



**Ethérification Sélective et sans Solvant
de Fonctions Hydroxyles
II - Rôle catalytique des polyéthylèneglycols**

B. Atribat, Y. Le Bigot*

Institut National Polytechnique de Toulouse,
Ecole Nationale Supérieure de Chimie,
118, route de Narbonne - 31077 TOULOUSE CEDEX 4 (FRANCE).

Abstract : The success of the Williamson reaction without solvent is due to the use of polyethylene glycol as catalyst. The efficiency of the reaction not only depends on the hydration ratio of the medium but above all on the structure of the catalyst used.

© 1997, Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

Nous avons précédemment montré que les fonctions hydroxyles de polyoxyalkylènes peuvent être éthérifiées sélectivement dans des conditions très douces¹. Nous confirmons dans cet article le rôle catalytique que nous avons attribué aux atomes d'oxygène des polyéthylèneglycols en montrant l'intérêt de leur ajout lors de la mise en oeuvre de la réaction de Williamson à partir d'alcools primaires ou secondaires.

1. Effets liés à la présence et à la structure de polyéthylèneglycols

Il apparaît clairement lors de l'éthérification du décan-1-ol à l'aide du 1-bromobutane et d'hydroxyde de potassium (tableau 1) que l'addition de polyoxyalkylène dans le milieu se traduit à travers l'activation de l'agent basique et celle de la nucléophilie de l'alcoolate intermédiaire par une nette amélioration du rendement en éther.

L'essai 3 montre en effet, que l'addition de seulement 5 % en masse de polyéther par rapport à l'alcool de départ, permet déjà de multiplier par un facteur 5 le rendement de la réaction. Ce dernier atteint 90 % (essai 4) par simple addition de 10 % de cette entité catalytique.

De nombreux travaux font certes état dans la littérature de l'utilisation de polyéthylèneglycols comme catalyseur de transfert de phase dans diverses réactions faisant intervenir une activation anionique²⁻⁹. Dans le cas de la réaction d'éthérification, les polyéthylèneglycols sont ainsi utilisés pour remplacer d'autres catalyseurs tels que les éthers couronnes ou les sels d'ammoniums quaternaires, mais ils ne se révèlent généralement efficaces que dans le cas de l'alkylation de substrats comportant, soit un hydrogène particulièrement acide tels que les phénols¹⁰, soit un dérivé halogéné très électrophile, et ceci,

* Fax : (33) 5 61 17 57 97 ; E.mail : lebigot@cict.fr

Tableau 1 : Etherification du décan-1-ol en présence de quantités croissantes de polyéthylèneglycol 350.

PEG 350/ROH (% massique)	Rendement (%)	Essais
0	14	1
2,5	51	2
5	74	3
10	90	4
25	90	5
50	90	6
100	90	7

Durée de réaction : 5h - Température 20°C.

Décan-1-ol (0,126 mole) ; KOH (0,189 mole) ; C₄H₉Br (0,252 mole) ; H₂O/KOH = 12 %

en milieu hétérogène liquide/liquide¹⁰⁻¹⁴, ou même solide/liquide mais en présence de solvant organique¹⁵⁻²⁶.

A notre connaissance, l'éthérification d'alcools à l'aide de polyéthylèneglycols en tant que catalyseur de transfert de phase, en milieu solide/liquide et en l'absence de solvant n'a jamais été décrite dans la littérature malgré tout l'intérêt que présente la mise en oeuvre d'un tel protocole opératoire.

Il convient donc d'examiner les paramètres qui, dans ces conditions expérimentales, jouent un rôle fondamental sur l'évolution de la réaction d'éthérification en précisant tout d'abord l'effet lié à la structure du polyéther sur son pouvoir catalytique.

Les résultats rapportés dans le tableau 2 montrent que le rendement en éther dépend étroitement du nombre d'atomes d'oxygène présent dans la structure du polyéther. Ainsi, la présence d'au moins cinq atomes d'oxygène (essai 12) semble indispensable au bon déroulement de la réaction.

Ce résultat est attribué au fait que le catalyseur doit contenir un nombre d'atomes d'oxygène suffisant pour chélater le cation de la base, de façon à permettre l'activation de l'anion associé. L'affaiblissement des interactions électrostatiques entre les paires d'ions favorise, de ce fait, les deux étapes de la réaction de WILLIAMSON.

Cette chélation n'est toutefois possible que si le catalyseur possède au minimum cinq groupements -CH₂-CH₂-O- consécutifs. La présence de ramifications sur le squelette du polyéther diminue, en raison de l'encombrement stérique qui en résulte, son effet catalytique (essai 9), observation largement vérifiée par les travaux de EXNER et Coll²⁷ qui montrent que la substitution de chaînes alkyles sur un polyéther cyclique altère sérieusement son activité chélatante.

Le fait que le rendement continue à augmenter sensiblement au delà du nombre minimum d'atomes d'oxygène requis à la solvation du cation potassium (essais 12-16) peut s'interpréter à travers les travaux de BARTSCH et Coll²⁶ qui suggèrent que la conformation en pelote statistique du polyéthylèneglycol de masse molaire importante lui permet d'agir comme un cryptand, ce qui favorise la dissociation des paires d'ions²⁸⁻³⁰.

Le choix judicieux du polyéther utilisé comme catalyseur conjugué à la présence d'un excès de base permet ainsi d'obtenir des rendements pratiquement quantitatifs en éther (essai 18).

L'hypothèse que nous avons émise précédemment¹, concernant l'action des polyoxyalkylènes dans le cadre de la réaction d'éthérification, est en outre confirmée à travers la comparaison de leur activité

Tableau 2 : Effet de la structure du polyoxyalkylène sur l'avancement de la réaction lors de l'éthérisation du décan-1-ol.

Polyéther	Nombre moyen d'atomes d'oxygène par molécule	Rendement (%) ^a	Essais
Sans	0	14 (25) ^b	8 (17)
PPG 1 000 ^c	23	21	9
Diglyme	3	19	10
Triglyme	4	28	11
Tétraglyme	5	50	12
PEG 300 ^d	7,5	69	13
PEG 350 ^d	8,5	74	3
PEG 400 ^d	10	79	14
PEG 600 ^d	14	80	15
PEG 2 000 ^d	46	84 (98) ^b	16 (18)

Durée de réaction : 5h - Température 20°C

Décan-1-ol (0,126 mole) ; KOH (0,189 mole) ; C₄H₉Br (0,252 mole) ; H₂O/KOH = 12%

a Rendement déterminé par l'analyse chromatographique en phase vapeur

b KOH / Décan-1-ol (0,126 mole) = 3

c Polypropylène glycol

d Polyéthylène glycol

catalytique à celle de l'éther couronne 18-6 et du kryptofix 222, catalyseurs généralement utilisés dans ce type de réaction (tableau 3). Il ressort en effet de l'étude de ces résultats, que le polyéthylène glycol 2 000 (essai 16) se révèle être un catalyseur aussi efficace que des polyéthers cycliques (essais 19,20) spécifiques de la solvation du cation potassium³¹⁻³³, ces derniers étant en outre, onéreux, irritants et sensibles à l'humidité.

Tableau 3 : Etherification du décan-1-ol à l'aide de divers catalyseurs

Catalyseur	Rendement (%)	Essais
PEG 2 000	84	16
Kryptofix 222 (Cryptand)	72	19
dicyclohexyl 18-6	84	20
éther - couronne		

Durée de réaction 5h - Température 20°C

Décan-1-ol (0,126 mole) ; KOH (0,189 mole) ; C₄H₉Br (0,252 mole) ; H₂O/KOH = 12 % ;

catalyseur ROH=5%

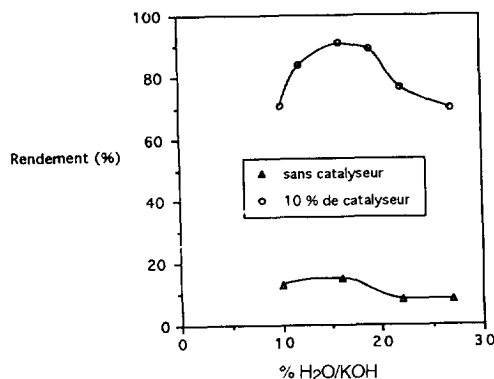
Le choix de polyéthylène glycol comme catalyseur, se révèle en outre très judicieux puisque, dans ces conditions opératoires, la réaction évolue exclusivement vers la formation de l'éther à la différence des réactions menées en présence de sels d'ammonium quaternaires qui sont quant à elles moins sélectives²⁰. L'absence de solvant dans le milieu permet pour sa part, d'augmenter l'efficacité catalytique des polyéthylène glycols qui, jusqu'à ce jour, ne semblaient performants que dans le cas de l'éthérisation de substrats particuliers¹⁵⁻²⁴.

2 - Influence du taux d'hydratation initial sur le rendement d'alkylation de l'octan-1-ol.

Comme nous avons pu le constater précédemment¹, le rôle catalytique des polyoxyalkylènes n'est optimal que combiné à celui des molécules d'eau.

Afin de déterminer le rôle de chacun de ces paramètres, nous avons étudié les variations du rendement de la réaction d'éthérisation de l'octan-1-ol en fonction du taux d'hydratation, d'une part en l'absence de polyéther et d'autre part, en présence de 10% de polyéthylène glycol 350 (figure 1).

Figure 1 : Rendement d'alkylation de l'octan-1-ol en fonction du taux d'hydratation et de l'ajout de catalyseur



Durée de réaction 5h - Température 20°C.

KOH/ROH = 1,5 ; C₄H₉Br/ROH = 2 ; PEG 350/ROH = 10 %

Le pourcentage d'eau par rapport à l'hydroxyde de potassium est déterminé par la méthode de Karl Fisher

De l'étude de cette figure, il ressort que l'effet conjugué des molécules d'eau et des molécules de polyéther utilisées en quantité catalytique joue un rôle essentiel dans le taux de transformation de l'alcool en éther et permet d'obtenir les rendements les plus élevés en éther.

3 - Généralisation du procédé à l'éthérisation de divers alcools primaires ou secondaires

Cette nouvelle technique d'éthérisation en l'absence de solvant et en milieu solide/liquide faiblement hydraté se révèle donc parfaitement adaptée à l'alkylation de fonctions hydroxyles primaires (tableau 4, essais 21-29) et même secondaires (essais 30-35) et ceci, à partir de quantités stœchiométriques de dérivés halogénés peu électrophiles (essais 27-35)³⁴⁻³⁵.

Si l'intérêt de ce procédé mérite une quantification plus précise des réactifs et du catalyseur afin d'améliorer ses performances, il se révèle déjà tout à fait efficace en comparaison des résultats décrits dans la littérature. En effet, les rares travaux relatifs à l'éthérisation d'alcool en l'absence de solvant, font état de la présence de produits secondaires et requiert des durées de réaction généralement plus longues^{20,36}.

Notre protocole opératoire présente en outre, de très nombreux avantages par rapport à ceux conduits en milieu solvant et permet d'éthériser économiquement d'importantes quantités d'alcools.

Tableau 4 : Validité du procédé d'alkylation à divers alcools primaires ou secondaires.

Alcool	C _n H _{2n+1} Br	KOH/ROH	Catalyseur	Rendement	Essais
	n =			%	
octan-1-ol	4	1,5	-	15	21
			PEG 350*	91	22
			-	14	23
décane-1-ol	4	1,5	PEG 2000	84	24
			PEG 350*	90	25
			-	19	26
dodécane-1-ol	4	1,5	PEG 2000	86	27
			-	14	28
			PEG 600	86	29
octan-2-ol	4	1,5	-	15	30
			PEG 1000	56	31
		3	-	24	32
			PEG 2000	68	33
		8	1,5	-	14
			PEG 2000	57	35

$C_nH_{2n+1}Br / ROH = 1$; $H_2O/KOH = 12\%$; $PEG/ROH = 5\%$; * $PEG/ROH = 10\%$

Durée de réaction : 5h - Température : 20°C.

PARTIE EXPERIMENTALE

Synthèse des éthers à partir d'alcools aliphatiques primaires ou secondaires

Dans un erlenmeyer de 250ml, on introduit successivement 0,5 mole d'alcool, 5% en masse de polyéthylène glycol 2000 préalablement éthérisé et 0,75 mole d'hydroxyde de potassium en poudre. On ajuste le taux d'hydratation du milieu dans une plage prédéfinie de telle sorte que $H_2O/KOH = 0,15$; et on ajoute 0,5 mole de bromure d'alkyle. L'ensemble est laissé sous agitation magnétique à température ambiante pendant 5 heures.

En fin de synthèse, la filtration du brut réactionnel permet d'éliminer l'excès de base et le bromure de potassium. L'éther formé est alors aisément purifié par chromatographie sur gel de silice 60 (0,04 - 0,063 mm) un mélange hexane/éther servant d'éluant. La pureté des produits est mise en évidence par l'étude chromatographique en phase vapeur sur colonne apolaire OV 101 et confirmée par les résultats de l'analyse élémentaire. L'absence de bande de vibration vers 3400 cm^{-1} confirme la disparition des fonctions hydroxyles.

REFERENCES

- 1 - Aribat, B. ; Le Bigot, Y. ; Gaset, A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8245-8256.
- 2 - Fornasier, R. ; Montanari, F. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1381-1384.
- 3 - Yanagida, S. ; Noji, Y. ; Okahara, M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 2893-2894.
- 4 - Lee, D. G. ; Chang, V. S. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1532-1536.
- 5 - Hogan, J. C. ; Gandour, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2865-2866.
- 6 - Sawicki, R.A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2249-2252.
- 7 - Kimura, Y. ; Regen, S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2493-2494.

- 8 - Harris, J. M. ; Hundley, N. H. ; Shannon, T. G. ; Struck, E. L. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4789-4791.
- 9 - Illuminati, G. ; Mandolini, L. ; Masci, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 555-563.
- 10 - Toke, L. ; Szabo, G. ; Werner, K. *Acta. Chim. Acad. Sci. Hung.* **1979**, *101*, 47-51.
- 11 - Regen, S. L. ; Dulak, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 623-625.
- 12 - Fukunishi, K. ; Czech, B. ; Regen, S. L. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1218-1221.
- 13 - Kimura, Y. ; Kirszensztejn, P. ; Regen, S. L. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 385-386.
- 14 - Anelli, P. L. ; Czech, B. ; Montanari, F. ; Quici, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 861-869.
- 15 - Mackenzie, W. M. ; Sherrington, D. C. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1978**, 541-543.
- 16 - Heffernan, J. G. ; Mackenzie, W. M. ; Sherrington, D. C. *J. Chem. Soc. Perkin II*, **1981**, 514-517.
- 17 - Zupancic, B. G. ; Sopcic, M. *Synthesis* **1979**, 123-124
- 18 - Correale, M. ; Minisci, F. ; Panseri, P. Brevet Européen 02 76 030 A1; *Chem. Abstr.* **1988**, *109*: 110 018p
- 19 - Renga, J. M. ; Wang, P. C. *Synthetic Commun.* **1984**, *14*, 69-74
- 20 - Barry, J. ; Bram, G. ; Decodts, G. ; Loupy, A. ; Pigeon P. ; Sansoulet, J. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2945-2950
- 21 - Richter, W. ; Buysch, H. ; Schon, N. ; Zabrocki, K. ; Schulz, H. ; Bosshammer H. Brevet Allemand 35 31 924 C2 ; *Chem. Abstr.* **1987**, *107*: 41 055t
- 22 - Schwenk, U. ; Streitberger, H. ; Schulz, H. Brevet Allemand 3 637 124 A1; *Chem. Abstr.* **1988**, *109* : 210 524u
- 23 - Azumai, T. ; Minamii, M. Brevet Japon. 01213254, 1988 ; *Chem. Abstr.* **1990**, *112* : 98202w
- 24 - Burgess, S. G. ; Ellwood, S. B. ; Jones, P. N. ; Ryan D. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4081-4082
- 25 - Balasubramanian, D. ; Sukumar, P. ; Chandani, B. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *37*, 3543-3544.
- 26 - Bartsch, R. A. ; Juri, P. N. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 407-410
- 27 - Exner, J. H. ; Sheetz, D. P. ; Steiner, E. C. Brevet Américain 3 760 005 ; *Chem. Abstr.* **1973**, *80*: 60 406y
- 28 - Chan, L. L. ; Wong, K. H. ; Smid, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1955-1963
- 29 - Iwamoto, R. ; Wakano, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3764-3768
- 30 - Lehmkuhl, H. ; Rabet, F. ; Hauschild, K. *Synthesis* **1977**, 184-186
- 31 - Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017-7036
- 32 - Dietrich, B. ; Lehn, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 1225-1228
- 33 - Liou, C. C. ; Brodbelt J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6761-6764
- 34 - Aribat, B. ; Le Bigot, Y. ; Gaset, A. *Synthetic Commun.* **1994**, *24*, 2091-2096
- 35 - Aribat, B. ; Le Bigot, Y. ; Gaset, A. ; Olivera, F. X. Demande de brevet Français N°93 06929, **1993** ; demande de brevet Européen N°94 40 1189.9, **1994**
- 36 - Jursic B. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6677-6680