

## EFFETS DE CRYPTANDS ET ACTIVATION DE BASES—V\*

### ACTION DES HYDRURES ALCALINS SUR LES ACIDES FAIBLES—II. ALKYLATION DES ANIONS OBTENUS

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

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

(Received in France 31 May 1979)

**Abstract**—Phenoxides, alkoxides and potassium amidates generated by KH in THF or benzene at room temperature are easily alkylated in the presence of catalytic quantities of [2.2.2]cryptand, without affecting addition-elimination ratios. Thus, Williamson and Gabriel syntheses, as well as the alkylation of secondary amines, occur readily in mild conditions.

Dans le mémoire précédent<sup>1</sup> nous avons montré que les hydrures de sodium et de potassium respectivement activés par les cryptands [2.2.1] et [2.2.2] permettaient la genèse d'anions provenant d'acides faibles (jusqu'à des pK<sub>a</sub> de 33.4), dans le THF et même le benzène. Nous rapportons ici une étude de la réactivité de certains anions à partenaire crypté et mettons en évidence la potentialité de la méthode vis à vis de la synthèse organique. L'activation de la nucléophilie de phénates ou d'alcoolates par les éthers-couronnes ou les cryptands, a été réalisée dans quelques cas (Ph-O<sup>-</sup> vis à vis de BuCl (2) et de ClCH<sub>2</sub>-OMe (3); EtO<sup>-</sup> vis à vis d'halogénures allyliques (4); tBuO<sup>-</sup> vis à vis de Ph-CH<sub>2</sub>-Cl (5); MeO<sup>-</sup> vis à vis du 2.4 dinitrochlorobenzène (6); alcoolates divers en présence de nitrate d'argent vis à vis d'un bromo glucoside (7)). L'activation de la nucléophilie d'ions amidures par le même procédé ne semble pas avoir été envisagée. Sur l'activation anionique en général, catalysée par les cryptands, Cf. Ref. 13.

#### RESULTATS

Les solutions d'anions à partenaire crypté, obtenues avec NaH ou KH, sont propres, c'est à dire, exemptes des restes du substrat qui leur a donné naissance ainsi que de l'alcool ou de l'amine formés lorsque la base utilisée est un alcoolate ou un amidure.

#### Alkylation du phénol et du triphényl carbinol (réaction de Williamson)

Dans le THF, NaH (ou KH) transforme quantitativement le phénol en phénate, en quelques minutes sans cryptand. Par contre, dans le benzène, la réaction ne s'effectue pas en l'absence de cryptand et dans ce cas, le phénate est préparé dans le THF puis le solvant est changé.

Aux solutions de phénates, on ajoute en une fois, à température ordinaire, un léger excès d'halogénure (1.2 à 2 équivalents). Les résultats sont regroupés dans le Tableau I. Dans le benzène, la réaction de Williamson est nulle en l'absence de cryptand.

Les réactions dans le THF, avec cryptand, ne sont pas modifiées que l'on utilise des quantités stoechiométriques de cryptand ou que l'on en utilise 10<sup>-2</sup> équivalent seulement: l'activation par le cryptand est catalytique. Dans le benzène, le cryptand a également un rôle cataly-

tique, mais on observe cependant un ralentissement de la réaction en passant de 1 à 10<sup>-2</sup> équivalents de cryptand.

Nous avons également examiné plus succinctement, toujours à température ordinaire, le comportement de quelques autres alcoolates comme le triphényl carbinolate, très encombré, dont l'anion est obtenu quantitativement en traitant l'alcool par KH dans le THF ou le benzène.<sup>1</sup> Les résultats sont regroupés dans le Tableau 2. L'activation par le cryptand est catalytique (jusqu'à 10<sup>-2</sup> équivalent) sauf dans le cas de -8- dans le benzène.

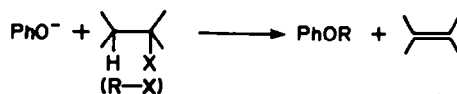
Le tertibutylate de potassium opposé au chlorure et au bromure de benzyle en présence de 10<sup>-2</sup> éq de [2.2.2] donne uniquement de l'éther sans trace de stilbène. Additionné au bromure d'amyle, on obtient un mélange d'alcène et d'éther, dont la proportion ne semble pas affectée par la présence de cryptand. Par contre la réaction est grandement accélérée jusqu'à une quantité de cryptand égale à 10<sup>-1</sup> équivalent. L'éthylate de potassium réagit sur le bromure d'amyle en donnant quantitativement l'éther en présence de 10<sup>-2</sup> équivalent de cryptand. En fait les résultats sont peut différents de ceux obtenus pas Gokel et Dibiase en présence d'éther couronne.<sup>5</sup>


Hormis les cas 5, 6 et 8, la genèse des éthers est quantitative en moins de 10 mn dans le THF en présence de quantités catalytiques de cryptand. En l'absence de cryptand la réaction est souvent incomplète et nécessite plusieurs heures au reflux dans le HMPT pour obtenir un résultat comparable au nôtre.<sup>9</sup> Il est donc indiscutable que l'adjonction de cryptand peut améliorer de façon spectaculaire la réaction de Williamson et présenter un notable avantage en synthèse organique puisqu'elle peut se faire avec des quantités catalytiques de cryptand, les rendements par rapport à ce dernier atteignant 2000%. Nous n'avons pas observé d'influence notable du cryptand sur la compétition substitution-élimination. La comparaison des résultats dans le benzène et le THF, montre qu'elle est en tout cas inférieure à l'influence du solvant.

#### Alkylation d'amines

Dans le THF et le benzène, l'aniline est quantitativement transformée en amidure par KH en présence de cryptand[2.2.2]. En l'absence de cryptand, la réaction n'est que partielle dans le THF et nulle dans le benzène.<sup>1</sup>

Tableau 1. Alkylation du phénol



Solvant	T H F						Benzène****					
	Sans cryptand**			10 <sup>-2</sup> ou 1 éq. cryptand			1 éq. cryptand			10 <sup>-2</sup> éq. cryptand		
	X PhOR	Z Alcène	Temps	X PhOR	Z Alcène	Temps	X PhOR	Z Alcène	Temps	X PhOR	Z Alcène	Temps
1 - MeI***	72		6 mn	100		6 mn	100		10mn	65		10mn
	100		95mn									
2 - EtBr	5	0	6 mn	100	0	6 mn	95	5	10mn	60	0	10mn
	100	0	24 h							95	5	60mn
3 - iprBr	6	0	24 h	95	0	6 mn	98	2	15mn	90	10	30mn
4 - Pent Br	40	10	1 h	60	2	2 mn						
	80	20	3 h	95	5	10 mn	100	0	10mn	100	0	10mn
5 - PhCH <sub>2</sub> Br	50	2	13mn	60	10	6mn						
	70	4	20h	80	20	2 h	90	10	10mn	90	10	30mn
6 -  Br	0	9	10 mn	0	100	15mn	0	100	30mn	0	50	30mn
	0	30	3 h									

\* Dans le cas -5-, il s'agit du stilbène

\*\* Les X d'éther et l'alcène sont donnés par rapport au phénate initial et un total de 100% implique une réaction quantitative.

\*\*\* La réaction sans cryptand avait été décrite dans (8).

\*\*\*\* Les réactions sont pratiquement nulles sans cryptand. Pour une quantité de cryptand inférieure à 10<sup>-2</sup>, elles deviennent plus lentes. Exemple : pour 5 10<sup>-3</sup> équivalent : 50% de bromure de pentyle disparaît en 3h, et 5% de bromure de cyclohexyle seulement.

Tableau 2. Alkylation du triphénylcarbinol



Substrat	T H F			C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>								
	sans cryptand			Avec cryptand**			sans cryptand			Avec cryptand**		
	Z Ether	Z Alcène	Temps	Z Ether	Z Alcène	Temps	Z Ether	Z Alcène	Temps	Z Ether	Z Alcène	Temps
-7- MeI*	100	-	5 mn	100	-	5 mn	10	-	60mn	100	-	5mn
-8- Pent Br	0	0	60mn	20	80	5 mn	0	0	60mn	0	1	45mn
										0	10	5mn

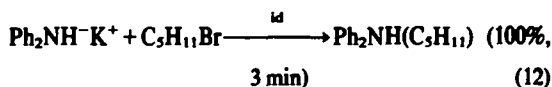
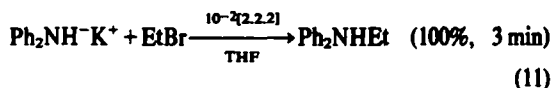
\* La réaction sans cryptand, dans le THF, a été décrite dans (8).

\*\* Dans le cas -8-, les pourcentages relatifs d'alcène et d'éther ne sont pas modifiés par la quantité de [2.2.2] dans le THF. Dans le benzène, la réaction n'est totale que par adjonction stoechiométrique de cryptand.

Le phényl amidure de potassium traité à température ordinaire par deux équivalents de bromure d'éthyle, conduit aux résultats du Tableau 3. Hormis dans le benzène, sans cryptand, les réactions sont quantitatives en quelques minutes et on n'observe pas d'élimination.

L'intérêt principal du cryptand est de permettre d'opérer dans le benzène. Dans le THF, le cryptand active très nettement la seconde alkylation, soit par formation du dianion, soit par réaction d'échange rapide entre le phényl amidure et la N-éthylaniline formée. Cette activation avait également été observée par Caubère.<sup>12</sup>

Le diphényl amidure obtenu à partir de la phénylaniline est alkylé quantitativement en présence de cryptand en 3 minutes.



La méthode de Gabriel nécessite le chauffage à 100–150°C du phtalimidure de potassium dans des solvants apolaires tels que le xylène. Sheehan<sup>10</sup> a montré que la réaction pouvait s'effectuer à 25°C dans le DMF, puis Hendrickson<sup>11</sup> a apporté récemment une modification en remplaçant le phtalimide par des sulfonamides de phénacyl et des triflamides.

Nous avons pu montrer que le cryptand[2.2.2] active la formation du phtalimidure. La réaction qui nécessite 30 min dans le THF sans cryptand, se fait en 5 min en présence d'une quantité stoechiométrique de cryptand. Dans le benzène où le phtalimide est insoluble, la réaction très lente en l'absence de cryptand (70% d'hydrogène dégagé en 2 heures), est totale en 5 min en présence d'une quantité stoechiométrique de cryptand.

D'autre part, le phtalimidure de potassium à partenaire crypté, voit sa nucléophilie exaltée et réagit rapidement sur les halogénures, aussi bien dans le THF que dans le benzène, à température ordinaire en présence de quantité de l'ordre de 10<sup>-1</sup> équivalent de cryptand. Les réactions sont pratiquement nulles sans cryptand. Les résultats sont regroupés dans le Tableau 4.

#### CONCLUSION

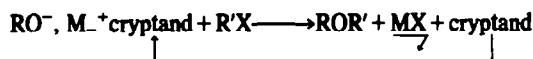
L'utilisation de KH dans le THF ou le benzène en présence de cryptand[2.2.2] en quantité catalytique, constitue une méthode de choix pour effectuer la réaction de Williamson qui peut être réalisée quantitativement en moins de dix minutes.

La genèse d'amines tertiaires dissymétriques par réaction d'un dialkylamidure sur un bromure d'alkyle, est également très améliorée. Toutefois cette méthode est

limitée par le fait que les amidures ne peuvent être obtenus qu'avec une quantité stoechiométrique de cryptand. Par contre la réaction de Gabriel (synthèse d'un phtalimidure d'alkyle) est réalisable à température ordinaire, dans le benzène et le THF, par adjonction de quantités catalytiques de cryptand.

L'effet catalytique peut sans doute s'expliquer par un processus de transfert de phase rendu possible par la précipitation de l'halogénure alcalin.

Une molécule de cryptand ainsi libérée est recyclée pour activer l'alcoolate.



Dans ce travail nous avons abordé quelques exemples pour chaque type d'anion. Il est probable que nos résultats sont généralisables. Dans leur ensemble, ils montrent une activation de la nucléophilie plus que de la basicité. Du point de vue de la synthèse organique, ils montrent que les cryptands réactifs encore très onéreux, peuvent être utilisés en quantités catalytiques pour des réactions de condensation d'anions sur des halogénures.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

##### Généralités

Les réactions mettant en jeu des quantités stoechiométriques de cryptand ont été réalisées sur 10<sup>-4</sup> mole et les résultats ont été analysés par dosage chromatographique en présence d'étalon interne. Les réactions mettant en jeu des quantités catalytiques de cryptand ont été réalisées à l'échelle d'un gramme, suivies par CPV, et les produits ont été isolés et identifiés.

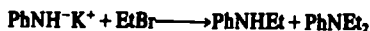
L'hydrure de potassium utilisé est le produit Fluka en dispersion dans la paraffine. Celle-ci est éliminée par lavages successifs au pentane et le KH pesé sous boîte à gants. Ces substrats sont séchés et purifiés avant usage: le phénol et le phtalimide par chromatographie sur colonne, l'aniline par distillation après séchage sur potasse puis hydrure. Le benzène est distillé sur hydrure et le THF sur cétyle.

Les réactions se mènent dans un réacteur de 5 ml muni de deux robinets (voir schéma de montage dans Ref. 1), le dégagement d'hydrogène est suivi à l'aide d'une burette à gaz, la disparition du substrat et la formation des produits de réactions sont évaluées par rapport à un étalon, en chromatographie en phase gazeuse sur des appareils Varian 1.400 à ionisation de flamme ou à catharomètre.

##### Alkylation du phénol dans le THF

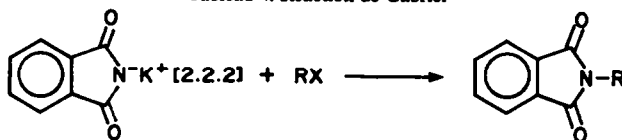
On pèse, sous azote, dans le réacteur de 5 ml, 5 · 10<sup>-4</sup> mole (20 mg) de KH débarrassé de sa paraffine, puis on ajoute 1 ml de THF. Le réacteur est alors fermé à l'aide d'un septum en caoutchouc et branché sur la burette à gaz. On introduit ensuite à l'aide d'une seringue, à travers le septum, un mélange de 49 mg (5 · 10<sup>-4</sup> mole) de phénol et 19 mg (10<sup>-4</sup> mole) de ditertiobutylbenzène, dans 100 µl de THF. On suit la réaction en mesurant le volume d'hydrogène dégagé et en observant la disparition du phénol par CPV: colonne Carbowax 10%, 3 pieds, programmation de température de 50 à 220°C. Lorsque la réaction est

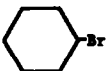
Tableau 3. Alkylation de l'aniline



Produits obtenus	Solvant THF		Benzène	
	X PhNHEt	X PhNEt <sub>2</sub>	X PhNHEt	X PhNEt <sub>2</sub>
-9- sans cryptand	88	12	0	0
-10- 10 <sup>-2</sup> éq. cryptand	63	37	90	10

Tableau 4. Réaction de Gabriel



Substrat	Solvant	Equivalent de [2.2.2]	THF		Benzène	
			%	Temps	%	Temps
EtBr		1	100	30 sec	100	2 h
			100	1 h	70	12 h
BuBr		1	90	10 mn	90	1,5 h
			85	3 h	80	12 h
BuCl		1	90	40 mn	70	2 h
			80	3 h	65	12 h
PhCH <sub>2</sub> Br*		1	98	30 sec	98	1 h
			98	10 mn	85	12 h
iPrBr		10 <sup>-1</sup>	100	15 mn	90	12 h
		10 <sup>-1</sup>	95 + 5% alcène	10 mn	80	12 h

\* On observe toujours la formation d'une petite quantité de acétibène évaluée à 1 à 2%.

terminée, on ajoute 85 mg (1.2 équivalent) de IME et on suit la réaction en CPV, en comparant les surfaces des pics d'anisole et de ditertiobutylbenzène à ceux d'un mélange de  $5 \cdot 10^{-4}$  mole (21.6 mg) de PhOCH<sub>3</sub> et de  $10^{-4}$  mole de ditertiobutylbenzène préparé d'autre part. La planimétrie des aires des pics indique des rendements de 40% en 4 mn, 72% en 6 mn, 100% en 95 mn.

#### Alkylation du phénol en présence de cryptand

On réalise la même expérience en ajoutant 1,  $10^{-1}$ ,  $10^{-2}$  ou  $0.5 \cdot 10^{-2}$  équivalent de cryptand en même temps que l'iode de méthyle. Le rendement est quantitatif en 6 mn pour les 3 premiers cas et en 80 mn pour le 4<sup>ème</sup>.

Les réactions ont été réalisées de façon identique pour les halogénures du Tableau 1.

#### Alkylation du phénol dans le benzène

Dans le benzène, KH ne réagit pas sur le phénol en l'absence d'une quantité équivalente de [2.2.2]. Nous avons donc préparé le phénate de potassium dans le THF par action de 2 g de phénol sur 0.9 g de KH dans 10 ml de THF. Le THF est ensuite évaporé sous vide. Le phénate est séché puis conservé sous azote. On réalise ensuite les mêmes expériences que précédemment. On pèse sous azote 26.4 mg de phénate ( $5 \cdot 10^{-4}$  mole) puis on ajoute 1.2 équivalent de IME et le cryptand dans 100  $\mu$ l de THF. La réaction est totale en 10 mn en présence d'un équivalent de cryptand, alors qu'en présence de  $10^{-1}$  équivalent on atteint un rendement de 65% en 10 mn et de 95% en 1 heure.

#### Alkylation du tertibutylate et de l'éthylate de potassium

Nous avons utilisé les produits commerciaux en présence de  $10^{-1}$  équivalent de [2.2.2]. Le tertibutyl benzyl éther et l'éthyl amyl éther ont été isolés par CPV et leur nature vérifiée par RMN. L'alkylation du triphényl carbinol, de l'aniline, et de la phénylaniline se mène comme celle du phénol.

#### Alkylation du phthalimide

A  $5 \cdot 10^{-4}$  mole de KH dans le THF on ajoute  $5 \cdot 10^{-4}$  mole de phthalimide et  $5 \cdot 10^{-4}$  mole de phthalate de butyle utilisé comme étalon. Le dégagement d'hydrogène est total en 30 minutes (il est total en 5 mn si on ajoute une quantité équivalente de cryptand). On ajoute ensuite 1.2 équivalent d'halogénure et le cryptand, et la réaction est suivie en CPV en comparant la surface des pics à ceux d'un mélange d'alkyl phthalimide-phthalate du butyl 1:1 préparé d'autre part. Les résultats sont fournis dans le Tableau 4.

Remerciements—Ce travail a été réalisé avec l'aide financière de la DGRST (PSCDM 77-7-0310).

#### REFERENCES

- R. Le Goaller, M. A. Pasquini et J. L. Pierre, *Tetrahedron* (sous presse).
- L. M. Thomassen, T. Ellingsten et J. Ugelstad, *Acta Chem. Scand.* 25, 3024 (1971).
- G. J. H. Rall, M. E. Oberholzer, D. Ferreira et D. G. Roux, *Tetrahedron Letters* 1033 (1976).
- P. Cayzergues, C. Georgoulis et G. Ville, *J. Chem. Res. (S)* 325 (1978).
- S. A. Dibiase et G. W. Gokel, *J. Org. Chem.* 43, 447 (1978).
- C. Mariani, G. Modena et G. Scorrano, *J. Chem. Res. (S)* 392 (1978).
- A. Knochel et G. Rudolph, *Tetrahedron Letters* 3739 (1974).
- B. A. Stoochnoff et N. L. Benoiton, *Tetrahedron Letters* 21 (1973).
- H. Normant et T. Cuvigny, *Bull. Soc. Chim.* 1836 (1965).
- J. C. Sheehan et W. A. Bolhofer, *J. Am. Chem. Soc.* 72, 2786 (1950).
- J. B. Hendrickson, R. Bergeron et D. D. Sternbach, *Tetrahedron* 31, 2517 (1975).
- P. Caubere, *Topics in Current Chemistry* 73, 67 (1978).
- J. M. Lehn, *Accounts Chem. Res.* 11, 49 (1978).