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH-	88
<u>8</u>	-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-	36
<u>9</u>	-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -N-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH- CH <sub>3</sub>	89

\*) Efficacité relative par rapport à la DMAP déterminée après 24h de réaction =

$$100 \times \frac{\% \text{ d'avancement de la réaction en présence de catalyseur supporté}}{\% \text{ d'avancement de la réaction en présence de DMAP}}$$

L'analyse de ce tableau met en évidence un certain nombre d'éléments : l'absence de bras conduit à un catalyseur relativement peu efficace (composé 3) tandis que l'introduction d'un bras aminocaproïque (composé 5) entraîne une activité catalytique de l'ordre de 90 % de celle de la DMAP. Un allongement supplémentaire du bras par un chaînon aminocaproyle n'apporte pas d'amélioration de l'effet catalytique (composé 6). D'autre part, une mauvaise efficacité est observée par les composés 7 et 8 présentant tous deux un groupement  $\beta$ -alanyle lié à la CPP ; ceci ne peut être expliqué par la variation de la longueur du bras qui, bien qu'identique pour les composés 7 et 8, conduit à des efficacités très différentes.

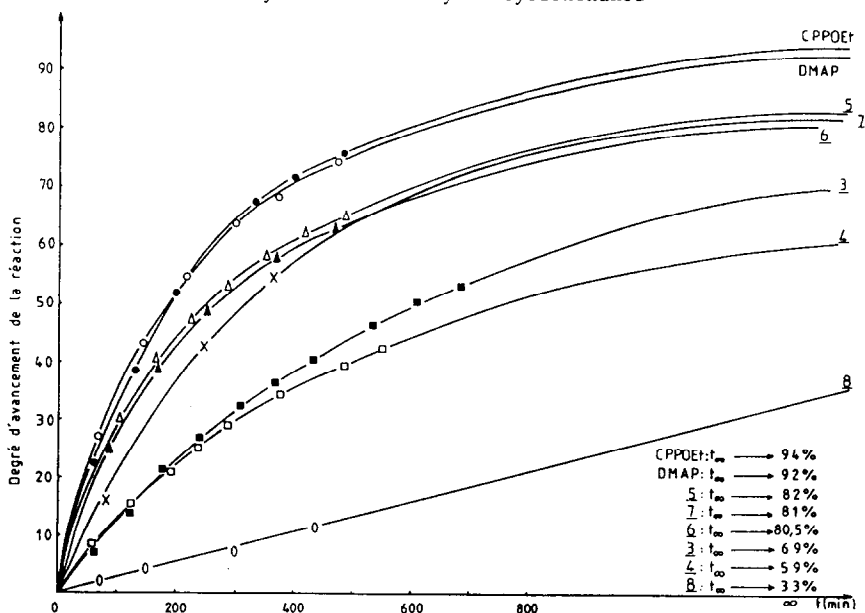
Par contre, l'examen des modèles moléculaires montre la possibilité de formation aisée d'une liaison hydrogène entre le NH en  $\epsilon$  du carbonyle de la CPP et l'atome d'azote pyridinique entraînant la désactivation de ce dernier ; cette hypothèse est confirmée par la comparaison des composés 8 et 9 : ce dernier ne pouvant plus établir de liaison hydrogène présente une activité comparable à celle de 7.



Les catalyseurs 5-7 et 9 présentent donc une activité catalytique proche de celle de la DMAP ; le composé 5, d'accès particulièrement aisé, a été utilisé dans diverses réactions d'acylation et remplace avantageusement la DMAP. Sa stabilité est suffisante pour permettre sa réutilisation : après dix cycles d'acétylation du méthyl-1 cyclohexanol dans des conditions dures (24h à 70° pour chaque cycle), la perte d'activité n'est que de 35 %.

Des études sont actuellement en cours en vue de mettre en évidence des propriétés spécifiques dues à la présence du polymère.

Figure 1

Acétylation du méthyl-1 cyclohexanol<sup>ⓧ</sup>

ⓧ Réaction réalisée dans le benzène à 70° à partir de quantités équimoléculaires d'anhydride acétique, d'alcool, de triéthylamine et 0,2 équivalent de catalyseur. Le pourcentage d'avancement de la réaction est déterminé par CPV en utilisant l'éthyl benzène comme étalon interne.  $t_{\infty} = 24$ h.

## REFERENCES :

- 1 - G. Höfle, W. Steglich et H. Vorbrüggen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **17**, 569 (1978).
- 2 - Reilly Reports : DMAP Update, Reilly Chemicals S.A., Boîte 19, B/1050 Bruxelles, Belgique.
- 3 - E.F.V. Scriven, *Chem. Soc. Rev.*, **12**, 129 (1983).
- 4 - M.A. Hierl, E.P. Gamson et I.M. Klotz, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 6020 (1979).
- 5 - E.J. Delaney, L.E. Wood et I.M. Klotz, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 799 (1982).
- 6 - S. Shinkai, H. Tsuji, Y. Hara et O. Manabe, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **54**, 631 (1981).
- 7 - M. Tomoi, Y. Akada et H. Kakiuchi, *Makromol. Chem., Rapid Comm.*, **3**, 537 (1982).
- 8 - C. Aspisi, B. Calas, J. Daunis, M. Follet, R. Jacquier et J. Parello, Brevet Européen n° 81408 (1982), C.A. **99**, 140404d (1983).
- 9 - M.N. Weinshenker et C.M. Shen, *Tetrahedron Letters*, 3281 (1972).
- 10 - A.R. Mitchell, S.B.H. Kent, B.W. Erickson et R.B. Merrifield, *Tetrahedron Letters*, 3795 (1976).

(Received in France 21 July 1984)