

ALKYLATIONS EN ABSENCE DE SOLVANT ORGANIQUE. EFFETS D'ADDITION D'OXYDES MINÉRAUX ET DE SELS D'AMMONIUM—II

PRÉPARATION AISEE D'ESTERS PAR ALKYLATION DE L'ANION ACÉTATE DANS DES CONDITIONS DOUCES ET ÉCONOMIQUES

J. BARRY, G. BRAM,* G. DECODTS, A. LOUPY, P. PIGEON et J. SANSOULET

Laboratoire des Réactions Sélectives sur Supports, ERA 316 du CNRS, Université de Paris-Sud, Bâtiment 410,
91405 Orsay Cedex France

(Received in France 17 October 1982)

Résumé—Les acétates d'allyle, de benzyle, de n-butyle, de n-octyle et de cétyle peuvent être obtenus avec d'excellents rendements ($\geq 92\%$) à température ambiante par réaction de CH_3COOK finement pulvérisé avec le bromure d'alkyle correspondant, en absence de tout solvant et en présence de quantités catalytiques de sel de tetra-alkyl ammonium (NBu_4Br ou Aliquat 336). Les effets d'addition d'oxydes minéraux ont été précisés: effets catalytiques par de faibles quantités de TiO_2 , ZrO_2 , talc, poudre de verre ou Cérite, ou ralentissements par de plus grandes quantités de ceux-ci ou par les solides très hydroxylés (alumine ou gel de silice).

Abstract—Allyl, benzyl, n-butyl, n-octyl and cetyl acetates are obtained in very good yields ($\geq 92\%$) at room temperature by reacting finely-ground CH_3COOK and the corresponding alkyl bromide without any solvent and in the presence of catalytic amounts of tetra-alkyl ammonium salts (NBu_4Br or Aliquat 336). Effects of addition of mineral oxides have been studied; catalytic effects due to small quantities of TiO_2 , ZrO_2 , talc, glass dust and Celite, inhibition effects by large amounts of these solids or their highly hydroxylated analogues (alumina and silica gel).

L'utilisation de supports solides minéraux en lieu et place de solvants prend une importance croissante en synthèse organique.^{1,2} De nombreuses réactions d'alkylation d'anions³ ont pu être réalisées en employant des réactifs préalablement adsorbés sur des oxydes minéraux en "milieu sec", c'est-à-dire en l'absence de tout solvant.⁴

Ainsi, l'acétate de n-octyle a pu être obtenu, avec un rendement de 95%, en 5 h à 85° par utilisation d'acétate de potassium imprégné sur alumine (à partir d'une solution aqueuse) et réaction en "milieu sec" avec le bromure de n-octyle. Dans les mêmes conditions, sur gel de silice le rendement n'est que de 65%, mais l'addition de tensio-actifs cationiques (CTAB) ou l'utilisation de silices chimiquement modifiées portant des motifs ammoniums quaternaires (Sphérosil QMA, Rhone-Poulenc) permettent d'améliorer notablement les conditions réactionnelles (88% en 30 min à 85° dans ce dernier cas).⁵

Nous nous proposons de préciser, pour cette réaction, l'influence, en présence ou non de sels d'ammonium, de la dispersion de l'acétate de potassium avec l'oxyde minéral ("réactif dispersé") par rapport à son imprégnation sur ce dernier via une solution aqueuse ("réactif imprégné"): le rôle du solide inorganique utilisé selon sa nature et sa quantité; et l'influence de la nature et de la quantité du sel d'ammonium utilisé. Nous serons par là-même amenés à optimiser les conditions d'obtention de divers esters par cette réaction qui nécessite habituellement: (i) l'emploi de sels d'argent⁶ ou de mercure⁷ en milieu protique ou étheré; (ii) des solutions de NaOAc ou KOAc en milieu aprotique dipolaire tels que le DMF ⁸ ou le HMPT ,⁹ solvants toxiques et coûteux; (iii) dans le cas d'agents alkylants peu réactifs ($n\text{OctBr}$ par exemple) des températures supérieures à 80° dans des conditions de transfert de phase liquide-liquide catalysées par des sels

d'ammonium¹⁰ ou solide-liquide en présence d'éthers couronnes,¹¹ d'amines¹² ou de sels de sulfonium¹³ dans CH_3CN ou encore de 0,2 éq mol^{-1} de cryptand dans le benzène à 83°.¹⁴

PARTIE EXPERIMENTALE

Origine des oxydes minéraux

L'alumine neutre et le gel de silice sont ceux commercialisés par Merck pour la chromatographie sur colonne. Le sable de Fontainebleau, la Cérite 545, la poudre de verre, l'oxyde de zirconium et le talc sont d'origine Prolabo; l'oxyde de magnésium d'origine Aldrich. Enfin l'oxyde de zinc (Kadox 15) et l'oxyde de titane sont des dons gracieux respectivement de l'Asturienne New Jersey S.A. et de la Société Degussa. Tous ces solides ont été utilisés sans traitement préalable.

Mode opératoire

Réactions avec réactifs imprégnés.^{3,5} 10 g de $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{K}$ sont dissous dans le minimum d'eau. On ajoute cette solution à 50 g d'alumine ou de gel de silice. Après agitation mécanique, le mélange est séché par chauffage à 150° pendant 3 h sous une pression de 0,1 mmHg. A 6 g de réactif imprégné (soit 10 mmole d'acétate), on ajoute 0,5 éq d'agent alkylant (soit par exemple 0,98 g de $n\text{OctBr}$). Après 5 min d'agitation mécanique, le mélange est chauffé à 85° au bain d'huile pendant le temps nécessaire. Après addition de 30 ml d'éther, on filtre et lave les produits de réaction avec 20 ml de ce solvant.

Réactions avec réactifs dispersés ou réactions sans oxyde minéral. CH_3COOK finement pulvérisé (11 mmole soit 1.072 g) et le sel d'ammonium (NBu_4Br ou Aliquat 336; nombre de moles ammonium/RX = 1,2,3,4 ou 10%) sont agités mécaniquement avec ou sans support minéral (0,2 ou 4 g) pendant 5 min. Le dérivé halogéné liquide (10 mmoles), est alors introduit et le mélange est encore agité 5 min puis laissé à la température choisie (ordinaire, 60, ou 85°) pendant le temps requis. La récupération est effectuée comme précédemment sauf dans le cas où l'Aliquat est utilisé; avant filtration, on ajoute alors au milieu étheré 5 g de silice qui retient totalement ce sel d'ammonium.

Tableau 3. Effets d'addition d'oxydes minéraux lors de l'alkylation par nOct-Br de CH₃COOK solide en présence de 1% de NBuBr en "milieu sec". Pourcentages relatifs de nOctOAc formé (par rapport à nOctBr)*

Solide minéral/acétate	2 h à 60°C		2 h à 85°C	
	0,2 (en poids)	4	0,2	4
sans solide		73		≥ 98
Alumine neutre	62	-	-	25
Gel de silice	70	-	-	30
Sable de Fontainebleau	72	-	≥ 98	≥ 98
Céélite 545	82	20	≥ 98	≥ 98
Poudre de verre	82	60	≥ 98	≥ 98
Oxyde de titane	93	4	≥ 98	22
Oxyde de zinc	68	6/	-	94
Oxyde de zirconium	83	-	≥ 98	≥ 98
Talc	88	69	≥ 98	≥ 98
Oxyde de magnésium	62	30	-	86

a) Les rendements absolus (n Oct-OAc + N Oct-Br) sont compris entre 90 et 98 %.

Tableau 4. Réaction de CH₃CO₂K solide sur RX en l'absence d'oxyde minéral et de solvant. TBAB = NBu₄Br; TCMAC = Aliquat 336 (NMeOct₃Cl)

nC ₈ H ₁₇ Br			CH ₂ = CH-CH ₂ Br		
TBAB 1%	a)	2h 60°C 73%	TBAB 1%	2h TA	86%
TBAB 3%		2h 60°C 73%	TBAB 2%	2h TA	94%
TBAB 1% + TiO ₂ 20%	b)	2h 60°C 93%	TBAB 3%	2h TA	94%
TCMAC 1%		2h 60°C 93%	TCMAC 1%	2h TA	59%
TCMAC 3%		2h 60°C 98%	TCMAC 2%	2h TA	81%
TBAB 1%		20h TA 2%	TCMAC 3%	2h TA	98%
TBAB 3%		20h TA 2%			
TBAB 1% + TiO ₂ 20%		20h TA 3%			
TCMAC 3%		20h TA 68%			
TCMAC 10%		20h TA 98%			
nC ₈ H ₁₇ Cl			PhCH ₂ Br		
TBAB 1%		2h 85°C 64%	pas d'ammonium	2h TA	0%
TBAB 1% + TiO ₂ 20%		2h 85°C 99%	TBAB 1%	1h TA	69%
			TBAB 3%	1h TA	84%
			TBAB 3% c)	2h TA	96%
			TCMAC 1%	1h TA	37%
			TCMAC 2%	1h TA	68%
			TCMAC 3%	1h TA	72%
			TCMAC 3%	2h TA	94% d)
nC ₈ H ₁₇ I					
TBAB 3%		20h TA 0%			
TCMAC 3%		20h TA 0%			
TBAB 3%		6h 85°C 33%			
TCMAC 3%		6h 85°C 71%			
TCMAC 10%		6h 85°C 92%			
nC ₄ H ₉ Br			nC ₁₆ H ₃₃ Br		
TBAB 1%		2h 60°C 98%	TBAB 1%	3h 85°C	72%
TBAB 1,2 ou 3%		8h TA 12%	TBAB 2%	3h 85°C	72%
TCMAC 1%		8h TA 26%	TBAB 3%	3h 85°C	76%
TCMAC 3%		8h TA 57%	TCMAC 1%	3h 85°C	96%
TCMAC 5%		8h TA 78%	TCMAC 2%	3h 85°C	96%
TCMAC 10%		8h TA 90%	TCMAC 3%	3h 85°C	98%
TCMAC 10%		10h TA 94%	TBAB 1,2 ou 3%	20h TA	0%
			TCMAC 1%	20h TA	10%
			TCMAC 2%	20h TA	19%
			TCMAC 3%	20h TA	35%
			TCMAC 5%	20h TA	53%
			TCMAC 10%	20h TA	80%
			TCMAC 10%	30h TA	92%
Br(CH ₂) ₃ Cl					
TBAB 3%		20h TA 92% AcO(CH ₂) ₃ Cl			
TCMAC 3%		20h TA 89% AcO(CH ₂) ₃ Cl			

a) ammonium/RX en nombre de moles

b) TiO₂/acétate en poids

c) Rendement < 4% si la réaction est effectuée en présence de 30 ml d'éther

d) + 3% PhCH₂Cl

Avec certains agents alkylants (nC_4H_9Br , $nC_8H_{17}Br$ et $nC_{16}H_{33}Br$), l'Aliquat 336 s'avère remarquablement plus efficace que NBu_4Br et ce d'autant plus que la quantité utilisée est plus grande; on peut ainsi, en présence de 10% de ce sel d'ammonium, réaliser à température ambiante la synthèse des esters correspondants avec des rendements >92% dans des conditions expérimentales très douces, faciles à mettre en oeuvre et économiques (temps de réaction et température minimisées, absence de tout solvant).

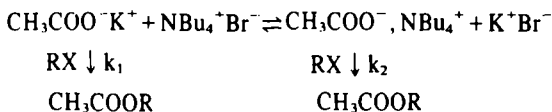
Avec $PhCH_2Br$ et $Br(CH_2)_3Cl$, l'addition de NBu_4Br s'avère plus efficace, et la réaction est, là aussi, quasiment totale à température ambiante; dans le cas du bromure d'allyle, l'un ou l'autre des sels d'ammonium peut être utilisé avec des succès comparables (rendement $\geq 94\%$).

Dans nos conditions opératoires, les réactivités relatives des halogénures de n-octyle suivent la séquence $nOctBr > nOctCl > nOctI$ qui est différente de celle classiquement observée en solution. Dans le cas de $Br(CH_2)_3Cl$, il est remarquable que le brome soit spécifiquement déplacé.

DISCUSSION

Comparaison entre les différentes techniques de réactions sans solvant utilisant ou non des oxydes minéraux (Tableau 2)

En comparant les résultats obtenus en 2 h à 85° pour la réaction de CH_3COOK avec $nOct-Br$, on constate que l'acétate imprégné sur alumine et gel de silice est beaucoup plus réactif que l'acétate dispersé dans ces mêmes oxydes. Un tel comportement favorable des réactifs imprégnés par rapport à ceux dispersés a déjà été mis en évidence notamment avec KCN ,³ $NaCN$ ¹⁸ ou $NaOH$.¹⁹ L'addition de quantités catalytiques de sel d'ammonium (soit 1% de NBu_4Br , soit 5% de NBu_4HSO_4) a pour effet, aussi bien avec l'acétate imprégné que l'acétate dispersé, d'accélérer la réaction et ce, de façon plus remarquable avec CH_3COOK dispersé dans l'alumine ou le gel de silice. Cet effet accélérateur peut être attribué à la formation d'acétate de tétrabutylammonium qui doit être beaucoup plus réactif que le sel de potassium correspondant; $k_2 \gg k_1$.



Par contre, nous avons montré que l'utilisation de CH_3COOK imprégné sur oxyde minéral peut être très avantageusement remplacée par l'emploi de CH_3COOK pulvérisé, sans oxyde minéral, en présence de quantités catalytiques de sel d'ammonium, avec tout ce que cela implique comme commodités expérimentales et économies d'énergie. L'agent alkylant (utilisé ici en quantité quasi-stoechiométrique) et l'acétate d'octyle formé étant liquides, CH_3COOK étant solide, nous sommes alors placés dans des conditions de catalyse par transfert de phase (CTP) solide-liquide, sans solvant. Quelques exemples de CTP solide-liquide sans solvant ont été signalés dans la littérature, en particulier pour la synthèse d'esters à partir d'acides carboxyliques en présence d'amines mais à des températures nettement plus élevées;²⁰⁻²² par exemple à 125° pendant 2 h pour la préparation de l'acétate de benzyle.^{22,27}

Effets d'addition d'oxydes minéraux (Tableau 3)

Des résultats à 85° il apparaît, pour l'acétate de potassium dispersé en présence de 1% de NBu_4Br , des effets négatifs de l'alumine et du gel de silice qui sont pourtant les oxydes minéraux les plus utilisés aussi bien pour l'imprégnation^{1,2} que la dispersion^{3,18,19} de réactifs. Ce comportement est contraire à celui d'autres oxydes qui n'induisent pas d'effets observables à cette température (Célite, sable de Fontainebleau, talc, poudre de verre et oxyde de zirconium).

Cette diminution de réactivité de l'ion acétate en présence d'alumine ou de gel de silice peut être attribuée à une désactivation de l'anion CH_3COO^- , "solvaté" par liaison hydrogène, due aux groupements OH de ces solides. L'alumine et le gel de silice sont, en effet, des espèces très hydroxylées²³ contrairement au sable de Fontainebleau (par exemple), silice microcristalline très peu hydroxylée, qui ne modifie pas notablement la vitesse de la réaction.

Des résultats à 60° on peut distinguer deux types d'effets d'addition d'oxydes minéraux: (a) un rôle catalytique de faibles quantités (support/acétate = 0.2 en poids) de TiO_2 , ZrO_2 , talc, célite ou poudre de verre. Cet effet catalytique peut être attribué à une assistance électrophile à la rupture de la liaison C-Br par les sites acides de Lewis des oxydes. L'expérience effectuée avec le chlorure de n-octyle semble confirmer cette hypothèse; l'effet catalytique de TiO_2 est notablement plus marqué avec $nOctCl$ qu'avec $nOctBr$ (avec $nOctCl$ en 2 h à 85°, le rendement en acétate passe de 64% à 99% par addition de 0.2 g de TiO_2) en accord avec un besoin d'assistance électrophile accru pour la rupture de la liaison C-Cl.²⁴ (b) Un effet inhibiteur de ces mêmes supports en plus grandes quantités. L'exemple le plus significatif est l'abaissement du rendement en acétate d'octyle de 93% à 4% lorsque le rapport TiO_2 /acétate passe de 0.2 à 4. Cet effet peut être attribué à un effet de dispersion des réactifs, à rapprocher des effets cinétiques de dilution dans les solvants.

Préparation d'esters: comparaison avec les autres méthodes récentes (Tableau 4)

Dans des conditions réactionnelles très favorables, nous avons pu notablement améliorer les rendements en acétate formé par utilisation de quantités catalytiques de sels d'ammonium. Ces réactions ont même pu être réalisées à température ambiante avec des rendements $\geq 92\%$. Par exemple, l'acétate de n-octyle peut être préparé, en 20 h à température ambiante en utilisant 10% d'Aliquat 336. Remarquons que, dans ce cas, l'effet de groupe portant observé ($nOctBr > nOctCl > nOctI$) est différent de celui habituellement relevé ($RI > RBr > RCl$). Une telle inversion a déjà été constatée, dans des conditions de transfert de phase, pour les réactions de l'ion cyanure¹⁵ ou d'anions azotés du type barbiturate.³¹ Cet effet particulier pourrait avoir deux origines possibles: (i) une faible solubilité de AcO^- , NR_4^+ dans les iodures d'alkyle par rapport à celle dans les autres halogénures: (ii) une grande solubilité du sel formé I^- , N^+R_4 qui limiterait le processus de CTP, hypothèse qui déjà été avancée.^{31,32}

Nous récapitulons, dans le Tableau 5, nos meilleurs résultats et ceux obtenus par d'autres méthodes récentes. De la comparaison des résultats du Tableau 5 il apparaît que la méthode que nous proposons est notablement plus efficace et moins coûteuse que celles de la littérature: elle

Tableau 5. Comparaison des différentes méthodes récentes de préparation des esters par réaction de l'ion acétate avec des réactifs alkylants

méthode	esters	$\text{CH}_2 = \text{CH}-\text{CH}_2\text{OAc}$	$\text{nC}_4\text{H}_9\text{OAc}$	$\text{nC}_8\text{H}_{17}\text{OAc}$	PhCH_2OAc	$\text{nC}_{16}\text{H}_{33}\text{OAc}$
Réaction sans support-sans solvant + sel d'ammonium		2h T.A. 98 %	10h T.A. 93 % 2h 60°C 98 %	20h T.A. 98 % 2h 60°C 98 %	2h T.A. 99 %	30h T.A. 92 % 3h 85°C 98 %
Réactifs supportés sur alumine "milieu sec"			20h 85°C 50 % (3)	5h 85°C 95 % (5) 91h 90°C 66 % (28) 100h 90°C 89 % (30)		20h 85°C 88 % (3)
Réactifs en présence d'alumine dans toluène ou benzène						
CTP solide-liquide				3h 83°C 96 % (11)		
CTP liquide-liquide		46h 25°C 90 % (29)			2h 25°C 100 % (11) 0,25h 25°C 90 % (29) 150°C 100 % (26) (20 mm Hg)	
CTP gaz-liquide						
PEG 400 greffé sur silice + toluène			3h 110°C 56 % (25)			

donne lieu à des préparations d'esters dans des conditions très douces et aisées à mettre en oeuvre.

En conclusion, les acétates d'alkyle peuvent donc être très facilement formés par action de CH_3COOK pulvérisé sur le bromure d'alkyle correspondant en l'absence de tout solvant et support dans des conditions très douces et aisées à mettre en oeuvre. Ainsi, dans le cas particulier de la synthèse de l'acétate de n-octyle, celle-ci peut être opérée selon deux voies (Rendement: 93%): (i) en 2 h à 60° en présence de quantités catalytiques de NBu_4Br (1%) et de TiO_2 ($\text{TiO}_2/\text{acétate} = 0.2$); (ii) en 20 h à température ambiante en présence de 10% d'Aliquat 336. L'application de cette méthode à l'alkylation de l'indole constitue la partie I de cette série.³³

BIBLIOGRAPHIE

- ¹G. H. Posner, *Angew. Chem. Int. Edn* **17**, 487 (1978).
- ²A. McKillop et D. W. Young, *Synthesis* **401** et **481** (1979).
- ³G. Bram, T. Fillebeen-Khan et N. Geraghty, *Synthetic Commun* **10**, 279 (1980). Pour l'alkylation d'anions sur supports solides minéraux dans d'autres conditions, voir: S. L. Regen, S. Quici et M. D. Ryan, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 7629 (1979); J. Yamawaki et T. Ando, *Chem. Letters* **45** (1979).
- ⁴E. Keinan et Y. Mazur, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 3861 (1977).
- ⁵G. Bram et G. Decodts, *Tetrahedron Letters* **5011** (1980).
- ⁶K. G. Taylor, V. N. Nichols, R. Isaac et G. Poindexter, *J. Org. Chem.* **39**, 1761 (1974); N. Finck et E. Schlittler, *Tetrahedron* **24**, 5421 (1968).
- ⁷A. McKillop et M. E. Ford, *Ibid.* **30**, 2467 (1974).
- ⁸S. E. Drewes et B. G. Riphagen, *J.C.S. Perkin I* **323** (1974).
- ⁹J. E. Shaw et D. C. Kurnerth, *J. Org. Chem.* **39**, 1968 (1974).
- ¹⁰T. Toru, S. Kurozumi, T. Tanaka, S. Miura, M. Kobayashi et S. Ishimoto, *Synthesis*, 867 (1974).
- ¹¹C. L. Liotta, H. P. Harris, M. McDermott, T. Gonzalez et K. Smith, *Tetrahedron Letters* **2417** (1974).
- ¹²H. Normant, T. Cuvigny et P. Savignac, *Synthesis*, 805 (1975).
- ¹³B. Badet, M. Julia et M. Ramirez-Munoz, *Synthesis* **926** (1980).
- ¹⁴A. Akabori et M. Ohtomi, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **48**, 2991 (1975).
- ¹⁵C. M. Starks, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 195 (1971).
- ¹⁶A. W. Herriott et D. Picker, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 2345 (1975).
- ¹⁷A. Jonczyk, M. Ludwikow et M. Makosza, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **17**, 62 (1978).
- ¹⁸S. L. Regen, S. Quici et S. J. Liaw, *J. Org. Chem.* **44**, 2029 (1979).
- ¹⁹B. Czech, S. Quici et S. L. Regen, *Synthesis*, 113 (1980).
- ²⁰R. L. Merker et M. J. Scott, *J. Org. Chem.* **26**, 5180 (1961).
- ²¹R. H. Mills, M. W. Farrar et O. J. Weinkauff, *Chem. Ind.* **2144** (1962).
- ²²H. E. Hennis, J. P. Easterly Jr., L. R. Collins et L. R. Thompson, *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.*, **6**, 193 (1967).
- ²³J. B. Peri, *J. Phys. Chem.* **69**, 220 (1965). J. B. Peri et A. L. Hensley, *J. Phys. Chem.* **72**, 2926 (1968).
- ²⁴Cet effet va de pair avec l'augmentation des énergies de liaison C-Cl > C-Br; J. A. Kerr, *Chem. Rev.* **66**, 465 (1966).
- ²⁵R. A. Sawicki, *Tetrahedron Letters*, 2249 (1982).
- ²⁶E. Angeletti, P. Tundo et P. Venturello, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 993 (1982).
- ²⁷Pour des exemples plus récents de catalyse par transfert de phase solide-liquide sans solvant voir: M. Fedorynski, K. Wojciechowski, Z. Matacz et M. Makosza, *J. Org. Chem.* **43**, 4682 (1978); M. Tordeux et C. Wakselman, *Synthetic Commun.* **12**, 513 (1982).
- ²⁸T. Ando, T. Kawate, J. Yamawaki et T. Hanafusa, *Chem. Letters* **935** (1982).
- ²⁹H. Normant, T. Cuvigny et P. Savignac, *Synthesis* **805** (1975).
- ³⁰S. Quici et S. L. Regen, *J. Org. Chem.* **44**, 3436 (1979).
- ³¹M. Hedayatullah, *Synthetic Commun* **12**, 565 (1982).
- ³²M. Makosza et E. Bialecka, *Synthetic Commun.* **6**, 313 (1976).
- ³³J. Barry, G. Bram, G. Decodts, A. Loupy, P. Pigeon et J. Sansoulet, *Tetrahedron* **39**, 2669 (1983).