

## EFFETS DE CRYPTANDS ET ACTIVATION DE BASES—II†

### GENESE D'ENOLATES ET ESSAIS D'ACTIVATION DE LiH, NaH ET KH DANS L'ETHER, LE THF ET LE BENZENE

R. LE GOALLER, H. HANDEL, M. A. PASQUINI et J. L. PIERRE\*

Laboratoire de Chimie Organique, Université Scientifique et Médicale, B. P. 53, 38041 Grenoble-Cedex, France

(Received in France 5 July 1978; Received in the UK for publication 31 October 1978)

**Abstract**—The generation of the lithium, sodium and potassium enolates of cyclohexanone using LiH, NaH and KH has been investigated. The utilization of macrocyclic ligands (which selectively complex the metal cation) activated the alkaline hydride reagent. However, the most dramatic effect was the activation of the enolate, enabling proton abstraction from the solvent.

Ce travail fait partie d'une étude générale de l'obtention de milieux superbasiques à l'aide de cryptands. Dans une étude préliminaire nous avions examiné l'énolisation de la cyclohexanone par le tertio-butylate de potassium en présence de cryptand.<sup>1</sup> Le présent travail s'intègre d'autre part à une étude générale des réactions des hydrures alcalins. Si LiH rarement, NaH fréquemment<sup>2,3</sup> et KH récemment<sup>2,4</sup> ont été utilisés pour engendrer des énolates, l'adjonction de cryptands à ces réactifs (adjonction susceptible de faciliter la rupture de la liaison métal-hydrogène) n'a pas été mise en oeuvre. Par contre, Caubere a activé NaH par divers autres procédés.<sup>3</sup>

#### RÉSULTATS

La cyclohexanone a été choisie comme substrat type. Des résultats similaires à ceux rapportés ici ont été obtenus avec l'acétophénone et l'acétone. Trois solvants ont été envisagés: l'éther dans lequel les énolates alcalins sont sous forme d'agréats,<sup>5</sup> le THF dans lequel des paires d'ions interviennent<sup>5</sup> et le benzène, solvant peu polaire qui ne solvate en principe ni les cations ni les anions, dans lequel les énolates sont très agrégés et très peu réactifs.<sup>5</sup> Nous avons exclu les solvants aprotiques polaires (DMSO, HMPT) qui pouvaient compliquer les résultats (formation du diméthyle par exemple) et en outre masquer en partie l'effet intrinsèque du cryptand. Les réactifs utilisés sont insolubles, même en présence de cryptand du cation alcalin correspondant.<sup>6</sup> Deux méthodes de dosage ont été utilisées dans chaque cas, dont les résultats sont convergents: (a) la mesure du dégagement d'hydrogène (technique utilisée dans Ref. 4), (b) le dosage à partir d'un étalon interne (t-butyl benzène) de la cyclohexanone par chromatographie en phase vapeur.

On utilise un équivalent de cétone que l'on fait tomber dans un équivalent d'hydruire dans le solvant, en présence ou non d'un léger excès d'agent cryptand.

#### Utilisation de l'hydruire de lithium (Fig. 1)

Dans l'éther, aucune énolisation n'a lieu en l'absence de cryptand et il n'y a aucun dégagement d'hydrogène. Dans le THF, l'énolate se forme très lentement, 5% seulement de la cétone ayant disparu au bout d'une

heure; la cétone qui a réagi est intégralement récupérée par hydrolyse. L'adjonction au réactif initial de cryptand 2.1.1 qui forme un cryptate avec les ions Li<sup>+</sup> accélère faiblement la réaction; les résultats sont identiques dans l'éther et le THF, 12% de cétone ayant disparu au bout d'une heure. L'hydrolyse permet de récupérer 97% environ de cétone; une petite partie s'étant polymérisée (c'est à dire transformée en produits plus lourds que le produit de duplication par cétoalysation). L'utilisation d'un excès de LiH ne modifie pas les résultats.

Un faible effet cryptand est donc observé mais LiH n'est pas une base intéressante, du fait de sa faible réactivité.

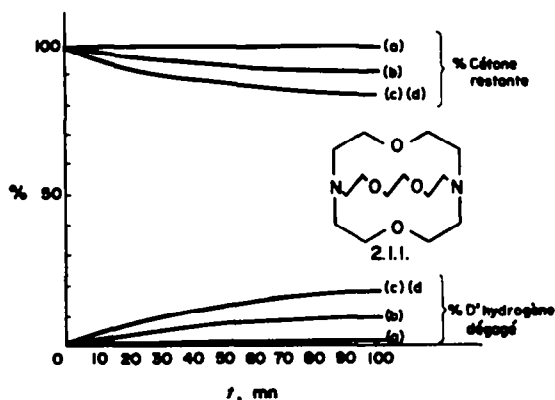
#### Utilisation de l'hydruire de sodium (Fig. 2)

Dans l'éther et le THF, en l'absence de cryptand, 25% de cétone ont disparu au bout d'une heure. Si on hydrolyse, on récupère 90% de cétone dans l'éther et 96% dans le THF. La cétone manquante est polymérisée. L'adjonction au réactif initial de cryptand 2.2.1 qui forme un cryptate avec les ions Na<sup>+</sup> modifie notablement les résultats. L'accélération est manifeste (cf. courbes de la Fig. 2) et au bout d'une heure, dans l'éther comme dans le THF, 35% de cétone ont disparu. Si on hydrolyse alors, 80% de cétone sont récupérés dans l'éther et 77% dans le THF, le reste étant polymérisé. L'utilisation d'un excès de NaH ne modifie pratiquement pas les résultats. Bien que plus efficace que LiH, NaH ne s'avère pas une base intéressante pour engendrer un énolate. L'effet cryptand est observé mais, en sa présence le taux de polymères semble croître.

#### Utilisation de l'hydruire de potassium (Fig. 3)

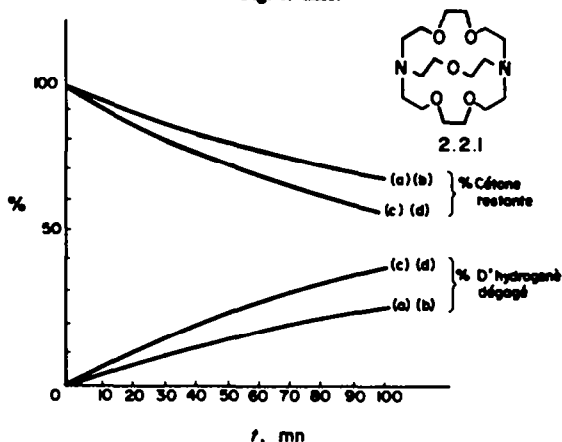
Dans l'éther et le THF, toute la cétone a disparu au bout d'une demi-heure, en l'absence de cryptand, la réaction étant plus rapide toutefois dans le THF. Dans les deux cas, l'hydrolyse permet de récupérer toute la cétone initiale. BROWN avait mis en évidence l'intérêt de KH dans le THF;<sup>4</sup> l'éther est, dans notre cas, d'un intérêt comparable. En présence de cryptand 2.2.2 qui forme un cryptate avec les ions K<sup>+</sup>,<sup>6</sup> la réaction est accélérée initialement dans l'éther, mais il reste encore 10% de cétone au bout d'une heure; l'hydrolyse ne permet alors de récupérer que 55% de cétone, le reste étant polymérisé. En présence de cryptand 2.2.2 dans le

†ière partie: Réf. 1.



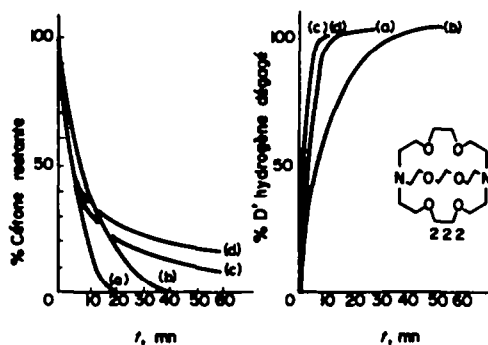
<sup>a</sup>Et<sub>2</sub>O; <sup>b</sup>THF; <sup>c</sup>Et<sub>2</sub>O/2.1.1.; <sup>d</sup>THF/2.1.1.

Fig. 1. LiH.



<sup>a</sup>Et<sub>2</sub>O; <sup>b</sup>THF; <sup>c</sup>Et<sub>2</sub>O/2.2.1.; <sup>d</sup>THF/2.2.1.

Fig. 2. NaH.



<sup>a</sup>THF; <sup>b</sup>Et<sub>2</sub>O; <sup>c</sup>Et<sub>2</sub>O/2.2.2.; <sup>d</sup>THF/2.2.2.

Fig. 3. KH.

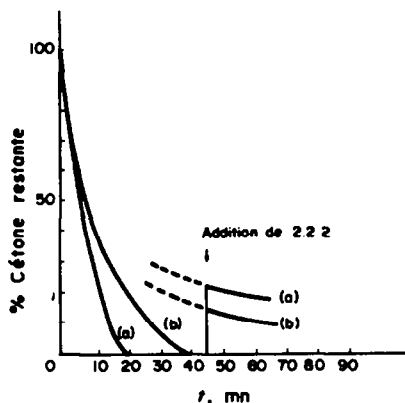
THF, il reste 20% de cétone au bout d'une heure et l'hydrolyse ne permet de récupérer que 40% de cétone, le reste étant polymérisé.

L'utilisation d'un excès de KH ne modifie pratiquement pas les résultats. Si l'effet du cryptand est indis-

cutable, il semble à première vue paradoxal, et nous avons effectué un certain nombre de manipulations complémentaires.

#### Etudes complémentaires avec l'hydruure de potassium

Lorsque la réaction dans l'éther ou le THF est initialement effectuée en l'absence de cryptand, l'adjonction de cryptand 2.2.2 au bout de 45 minutes (il n'y a plus de cétone et la solution est uniquement constituée d'énolate dans le solvant) fait instantanément réapparaître 15% de cétone dans l'éther ou 23% de cétone dans le THF, cette cétone disparaissant ensuite lentement comme pour les réactions effectuées avec le cryptand au départ (Fig. 4). Lors de l'apparition de cétone par adjonction de cryptand, il ne se dégage pas d'hydrogène (si on utilise un excès de KH, un dégagement d'hydrogène est observé dans les mêmes conditions). L'hydrolyse effectuée au bout d'une heure (15 minutes après l'adjonction de 2.2.2) fait réapparaître environ 50% de cétone. Le même phénomène est observé si on ajoute le cryptand au bout d'une heure par exemple, au lieu de 45 min. Les résultats sont indépendants de la quantité de cryptand ajoutée au-dessus d'un équivalent par rapport à la cétone initiale.



<sup>a</sup>THF; <sup>b</sup>Et<sub>2</sub>O.

Fig. 4. KH.

#### DISCUSSION

Les résultats obtenus sans cryptand (effet de nature du cation alcalin) étaient en partie connus et nous n'y reviendrons pas (cf. Ref. 4 en particulier).

Bien qu'il n'y ait pas solubilisation des réactifs, le cryptand intervient de manière certaine sur les résultats. En particulier des polymères se forment surtout en sa présence. L'effet global de nature du cation alcalin demeure même en présence de cryptand ce qui prouve qu'il n'y a pas eu de cryptation notable au niveau du réactif. Cependant, l'adjonction de triphényl méthane à une dispersion de KH dans Et<sub>2</sub>O en présence de cryptand 2.2.2 fait apparaître la coloration rouge de l'anion triphényl méthyle à la surface des cristaux, phénomène qui n'a pas lieu en l'absence du cryptand. Le phénomène le plus surprenant dans les expériences avec KH est le fait qu'en présence de cryptand, alors que des polymères se forment sans nul doute parce que l'énolate est activé et réagit sur la cétone,† il y ait apparemment moindre consommation de cétone qu'en son absence.

† L'activation de la nucléophilie d'un énolate par les éther-couronnes ou les cryptands a été mise en évidence récemment.<sup>7a</sup>

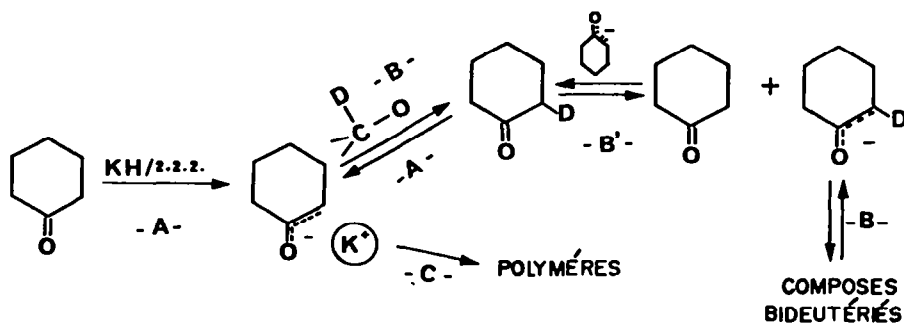


Fig. 5.

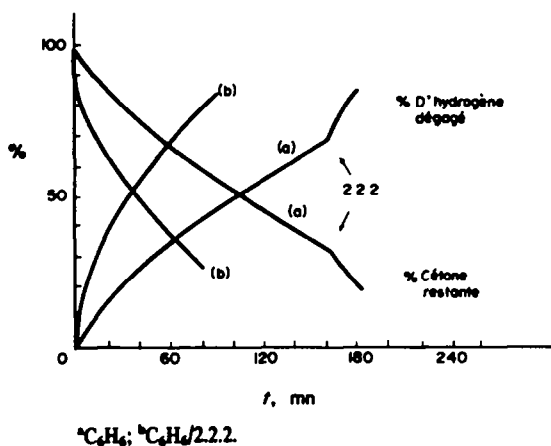
L'expérience, surprenante également, de régénération de cétone par adjonction de cryptand au bout d'un certain temps de réaction, justifie le phénomène précédent: l'énolate activé par le cryptand arrache un proton à une espèce AH présente, d'où la régénération de cétone. Après diverses hypothèses, nous avons pu déterminer que AH était le solvant lui-même; en réalisant la réaction dans l'éther  $(\text{CD}_3\text{CD}_2)_2\text{O}$ , seul composé deutérié alors présent dans le milieu, nous avons montré par spectrométrie de masse que la cétone régénérée par adjonction de cryptand (expérience du type de la Fig. 4) avait incorporé 20% de deutérium. Parallèlement, nous avons montré de même que la cétone récupérée par hydrolyse dans l'expérience réalisée avec le cryptand au départ, dans l'éther deutérié, avait également incorporé du deutérium.† L'énolate est suffisamment activé pour arracher un proton à l'éther. Le phénomène mis en évidence avec l'éther doit être a fortiori vrai pour le THF qui est connu pour être attaqué plus facilement que l'éther. Il est probable également que le cryptand lui-même soit attaqué par l'énolate activé. Nous avons d'autre part vérifié que KH en présence de cryptand 2.2.2 n'attaquait pas l'éther.

La Fig. 5 résume nos conclusions.

Le processus d'échange B' explique pourquoi le deutérium se retrouve également sur l'énolate et justifie la formation d'un peu de cétone bideutérée, mise en évidence par spectrométrie de masse.

Bien que l'attaque éventuelle du cryptand lui-même ne puisse être évitée, il nous a semblé intéressant de regarder le comportement de KH dans le benzène, afin d'éviter la régénération de cétone par le solvant. Nos résultats sont reportés sur la Fig. 6. La réaction est extrêmement lente et très incomplète en l'absence de cryptand (il reste encore 50% de cétone après 2 hr). L'effet du cryptand est notable. La réaction est très accélérée mais il reste de la cétone (30% après 1 hr). L'hydrolyse, effectuée au bout d'une heure ou de 2 hr permet de récupérer intégralement la cétone avec et sans cryptand. Il ne se forme pas de polymère. L'adjonction de cryptand, au bout de ~3 heures au lieu de son introduction initiale (la solution est alors constituée de 65% d'énolate et de 35% de cétone restante) ne fait pas réapparaitre de cétone. Dans le benzène, malgré le cryptand, l'énolate ne semble pas activé et n'attaque ni la cétone (pas de polymère) ni le solvant, ni le cryptand.

†Ce résultat a également été observé lors d'expériences réalisées avec LiH et NaH.



\* $\text{C}_6\text{H}_6$ ;  $^3\text{C}_6\text{H}_6/2.2.2$ .

Fig. 6. KH dans  $\text{C}_6\text{H}_6$ .

#### CONCLUSION

En l'absence de cryptand, KH est meilleur réactif que NaH, LiH est pratiquement inerte. Comme l'avait montré Brown, KH-THF est une base intéressante. Le cryptand active probablement un peu la base (effet en surface seulement) mais surtout il active énormément l'énolate qui se comporte comme une superbases capable d'arracher un proton à un éther.

Du point de vue synthèse organique, il n'est absolument pas intéressant pour engendrer un énolate d'utiliser les hydrures salins en présence de cryptand dans les éthers. Par contre, si l'on désire utiliser l'énolate, l'adjonction de cryptand peut être utile (Ainsi par exemple, la réaction de la cyclohexanone avec KH dans le THF en présence de cryptand et d'un excès d'iodure de méthyle conduit quantitativement aux méthyl cyclohexanones).

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les analyses par chromatographie en phase vapeur (CPV) ont été effectuées sur appareil "Varian-Aerograph" modèle 1400 à détecteur à ionisation de flamme. Colonne: Carbowax à 10% sur Chromosorb WAW 60/80, longueur 3 m.; gaz vecteur azote; température 120 à 150°. Les solvants sont fraîchement distillés sur  $\text{LiAlH}_4$  et conservés sur tamis moléculaire 4Å. Les manipulations des solvants et des réactifs ainsi que les pesées sont effectuées inerte dans une boîte à gants.

#### Mode opératoire général

0.5 mmole  $\pm 5\%$  d'hydrures alcalin lavée trois fois au pentane

est introduite dans un petit flacon muni d'un septum et d'un barreau aimanté. Dans un autre flacon muni également d'un septum on introduit 0.5 mmol de cétone, 0.5 mmole d'étalon interne (tBu-benzène) et 1 ml de solvant. Ce mélange est dosé par CPV. La solution est ensuite versée en une seule fois sur l'hydruire à l'aide d'une seringue et le dégagement d'hydrogène est contrôlé sur une burette à gaz. La variation de composition du mélange est suivie par CPV sur le mélange réactionnel brut. L'hydrolyse ultérieure, suivie de la chromatographie de la phase organique permet d'évaluer la quantité de cétone polymérisée. Lorsque l'agent cryptand (Kryptofix, Merck), 0.5 mmole, est introduit en début de réaction, il est mis en solution dans 0.5 ml de solvant, et laissé en contact avec l'hydruire 15 min. On verse ensuite la cétone et l'étalon dissous dans 0.5 ml de solvant.

#### Expérience de deutériation

Les manipulations sont effectuées dans les mêmes conditions dans l'éther décadeutérioré et la composition du mélange réactionnel est examinée, avant et après hydrolyse à l'aide d'un spectrographe de masse AEI MS 30 couplé à un appareil de chromatographie en phase vapeur (mêmes conditions que précédemment).

#### Essais de solubilisation de KH

1 g de KH est agité dans 100 ml de THF pendant 1 heure. La solution est ensuite centrifugée et 50 ml de la solution surnageante sont prélevés. On ajoute 100  $\mu$ l d'eau, et le dégagement

d'hydrogène est suivi par déplacement d'un index de mercure dans un capillaire. La même expérience est refaite en présence de 200 mg de 2.2.2. Dans les deux cas on n'a pas observé de dégagement d'hydrogène; dans le second cas on n'a pas observé non plus de coloration rouge après addition de triphényl méthane. Des essais à blanc effectués avec  $\text{LiAlH}_4$  nous ont permis de fixer la limite inférieure de la sensibilité à  $10^{-6}$  mole de  $\text{H}_2$  dégagés par litre de solution.

*Remerciements*—Ce travail a été réalisé avec l'aide financière de la D.G.R.S.T. (P.S.C.O.M. No 77 7 0310).

#### REFERENCES

- <sup>1</sup>J. L. Pierre, R. Le Goaller, H. Handel et A. Ripert, *Tetrahedron Letters* 3259 (1978).
- <sup>2</sup>H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*. Benjamin, New York (1972).
- <sup>3</sup>P. Caubere, *Top. Curr. Chem.* 73, 105 (1978).
- <sup>4</sup>C. A. Brown, *J. Org. Chem.* 39, 3913 (1974) et réf. citées.
- <sup>5</sup>L. M. Jackman et B. C. Lange, *Tetrahedron* 33, 2737 (1977).
- <sup>6</sup>J. M. Lehn, *Struct. Bonding* 16, 1 (1973).
- <sup>7</sup>C. Cambillau, P. Sarthou et G. Bram, *Tetrahedron Letters* 281 (1976).
- <sup>8</sup>G. Kariakakou, A. Loupy et J. Seyden-Penne, *J. Chem. Res. (S)*, 8 (1978).