

EFFET DE SOLVANT SUR SUPPORT SOLIDE: COMPARAISON DE POLYMERES PORTEURS DE MOTIFS HEXAMETHYLPHOSPHOROTRIAMIDE, N-PYRROLIDONE ET N-OXAZOLIDINONE SUR L'ALKYLATION DE L'ENOLATE DE L'ACÉTYLACÉTATE D'ÉTHYLE

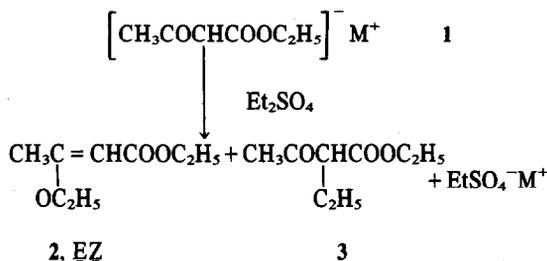
GÉRARD NEE et JACQUELINE SEYDEN-PENNET†
 GR 12 du CNRS, BP 28, 94320 - Thiais, France

(Received in France 15 February 1982)

Abstract—The rate of ethylation by Et_2SO_4 of potassium enolate of ethylacetoacetate is enhanced in the presence of polymers bearing N-pyrrolidone (P-N.P.) or N-oxazolidone (P-N.O.) moieties. It depends *inter alia* on the nature of the polymeric skeleton. The C/O alkylation as well as the ratio E/Z of the enol ethers gives an account of the interaction of the enolate with its associated cation inside the polymer: the efficiency is thus: P-HMPA > P-N.P. > P-N.O., although a different order is observed on the reaction rate: P-HMPA > P-N.O. > P-N.P.. Thus, this test reaction gives more information on the different interactions involved than the study of rate enhancements of nucleophilic substitutions.

L'utilisation de polymères insolubles porteurs de motifs de solvants aprotiques polaires a fait l'objet d'un certain développement ces dernières années.¹ L'avantage de ces composés est entre autres, leur facilité de récupération et de recyclage par rapport aux solvants aprotiques polaires purs, ainsi que leur moindre toxicité. Leur efficacité se traduit notamment par une accélération des substitutions nucléophiles.^{1b-d}

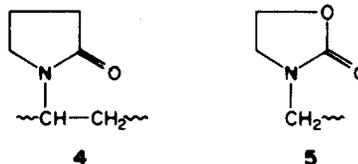
Dans un précédent mémoire,² nous avons montré qu'en présence de "HMPT solide" (P-HMPT)^{1a} l'alkylation de l'énolate potassique de l'acétylacétate d'éthyle: 1, M = K par le sulfate d'éthyle dans le THF est plus rapide et conduit à une proportion plus élevée de produit O-alkylé: 2 que lorsque cette réaction est effectuée en présence des mêmes quantités molaires de HMPT liquide. Dans le cas de l'énolate lithique 1, M = Li, l'effet du P-HMPT ou du solvant sont du même ordre de grandeur.



Nous avons proposé d'utiliser cette réaction comme test d'efficacité des différents solvants solides, complexants des cations alcalins.

Dans ce travail, nous examinons l'influence du motif N-pyrrolidone 4 (N.P.), la N-méthylpyrrolidone, solvant modèle, étant un excellent solvant aprotique polaire³ et

du motif N-oxazolidone 5 (N.O.) préconisé récemment par Mariaggi et Le Perchec⁴.



Nous tenterons non seulement de préciser l'influence du motif solvant aprotique polaire sur le déroulement de l'alkylation, mais aussi celle de certaines caractéristiques du polymère sur lequel ce motif a été fixé. A cet effet, nous examinerons l'influence du squelette polymérique en comparant deux types de N.P.: le polymère P-N.P.I. est une polyvinylpyrrolidone post réticulée sans addition d'agent réticulant (Polyclar A.T.) le polymère P-N.P. II est un copolymère réticulé de N-vinylpyrrolidone et de divinylbenzène. Dans le cas de la P-N.O. nous examinerons l'influence du degré de réticulation: l'échantillon P-N.O. I est réticulé par 5% de divinylbenzène, P-N.O. II l'est par 2%.⁴

RÉSULTATS

Nous portons dans les Tableaux 1 et 2 les données obtenues lors de l'éthylation des énolates potassiques 1, M = K et lithique 1, M = Li dans le THF en présence soit de polymères porteurs du motif solvant aprotique polaire soit du solvant modèle. Dans quelques cas, nous avons vérifié que les rapports 2/3 et 2E/2Z sont sensiblement constants quel que soit l'avancement de la réaction.

Les constatations suivantes ressortent de l'examen de ces tableaux:

—Tout comme nous l'avons observé avec le P-HMPT² la réaction de 1, M = K est nettement accélérée quand on utilise 3 équivalents de P-N.P. I et II ou de P-N.O. II. En outre, il se forme une proportion plus élevée de produit O-alkylé 2 lorsqu'on utilise le polymère

†Nouvelle adresse: Bât. 410, Université Paris-Sud, 91405 - Orsay, France.

Tableau 1. Alkylation de l'énolate potassique de l'acétylacétate d'éthyle par le sulfate d'éthyle à 20° (sol. 0.27M) dans le THF pendant 24h

Exp n°	adjuvant	Rdt % ^{a)}	<u>2/3</u>	<u>2E/2Z</u>	Rdt en <u>2E</u> %
1	-	52	15/85	26/74	2
2	NMP 1éq.	50	19/81	35/65	3,5
3	NMP 4éq.	60	39/61	65/35	15
4	Ⓟ-NP I 1éq.	55	50/50	82/18	23
5	Ⓟ-NP I 3éq.	82	59/41	90/10	43,5
6	Ⓟ-NP II 1éq.	49	43/57	76/24	16
7	Ⓟ-NP II 3éq.	67	59/41	87/13	34
8	NMO 1éq.	54	24/76	50/50	10,5
9	NMO 4éq.	> 95	60/40	83/17	47,5
10	Ⓟ-NO I 1 ou 3éq.	50	18/82	33/67	3
11	Ⓟ-NO II 1éq. ^{b)}	67	36/64	71/29	17
12	Ⓟ-NO II 3éq.	93	48/52	81/19	36
13	Ⓟ-HMPT 1éq.	80	70/30	97/3	54
13 bis	HMPT 4éq. (2)	100	70/30	-	-

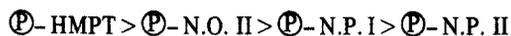
Précision des mesures ± 5%

a) le complément à 100% est la matière première

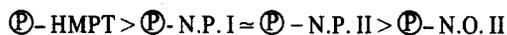
b) les mêmes résultats sont obtenus après recyclage du polymère

plutôt que le solvant modèle. Ceci s'accompagne d'une augmentation du rapport 2E/2Z. Cependant l'échantillon Ⓟ-N.O. I ne produit aucun effet (exp. 10).

L'efficacité relative des polymères sur le rendement global de la réaction suit la séquence: (exp. 4 et 5, 6 et 7, 11, 12 et 13)



Pour ce qui est de la régio et de la stéréosélectivité de l'alkylation, la séquence n'est pas la même: les rapports 2/3 et 2E/2Z décroissent dans l'ordre:



—l'Alkylation de l'énolate lithique a lieu en présence des polymères ou des solvants modèle: néanmoins les

Tableau 2. Alkylation de l'énolate lithique de l'acétylacétate par le sulfate à 20° (sol. 0.27M) dans le THF pendant 72h

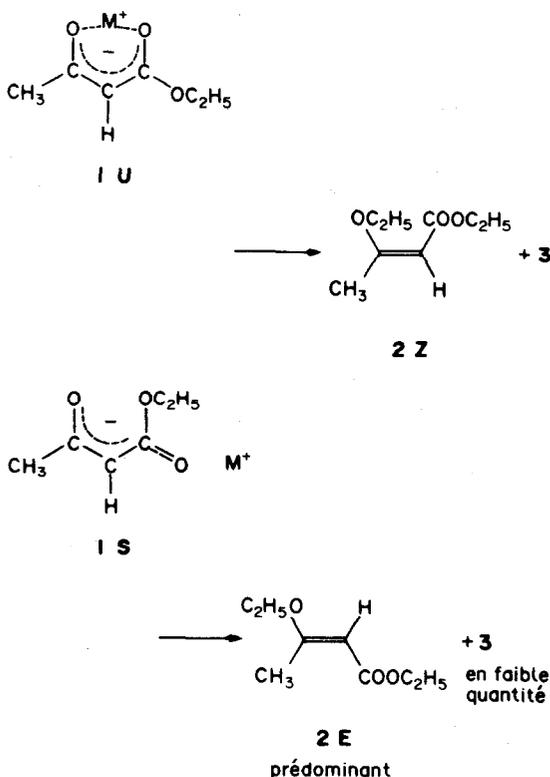
Exp. n°	adjuvant	Rdt % ^{a)}	<u>2/3</u>	<u>2E/2Z</u>
14	-	< 5	-	-
15	NMP 1éq.	20	57/43	6/94
16	NMP 4éq.	36	58/42	< 5/95
17	Ⓟ-NP I 1éq.	15	47/53	11/89
18	Ⓟ-NP I 3éq.	34	48/52	14/86
19	Ⓟ-NP II 3éq.	29	50/50	7/93
20	NMO 1eq.	15	45/55	< 5/95
21	NMO 4eq.	31	52/48	< 5/95
22	Ⓟ-NMO I 1 ou 3éq.	5	42/58	< 5/95
23	Ⓟ-NMO II 1éq.	12	57/43	< 5/95
24	Ⓟ-NMO II 3éq.	18	57/43	< 5/95
25	Ⓟ-HMPT 1éq.	17	67/33	8/92
26	HMPT 1éq. (2)	33	64/36	-

a) le complément à 100% est la matière première.

différences observées tant au plan des vitesses que de la sélectivité sont peu significatives.

DISCUSSION

D'après les données de la littérature⁵ les rapports de O/C alkylation 2/3, tout comme la stéréosélectivité de la O-alkylation (2E/2Z) reflètent l'interaction de l'énolate et du cation associé. Quand cette interaction est forte, les rapports 2/3 et 2E/2Z sont faibles: c'est le cas des réactions effectuées dans un milieu où le cation est peu solvate: l'énolate 1U très associé conduit essentiellement au produit de C-alkylation et à l'éther d'énol 2Z. Au contraire, quand cette interaction est faible, les rapports 2/3 et 2E/2Z sont élevés. C'est ce qui est observé dans des conditions où le cation est fortement complexé; l'énolate 1S, plus relâché, est précurseur de l'éther d'énol 2E.⁶ Dans ce dernier cas, les réactions d'alkylation sont plus rapides.



L'ensemble de nos résultats, obtenus avec 1, M = K, montre une variation sensible tant du rapport 2/3 que du rapport 2E/2Z lorsque les réactions sont effectuées en présence de polymères porteurs de motifs de solvants aprotiques polaires par rapport au THF sauf l'échantillon P-N.O. I . L'effet observé est même supérieur à celui qui est provoqué par des mêmes quantités de solvant modèle, conditions où s'établissent des équilibres entre plusieurs espèces solvatées qui participent vraisemblablement toutes au processus réactionnel. Ceci indique que, dans la plupart des cas, l'alkylation a essentiellement lieu au sein du polymère - ce qui est encore plus sensible quand la réaction est effectuée en présence de 3 équivalents de motif de solvant aprotique. Soulignons que les deux échantillons de P-N.P. conduisent aux mêmes sélectivités (exp. 4 et 6, 5 et 7). La grandeur

des rapports 2/3 et 2E/2Z est donc un facteur de discrimination important qui traduit les interactions locales du cation de l'énolate avec les différents solvants polymères. Plus encore le rendement en 2E montre bien l'efficacité du polymère. Toutefois, l'analyse centésimale des différents polymères utilisés indique la présence d'environ une mole d'eau par motif N-pyrrolidone et de 0,3 mole d'eau par motif N-oxazolidone, eau quasi impossible à éliminer par séchage sous vide poussé. De ce fait, il semble difficile de préciser si l'interaction anion-cation au voisinage du motif solvant aprotique polaire implique ou non l'intervention de molécules d'eau. Il est alors difficile d'effectuer des comparaisons avec ce qu'on observe en solution où la teneur en eau est très faible.

En ce qui concerne le taux de conversion à temps fixe, il faut noter toujours, avec l'énolate de potassium 1, M = K, une augmentation sensible de celui-ci lorsqu'on utilise 3 équivalents de P-N.P. I , de P-N.P. II ou de P-N.O. II : ceci confirme bien qu'une fraction importante de réactifs se trouve dans le polymère et que la réaction a lieu dans cet environnement. Seule exception (exp. 10) l'échantillon de P-N.O. I dont le taux de réticulation est plus élevé, ce qui diminue fortement l'interaction entre les réactifs et le polymère. Un tel effet de réticulation a déjà été mis en évidence dans un autre cas.⁷ De plus, le ralentissement de l'alkylation en présence de P-N.P. II par rapport à P-N.P. I (exp. 4 et 6; 5 et 7) indique que la pénétration des réactifs dans le premier polymère, plus rigide, est sans doute plus difficile.

La comparaison des sélectivités et des taux de conversion en fonction de la nature du polymère montre une efficacité plus grande des polymères P-N.P. I et II pour ce qui est de la sélectivité alors que l'alkylation est plus rapide en présence de P-N.O. II . Il apparaît donc que l'estimation des vitesses fait entrer en ligne de compte tant la facilité de pénétration du réactif dans le polymère que l'interaction du cation associé à l'énolate avec le motif solvant aprotique polaire, tandis que la sélectivité reflète essentiellement ce dernier effet.

Pour ce qui est de l'énolate lithique 1, M = Li, l'alkylation a également lieu au sein du polymère puisque dans le THF seul, la réaction ne se fait pas. La formation quasi exclusive de l'éther d'énol 2Z montre que l'alkylation fait intervenir un énolate en U, étant donné sa grande stabilité quand le cation associé est le lithium.⁵ Les différences de comportement des polymères étudiés sont peu significatives en raison des faibles effets observés et ne méritent pas de discussion.

CONCLUSION

La réaction test que nous avons proposée pour caractériser les propriétés des polymères sur lesquels sont fixés des motifs de solvants aprotiques polaires se révèle, à notre avis, plus riche d'enseignement que les réactions examinées par ailleurs (réaction de substitution nucléophile);⁴ en effet, la comparaison des vitesses d'alkylation reflète à la fois l'interaction du réactif anionique avec le motif solvant et le squelette polymérique, alors que, dans notre cas, l'information complémentaire donnée par la répartition des différents produits d'alkylation permet d'avoir une meilleure image de l'interaction anion-cation du réactif au sein du polymère.

Dans les cas que nous avons étudiés, il apparaît que le P-HMPT est le plus efficace tant sur le plan de la vitesse que de la sélectivité mais que les P-N.P.

la P -N.O. II, réticulée à 2% présentent un intérêt certain.

L'utilisation de polyvinylpyrrolidone, commerciale, devrait permettre d'effectuer aisément des réactions mettant en jeu des nucléophiles anioniques.

Nous remercions Mme Mariaggi et M. Le Perchec qui nous ont donné les échantillons de NMO que nous avons utilisés et M. Audebert pour un don de copolymère Vinylpyrrolidone-divinylbenzène et pour de très intéressantes discussions. Nous remercions également M. Veauclin (Société GAF France) pour un don de Polyvinylpyrrolidone et différentes informations sur ce polymère.

PARTIE EXPERIMENTALE

Solvants modèles

Le THF et la N-Méthylpyrrolidone sont des produits commerciaux distillés respectivement sur LiAlH_4 et hydrure de calcium.

La N-méthylloxazolidinone préparée selon la méthode de Homeyer⁸ nous a été fournie par Mr Le Perchec.

Analyse

La partie analytique de cette étude a été réalisée à l'aide de la chromatographie en phase gazeuse sur un appareil Aerograph HIFI 600G ou Girdel 75F H_2 ; colonne OV 225 à 15% de 5m; pression d'azote 2,2Kg, t° de la colonne 160°C. Une courbe d'étalonnage $3/\text{Et}_2\text{SO}_4$ a été réalisée en utilisant un intégrateur Autolab syst. I grâce à l'obligeance de Mme Druilhe.

Des échantillons authentiques de 2E et 3 nous ont été fournis par le Pr. Bram.

Méthode générale d'alkylation

Dans une boîte à gants, on pèse $1,85 \times 10^{-3}$ mole d'énolate alcalin (lithique ou potassique) qu'on dissout dans $6,92 \text{ cm}^3$ de solvant (THF-N-Méthylpyrrolidone, THF-N-Méthylloxazolidinone en proportions voulues. A la solution dans le THF, on ajoute le cas échéant la quantité désirée de "solvants solides" (v. tableaux) puis $1,83 \times 10^{-3}$ mole de sulfate d'éthyle, dans une fiole bouchée de façon étanche et munie d'un agitateur magnétique. Après agitation pendant une durée variable, les "solvants solides" sont filtrés sur verre fritté; le précipité est lavé avec 2 ou 3 cm^3 de THF. La solution organique est traitée par 15 cm^3 d'éther anhydre de façon à précipiter l'énolate qui n'a pas réagi. La phase organique est concentrée par évaporation des solvants sous pression réduite à température ambiante puis analysée par CPG. Les essais à blanc ($2, 3 + \text{Et}_2\text{SO}_4$) montre qu'on ne perd aucun produit au cours du traitement.

Identification des isomères Z et E

—Le composé E est identifié en C.P.G. par rapport à un témoin authentique (produit Fluka).

—Le composé Z est mis en évidence de la façon suivante: une partie aliquote de l'exp. n°25 qui donne majoritairement le composé présumé Z est traitée en milieu acide (HCl aq.). Après traitement la C.P.G. révèle l'absence de l'éther d'énol Z et l'apparition d'un pic qui sort au niveau de l'acétylacétate d'éthyle utilisé comme témoin, il y a donc eu coupure acide de cet éther d'énol. De plus dans le produit réactionnel la RMN du proton permet d'identifier des signaux correspondants à l'isomère Z.

Caractéristiques des "solvants solides"

—Polyvinylpyrrolidone (type Polyclar AT) produit commercial de la société G.A.F.: c'est un polymère de vinylpyrrolidone obtenu directement sans agent réticulant en chauffant le monomère vers 150° en présence d'un métal alcalin ou alcalino-terreux.

Analyse centésimale du produit séché sous vide:

%C 56,85 %H 8,75 %O 22,88 %N 11,73

ce qui correspond à 0,65 mole de motif pyrrolidone pour 100g de résine d'après la teneur en azote et à environ 0,8 mole d'eau par motif pyrrolidone d'après la teneur en oxygène, en supposant que l'excès d'oxygène n'est dû qu'à la présence d'eau.

—Polyvinylpyrrolidone copolymère réticulé de Vinylpyrrolidone-divinylbenzène.

Analyse centésimale du produit séché sous vide:

%C 68,35 %H 7,93 %O 12,69 %N 6,83

ceci indique qu'il y a 0,41 mole de motif pyrrolidone pour 100 g de résine, d'après la teneur en azote et à environ 0,8 mole d'eau par motif pyrrolidone d'après la teneur en oxygène.

—N-méthylloxazolidinone polymère réticulé à 2 ou 5% de D.V.B.. Ce polymère est obtenu par fonctionnalisation par la N-oxazolidinone de la résine de Merrifield correspondante.⁴

Analyse centésimale du produit:

%C 72,5 %H 7,2 %O 14,1 %N 5,3 %Cl 0,6

ce qui correspond à 0,38 mole de motif N-Méthylloxazolidinone pour 100g de résine d'après la teneur en azote et à environ 0,3 mole d'eau par motif oxazolidinone d'après la teneur en oxygène.

—HMPT polymère réticulé à 2% de D.V.B.. Ce polymère est obtenu par fonctionnalisation par le pentaméthyl phosphoramide de la résine de Merrifield.^{1a}

BIBLIOGRAPHIE

- ^{1a}Y. Leroux et H. Normant, *C.R. Acad. Sci. (C)* **285**, 241 (1977).
^bS. L. Regen et L. Dulak, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 623 et 3838 (1977).
^cS. L. Regen, A. Nigam et J. J. Besse, *Tetrahedron Letters* 2757 (1978).
^dS. L. Regen, A. Mehrotra et A. Singh, *J. Org. Chem.* **46**, 2182 (1981).
^eM. Tomoi, T. Hagesawa, M. Ikeda et H. Kakiuchi, *Bull. Chem. Soc. Japan* **52**, 1653 (1979) et réf. citées.
^fN. Yamazaki, A. Hirao et S. Nakahama, *Polymer J.* **7**, 402 (1975); *J. Macromol. Sci. Chem. A* **13**, 321 (1979).
^gG. Nee, Y. Leroux et J. Seyden-Penne, *Tetrahedron* **37**, 1541 (1981).
^hC. Reichardt, *Solvent Effects in Organic Chemistry* Verlag Chemie Weinheim, 1977; ⁱA. F. Sowinski et G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **44**, 2963 (1979).
^jN. Mariaggi et P. Le Perchec, *N. J. Chimie* **6**, 85 (1982); H. L. Huffman et P. G. Sears, *J. Solution Chem.* **1**, 187 (1972).
^kO. A. Reutov et A. L. Kurts, *Russ. Chem. Rev.* **46**, 1040 (1977).
^lL. M. Jackman et B. C. Lange, *Tetrahedron* **33**, 2737 (1977).
^mC. Cambillau, Thèse Paris-Sud (Juin 1978).
ⁿS. L. Regen, D. Bolikal et C. Barcelon, *J. Org. Chem.* **46**, 2511 (1981).
^oA. H. Homeyer, U.S. Patent 2.399.118 (1946) - *Chem. Abstr.* **40**, 4048 (1946).