

EFFETS DE CRYPTANDS ET ACTIVATION DE BASES-IV†

ACTION DES HYDRURES ALCALINS SUR LES ACIDES FAIBLES. GENÈSE DE PHENATES, ALCOOLATES, AMIDURES ET CARBANIONS DANS LE THF ET LE BENZÈNE

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

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

(Received in the UK for publication 17 April 1979)

Abstract—Métallation of a series of weak acids (phenols, alcohols, amines, and aryl methanes, pK_a 7.2–33.4) by sodium and potassium hydride in presence of 2.2.1 (with NaH) et 2.2.2 (with KH) cryptands in tetrahydrofuran and benzene seems to involve activation at the crystal surface. Lithium hydride is not activated by the 2.1.1 cryptand.

L'hydrure de lithium est une base très peu réactive et de ce fait très peu utilisée. L'hydrure de sodium est l'hydrure alcalin le plus employé.^{6 et refs. cit.} L'hydrure de potassium a surtout fait l'objet des travaux récents de Brown^{7–9} qui a mis en évidence la supériorité de ce dernier réactif dans le THF sur les autres hydrures alcalins. L'alkylation de phénols, alcools, amines ou aryl méthanes par NaH—RX est une réaction lente à température ordinaire, non totale et parfois nulle,^{10,12} Normant semble toutefois avoir activé NaH par l'utilisation du solvant HMPT.¹¹ Caubere a préparé et utilisé du NaH activé par adjonction d'alcoolates ou de certains sels minéraux⁶ mais a surtout étudié les réactions de réduction (transfert d'hydrure) et d'élimination.

Les solvants utilisés sont les éthers, les réactions étant en général très lentes ou nulles dans les hydrocarbures tel le benzène. Le DMSO métallé engendre l'ion dimsyle et ne peut être utilisé; il en est de même pour le DMF qui est réduit. Caubere a mis en évidence la formation de radicaux dans certaines conditions pour des solutions de NaH dans le HMPT, et les interprétations des résultats obtenus dans ce solvant pourraient être plus complexes.⁶ De ce fait, pour notre étude nous avons exclusivement étudié l'activation des réactifs dans le THF, et dans le benzène, solvant peu polaire et particulièrement intéressant lors des réactions des anions obtenus pour mettre en oeuvre des mécanismes $S_N1(E_2)$ exempts de $S_N2(E_1)$.

Notre travail s'intègre à une étude générale de l'activation de bases par les cryptands.¹ Les complexes macrocycliques du type cryptand¹³ (Fig. 1) forment avec les cations alcalins des complexes stables dans lesquels le cation occupe le centre de la cavité.¹⁴

Récemment KH a été utilisé dans le THF en présence de l'éther-couronne 18-6 qui complexe l'ion K^+ , pour métalliser des aryl méthanes.¹⁵

Nous avons examiné le comportement des hydrures alcalins en présence du cryptand du cation (Fig. 1), vis à vis de l'ionisation d'acides faibles, afin de mettre en évidence de façon nette les éventuels phénomènes d'activation.

RESULTATS

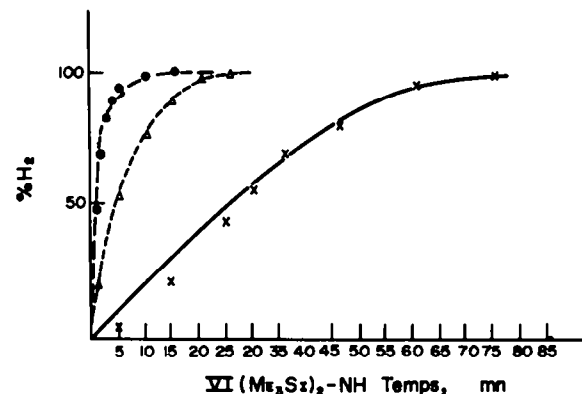
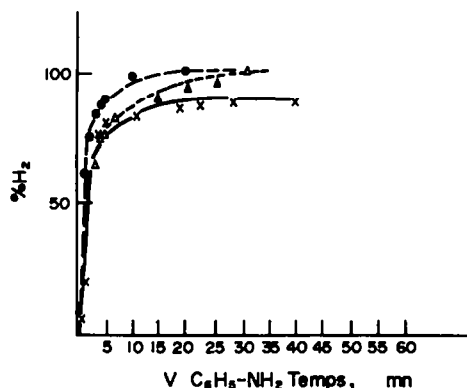
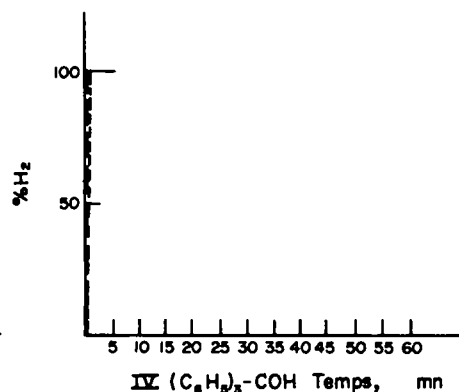
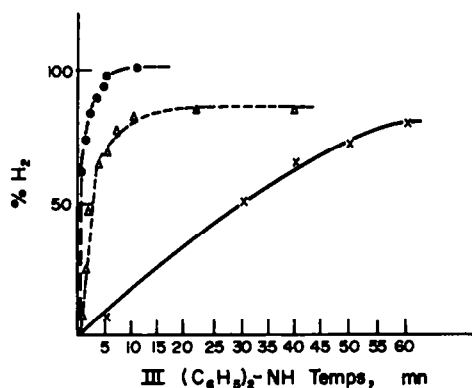
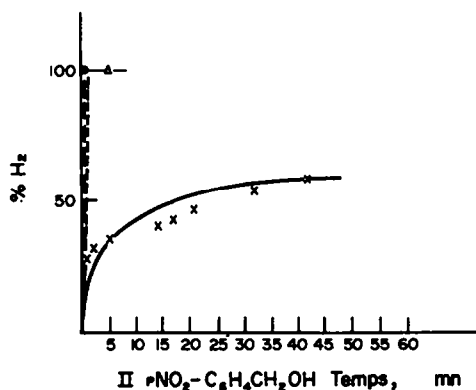
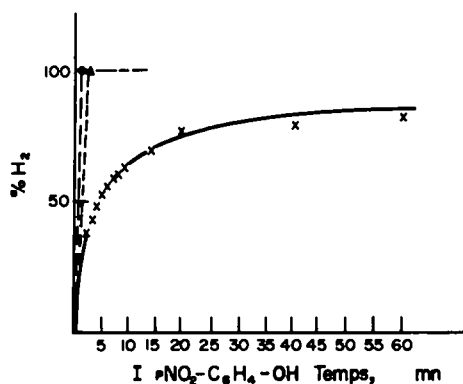
Les réactions des hydrures sont irréversibles, l'acide conjugué étant l'hydrogène qui se dégage. L'énergie du réseau cristallin est la plus forte pour LiH, la moins forte pour KH, ce qui justifie l'ordre de réactivité observé ($LiH < NaH < KH$). En effet, ces hydrures sont insolubles dans tous les solvants et les réactions ont lieu à la surface du cristal. Nous avons toujours opéré sous argon sec et suivi les réactions par mesure du dégagement d'hydrogène ainsi que par mesure en chromatographie en phase gazeuse du taux de disparition du substrat. Des phénomènes de surface interviennent (empoisonnement) et il nous est arrivé d'observer des arrêts prématurés de réaction. Afin d'avoir des résultats significatifs, chaque courbe a été réalisée plusieurs fois. D'autre part, la moindre trace d'eau dans le milieu provoquant un dégagement, nous avons opéré dans des conditions de siccité les plus rigoureuses possibles.

Nous avons choisi de présenter le taux d'ionisation du substrat au bout de cinq minutes, plus significatif sans doute que le stade final de la réaction également rapporté dans le Tableau 1, car les phénomènes d'empoisonnement n'interviennent qu'au bout d'un temps relativement long.

Etude de LiH

Les réactions avec le phénol ($pK_a = 10$) et le paranitrophenol ($pK_a = 7,2$), les plus acides des substrats examinés sont très lentes (10 heures pour avoir une réaction complète). L'adjonction initiale d'une quantité stoechiométrique de cryptand [2.1.1] fait apparaître un aspect différent à la phase solide, mais la réaction n'est pas accélérée. L'hydrolyse montre pourtant que LiH n'a rien perdu de

† Parties précédentes: référence 1.



COURBES: I à VI

x THF
 • THF + 222
 □ C_6H_6
 ▲ $\text{C}_6\text{H}_6 + 222$

sa réactivité. Nous avons abandonné l'étude de ce réactif dont l'inertie était connue et qui ne semble pas activé par le cryptand.

Etude de NaH et KH

Le Tableau 1 et les courbes I à VIII et I' à VIII' rendent compte des résultats obtenus avec et sans

cryptand. Dans le cas où la réaction n'a pas lieu, l'adjonction de cryptand, au bout de dix minutes, provoque, dans tous les cas, un démarrage instantané. Nous avons utilisé des quantités stoechiométriques de substrat, de base et de cryptand. Des essais effectués avec un dixième et un demi-équivalent de cryptand ont montré qu'il n'y avait pas d'effet catalytique.

Tableau 1. Pourcentage de produit ionisé avec NaH et KH

SUBSTRAT (pKa)	THF				C ₆ H ₆			
	sans cryptand		avec cryptand ^a		sans cryptand		avec cryptand ^a	
	en 5 minutes	Maximum (%; minutes)	en 5 minutes	Maximum (%; minutes)	en 5 minutes	Maximum (%; minutes)	en 5 minutes	Maximum (%; minutes)
p-NO ₂ -C ₆ H ₄ -OH ^b (7,2)	31%	40%; 15 mn	100%	100%; 30 sec.	0%	0%	100%	100%; 1 mn
p-NO ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₂ OH (17)	36%	61%; 60 mn	100%	100%; 30 sec.	0%	0%	100%	100%; 1 mn
	0%	0%	100%	100%; 5 mn	0%	0%	100%	100%; 5 mn
Ph-NH-Ph (21)	52%	82%; 60 mn	100%	100%; 1 mn	0%	0%	100%	100%; 2 mn
	0%	0%	97%	100%; 10 mn	0%	0%	13%	13%; 4 mn
Ph ₃ C-OH ^c (24)	8%	80%; 60 mn	97%	100%; 11 mn	0%	0%	69%	85%; 22 mn
	2%	30%; 60 mn	82%	100%; 20 mn	1,5%	9%; 84 mn	6%	25%; 36 mn
Ph-NH ₂ (27)	100%	—	100%	—	100%	—	100%	—
	5%	5%; 4 mn	6%	15%; 76 mn	0%	0%	2%	14%; 60 mn
(Me ₃ Si) ₂ NH (28-29)	80%	89%; 28 mn	89%	100%; 20 mn	0%	0%	76%	100%; 30 mn
	12,5%	15%; 10 mn	12,5%	26%; 30 mn	0%	0%	3%	16%; 60 mn
Ph ₃ C-H ^d (31,5)	9%	100%; 75 mn	94%	100%; 15 mn	0%	0%	54%	100%; 25 mn
	0%	0%	20%	28%; 30 mn	0%	0%	11%	18%; 30 mn
Ph ₂ CH ₂ ^d (33,4)	0%	0%	40%	100%; 20 mn	0%	0%	38%	90%; 100 mn
	0%	0%	18%	28%; 85 mn	0%	0%	5%	6,5%; 11 mn
	0%	0%	15%	100%; 70 mn	0%	0%	5%	84%; 130 mn

^aNaH-cryptand [2.2.1] et KH-cryptand [2.2.2].^bDans le THF, avec NaH, Stochmoff¹⁰ n'avait obtenu de réaction qu'en ajoutant du DMF.^c85% de méthylation en 24 h, par NaH-THF.¹⁰^dBunce^{11,5} ionise totalement le TPM en 7 h et le DPM en 18 h avec KH-THF-couronne 18-6.

DISCUSSION

L'examen des courbes et du Tableau 1 met en évidence l'activation considérable engendrée par le cryptand (qui s'avère supérieur à l'éther couronne 18-6 dans le THF avec KH, vis à vis du TPM et du DPM).¹⁵ On retrouve globalement la supériorité de KH vis-à-vis de NaH, même lorsqu'il y a activation par le cryptand (cas des acides les plus faibles). Ce point montre bien que n'intervient pas "l'hydrure nu" à partenaire crypté.

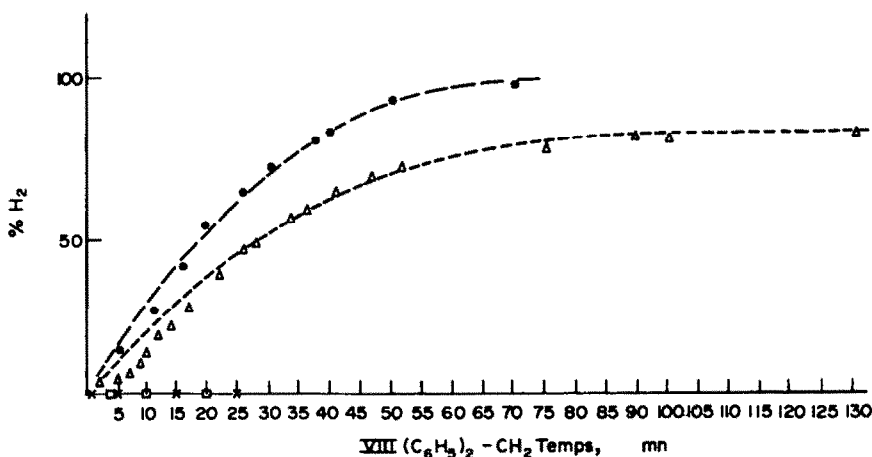
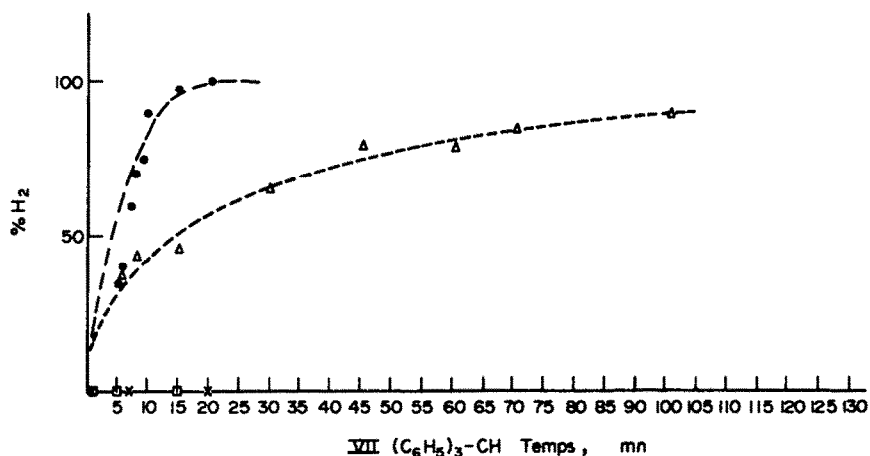
Le solvant joue un rôle important. En l'absence de cryptand les réactions sont pratiquement nulles dans le benzène, sauf dans le cas du triphénylcarbinol. La comparaison benzène-THF montre que le solvant agit sur le substrat; le THF, plus polaire prédisposant mieux l'acide à l'ionisation (Fig. 2). L'effet spectaculaire observé en présence de cryptand dans le benzène, où les réactions deviennent pratiquement aussi rapides que dans le THF, semble indiquer que l'action du cryptand se fait sur le réactif et est prépondérante. Des effets de surface avaient été envisagés par Lehn pour des réactions de KOH solide.²⁰ Ils sont manifestes dans notre cas: en particulier la coloration rouge des

anions diphenyl et triphenyl méthyl se développe à la surface des cristaux de KH.

Nous n'avons pu mettre en évidence de façon certaine la solubilisation de KH par le cryptand. Divers essais réalisés par la méthode mise en oeuvre par Buncl¹⁵ d'une part et d'autre part, par action de l'eau sur la liqueur surnageante après décantation n'ont pu nous amener à conclure à cette solubilité (cf. Partie Expérimentale).

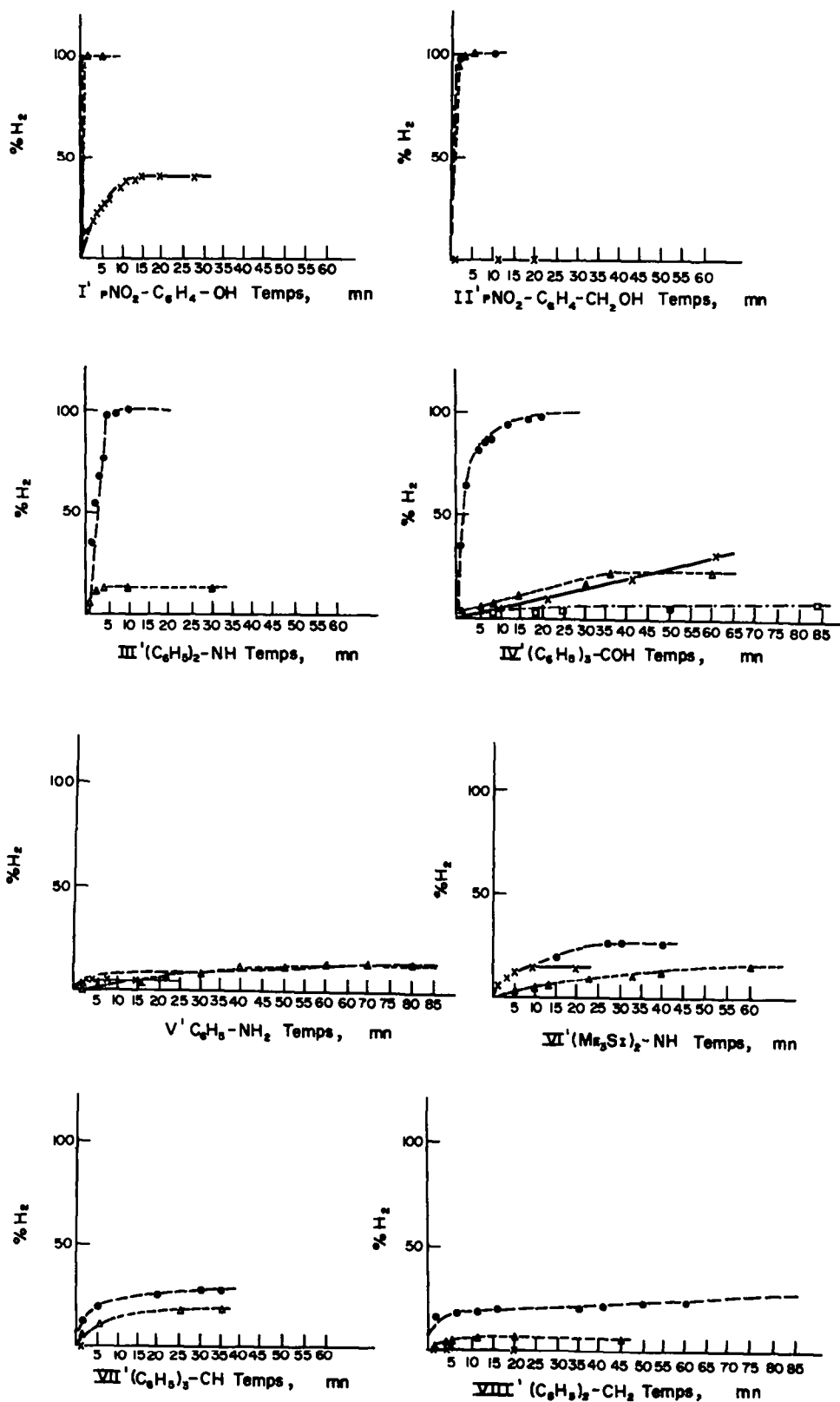
L'acidité (pKa) du substrat n'est pas le seul facteur mis en jeu. C'est ainsi que dans les deux solvants étudiés le triphénylcarbinol (pKa = 24) réagit beaucoup mieux sans cryptand que l'alcool p-nitrobenzylique (pKa = 17) et que le paranitrophénol (pKa = 7,2). Une explication possible pourrait être le ramollissement du proton par effet symbiotique des trois phényl, accroissant l'acidité vis-à-vis de H⁺, base molle.

Les effets observés dépendent donc de l'ensemble "solvant-cryptand-substrat", ce dernier intervenant par son pKa et par sa fonction chimique. Dans tous les cas, l'influence du cryptand est de permettre l'attaque d'acides plus faibles (déplacement de 4 à 5 unités de pK) d'augmenter



COURBES: VII à VIII

x THF
 • THF + 222
 □ C₆H₆
 Δ C₆H₆ + 222



COURBES DE I' à VIII'

x THF
 • THF 221
 ◻ C_6H_6
 Δ C_6H_6 221

notablement la cinétique des réactions et de les réaliser dans le benzène.

CONCLUSION

Du point de vue synthèse organique, le réactif KH-[2.2.2] (en quantités stoechiométriques) qui a l'avantage de permettre d'opérer dans le benzène, s'avère une base supérieure au réactif tBuOK-couronne 18-6¹⁶ et est comparable au butyl lithium sans présenter l'inconvénient des réactions secondaires de ce dernier. Nous étudions actuellement à titre comparatif le tétraméthyl piperidine de lithium (base harpon¹⁷). Les anions obtenus, à partenaires cryptés, sont dans notre cas, entièrement solubles et particulièrement réactifs.

Brown avait souligné l'intérêt du réactif KH-THF. L'activation par le cryptand accroît encore largement cet intérêt, le réactif NaH-cryptand s'avérant lui-même nettement supérieur à KH non activé. En particulier notre méthode doit être une voie de choix pour préparer les amidures alcalins (superbases) dans le benzène.

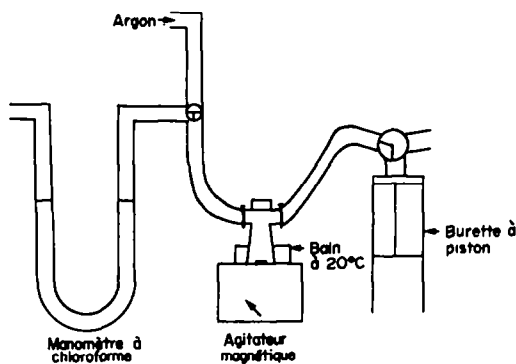
PARTIE EXPERIMENTALE

Généralités

Les hydrures métalliques utilisés sont les hydrures commerciaux Fluka en dispersion dans l'huile. Les substrats sont séchés et purifiés par distillation, chromatographie en phase gazeuse préparative, ou recristallisation, avant usage, sauf les triphényl et diphenyl méthanes qui ont été utilisés tels quels. Le benzène est distillé sur hydruure et le THF sur cétyle.¹⁸ L'eau résiduelle est dosée par la méthode coulométrique de Bizot,¹⁹ et seuls sont utilisés les solvants dont la teneur en eau est inférieure à 10 ppm.

Toutes les réactions ont été réalisées sur $5 \cdot 10^{-4}$ mole de substrat, dans 1 ml de solvant (THF, benzène) avec un équivalent d'hydruure métallique et éventuellement un équivalent de cryptand adéquat.

Le dégagement d'hydrogène est suivi à l'aide d'une burette à gaz. La disparition des substrats est suivie par



Schema de montage

chromatographie en phase gazeuse, sur un appareil Varian Aerograph 1,400 à ionisation de flamme munie d'une colonne appropriée.

Expérience type: l'aniline

Dans un réacteur de 10 ml (cf. schéma), séché à l'étuve, puis flammé et contenant un barreau aimanté, on pèse (sous boîte à gants) 20 mg de KH préalablement débarrassé de son huile par 3 lavages au pentane. On ajoute ensuite 1 ml de THF, puis 180 mg de cryptand [2.2.2] séché sous vide.

Le réacteur est ensuite placé dans un bain à 20°C, placé sur un agitateur magnétique et relié à une burette à gaz (hors boîte à gants). L'ensemble est alors purgé à l'argon. On ajoute ensuite un mélange de $5 \cdot 10^{-4}$ mole (47 mg) d'aniline et d'une quantité équivalente d'étalon (ditBu-benzène) à l'aide d'une seringue, à travers le septum. Le mélange est agité et la réaction suivie par dégagement d'hydrogène et dosage chromatographique de l'aniline par rapport à l'étalon.

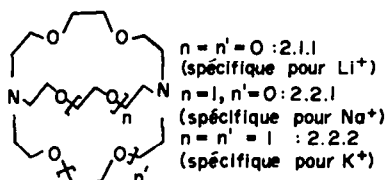
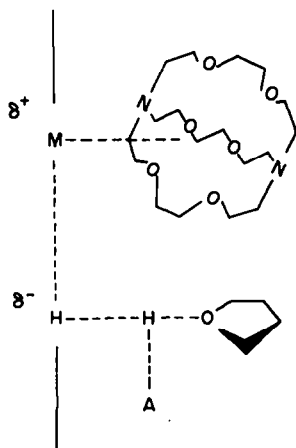


Fig. 1



(Le cryptand "tire" sur M à la surface du solide. Cet effet ne dépend pas du solvant)

Le solvant relâche l'interaction M-H, d'autant plus qu'il est polaire.

Solide

Liquide

Fig. 2

Mesures de la solubilité des hydrures dans l'éther et le THF

Méthode (a). Dans un réacteur de 500 ml on pèse sous boîte à gants 40 mg de KH sec (ou 20 mg de NaH) dans 300 ml de THF dont la teneur en eau est inférieure à 10 ppm. Le mélange est agité pendant 1 h. Après décantation, on prélève à la seringue 200 ml de la liqueur surnageante que l'on centrifuge pour éliminer toute trace éventuelle d'hydruire. Puis sur 100 ml de la liqueur surnageante placés dans un récipient relié à une burette à gaz, on fait tomber quelques gouttes d'eau. Si l'hydruire s'est solubilisé on doit constater un dégagement d'hydrogène.

Sous une pression de 1 bar, à 20°C, un dégagement de 0.1 ml de H₂ correspondrait à une solubilité de l'ordre de 5·10⁻⁵ mole par litre. Nous n'avons jamais observé le moindre dégagement gazeux.

Méthode (b). Elle s'inspire de celle utilisée par Buncel.¹⁹ On procède de la même façon que précédemment, en opérant dans un réacteur de 10 ml. Après centrifugation, on ajoute à la seringue 1 ml de surnageant dans la cuve d'un appareil ultra-violet contenant 1-2 mg de triphénylméthane et on mesure l'absorption de l'ion triphénylméthyle à 495 nm (ϵ_{max} : 21.300). L'expérience est répétée 10 fois. Les densités optiques mesurées sont: 0-0-0-0.1-0.07-0.05-0-0-0-. Une DO de 0.1 correspondrait à une solubilité de 5·10⁻⁶ Ml⁻¹. Ces résultats trop variables ne permettent pas de conclure à la faible solubilité de KH, car la coloration peut être due à un petit de KH mal décanté.

Ce travail a été réalisé avec l'aide financière de la D.G.R.S.T. PSCOM 77-7-0310

RÉFÉRENCES ET NOTES

^{1a}R. Le Goaller, H. Handel, M. A. Pasquini et J. L. Pierre, *Tetrahedron* (sous presse); ^bJ. L. Pierre, R. Le

Goaller et H. Handel, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 8021 (1978).

²Zook³ rapporte l'enolisation lente de la butyrophénone par LiH; C. A. Brown met en évidence sa faible réactivité comparativement aux autres hydrures alcalins⁴ et Corey montre que l'ion diméthyle est obtenu dix fois moins vite avec LiH au lieu de NaH en présence de DMSO.⁵

³W. L. Rellaman, W. L. Gumby et H. D. Zook, *J. Org. Chem.* **24**, 709 (1959).

⁴C. A. Brown, *Ibid.* **39**, 1324 (1974).

⁵E. J. Corey et M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 1345 et 1353 (1965).

⁶P. Caubere, *Topics in Current Chemistry* **73**, 106 (1978).

⁷C. A. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 982 (1973).

⁸C. A. Brown, *Synthesis* 427 (1974).

⁹C. A. Brown, *J. Org. Chem.* **39**, 3913 (1974).

¹⁰B. A. Stoochnoff et N. L. Benoiton, *Tetrahedron Letters* **21** et réf. cit. (1973).

¹¹H. Normant et T. Cuvigny, *Bull. Soc. Chim.* 1866, 1872 et 1881 (1965).

¹²C. A. Brown, D. Barton et S. Sivaram, *Synthesis* 434 (1974).

¹³J. M. Lehn, *Accounts of Chem. Res.* **11**, 49 (1978).

¹⁴G. W. Gokel et H. D. Durst, *Synthesis* 168 (1976).

¹⁵E. Buncel et B. Menon, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 4457 (1977).

¹⁶S. A. Dibiase et G. W. Gokel, *J. Org. Chem.* **43**, 447 (1978).

¹⁷R. A. Olofson et C. M. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 582 (1973).

¹⁸H. C. Brown, "Boranes in Organic Chemistry," Cornell Univ. Press, Ithaca, N.Y., 1972.

¹⁹J. Bizot, *Bull. Soc. Chim. France* 151 (1967).

²⁰B. Dietrich et J. M. Lehn, *Tetrahedron Letters* 1225 (1973).