

ALCOYLATION DES ENOLATES DE L'ACÉTYL- ACÉTATE D'ÉTHYLE DANS LE DIMÉTHOXYÉTHANE. REACTIVITE DES FORMES ASSOCIEE ET DISSOCIEE

F. GUIBÉ,^a P. SARTHOU et G. BRAM*

Laboratoire de Chimie Organique Biologique, Université de Paris-Sud, Centre d'Orsay,
bâtiment 420, 91405 Orsay, France

(Received in France 3 January 1974; Received in the UK for publication 9 April 1974)

Résumé—L'alcoylation des énolates alcalins et de N^oBu, de l'acétylacétate d'éthyle par l'iodure, le bromure et le tosylate d'éthyle a été étudiée dans le diméthoxyéthane dans le but d'atteindre la réactivité des formes associées. Les résultats présentés concernent la géométrie des éthers d'énol obtenus, les rapports d'alcoylation C/O et les vitesses d'alcoylation. Avec le tosylate d'éthyle, le taux de O-alcoylation ne croît pas dans l'ordre généralement observé Li⁺ < Na⁺ < K⁺ < Cs⁺ mais dans l'ordre Na⁺ < K⁺ < Li⁺ ~ Cs⁺. Différents aspects de la réactivité nucléophile des énolates alcalins de l'acétylacétate d'éthyle dans un milieu faiblement polaire comme le DME sont précisés.

Abstract—The alkylation of alkali metal and N^oBu, ethylacetoacetate enolates by means of ethyl iodide, bromide and tosylate has been studied in dimethoxyethane, in order to measure the reactivity of the associated forms. C/O alkylation ratios, structures of O-alkylated products and rates of alkylation, have been determined. With ethyl tosylate, the amount of O-alkylated products does not increase in the generally observed order Li⁺ < Na⁺ < K⁺ < Cs⁺ but in the order Na⁺ < K⁺ < Li⁺ ~ Cs⁺. Some aspects of the alkali ethylacetoacetate enolates reactivity in weakly polar medium such as DME are discussed.

L'alcoylation des anions ambidents¹ ou ambifonctionnels² a été très étudiée et les différents facteurs qui gouvernent la réactivité de ces systèmes sont à présent bien dégagés: solvant, nature du cation, effets stériques, effets de groupe partant, etc.^{2,3} Ainsi l'alcoylation d'énolates et tout particulièrement celle d'énolates de composés β -dicarbonylés a fait l'objet de nombreuses recherches, tant en ce qui concerne la réactivité globale que la compétition entre C- et O-alcoylation. L'influence du cation associé sur cette réactivité a été assez largement étudiée. Dans la série des cations alcalins et pseudo-alcalins (ammonium quaternaire) la vitesse de réaction et le taux de O-alcoylation croissent avec la taille du cation.³⁻¹² Au relâchement progressif de l'interaction énolate-cation correspond donc une exaltation de la nucléophilie de l'anion ambident dans son ensemble et de son site de plus forte densité électronique, c'est-à-dire l'oxygène. Ces variations de nucléophilie et du rapport C-/O-alcoylation ont toutefois été observées dans des milieux dissociants tels que le DMF où paire d'ions et l'énolate dissocié réagissent concurremment (cf notamment Réfs 12 et 14); elles

ne reflètent donc pas fidèlement les propriétés nucléophiles des espèces associées proprement dites.

Les études systématiques d'effets de cation dans des milieux peu dissociants où l'énolate est soluble sont en revanche rares et ont été réalisées le plus souvent dans des conditions où seule se produit la C-alcoylation.^{13,14} Dans un travail récent Chastrette *et al.*¹⁵ ont cependant étudié l'effet de l'addition d'un sel de N^oBu, sur l'orientation de la réaction d'alcoylation de l'énolate de potassium de l'acétylacétone en solvant étheré (THF, tétraglyme . . .). Le présent travail, qui concerne l'alcoylation des énolates alcalins et de N^oBu, de l'acétylacétate d'éthyle en milieu aprotique peu dissociant: le diméthoxyéthane (DME) et dans des conditions où se manifestent concurremment la C- et la O-alcoylation, a été entrepris dans le but de parvenir à une connaissance précise de la réactivité nucléophile des paires d'ions.

On sait, selon l'hypothèse émise par Acree dès 1912,¹⁶ que les nucléophiles chargés sont partiellement associés avec le cation dans le milieu réactionnel. La constante globale k de la réaction de substitution est alors liée aux constantes de nucléophilie propres de l'anion dissocié k , et de la paire d'ions k_p , par la relation: $k = \alpha k + (1 - \alpha)k_p$ (α = coefficient de dissociation du nucléophile).

Appliquée à l'alcoylation d'ions énolates, cette

*Tiré de la thèse de doctorat d'état de M. F. Guibé (Université de Paris-Sud, Centre d'Orsay, 1973, No. 1053).

relation conduit, pour le rapport k_c/k_o , à l'expression:

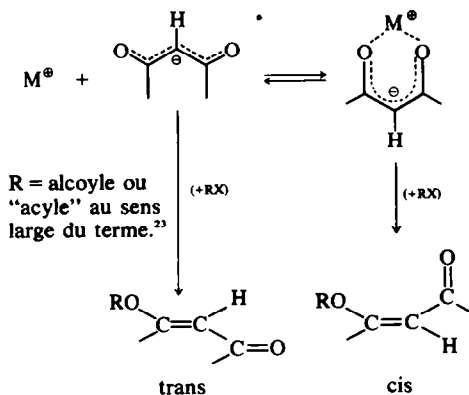
$$k_c/k_o = \frac{\alpha k_{c,i} + (1 - \alpha)k_{c,p}}{\alpha k_{o,i} + (1 - \alpha)k_{o,p}}$$

La nature du cation associé à l'énolate peut donc influencer sa réactivité nucléophile de deux façons différentes: (a) directement, en agissant sur la nucléophilie propre de la paire d'ions (influence sur les valeurs de k_p); et (b) indirectement, en commandant la position de l'équilibre de dissociation de l'énolate (influence sur la valeur de α).

En milieu aprotique dipolaire, la seule espèce réagissante est souvent la forme dissociée de l'énolate^{7,8,17-19} et le rapport C/O est alors constant quel que soit le cation et égal à $k_{c,i}/k_{o,i}$. Par contre, dans les solvants aprotiques moins polaires où la proportion d'énolate dissocié est plus faible et dans les solvants protoniques où l'énolate dissocié solvate par liaison hydrogène est moins nucléophile, la réactivité de la paire d'ions a tendance à se manifester et l'effet de cation sur la compétition C-/O-alcoylation devient alors sensible. Cet effet peut, comme nous venons de le souligner, avoir une double origine (influence sur α et sur k_p) et le problème se pose alors, si on veut atteindre la réactivité des paires d'ions proprement dites, de faire la part de ces deux facteurs. Une première tentative faite dans ce sens par Forsblad²⁰ pour l'alcoylation des énolates alcalins et d'ammonium quaternaire de la carbéthoxy-2 coumaranone-3 par l'iode de méthyle dans le méthanol fait appel à la détermination de α par conductimétrie. L'incertitude des mesures expérimentales amplifiée, ainsi que le souligne l'auteur, par les opérations d'extrapolation qu'implique la méthode choisie, ne permet malheureusement pas de tirer de conclusions certaines sur le point précis qui concerne les valeurs du rapport k_c/k_o pour chaque paire d'ions.

Dans le cas des énolates de composés β -dicarbonylés acycliques tels que l'acétylacétate d'éthyle, l'étude de la structure des éthers d'énol obtenus constitue une autre voie d'approche du problème posé. La géométrie des produits de O-acylation et O-alcoylation obtenus dans des conditions qui favorisent la dissociation de l'énolate (solvant dissociant, cation de grande taille, forte dilution) ou au contraire renforcent l'interaction énolate-cation (solvant peu polaire, cation de petite taille, forte concentration en énolate) montrent en effet que l'énolate dissocié adopte la conformation en W et conduit ainsi aux éthers et esters d'énol trans, tandis que la paire d'ions chélatée (énolate en U) conduit aux isomères cis.^{10-12,21,22}

Le fait que la géométrie de l'ion énolate soit ainsi conservée durant la réaction d'alcoylation sur l'oxygène a été mis à profit dans ce travail pour préciser sous quelle forme il réagit.



Nos résultats concernent l'alcoylation par trois réactifs éthylants: iode, bromure et tosylate d'éthyle des énolates alcalins (Li^+ , Na^+ , K^+ , Cs^+) et de N^+Bu , de l'acétylacétate d'éthyle dans le diméthoxyéthane (DME); ce solvant aprotique de faible pouvoir dissociant ($\epsilon = 7.2^{24}$) nous a permis d'étudier la réactivité des paires d'ions en fonction de deux facteurs: nature du cation associé à l'énolate et nature du réactif alcoylant, et de voir dans quelle mesure ceux-ci pouvaient interagir.

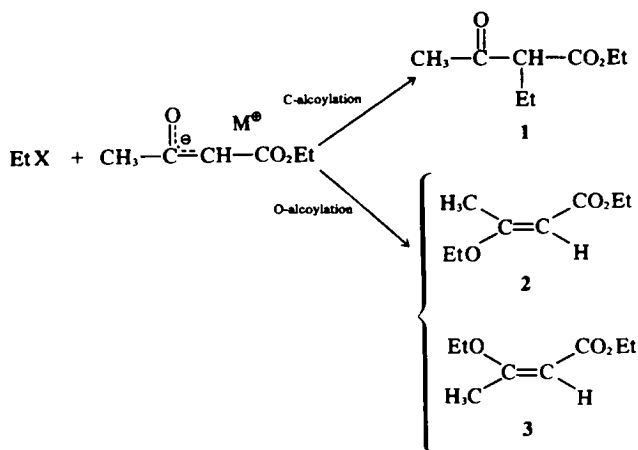
Une partie de ce travail a déjà fait l'objet d'une note préliminaire.²⁵

RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

Caractérisation de l'éther d'énol cis

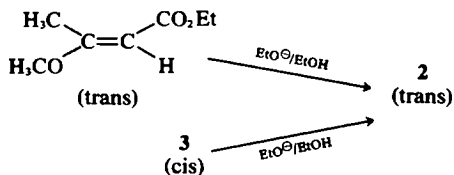
La réaction d'alcoylation des énolates alcalins de l'acétylacétate d'éthyle dans le DME répond au schéma reproduit page suivante.

L'analyse en CPG des produits d'éthylation de l'énolate de tétrabutylammonium révèle un seul pic de produit O-alcoylé. Son temps de rétention est le même que celui de l'éther d'énol obtenu par alcoylation de l'énolate de potassium à faible concentration dans le DMF^{10,12} ou par action de l'orthoformiate d'éthyle sur $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$.²⁶ Son spectre RMN permet de lui attribuer la structure trans: 2.^{12,26} Les chromatogrammes des produits d'alcoylation des énolates alcalins présentent par contre un pic supplémentaire, précédant celui de l'éther d'énol trans et imparfaitement séparé de ce dernier. Les faits suivants prouvent que ce nouveau produit est l'éther d'énol cis 3: (a) il se décompose rapidement en milieu aqueux acide pour redonner l'acétyl-acétate d'éthyle et se comporte donc comme un éther d'énol, ainsi que l'avaient observé Kabachnik *et al.*²¹; (b) lorsqu'il est présent parmi les autres produits d'alcoylation, le spectre RMN de l'ensemble présente deux signaux $\delta = 4.75$ et $\delta = 1.95$ ppm (CCL) déjà attribués par Reutov ($\delta = 4.75$ et $\delta = 1.98$ ppm) aux protons oléfinique et allyliques de 3;^{10,12} (c) les éthers d'énol de composés β -dicarbonylés sont des vinylogues d'ester, susceptibles de donner lieu à des réactions de transéthérisation; nous avons vérifié (CPG) qu'en



milieu éthanolique alcalin l'éther méthylique (trans) de l'acétylacétate d'éthyle—obtenu par action de l'orthoformiate de méthyle sur l'acétylacétate d'éthyle—était transformé en éther éthylique trans 2.

Un traitement similaire appliqué au produit que l'on suppose être 3 l'isomérise en 2, ce qui confirme sa structure.



L'isomère trans 2 apparaît donc comme le plus stable thermodynamiquement, ce qui est conforme aux données de la littérature.²⁷

Rapport 3/2 (O-cis/O-trans)

Dans le Tableau 1 figurent les rapports O-cis/O-trans pour les différents énoles alcalins dans leur réaction avec le tosylate d'éthyle, seul réactif alcoylant étudié ici qui conduit à des proportions importantes d'éther d'énol.

Ces rapports ont été mesurés par analyse CPG en fin de réaction, bien que les deux pics soient imparfaitement séparés. D'autre part (cf. partie expérimentale), une légère isomérisation cis-trans

Tableau 1. Alcoylation des énoles alcalins et de tétrabutylammonium de l'acétylacétate d'éthyle par le tosylate d'éthyle dans le DME. Rapport O-cis/O-trans: [énolate] = 0.05 M; [EtOTs] = 0.2 M; T = 40°C

	Li ⁺	Na ⁺	K ⁺	Cs ⁺	N ⁺ Bu ₄
O-cis/O-trans ^b	> 20	6	0.9	0.3	traces de O-cis

^a [énolate] = 0.022 à 0.025 M (solution sursaturée).

^b Précision 20%.

peut se produire, soit dans l'injecteur, soit sur la colonne, d'où une petite surestimation possible de la proportion d'isomère trans; en définitive on peut estimer que l'erreur relative sur les valeurs obtenues ne dépasse pas 20%, ce qui laisse aux résultats obtenus toute leur signification.

On constate une diminution du rapport O-cis/O-trans lorsque la taille du cation associé à l'énolate augmente.

Effets de sel: Les variations du rapport O-cis/O-trans pour l'énolate de potassium et l'énolate de sodium, lorsque l'alcoylation est conduite en présence du tétraphénylborate alcalin correspondant ont été étudiées (Tableau 2). Pour un cation donné, la proportion d'éther d'énol cis augmente en présence de tétraphénylborate; pour une même concentration en Ph₄B⁻M⁺ (0.025 M) la disparition de l'isomère trans est quasi totale pour l'énolate de sodium; elle n'est que partielle pour l'énolate de potassium. Nous reviendrons sur l'interprétation de ces résultats dans la discussion générale.

Rapport C-/O-alcoylation (C/O)

Les rapports C/O (Tableau 3) ont été déterminés par analyse CPG des mélanges réactionnels, en fin de réaction (degré d'avancement supérieur à 80%) sauf pour l'énolate de lithium peu réactif. Dans tous les cas où il a été mesuré (cf. Tableau 3) le rendement global en produit d'alcoylation est satisfaisant. Nous avons vérifié que le rapport C/O ne variait pas sensiblement au cours de la réaction, contrairement à ce qui a lieu par exemple pour l'alcoylation de l'énolate de lithium dans le DMF¹² où, par suite d'un effet d'ion commun, le taux de C-alcoylation croît avec l'avancement de la réaction. La quasi constance du rapport C/O dans notre cas s'explique par le fait que la plupart des tosylates et halogénures alcalins produits lors des réactions sont très peu solubles dans le DME. La concentration initiale en énoles est de 5×10^{-2} M dans tous les cas sauf pour l'énolate de césium, peu soluble, où la saturation intervient pour des solu-

Tableau 2. Alcoylation des énoles de potassium et de sodium de l'acétyl-acétate d'éthyle dans le DME à 40°C. Effet de la concentration (initiale) en énoles et de la présence de sel ($\text{Ph}_4\text{B}^-\text{M}^+$) sur les rapports O-cis/O-trans

	Réactif alcoylant	[énoles] (M)	[sel] (M)	O-cis/O-trans ^a
énoles de potassium sel = $\text{Ph}_4\text{B}^-\text{K}^+$	EtOTs (0.2 M)	0.05	0	0.9
		0.05	0.025 ^b	1.5
		0.10	0	1.0
		0.10	0.01	1.3
		0.10	0.025	1.3
		0.10	0.025	1.3
EtBr (0.3 M)	0.05	0	≈ 1	
	0.05	0.025	majorité cis ^a	
	0.10	0	≈ 1	
	0.10	0.025	majorité cis ^a	
énoles de sodium sel = $\text{Ph}_4\text{B}^-\text{Na}^+$	EtOTs (0.2 M)	0.05	0	6
		0.05	0.025	> 20

^a Précision 20% sauf pour les réactions avec EtBr où la faible quantité d'éther d'énol (de l'ordre de 1%) rend les mesures imprécises.

^b Saturation.

tions $\sim 10^{-2}$ M; les réactions, rapides, ont été alors effectuées sur des solutions sursaturées (0.022 à 0.025 M) obtenues par dissolution à plus haute température.

Di-C-alcoylation: En raison de la présence d'acétylacétate en excès dans le milieu réactionnel, il ne se produit généralement pas de dialcoylation. Toutefois, avec les énoles de césium et tétrabutylammonium, il apparaît un peu de dérivé di-C-alcoylé en fin de réaction, notamment lorsque les agents éthylants sont EtI et EtBr (5% environ). Nous en avons tenu compte et le rapport C/O indiqué dans le Tableau 3 est alors égal à:

$$C/O = \frac{\text{nombre de moles C-alcoylé} + \text{nombre de moles di-C-alcoylé}}{\text{nombre de moles O-alcoylé}}$$

En aucun cas nous n'avons pu observer la formation du dérivé C+O alcoylé que Le Noble *et al.*⁹ et Reutov *et al.*¹⁰ ont obtenu par réaction en milieu aprotique dipolaire.

Effets de sel: L'effet de la présence de tétraphénylborate sur le rapport C/O pour la réaction de l'énoles de potassium avec bromure et tosylate d'éthyle a été étudié (Tableau 4).

Les constatations suivantes peuvent être faites:

(a) Rôle du réactif alcoylant: les réactifs alcoylants favorisent la O-alcoylation dans l'ordre: EtI < EtBr < EtOTs. Cette progression est celle que l'on observe de façon absolument générale et trouve son explication dans le cadre de la théorie des acides et bases durs et mous de Pearson et de l'effet symbiotique.²⁸⁻³⁰ L'alcoylation sur le site le plus électronégatif (le plus dur) de l'énoles est d'autant

plus favorisée que le réactif alcoylant est lui-même dur.

(b) Rôle du cation associé à l'énoles: pour un réactif alcoylant donné, dans la série Na^+ , K^+ , Cs^+ , N^+Bu , la proportion de O-alcoylation augmente normalement avec la taille du cation. Le résultat surprenant, sur lequel nous reviendrons dans la discussion, concerne la réaction de l'énoles de lithium avec EtOTs où la proportion d'éther d'énol, très nettement supérieure à celle que l'on observe avec les énoles de sodium et de potassium, rejoint presque celle de l'énoles de césium. Un tel renversement (exceptionnel) du rapport C/O ne semble

pas se produire avec EtBr. Les valeurs observées dans ce cas avec les énoles de Li^+ et Na^+ présentent malheureusement un caractère extrême ($C/O > 50$) et les risques d'erreur sont donc importants. Il est toutefois indiscutable que l'énoles de césium donne cette fois beaucoup plus d'éther d'énol (environ 7 fois) que l'énoles de lithium.

(c) Effets de sel et de concentration en énoles: la présence de $\text{Ph}_4\text{B}^-\text{K}^+$ provoque une diminution de la proportion d'éther d'énol pour les réactions de l'énoles de potassium avec EtOTs et EtBr. L'augmentation de la concentration globale en énoles a le même effet lorsque le réactif alcoylant est EtOTs. Ceci est l'indice qu'en l'absence de sel, l'énoles dissocié participe à la réaction, au moins en ce qui concerne la O-alcoylation. L'effet inverse observé pour EtBr ne peut être considéré comme

Tableau 3. Alcoylation des énoles alcalins et de tétrabutylammonium de l'acétylacétate d'éthyle dans le DME. Rapport C/O alcoylation obtenu avec les différents réactifs éthylants EtX. Sauf indication contraire: [énolate] = 0.05 M; T = 40°C. Les chiffres entre parenthèses indiquent le rendement en produits d'alcoylation

EtX	M ⁺	Li ⁺	Na ⁺	K ⁺	Cs ⁺ a	N ⁺ Bu ₄
EtI		> 100	> 100	> 100	43	8.4
(0.1 M)		(100%)				(91%)
EtBr		70-75 ^{b,c}	60	41	10.3	2.9
(0.3 M)						
EtOTs		2.08-2.32 ^d	6.0	4.7	1.7	0.26
(0.2 M)				(97%)		(93%)
		1.75 ^e				
		1.72 ^f -1.77 ^g	8.5 ^h			
		(70%)(86%)	(77%)			

^a [énolate] = 0.022 à 0.025 M (voir texte).

^{b,c} T = 60°C. EtBr 0.75 M. Avancement de la réaction 50%^b et 85%^c.

^d Avancement de la réaction 17%.

^e T = 79°C.

^{f,g} T = 100°C. Avancement de la réaction 85%^f et 65%^g.

^h T = 100°C.

Tableau 4. Alcoylation de l'énolate de potassium de l'acétylacétate d'éthyle dans le DME à 40°C. Effet de la concentration en énolate et de la présence de sel sur le rapport C/O

Réactif alcoylant	[énolate] (M)	[Ph ₄ B ⁻ K ⁺] (M)	C/O ^a
EtOTs	0.05	0	4.70
0.2 M	0.10	0	5.40
	0.10	0.01	5.80
	0.10	0.025 ^b	6.05
EtBr	0.05	0	41
0.3 M	0.05	0.025	67
	0.10	0	39
	0.10	0.025	53

^a Précision 5% avec EtOTs, moindre avec EtBr en raison des faibles quantités d'éther d'énol.

^b Saturation.

significatif, étant donné les valeurs extrêmes de rapport C/O observées dans ce cas.

Mesures des vitesses de réaction

L'avancement de la réaction à un temps donné est mesuré par dosage alcalimétrique de l'énolate non consommé. Les données cinétiques ont été traitées dans l'hypothèse d'une réaction du premier ordre en réactif alcoylant RX et du premier ordre en énolate E⁻M⁺, c'est-à-dire:

$$v = \frac{d[\text{Base}]}{dt} = k_T[E^-][\text{EtX}]$$

avec

$$k_T = k_C + k_O.$$

En fait, la réaction n'est pas d'ordre 1 par rapport

à l'énolate: ainsi, lorsqu'on passe d'une concentration initiale de 0.1 M à 0.05 M en énolate de potassium, la constante k_T est augmentée dans des proportions supérieures à 25%, ceci quel que soit le réactif alcoylant (Tableau 5).

D'autre part, pour une réaction donnée, le second ordre n'est suivi que pendant un temps limité (environ 40%). Dans un solvant à faible constante diélectrique comme le DME, les interactions électrostatiques entre particules chargées sont très énergiques (association en paires d'ions et agrégats) et des réactions bimoléculaires du type SN₂ peuvent se révéler complexes sur le plan cinétique.^{14,31,32} Pour cette raison, nous avons groupé la plupart de nos mesures cinétiques en deçà de 40-50% d'avancement et la concentration initiale en énolate a été fixée dans chaque cas à 0.05 M afin de permettre la comparaison.

Tableau 5. Alcoylation des énoles de potassium de l'acétylacétate d'éthyle dans le DME. Effet de la concentration initiale en énolate et de la présence de sel sur la valeur de la constante de vitesse globale k_T . T = 40°C

Réactif alcoylant	[énolate] (M)	[Ph ₄ B ⁻ K ⁺] (M)	10 ⁴ k _T l.mole ⁻¹ mn ⁻¹
	0.10	0	1940
	0.10	0.01	2060
EtI	0.10	0.025	2100
0.1 M	0.05	0	2520; 2580
	0.05	0.025	2820
EtBr	0.10	0	89.6; 91.5
0.3 M	0.10	0.025	100.6
	0.05	0	138
EtOTs	0.10	0	51.2
0.2 M	0.10	0.025	57
	0.05	0	68.2

Tableau 6. Alcoylation des énoles alcalins et de tétrabutylammonium de l'acétylacétate d'éthyle dans le monoglyme à 40-0°C. Valeurs (\times par 10^4) des constantes de nucléophilie $k_T = k_C + k_O$ pour chaque réactif alcoylant. [énolate] = 0.05 M; $10^4 k_T$ est exprimé en $l.mole^{-1}.min^{-1}$. Précision: 10%

EtX	M ⁺	Li ⁺	Na ⁺	K ⁺	N ⁺ Bu ₄ ^f
EtI 0.1 M		16.0	950	2550	325,000 ^d
EtBr 0.3 M		0.67 ^a	40	138	30,500 ^e
		0.69 ^b			
EtOTs 0.2 M		0.3 ^c	23	68	11,000
		0.5 ^c			

^a Mesure directe à 40°C.

^b Extrapolation des mesures effectuées à température plus élevée: $10^4 k_T = 27.3$ (100.5°C); 10.0 (80.0°C); 4.15 (60.4°C).

^c Extrapolation des mesures effectuées à température plus élevée: $10^4 k_T = 199$ (100.5°C); 32.4 (79.3°C).

^d [EtI] = 0.05 M; précision sur k_T : 20%.

^e [EtBr] = 0.15 M.

^f À 0.1°C $k_T = 22,400$ (EtI); 1300 (EtBr); 160 (EtOTs).

Les valeurs de k_T ainsi obtenues à 40°C sont portées dans le Tableau 6. L'énolate de césium, trop peu soluble, n'a pu faire l'objet d'une étude cinétique. Les réactions de l'énolate de lithium avec le tosylate et le bromure d'éthyle sont très lentes. Pour ces deux réactions, la constante k_T a été déterminée à la fois par mesure directe à 40°C et par extrapolation, en appliquant l'équation d'Arrhénius, des valeurs de k_T obtenues à plus haute température. La concordance est excellente pour EtBr ($k_T = 0.67$ et 0.69×10^{-4} l/mol.min respectivement), moins bonne pour EtOTs ($k_T = 0.3$ et 0.5×10^{-4} l/mol.min). Dans ce dernier cas, les rapports $C/O = k_C/k_O$ obtenus à 100 et 40°C sont voisins et un tel écart ne peut donc s'expliquer par une variation de k_C/k_O avec la température.

Effets de sel: L'effet de l'addition de tétraphénylborate au mélange réactionnel a été étudié dans le cas de l'énolate de potassium (Tableau 5). L'addition de ce sel ne ralentit pas la réaction mais, au contraire, tend à l'accélérer légèrement. L'augmentation de la vitesse de la réaction lorsque diminue la concentration globale en énolate (Tableau 5) ne peut donc s'expliquer en faisant simplement intervenir un équilibre forme dissociée—forme associée du nucléophile. Nous reviendrons sur ce point dans la discussion générale.

Constantes de vitesse pour la C- et la O-alcoylation

Connaissant le rapport $C/O = k_C/k_O$ et $k_T = k_C + k_O$, on en déduit immédiatement les valeurs de k_C et k_O (Tableaux 7 et 8 reportés dans la partie expérimentale). Afin d'avoir une vue d'ensemble des résultats, nous avons porté sur la Fig 1 le logarithme des constantes de vitesse k_C et k_O en fonction de l'inverse des rayons ioniques des cations associés.

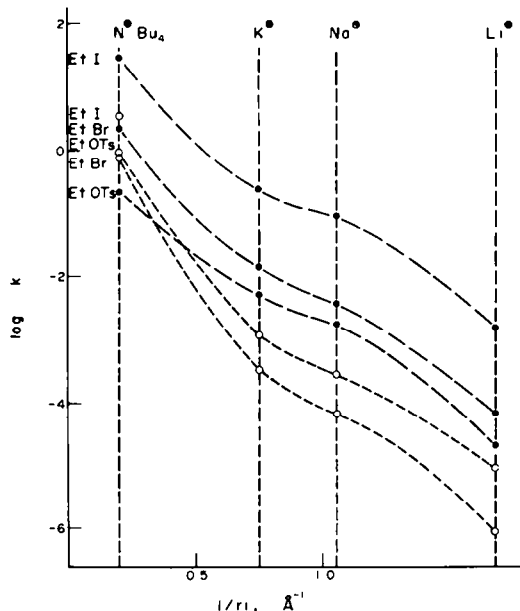


Fig 1. Alcoylation des énoles de l'acétylacétate d'éthyle dans le monoglyme à 40°C. Diagramme du logarithme des constantes de nucléophilie k_C (—●—) et k_O (—○—) en fonction de l'inverse du rayon ionique $1/r_i$ du cation associé. énolate = 0,05 M.

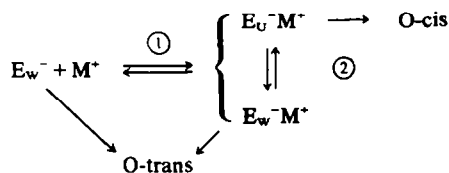
On peut faire deux constatations: (a) Les constantes k_T , k_C et k_O augmentent de façon considérable à mesure que croît la taille du cation, c'est-à-dire à mesure que l'interaction énoilate-cation se relâche; (b) La constante de O-alcoylation de l'énolate de tétrabutylammonium par EtI est environ trois fois supérieure à celle de la réaction avec EtOTs. L'ion énoilate dans son ensemble doit donc être considéré, comme l'a déjà souligné Reutov pour celui de l' α -éthylacétylacétate d'éthyle,¹⁷ comme une entité nucléophile molle.

DISCUSSION

Les résultats de l'étude cinétique ainsi que ceux qui concernent la compétition C-/O-alcoylation et la géométrie des éthers d'énol obtenus permettent de préciser différents aspects de la réactivité nucléophile des énoles alcalins et pseudo-alcalins de l'acétylacétate d'éthyle dans un milieu peu polaire comme le DME.

Structure de l'énolate nucléophile. La géométrie des éthers d'énol nous renseigne sur la structure de l'énolate nucléophile; nous avons vu en effet que la forme dissociée à conformation en W: E_w^- conduit par O-alcoylation à l'éther d'énol trans (O-trans) tandis que la paire d'ions chélatée (énolate en U) $E_u^- M^+$ conduit à l'éther d'énol cis (O-cis). Si le cation est volumineux, on peut toutefois envisager l'existence d'une paire d'ions non chélatée (énolate

à conformation en W): $E_w^-M^+$. Une telle paire conduira comme l'anion dissocié à l'éther d'énol trans dont l'origine est alors incertaine. Le schéma de O-alcoylation peut donc se résumer ainsi.



L'équilibre 1 de dissociation ionique doit être sensible aux effets de cation commun, mais non l'équilibre 2. Les effets de l'addition de sels chimiquement inertes ($Ph_4B^-M^+$) peuvent ainsi nous renseigner, dans une certaine mesure, sur la structure de la paire d'ions. Les conclusions basées sur les résultats obtenus avec le tosylate d'éthyle pour une concentration 5×10^{-2} M en énolate sont les suivantes: (a) avec Li^+ , O-cis/O-trans > 20 ; $E_u^-Li^+$ apparaît comme la seule espèce nucléophile; (b) avec Na^+ , O-cis/O-trans ≈ 6 ; l'éther d'énol trans provient de E_w^- et non de $E_w^-Na^+$, puisqu'il n'apparaît plus lorsque la réaction est conduite en présence de $Ph_4B^-Na^+$ 0.025 M (O-cis/O-trans > 20); (c) avec K^+ , O-cis/O-trans ≈ 0.9 . Les rapports C/O et O-cis/O-trans augmentent avec l'addition de tétraphénylborate ou lorsque croît la concentration en énolate: l'éther d'énol trans provient donc au moins pour partie de E_w^- . Toutefois, à saturation en $Ph_4B^-K^+$, la proportion d'isomère trans est encore appréciable (O-cis/O-trans ≈ 1.3) et on ne peut exclure l'intervention de $E_w^-K^+$;* (d) avec Cs^+ , O-cis/O-trans ≈ 0.3 ; pour ce cation volumineux, la paire d'ions est encore, au moins partiellement, du type chélaté. L'effet de cation commun n'a pas été étudié et le rôle respectif des formes E_w^- et $E_w^-Cs^+$ est donc indéterminé; (e) avec N^+Bu_4 , le dérivé

O-cis est absent. Si la réaction est conduite en l'absence de solvant (le tosylate et l'énolate forment un mélange homogène), le rapport O-cis/O-trans reste extrêmement faible (~ 0.04). Ceci est fortement en faveur d'une structure en W pour la paire d'ions. Il n'est pas possible à l'aide de nos résultats de déterminer la contribution respective des formes E_w^- et $E_w^-N^+Bu_4$ à la réaction d'alcoylation dans le DME. Toutefois, la réactivité de l'énolate et la proportion de O-alcoylation restent plus faibles que dans le HMPT (cf plus loin), ce qui suggère que $E_w^-N^+Bu_4$ joue un rôle important.

Les conclusions qui précèdent concernent les contributions respectives des formes associées et dissociées de l'énolate à la réaction O-alcoylation. Il est également possible de parvenir à une *estimation*, d'une part des proportions réelles de ces deux espèces, d'autre part de leurs contributions à la réaction de C-alcoylation.

On peut montrer que le coefficient de dissociation est relié au rapport O-cis/O-trans par la relation:†

$$\frac{\alpha}{1-\alpha} \leq \frac{k_{O,p}}{k_{O,i}} \frac{\text{O-trans}}{\text{O-cis}} \quad (1)$$

De même, en désignant par EC_p le produit C-alcoylé provenant de la paire d'ions, par EC_i le produit C-alcoylé provenant de l'énolate dissocié, nous avons la relation:†

$$EC_p/EC_i \geq \frac{\text{O-cis}}{\text{O-trans}} \frac{(C/O)_p}{(C/O)_i} \quad (2)$$

$(C/O)_p$ et $(C/O)_i$ représentant les rapports C/O propres à la paire d'ions et à l'énolate dissocié. Pour (1) comme pour (2) l'égalité est atteinte si toute la paire d'ions est sous forme chélatée; l'inégalité intervient lorsque l'énolate associé au cation peut présenter une structure en W et conduire ainsi à l'éther d'énol trans.

Nous admettrons à présent que la constante expérimentale de O-nucléophile k_{O,N^+Bu_4} pour l'énolate de tétrabutylammonium représente une valeur approchée par défaut de $k_{O,i}$ et que le rapport $(C/O)^{N^+Bu_4}$ représente une valeur approchée, par excès, du rapport $(C/O)_i$.

$$k_{O,N^+Bu_4} \leq k_{O,i} \quad (3)$$

$$(C/O)^{N^+Bu_4} \geq (C/O)_i \quad (4)$$

Ceci revient, en fait, à supposer—ce qui sera justifié ultérieurement—que le "degré de liberté" de l'énolate de N^+Bu_4 , considéré globalement est proche, sans toutefois le dépasser, de celui de la forme dissociée de l'énolate.

On peut, en outre, considérer que pour un cation donné M^+ , la constante expérimentale de O-nucléophilie k_{O,M^+} représente une valeur approchée par excès (car l'énolate dissocié est susceptible de

*Compte tenu de la faible dissociation de l'énolate de potassium dans le DME (voir plus loin), l'intervention de la forme dissociée dans la réaction d'alcoylation paraît peu probable à saturation en $Ph_4B^-K^+$; l'origine de l'éther d'énol trans résiduel serait donc la paire d'ions $E_w^-K^+$. L'existence d'une forme non chélatée de la paire d'ions pour l'énolate de potassium peut paraître surprenante compte tenu des dimensions encore réduites du cation. Il faut toutefois faire remarquer que, dans la mesure où l'équilibration $E_w^-K^+ \rightleftharpoons E_u^-K^+$ est beaucoup plus rapide que la réaction d'alcoylation, les proportions de O-cis et O-trans ne dépendent pas de la stabilité relative des deux types de paires d'ions, mais, conformément au principe de Curtin-Hammett, de celle des deux états de transition correspondants. Au niveau de ceux-ci, l'éloignement énolate-cation est certainement plus important et la structure en W devrait s'y trouver favorisée par rapport aux états fondamentaux.

†Voir appendice.

prendre part à la réaction) de la constante de O-nucléophilie de la paire d'ions.

$$k_o^{M^*} \geq k_o^{M^*} \quad (5)$$

Pour la même raison, le rapport $(C/O)^{M^*}$ expérimental, représentera une valeur approchée mais par défaut du rapport $(C/O)_p^{M^*}$ propre à la paire d'ions.

$$(C/O)^{M^*} \leq (C/O)_p^{M^*} \quad (6)$$

Compte tenu de (3), (4), (5) et (6), les inégalités (1) et (2) entraînent à fortiori les relations:

$$\left(\frac{\alpha}{1-\alpha}\right)^{M^*} \leq \frac{\text{O-trans } k_o^{M^*}}{\text{O-cis } k_o^{N^*Bu}} \quad (7)$$

$$\left(\frac{EC_p}{EC_i}\right)^{M^*} \geq \frac{\text{O-cis } (C/O)^{M^*}}{\text{O-trans } (C/O)^{N^*Bu}} \quad (8)$$

Appliqué aux différents énolates alcalins, le calcul à partir des résultats obtenus avec le tosylate d'éthyle donne les valeurs résumées dans le tableau ci-dessous:

	Li ⁺	Na ⁺	K ⁺	Cs ⁺
α	5.5×10^{-7}	5.7×10^{-4}	1.5×10^{-3}	—
EC_p/EC_i	180	115	20	2.05

La concentration initiale en énolate est de 5×10^{-2} M sauf dans le cas de l'énolate de césium ($C = 2.2$ à 2.5×10^{-2} M).

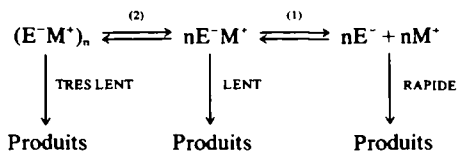
Les valeurs de α sont toutes très faibles et nous rejoignons les conclusions de Zaugg et Schaefer³¹ basées sur des données spectroscopiques: dans le DME, les énolates alcalins de composés β -dicarbonylés à pouvoir chélatant existent sous forme associée.

Contrairement à la réaction de O-alcoylation, la réaction de C-alcoylation ne fait pratiquement pas intervenir la forme dissociée. Ce résultat est cohérent avec les quelques données de la littérature. Ainsi, Brandström¹³ s'appuie sur des arguments d'ordre cinétique pour estimer que dans le tertio-butanol ($\epsilon = 12.47^{24}$) les énolates alcalins de l'acétylacétate d'éthyle réagissent avec l'iodure de méthyle essentiellement sous forme de paire d'ions. Même dans le DMF ($\epsilon = 36.7^{24}$), l'alcoylation du sel de sodium du n-butylmalonate d'éthyle se fait essentiellement au niveau de la forme associée.³⁴

Tendance à l'agrégation des paires d'ions. L'étude cinétique de l'alcoylation de l'énolate de

potassium a permis de mettre en évidence une diminution importante des constantes de C- et O-nucléophilie lorsque croît la concentration en énolate, ceci quel que soit le réactif éthylique utilisé. Nous avons déjà souligné qu'une telle variation ne peut s'expliquer par un simple déplacement de l'équilibre de dissociation $E^- + K^+ \rightleftharpoons E^-K^+$ puisque l'addition d'un sel chimiquement inerte $Ph_4B^-K^+$ ne se traduit pas par une diminution, mais au contraire par une légère augmentation de réactivité. Nous venons d'ailleurs de voir que l'énolate dissocié ne participait pas à la réaction de C-alcoylation.

Une explication cohérente des effets de sel et de concentration en énolate est possible si l'on admet que dans le DME les paires d'ions ont tendance à se grouper en agrégats. La réaction d'alcoylation peut alors être schématisée de la façon simplifiée* suivante:



Par augmentation de la concentration en énolate, l'équilibre (1) est déplacé vers la paire d'ions (augmentation des rapports C/O et O-cis/O-trans, baisse de réactivité) et l'équilibre (2) vers l'agrégat (baisse de réactivité). Par addition de $Ph_4B^-M^+$, l'équilibre (1) est déplacé, par effet de cation commun, vers la paire d'ions (augmentation des rapports C/O et O-cis/O-trans); l'équilibre (2) serait, par contre, déplacé vers la forme non agrégée d'où l'augmentation de la réactivité générale et de C-alcoylation observée. Un déplacement vers ce sens n'est surprenant puisque l'addition de tétraphénylborate doit augmenter la polarité du milieu; ainsi³⁵ en solution benzénique le sulfocyanate de tétra-isobutylammonium forme des agrégats dont la taille est maximum pour une solution 0.14 M, puis décroît pour des concentrations supérieures; dans ce dernier domaine de concentration, l'effet physique du sel sur le milieu l'emporte sur l'effet de masse.

Les phénomènes d'agrégation de substances ioniques en milieu aprotique peu polaire (éther, benzène) sont très fréquents et cette question est amplement discutée par Garst dans sa revue sur les solutions de composés organoalcalins en solvant étheré.³⁶ Zaugg^{34,37,38} évalue à 10,000–11,000 le poids moléculaire moyen des agrégats du sel de sodium du n-butylmalonate d'éthyle en solution benzénique, soit en moyenne 40 molécules par agrégats. De leur côté, Hogen-Esch et Smid³⁹ suggèrent, en s'appuyant sur des données cinétiques, que le fluorénone de lithium forme des agrégats d'environ 5 molécules dans le THF et le DME; pour ces auteurs, cette tendance à l'agrégation serait favorisée par la structure plane

* Etant entendu que plusieurs types d'agrégats peuvent coexister, en équilibre les uns avec les autres.

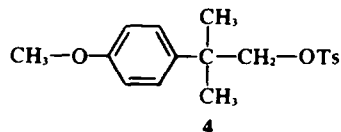
de l'anion; une telle remarque nous paraît applicable à l'énoate de l'acétylacétate d'éthyle étudié ici. Selon Zook⁴⁰ et House⁴¹ enfin, la réactivité des anions énoates vis-à-vis des halogénures d'alcoyle doit être largement influencée par leur degré d'agrégation. On peut donc se demander si les réactivités des différentes paires d'ions mesurées ici reflètent bien leur nucléophilie intrinsèque ou bien si elles ne dépendent pas également de leurs tendances respectives à former des agrégats. On notera en particulier que les écarts de réactivité entre différents énoates alcalins mesurés ici sont beaucoup plus importants que ceux observés par Brandström dans leur alcoylation par l'iodure de méthyle au sein du tertibutanol¹³ où par exemple l'énoate de sodium n'est que 3.5 fois plus réactif que l'énoate de lithium.

L'accroissement des écarts de réactivité dans le DME pourrait avoir pour origine une plus forte tendance à l'agrégation des paires d'ions (celle-ci étant supposée maximale pour les petits cations). Cette question est actuellement à l'étude au laboratoire.

Rapport C-/O-alcoylation. Possibilité d'une assistance électrophile au départ des groupements tosylate et sulfate. La forte proportion d'éther d'énol obtenue dans la réaction de l'énoate de lithium avec le tosylate d'éthyle est surprenante. Nous avons confirmé ce résultat sur toute une série de réactifs alcoylants du type sulfonate, sulfate et sulfite.⁴²

L'éther d'énol obtenu dans la réaction de l'énoate de lithium avec TsOEt est constitué à plus de 95% par l'isomère *cis* et l'ion dissocié ne peut donc être à l'origine de la forte proportion de O-alcoylation. L'hypothèse d'un relâchement au niveau de la paire d'ions de l'interaction anion-cation pour l'énoate de lithium par rapport aux énoates de potassium et de sodium en raison des propriétés complexantes du monoglyme vis-à-vis des petits cations^{36,43-45} est aussi à rejeter; en effet, l'augmentation du taux de O-alcoylation devrait alors s'accompagner d'une augmentation de la réactivité; or, l'énoate de lithium est environ 30 fois moins réactif que l'énoate de sodium en ce qui concerne la O-alcoylation et environ 100 fois moins réactif en ce qui concerne la C-alcoylation.

Une interprétation possible des résultats observés serait une assistance électrophile par le cation lithium au départ des groupements TsO⁻ et EtOSO₃⁻. Winstein *et al.*⁴⁶ ont mis en évidence, en solvant aprotique peu polaire, une accélération considérable de la vitesse d'ionisation du *p*-toluène-sulfonate de *p*-méthoxyneophyle **4** par assistance électrophile de Li⁺. Par addition de perchlorate de lithium (C = 5 × 10⁻² M), la réaction est accélérée 25 fois dans le THF et plus de 40,000 fois dans l'éther; dans les solvants plus polaires (acétone, DMSO), l'effet de sel ne se manifeste plus. Ces chiffres donnent la mesure des forces d'interaction lithium-



sulfonate en milieu aprotique de faible constante diélectrique. Dans notre cas, une telle interaction doit rendre plus électropositif le carbone électrophile et, en même temps, causer un relâchement de l'interaction énoate-cation; pour ces deux raisons, polarisation de l'électrophile⁴⁷ et libération de l'anion,⁴⁸ elle doit favoriser la O-alcoylation.

Li⁺ est un acide dur et il n'est pas surprenant que l'assistance électrophile joue davantage avec les groupes partants oxygénés durs comme TsO⁻ et EtOSO₃⁻ qu'avec Br⁻, base plus molle; ainsi, Winstein observe que, dans l'acide acétique, l'effet catalytique des sels de lithium sur la réaction d'ionisation est deux fois plus important pour le tosylate que pour le bromure ou chlorure de néophyle.⁴⁹

Une deuxième explication possible des résultats observés repose sur la distinction d'un facteur d'ordre électrostatique⁴⁸ et d'un facteur d'ordre stérique dans l'obstacle opposé par le cation à l'orientation de l'alcoylation vers l'oxygène. Le facteur électrostatique jouerait un rôle important dans le cas des petits cations (Li⁺), le facteur stérique se manifestant au contraire davantage avec les cations de taille plus importante: l'augmentation du taux de O-alcoylation en passant de l'énoate de sodium à l'énoate de lithium traduirait alors l'influence prépondérante du changement des conditions stériques. Toutefois, une telle interprétation n'est pas suffisante à elle seule puisqu'elle ne permet pas de rendre compte des résultats différents observés avec le bromure d'éthyle d'une part, le tosylate de l'autre.

A l'inverse de ce que nous observons dans le DME, Reutov *et al.*^{10,12} ont mis en évidence au sein du DMF une diminution du taux de O-alcoylation en passant de l'énoate de sodium à l'énoate de lithium. Les valeurs de rapport O-*cis*/O-*trans* obtenues^{25,26} montrent que dans ce milieu plus dissociant le facteur déterminant de la compétition C-/O-alcoylation est cette fois la variation du coefficient de dissociation α et donc celle des contributions respectives des formes associées et dissociées à la réaction d'alcoylation.

Réactivité de l'énoate de tétrabutylammonium. Brandström *et al.*^{50,51} ont récemment montré que les sels de tétrabutylammonium de nombreux carbanions sont très rapidement alcoylés en solvant aprotique non polaire (CHCl₃) et qu'une telle méthode pouvait concurrencer avantageusement sur le plan préparatif les alcoylations en milieu aprotique dipolaire.

Il est intéressant, dans ce contexte, de comparer d'un point de vue cinétique l'alcoylation de

l'énolate de tétrabutylammonium de l'acétylacétate dans le DME et celle de la forme dissociée de ce même énolate dans le HMPT.¹⁷

Alcoylation de l'énolate de l'acétylacétate d'éthyle par TsOEt:

DME Enolate de N ⁺ Bu, C = 5 × 10 ⁻² M		HMPT forme dissociée de l'énolate ^b	
k ^a (20°C) (l/mol.min)	C/O (40°C)	k _i (20°C) (l/mol.min)	C/O (20°C)
0.155-0.170	0.26	1.08	0.13

^a Obtenu par intrapolation des résultats obtenus à 0°C et 40°C.

^b Ref 5.

Les données du tableau montrent une réactivité nucléophile et un taux de O-alcoylation nettement supérieurs dans le cas de l'énolate dissocié, qui doit donc être considéré comme plus "libre".³ Ces résultats sont en accord avec les observations de Brandström *et al.*⁵² qui ont montré que les énoles de tétrabutylammonium donnent des taux de O-alcoylation sensiblement plus importants lorsque le milieu est dissociant que dans le cas contraire. Les inégalités $k^{N^+Bu} \leq k_i$ et $(C/O)^{N^+Bu} \geq (C/O)$, postulées précédemment paraissent donc légitimes.

Malgré la taille importante du cation, l'énolate de tétrabutylammonium dans un solvant peu polaire comme de DME doit donc présenter une forte tendance à l'association.

CONCLUSION

L'étude de la réaction d'éthylation des énoles alcalins et de N⁺Bu, de l'acétylacétate d'éthyle dans un solvant aprotique peu dissociant, le DME, nous a permis de préciser la réactivité des paires d'ions. Les résultats obtenus concernant les différents aspects de la réaction—vitesse compétition C-/O-alcoylation, géométrie des éthers d'énol obtenus—nous conduisent aux conclusions essentielles suivantes:

1. Dans le domaine de concentration étudié (5 à 10 × 10⁻² M), les énoles alcalins existent essentiellement sous forme associée. Celle-ci est seule concernée dans les réactions de C-éthylation. Au contraire, et exception faite pour l'énolate de lithium, la forme dissociée intervient malgré sa faible proportion (de l'ordre de 1/1000 pour l'énolate de potassium par exemple) dans la réaction de O-éthylation. Ceci traduit une différence de réactivité considérable entre forme associée au cation et forme dissociée.

2. L'étude de la géométrie des éthers d'énol obtenus permet de montrer l'existence d'une seule forme réagissante de la paire d'ions: la forme chélatée (énolate en U) lorsque le cation est Li⁺ ou Na⁺. Par contre, avec l'énolate de potassium, et a

fortiori avec celui de césium, l'intervention concurrente d'une forme associée non chélatée n'est pas exclue. La paire d'ions tétrabutylammonium est exclusivement du type non chélaté.

3. L'étude des effets cinétiques de l'adjonction de sel d'une part, de la variation de la concentration en énolate d'autre part, semble indiquer une tendance à l'agrégation des paires d'ions. Les larges écarts de réactivité qui séparent les divers énoles alcalins pourraient alors refléter non seulement leurs différences de nucléophilie intrinsèque, mais aussi leur plus ou moins grande tendance à l'association; on conçoit en effet que celle-ci soit maximum pour les petits cations.

4. La forte proportion de O-alcoylation observée dans la réaction de la forme associée de l'énolate de lithium avec le tosylate serait la conséquence de l'assistance électrophile du cation lithium au départ de ce groupement oxygéné. Une telle assistance ne se manifeste pas—ou dans une moindre mesure—avec le bromure d'éthyle, entité dont le pouvoir solvant des cations doit être beaucoup plus réduit.

5. L'énolate de tétrabutylammonium dans le DME est moins réactif (à 20°C) et donne un pourcentage de O-alcoylation plus faible que ce même énolate dissocié dans le HMPT. La forme dissociée, au sein du HMPT, doit donc être considéré comme plus "libre".

PARTIE EXPERIMENTALE

Matières premières

Le DME anhydre est obtenu du DME (Merck), agité en présence d'alumine (type 507 C Flüka, environ 100 g par litre de DME) pendant plusieurs heures afin d'éliminer les peroxydes. Après filtration, le DME est distillé une première fois sur sodium en fil, une seconde fois en présence d'hydrure de sodium et sous azote. Eb: 82°C. Il est conservé à l'abri de la lumière et sous azote, et utilisé dans les 48 h.

Réactifs alcoylants. L'iodure d'éthyle (Prolabo), le bromure d'éthyle (Prolabo) et le tosylate d'éthyle (Merck) sont distillés avant emploi. Eb: EtI: 38°C, EtBr: 72°C, EtOTs: 173°C/15 mm Hg.

Tétraphénylborates. Le tétraphénylborate de sodium (Prolabo) est recristallisé dans l'acétone aqueuse. Les tétraphénylborates de potassium et de lithium sont préparés à partir du tétraphénylborate de sodium selon les indications de Szwarc *et al.*⁴⁵

Acétylacétate d'éthyle. L'acétylacétate d'éthyle (Schuchardt) est distillé avant emploi. Eb = 81°C/20 mm Hg.

Préparation et caractérisation des dérivés éthylés de l'acétylacétate d'éthyle

(a) α -éthylacétylacétate d'éthyle 1. A 250 ml d'une solution éthanolique d'éthylate de sodium 2M on ajoute 91 g (1.5 équivalent) d'acétylacétate d'éthyle et 94 g (1.2 équivalent) d'iodure d'éthyle. L'excès d'acétylacétate d'éthyle par rapport à la base mise en jeu est destiné à éviter la formation de produit di-C-éthylé. Après une nuit à 50°C, la solution éthanolique est concentrée puis versée

dans l'eau. Après extractions répétées à l'éther, les phases étherées sont réunies et extraites à plusieurs reprises à froid par la soude 0.5 M jusqu'à élimination totale de l'acétylacétate en excès (vérification par CPG) puis à l'eau. Après séchage et évaporation du solvant, le produit est distillé sous vide; on recueille la fraction passant à 86–87°C (sous 13–15 mm Hg). Poids: 38 g. Rendement: 50%. Le produit obtenu est pur.

(b) *αα*-diéthylacétylacétate d'éthyle.^{33,34} A une suspension de 0.05 mole HNa dans le DMSO (30 ml) on ajoute 7.9 g (0.05 mole) d'*α*-éthyl-acétylacétate d'éthyle. Le dégagement d'hydrogène terminé, on ajoute en plusieurs fois l'iodure d'éthyle (11.25 g, 0.75 mole), puis le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant plusieurs heures. Une fois la base consommée, le mélange est versé dans l'eau froide et extrait à l'éther. Après distillation (Eb = 93–94°C/100 mm Hg) on obtient 6.3 g d'*αα*-diéthylacétylacétate d'éthyle. RMN (CCl₄): δ (ppm): 0.75 (t, 6, (CH₃-CH₂)₂C); 1.28 (t, 3, CH₃-CH₂-OCO-); 1.78 (q, 4, (CH₃-CH₂)₂C); 2.04 (s, 3, CH₃-CO-); 4.17 (q, 2, CH₃-CH₂-OCO-).

(c) *trans β*-ethoxycrotonate d'éthyle 2. A un mélange équimoléculaire de 13 g d'acétylacétate d'éthyle et de 14.8 g d'orthoformiate d'éthyle, on ajoute 0.1 g de FeCl₃. La solution s'échauffe. Après une nuit à température ambiante, le dérivé éthylé est distillé directement. Et: 90°C/15 mm Hg (litt.²⁷: 90–92/15 mm Hg). Rendement: 80%.

(d) *cis β*-ethoxy crotonate d'éthyle. On prépare une solution 0.05 M en énoles de lithium et 0.4 M en tosylate d'éthyle dans le DME que l'on place 20 h à 100°C (ampoule scellée). L'avancement de la réaction est alors de 85%. L'analyse CPG (voir plus loin) donne les pourcentages de dérivés éthylés suivants: C-éthylé: 63%, O-éthylé cis: 34%, O-éthylé trans: 3%.

(e) *isomérisation O-cis* → *O-trans*. 20 ml de la solution précédente des produits d'alcoylation sont concentrés jusqu'à environ 3 ml. Après addition de 0.45 ml d'une solution 0.66 M d'EtONa dans EtOH, le mélange réactionnel est placé dans un récipient étanche et porté à 78°C. La réaction est suivie par analyse CPG de prises d'essai. Traitement des prises d'essai: après refroidissement on ajoute une faible quantité d'acétylacétone puis de l'hexane; la base précipite sous forme d'acétylacétonate de sodium; après centrifugation le liquide est prélevé et injecté.

L'isomérisation est complète au bout d'environ deux heures; la quantité d'éther d'énol trans présente dans le milieu correspond alors à 80% de la quantité d'éther d'énol cis initiale (déterminée en CPG par étalonnage interne). Les 20% de perte correspondent à la destruction de l'éther d'énol; laissé dans les conditions de la réaction d'isomérisation, l'éther d'énol trans continue en effet à se dégrader.

Préparation des énoles

Les énoles de sodium et de potassium sont préparés en ajoutant l'acétylacétate d'éthyle en léger excès (5%) à la solution du tertiobutylate alcalin correspondant dans le tertiobutanol (C ≈ 0.2 M). Le tertiobutanol est évaporé sous vide et l'énoles (poudre blanche) est lavé plusieurs fois par un mélange éther-pentane 1/1 en volume, puis séché à 50°C sous 3 mm Hg. L'énoles de lithium se fait selon un procédé identique, à partir d'une solution d'éthylate de lithium dans l'éthanol. L'énoles de tétrabutylammonium a été obtenu par la méthode de Brandström qui consiste à faire réagir l'acétylacétate d'éthyle avec le sulfate acide de tétrabutylammonium en

présence de soude, puis à extraire l'énoles au chloroforme (produit huileux). La pureté des énoles est déterminée par alcalimétrie. Seuls ont été utilisés les énoles de Li⁺, Na⁺, K⁺ de pureté supérieure à 97%. Il n'a pas été possible d'obtenir un énoles de N⁺Bu, de pureté supérieure à 85–90% en raison probablement d'une hydrolyse partielle de la fonction ester pendant sa préparation. Calculés par rapport à la base mise en jeu, les rendements en produit d'alcoylation sont cependant quantitatifs avec les trois réactifs éthyliants.

Préparation des mélanges réactionnels

Les mélanges réactionnels sont préparés en dissolvant dans le DME anhydre dans l'ordre: l'énoles sec, une petite quantité d'acétylacétate d'éthyle, le tétraphénylborate s'il y a lieu et le réactif alcoylant. En général les concentrations initiales en énoles et en acétylacétate sont respectivement de 5 × 10⁻² et 1 × 10⁻² M. L'acétylacétate est ajouté dans le milieu afin d'éviter au maximum les réactions de dialcoylation qui compliqueraient l'analyse des mélanges réactionnels.

Mesure des rapports O-cis/O-trans et C/O. Conditions de l'analyse CPG

Les analyses CPG ont été réalisées sur un appareil Perkin Elmer F 11, à ionisation de flamme d'hydrogène. Le gaz vecteur est l'azote. Colonne de diamètre 1/8", imprégnée à 15% de silicone SE 30 sur Chromosorb W HMDS (80–100 mesh). Rapport C/O: colonne de 2 mètres, pression d'azote en tête de colonne: 1.4 bar, température: 103°C. Rapport O-cis/O-trans: mêmes conditions ou: colonne de 4 mètres, pression d'azote: 2.8 bars, température: 120°C.

Les mélanges réactionnels sont analysés après concentration et sans extraction. Lorsque le mélange réactionnel contient du tétraphénylborate de potassium ou de sodium, on fait précipiter ces derniers par addition d'éther ou de cyclohexane.

Les énoles de CH₃-CO-CH₂-CO₂Et et de son dérivé C-éthylé sont en équilibre l'un avec l'autre. Si la réaction n'est pas absolument complète au moment de l'analyse CPG, les résultats concernant les rapports C/O risquent de se trouver faussés. D'autre part, nous avons observé que l'énoles de CH₃-CO-CH₂-CO₂Et réagit dans l'injecteur avec TsOEt pour donner le dérivé C-éthylé. Afin d'éliminer ces deux causes d'erreur, nous avons ajouté à l'échantillon à analyser un peu d'acétylacétone, suffisamment acide pour déplacer complètement les autres énoles. Les pics de l'acétylacétone et de son dérivé C-éthylé n'interfèrent pas avec celui des autres produits sur le chromatogramme.

La détermination des rapports O-cis/O-trans est assez délicate car il peut y avoir isomérisation partielle O-cis → O-trans sur la colonne et dans l'injecteur lorsque sa température est trop élevée. On peut vérifier si l'appareil isomérisé ou non au moment de l'analyse—et ainsi savoir si les résultats obtenus sont significatifs—en injectant les produits d'alcoylation de l'énoles de lithium par TsOEt, où l'éther d'énol est entièrement cis, comme le confirme la RMN.

Les pics des dérivés O-cis et O-trans sont mieux résolus sur colonne de 4 mètres mais les phénomènes d'isomérisation y sont plus fréquents en raison de la longueur des temps de rétention. Nous avons généralement effectué nos mesures sur colonne de 2 mètres.

Les dosages sont effectués en mesurant l'aire de pics.

Les rendements en produit d'alcoylation ont été déterminés par étalonnage interne (étalon benzoate d'éthyle).

Etude cinétique

Le mélange réactionnel est réparti, généralement par portions de 5 ou 10 ml, dans plusieurs tubes à essai étanches fermés par un bouchon à vis et placés dans un thermostat (Haake R 21) à 40°C ± 0.05°. Pour les cinétiques à 79.3°C et 100.3°C, les tubes à vis ont été remplacés par des ampoules scellées plongées dans l'éthanol ou l'eau à reflux. Après stabilisation de la température, (15 min) la première prise d'essais est effectuée. Le contenu du tube à essais est versé dans un excès d'acide et titré en retour par de la soude. Le dosage est réalisé soit en présence d'indicateur de Mortimer (vert de bromocrésol + rouge de méthyle pH de virage 5.1), soit potentiométriquement (Potentiograph E 436 Metrohm).

En milieu acide, les tétraphénylborates ne sont pas stables et se décomposent en consommant de l'acidité.²⁶ Lorsque la réaction est conduite en présence de ces sels, les prélèvements sont versés dans l'eau neutre et la base dosée directement par HCl 0.1 N. Les résultats sont alors un peu moins précis car on ne peut éviter une très légère hydrolyse de l'acétylacétate d'éthyle et de son dérivé C-éthylé.

Les mesures sont faites habituellement pendant la première moitié de la réaction, le second ordre n'étant généralement pas suivi au-delà. Le temps correspondant au prélèvement de la première prise d'essai est choisi comme temps zéro. Une étude cinétique est faite sur neuf prises d'essai. La constante de vitesse de la réaction du second ordre est donnée par la pente de la droite:

$$\frac{2.3}{(b-a)} \log \frac{a(b-x)}{b(a-x)} = f(t)$$

a et b: concentrations au temps zéro de l'énolate et du réactif éthyliant a - x et b - x: concentrations au temps t.

Cas des réactions rapides. L'alcoylation de l'énolate de tétrabutylammonium est trop rapide pour que le procédé décrit ci-dessus puisse être employé. Chaque prise d'essai est alors préparée isolément, à partir d'une solution mère d'énolate et d'une solution mère de réactif alcoylant préchauffées à 40°C. Le temps de mélange est pris comme temps zéro.

Constantes de vitesse pour la C- et la O-alcoylation

Tableau 7. Alcoylation des énolates alcalins et de tétrabutylammonium de l'acétylacétate d'éthyle dans le DME à 40.0°C. Valeurs (x par 10⁴) des constantes de nucléophilie k_c de C-alcoylation pour chaque réactif alcoylant. [énolate] = 0.05 M; [EtI] = 0.1 M; [EtBr] = 0.3 M; [EtOTs] = 0.2 M; 10⁴ k_c est exprimé en l.mole⁻¹min⁻¹

	Li ⁺	Na ⁺	K ⁺	N ⁺ Bu ₄
EtI	16	950	2550	290,500 ^c
EtBr	0.66 ^a	39.3	134	22,700 ^d
	0.68 ^b			
EtOTs	0.21 ^a	20.0	56.2	2250

^a Mesures directes à 40°C.

^b Par extrapolation des valeurs obtenues à 100.5°C; 80.0°C et 60.4°C.

^c [EtI] = 0.05 M; précision sur k_c: 20%.

^d [EtBr] = 0.15 M.

Tableau 8. Alcoylation des énolates alcalins et de tétrabutylammonium de l'acétylacétate d'éthyle dans le DME à 40.0°C. Valeurs (x par 10⁴) des constantes de nucléophilie k_o de O-alcoylation pour chaque réactif alcoylant. [énolate] = 0.05 M; [EtI] = 0.1 M; [EtBr] = 0.3 M; [EtOTs] = 0.2 M; 10⁴ k_o est exprimé en l.mole⁻¹min⁻¹

	Li ⁺	Na ⁺	K ⁺	N ⁺ Bu ₄
EtI	^a	^a	^a	34,500 ^d
EtBr	~0.0092 ^b	~0.65	~3.4	7800 ^c
	~0.0095 ^c			
EtOTs	0.094 ^a	3.0	12.0	8750

^a Non mesurable.

^b Mesure directe à 40°C.

^c Extrapolation des valeurs obtenues à 100.5°C; 80.0°C et 60.4°C.

^d [EtI] = 0.05 M; précision sur k_T = k_c + k_o: 20%.

^e [EtBr] = 0.15 M.

BIBLIOGRAPHIE

- N. Kornblum, L. Fishbein et R. A. Smiley, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 6261 et 6269 (1955)
- R. Gompper, *Angew. Chem. (Internat. Edit.)* **3**, 560 (1964)
- W. J. Le Noble, *Synthesis* **1** (1970)
- G. Brieger et W. M. Pelletier, *Tetrahedron Letters* 3555 (1965)
- A. Chatterjee, D. Banerjee et S. Banerjee, *Tetrahedron Letters* 3851 (1965)
- F. H. Bottom et F. J. McQuillin, *Tetrahedron Letters* 1975 (1967)
- W. J. Le Noble et J. E. Puerta, *Tetrahedron Letters* 1087 (1966)
- W. J. Le Noble et H. Frank Morris, *J. Org. Chem.* **34**, 1969 (1969)
- A. L. Kurts, I. P. Beletskaya, A. Macias et O. A. Reutov, *Tetrahedron Letters* 3679 (1968)
- A. L. Kurts, A. Macias, I. P. Beletskaya et O. A. Reutov, *Tetrahedron Letters* 3037 (1971)
- A. L. Kurts, N. K. Genkina, I. P. Beletskaya et O. A. Reutov, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR* (trad. anglaise) **188**, 775 (1970)
- A. L. Kurts, A. Macias, I. P. Beletskaya et O. A. Reutov, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR* (trad. anglaise) **197**, 310 (1971)
- A. Brandström, *Ark. Kemi* **7**, 81 (1954)
- H. D. Zook et W. L. Gumby, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 1386 (1960)
- F. Chastrette, M. Chastrette et G. Santana-Tavares, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 368 (1973)
- S. F. Acree, *Amer. Chem. J.* **48**, 352 (1912)
- A. L. Kurts, A. Macias, I. P. Beletskaya et O. A. Reutov, *Tetrahedron* **27**, 4759 (1971)
- A. L. Kurts, A. Macias, N. K. Genkina, I. P. Beletskaya et O. A. Reutov, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR* **187**, 807 (1969); *C.A.* **71**, 313, 112364u (1969)
- H. D. Zook et J. A. Miller, *J. Org. Chem.* **36**, 1112 (1971)
- I. Forsblad, *Ark. Kemi* **15**, 403 (1960)
- T. A. Mastryukova, A. E. Shipov, V. V. Abalyaeva, E. E. Kugucheva et M. I. Kabachnik, *Dokl. Chem.* (trad. anglaise), **164**, 870 (1965)
- B. Miller, H. Margulies, T. Drabb Jr. et R. Wayne, *Tetrahedron Letters* 3801 et 3805 (1970)
- E. Guibe-Jampel, M. Wakselman, M. Vilkas, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1308 (1971)

- ²⁴J. A. Riddick et W. B. Bunger, *Organic solvents*, 3e Ed., Wiley (1970)
- ²⁵G. Bram, F. Guibe et P. Sarthou, *Tetrahedron Letters* 4903 (1972)
- ²⁶E. E. Smisson et A. N. Voldeng, *J. Org. Chem.* **29**, 3161 (1964)
- ²⁷D. Emyr Jones, R. O. Morris, C. A. Vernon et R. F. M. White, *J. Chem. Soc.* 2349 (1960)
- ²⁸R. G. Pearson et J. Songstad, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 1827 (1967)
- ²⁹G. Klopman, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 223 (1968)
- ³⁰J. Seyden-Penne, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3872 (1968)
- ³¹J. Ugelstad, A. Berge et H. Listou, *Acta Chem. Scand.* **19**, 208 (1965)
- ³²A. Berge et J. Ugelstad, *Acta Chem. Scand.* **19**, 742 (1965)
- ³³H. E. Zaugg et A. D. Schaefer, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 1857 (1965)
- ³⁴H. E. Zaugg, J. F. Ratajczyk, J. E. Leonard et A. D. Schaefer, *J. Org. Chem.* **37**, 2249 (1972)
- ³⁵C. A. Kraus, *J. Chem. Ed.* **35**, 324 (1958)
- ³⁶J. F. Garst, *Organo-alkali Compounds in Ethers*, Chap. 8, in *Solute Solvent Interactions*, J. F. Cotzee et C. D. Ritchie, Dekker, New York 1969
- ³⁷H. E. Zaugg, R. W. Horrom et S. Borgwardt, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 2895 et 2903 (1960)
- ³⁸G. H. Barlow et H. E. Zaugg, *J. Org. Chem.* **37**, 2247 (1972)
- ³⁹T. E. Hogen-Esch et J. Smid, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 2764 (1967)
- ⁴⁰H. D. Zook, T. J. Russo, E. F. Ferrand et D. S. Stotz, *J. Org. Chem.* **33**, 2222 (1968)
- ⁴¹H. O. House, M. Gall et H. D. Olmstead, *J. Org. Chem.* **36**, 2361 (1971)
- ⁴²G. Bram, F. Guibe et P. Sarthou, *C.R. Acad. Sci.* **277**, 429 (1973)
- ⁴³B. Tchoubar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2069 (1964)
- ⁴⁴C. Agami, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1205 (1968)
- ⁴⁵D. N. Bhattacharyya, C. L. Lee, J. Smid et M. Szwarc, *J. Phys. Chem.* **69**, 608 (1965)
- ⁴⁶S. Winstein, S. Smith et D. Darwish, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 5551 (1959)
- ⁴⁷N. Kornblum, R. A. Smiley, R. K. Blakwood et D. C. Iffland, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 6269 (1955)
- ⁴⁸N. Kornblum, R. Seltzer et P. Haberfield, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 1148 (1963)
- ⁴⁹A. H. Fainberg et S. Winstein, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 2763 (1956)
- ⁵⁰A. Brandström et U. Junggren, *Acta Chem. Scand.* **23** (a) 2203, (b) 2204, (c) 2356, (d) 3585 (1969)
- ⁵¹A. Brandström et U. Junggren, *Tetrahedron Letters* 473 (1972)
- ⁵²A. Brandström et U. Junggren, *Acta Chem. Scand.* **25**, 1468 (1971)
- ⁵³J. J. Bloomfield, *J. Org. Chem.* **26**, 4112 (1961)
- ⁵⁴F. J. Marshall et W. N. Cannon, *J. Org. Chem.* **21**, 245 (1956)
- ⁵⁵A. Brandström, P. Berntsson, S. Carlsson, A. Djurhuus, K. Gustavii, U. Gunggren, B. Lamm et B. Samuelsson, *Acta Chem. Scand.* **23**, 2202 (1969)
- ⁵⁶R. T. Pflaum et L. C. Howik, *Anal. Chem.* **28**, 1543 (1956)

APPENDICE

Etablissement des relations (1) et (2)

Désignons par EO_p l'éther d'énol provenant de la paire d'ions, et par EO_i l'éther d'énol provenant de l'énolate dissocié. Nous avons les relations:

$$d[\text{EO}_p]/dt = k_{O,p}[\text{E}^- \text{M}^+] = k_{O,p}(1 - \alpha)[\text{E}_T^-]$$

$$d[\text{EO}_i]/dt = k_{O,i}[\text{E}^-] = k_{O,i}\alpha[\text{E}_T^-]$$

$$\text{et donc : } \text{EO}_p/\text{EO}_i = \frac{k_{O,p}}{k_{O,i}} \frac{1 - \alpha}{\alpha} \quad (9)$$

$k_{O,p}$ et $k_{O,i}$: constantes de O-nucléophilie pour la paire d'ions et l'ion dissocié; α : coefficient de dissociation de l'énolate $[\text{E}_T^-] = [\text{E}^- \text{M}^+] + [\text{E}^-]$ = concentration totale en énolate.

Si la paire d'ions est uniquement du type $\text{E}_u^- \text{M}^+$:

$$\frac{d[\text{EO}_p]}{dt} = \frac{d(\text{O-cis})}{dt} \quad \text{et} \quad \frac{d[\text{EO}_i]}{dt} = \frac{d(\text{O-trans})}{dt}$$

$$\text{donc : } \frac{\text{O-cis}}{\text{O-trans}} = \frac{\text{EO}_p}{\text{EO}_i} \quad (10)$$

Si la paire d'ions peut également présenter la forme $\text{E}_w^- \text{M}^+$, une partie de l'éther d'énol provenant de la paire d'ions EO_p sera sous forme trans et les inégalités suivantes sont vérifiées:

$$\frac{d(\text{O-trans})}{dt} > \frac{d(\text{EO}_i)}{dt} \quad \text{et} \quad \frac{d(\text{O-cis})}{dt} < \frac{d(\text{EO}_p)}{dt}$$

et par conséquent:

$$\frac{\text{O-cis}}{\text{O-trans}} < \frac{\text{EO}_p}{\text{EO}_i} \quad (11)$$

De (9), (10) et (11) découle la relation (1)

$$\frac{\alpha}{1 - \alpha} \leq \frac{k_{O,p}}{k_{O,i}} \frac{\text{O-trans}}{\text{O-cis}} \quad (1)$$

Désignons par EC_p le produit C-alcoylé provenant de la paire d'ions, par EC_i le produit C-alcoylé provenant de l'énolate dissocié. Nous avons la relation:

$$\frac{\text{EC}_p}{\text{EC}_i} = \frac{k_{C,p}}{k_{C,i}} \frac{1 - \alpha}{\alpha} \quad (12)$$

$k_{C,p}$ et $k_{C,i}$: constantes de C-nucléophilie de la paire d'ions et de l'énolate dissocié.

En combinant (1) et (12), il vient:

$$\frac{\text{EC}_p}{\text{EC}_i} \geq \frac{\text{O-cis}}{\text{O-trans}} \frac{k_{C,p}}{k_{O,p}} \frac{1}{k_{C,i}/k_{O,i}}$$

soit la relation (2)

$$\frac{\text{EC}_p}{\text{EC}_i} \geq \frac{\text{O-cis}}{\text{O-trans}} \frac{(C/O)_p}{(C/O)_i} \quad (2)$$