

Série : B
N° D'ordre : 225
N° de Série : 136

THÈSE

PRÉSENTÉE

A L'UNIVERSITE DE RENNES

U.E.R. ÉCOLE NATIONALE SUPÉRIEURE
DE CHIMIE

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Denise PAPILLON - JÉGOU

Assistante à l'ENSC de RENNES

**Contribution à l'étude de la condensation
des hydrocarbures aromatiques et des
alcools avec les composés gem-dimorpholinés**

Soutenue le 9 Mars 1976 devant la Commission d'Examen

MM. M. KERFANTO

Président

E. LEVAS

P. DUHAMEL

C. VIEL

A. BRAULT

B. BARIOU

Examinateurs

Serie B
N D ordre 225
N° de Serie 136

THÈSE

PRÉSENTÉE

A L'UNIVERSITE DE RENNES

U.E.R. ÉCOLE NATIONALE SUPÉRIEURE
DE CHIMIE

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

ST4/4126
PAR

Denise PAPIILLON - JEGOU

Assistante à ENSC de RENNES

**Contribution à l'étude de la condensation
des hydrocarbures aromatiques et des
alcools avec les composés gem-dimorpholinés**

Soutenue le 9 Mars 1976 devant la Commission d'Examen

MM. M. KERFANTO

Président

E. LEVAS

P. DUHAMEL

C. VIEL

A. BRAULT

B. BARIOU

Examineurs

U.E.R. SCIENCES ET PHILOSOPHIE

Doyens Honoraires

- M. MILON Y.
- M. TREHIN R.
- M. SCHMITT M.
- M. LE MOAL H.
- M. MARTIN Y.
- M. BOCLE J.

Professeurs Titulaires

- M. FREYMANN R.
- M. HAGENE P.
- M. ROHMER R.
- M. TREHIN R.
- M. SALMON - LEGAGNEUR F.
- M. des ABBAYES H.
- M. MILON Y.
- M. VENE J.

Maîtres de Conférences Honoraires

- M. GRILLET L.
- M. LECRECQ A.

Mathématiques

Professeurs

- M. GUERINDON Jean
- M. METIVIER Michel
- M. GIORGIUTTI Italo
- M. TOUGERON Jean-Claude
- M. MIGNOT Alain
- M. HOUDEBINE Jean
- M. KEANE Michaël
- M. BOULAYE Guy

Maîtres de Conférences & Chargés de Cours

- M. BERTHELOT Pierre
- M. BREEN Lawrence
- M. CAMUS Jacques
- M. CONZE Pierre
- M. FERRAND Daniel
- M. GUIVARC'H Yves
- M. LE GOUPIL Jean
- M. LERMAN Israël
- M. NEDELEC Jean-Claude
- M. TRILLING Laurent
- M. VERJUS Jean-Pierre

Physique

- M. VACHER Michel
- M. VIGNERON Léopold
- M. LE BOT Jean
- Mme ROBIN née SALOMOND
- M. ROBIN Stéphane
- M. LE MONTAGNER Serge
- M. MEVEL Jean-Yves
- M. MEINNEL Jean
- M. REGENSTREIF Edouard
- M. BRUN Pierre
- M. LE ROUX Emile
- M. DUBOST Gérard
- M. ARQUES Pierre Yves
- M. HAEUSLER Claude
- M. NUSIMOVICI Michel

- M. GUIDINI J.
- M. DECAMPS E.A.

Professeurs

Chimie

- M. LE MOAL Henri
- M. LEVAS E.
- M. PELTIER Daniel
- M. PRIGENT J.
- M. FOUCAUD André
- M. LANG Jean
- M. CARRIE R.
- M. GUERILLOT Claude-Roger
- M. KERFANTO Michel (E.N.S.C.R.)
- M. DABARD René
- M. GRANDJEAN Daniel
- M. LUCAS Jacques
- M. MARTIN Guy

Chimie Biologique

- M. JOUAN Pierre
- M. DUVAL Jacques

Géologie

- M. COGNE Jean
- Mlle DURAND Suzanne
- M. BOILLLOT Gilbert

Zoologie

- M. RICHARD Gaston
- M. MAILLET Pierre
- M. RAZET Pierre
- M. FOLLIOU Roger
- M. ALLEGRET Paul
- M. MANIEY Jacques
- M. JOLY Jean-Marie
- M. LEFEUVRE J.C.

Botanique

- M. VILLERET Serge
- M. CLAUSTRES Georges
- Mlle GOAS Gabrielle
- Mlle GOAS Marie
- Mme LEMOINE Cécile

Philosophie

- M. ORTIGUES Edmond

Maîtres de Conférences & Chargés de Cours

- M. TALLEC André

- M. HAMEURT Jean-Marie
- M. LARDEUX Hubert

- M. CALLEC Jean-Jacques

- M. TOUFFET Jean

- M. JACQUES Francis
- M. BEYSSADE Jean-Marie

A mon Maître

*Monsieur le Professeur M. KERFANTO
Directeur de l'E.N.S.C.R.*

En témoignage de ma profonde gratitude

A mon Mari,

A mes Filles,

A tous ceux qui me sont chers

Avec toute mon affection

SOMMAIRE

	page
<u>AVANT-PROPOS</u>	
<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>NOTES PRELIMINAIRES</u>	3
<u>PREMIERE PARTIE : PREPARATION ET ETUDE DE QUELQUES</u> <u>COMPOSES GEM DI-(N-AMINES)</u>	
I - Généralités - Principes de synthèse	
I-1 - Synthèse des α, α -dimorpholinotoluènes	6
I-2 - Synthèse des ω, ω -dimorpholino acétophénones	7
II - Etude de quelques propriétés des ω, ω-dimorpholino acétophénones	
II-1 - Réduction	8
II-2 - Hydrolyse en ω -hydroxy ω -morpholino acétophénones	9
III- Partie Expérimentale	
III-1 - α, α -dimorpholinotoluènes	12
III-2 - ω, ω -dimorpholino acétophénones	14
III-3 - ω -hydroxy ω -morpholino acétophénones	16
 Bibliographie	 19
<u>DEUXIEME PARTIE : CONDENSATION D'HYDROCARBURES ARO-</u> <u>MATIQUES AVEC QUELQUES COMPOSES</u> <u>GEM-DIMORPHOLINES.</u>	
I - Produits de condensation	
I-1 - Triarylméthanes	22
I-2 - Triarylacétaldéhydes et ω, ω -diarylacétophénones	23
II - Intermédiaires réactionnels	
II-1 - Dans H_2SO_4 à 98-100 %	27
II-2 - Dans H_2SO_4 à 87 %	29
III - Condensations à partir du phénylglyoxal	
III-1 - Résultats	31

III-2 - Intermédiaires réactionnels

A - En présence de H_2SO_4 à 87 % et d'acide acétique

B - En présence de H_2SO_4 à 98 %

III-3 - Conclusion

IV - Partie Expérimentale

IV-1 - Triarylméthanés

IV-2 - Triarylacétaldéhydes

IV-3 - ω, ω -diarylacétophénones

IV-4 - Tétra-aryléthylènes

IV-5 - Intermédiaires réactionnels

Bibliographie

TROISIEME PARTIE : ACTION D'ALCOOLS SUR QUELQUES COMPOSES GEM-DIMORPHOLINES

I - Travaux antérieurs - Principes de synthèse

I-1 - Acétals de benzaldéhydes substitués

I-2 - Acétals α -cétoniques

I-3 - Bis-acétals

II - Intermédiaires réactionnels

III - Action des alcools sur le phénylglyoxal

Intermédiaires réactionnels

III-1 - Semi - acétal

III-2 - Cétal α -aldéhyde

A - obtention à partir du phénylglyoxal

B - isomérisation en acétal α -cétone

III-3 - Conclusion

IV - Partie Expérimentale

IV-1 - Acétals de benzaldéhydes

IV-2 - Acétals d'arylglyoxals

IV-3 - Intermédiaires réactionnels

Bibliographie

QUATRIÈME PARTIE PRÉPARATION D'ALDÉHYDES β -ALCOOLS
ET α -ETHER A PARTIR D'ACETALS DU
PHENYLGLYOXAL

I - Réduction des acétals α -cétones	
I-1 - Réduction en acétals α -alcools secondaires	
A - Réduction par les alcoolates	78
B - Réduction par l'hydrure de sodium	78
C - Réduction par le borohydrure de sodium	78
I-2 - Action des composés organomagnésiens	
A - Réduction en acétals α -alcools tertiaires	79
B - Obtention d'éthers α -alcools	80
II - Hydrolyse des acétals α -alcools	
II-1 - Acétal mandélique	82
II-2 - Acétals α -alcools tertiaires	84
III - Réduction des bis-acétals	
III-1 - Bis-acétal éthylique	87
A - Condensation avec C_6H_5 Mg Br	87
B - Hydrolyse du produit de condensation	88
III-2 - Bis-acétal méthylique	88
IV - Partie expérimentale	
IV-1 - Réduction des acétals α -cétones par l'éthanolate de sodium	89
IV-2 - Condensation des organo magnésiens	
A - Acétals α -alcools tertiaires	89
B - Ethers α -alcools	90
IV-3 - Hydrolyse des acétals α -alcools	
A - Acétal mandélique	92
B - Acétal du diphénylglycolaldéhyde	92
C - Acétal du phényl éthyl glycolaldéhyde	93
IV-4 - Condensation de C_6H_5 Mg Br avec $C_6H_5-C(OEt)_2-$ $CH(OEt)_2$	95
 Bibliographie	 97
 <u>CONCLUSION</u>	 99

AVANT - PROPOS

Ce travail a été réalisé au laboratoire de Chimie Organique de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes, sous la direction de Monsieur le Professeur M. KERFANTO.

Nous exprimons notre reconnaissance à notre Maître qui, malgré ses charges administratives à la Direction de l'E.N.S.C.R., a toujours su être attentif à l'évolution de cette étude.

Nous prions Monsieur E. LEVAS, Professeur à l'Université de RENNES et Monsieur P. DUHAMEL, Professeur à l'Université de ROUEN, qui malgré leurs occupations ont accepté de juger ce travail, de bien vouloir croire à notre respectueuse reconnaissance.

Nous remercions Monsieur C. VIEL, Maître de Recherches au C.N.R.S. et Monsieur A. BRAULT, Maître de conférences à l'I.U.T. et à l'E.N.S.C.R., d'avoir bien voulu accepter de faire partie du jury.

Nous tenons à remercier Monsieur B. BARIOU, Maître assistant Docteur à l'I.U.T. et à l'E.N.S.C.R. pour les encouragements et les nombreux conseils qu'il nous a donnés.

Notre reconnaissance et nos remerciements vont également aux chercheurs et au personnel de l'E.N.S.C.R. pour leur aide efficace aux laboratoires de synthèse et d'analyses, au secrétariat et à l'imprimerie.

INTRODUCTION

De nombreux composés gem-di (N - aminés) peuvent être préparés par la méthode de KERFANTO (1) et quelques chercheurs du laboratoire se sont intéressés à leurs condensations avec des réactifs divers. Parallèlement à la condensation des réactifs de GRIGNARD (2) et des mercaptans (3), nous avons étudié, en milieu acide, les réactions des alcools et des composés aromatiques avec quelques α , α -dimorpholino toluènes et quelques ω , ω -dimorpholino acétophénones.

Des acétals de benzaldéhydes et des triarylméthanés sont attendus à partir des dimorpholino toluènes, alors qu'avec les composés gem-dimorpholinés α -carbonylés il peut y avoir participation du carbonyle avant ou après réaction du groupe gem-diaminé. Des produits différents sont effectivement obtenus suivant les conditions expérimentales : ceci nous a amené à proposer des mécanismes de réaction. Nous avons donc préparé les intermédiaires réactionnels possibles et étudié leur stabilité dans les conditions des condensations. Nous avons comparé pour chaque type de réactif, le comportement de l' ω , ω -dimorpholino acétophénone à celui du phénylglyoxal qu'il donne par hydrolyse (1).

Les produits déjà obtenus par condensation de réactifs nucléophiles avec ce composé sont tous α -cétoniques et proviendraient de réactions sur le carbonyle aldéhydique ; nous montrerons que quelques nucléophiles peuvent, dans certaines conditions, réagir d'abord avec le carbonyle cétonique.

Certains intermédiaires réactionnels des condensations des composés aromatiques seront synthétisés à partir des acétals α -cétoniques qui résultent de la condensation des alcools avec les ω , ω -dimorpholinoacétophénones. En effet, les réducteurs classiques et les organo magnésiens conduisent respectivement aux acétals mandéliques et aux acétals α -alcools tertiaires qui seront hydrolysés en aldéhydes α -alcools. Comme de nombreux aldéhydes diversement substitués en α , ceux-ci sont instables et peuvent se dimériser ou s'isomériser en α -cétols.

Les composés organo magnésiens réagissent parfois avec une fonction acétal (4). Des éthers α -alcools sont donc également attendus à partir des acétals α -cétones, et des éthers α, α -dialcoxy pourront se former à partir des bis-acétals du phénylglyoxal.

L'exposé de notre travail se divise en 4 parties :

Première partie : Préparation et étude de quelques composés gem-dimorpholinés.

Deuxième partie : Condensation d'hydrocarbures aromatiques avec quelques composés gem-dimorpholinés.

- Produits de condensation.
- Intermédiaires réactionnels.
- Condensations à partir du phénylglyoxal.

Troisième partie : Action des alcools sur quelques composés gem-dimorpholinés.

- Produits de condensation.
- Intermédiaires réactionnels.
- Condensations à partir du phénylglyoxal.

Quatrième partie : Préparation d'aldéhydes α -alcools et α -éther à partir d'acétals du phénylglyoxal.

- Réduction des acétals α -cétones.
- Hydrolyse des acétals α -alcools.
- Réduction des bis-acétals.

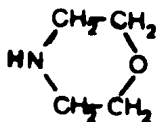
Notes préliminaires concernant :

1) La bibliographie :

Les références bibliographiques sont groupées à la fin de chaque partie du mémoire.

2) Les abréviations et les sigles :

HNm = morpholine :



Ar = Cycle aromatique substitué ou non.

An = p. anisyle.

Tol = p. tolyle.

C.C.M. = chromatographie sur couche mince.

C.P.V. = chromatographie en phase vapeur.

C.L.H.P. = chromatographie en phase liquide à haute performance.

3) Les études spectrométriques.

Les spectres I R ont été tracés à l'aide d'un appareil PERKIN-ELMER 257 ; les positions des bandes d'absorption sont indiquées en fréquence (cm^{-1}).

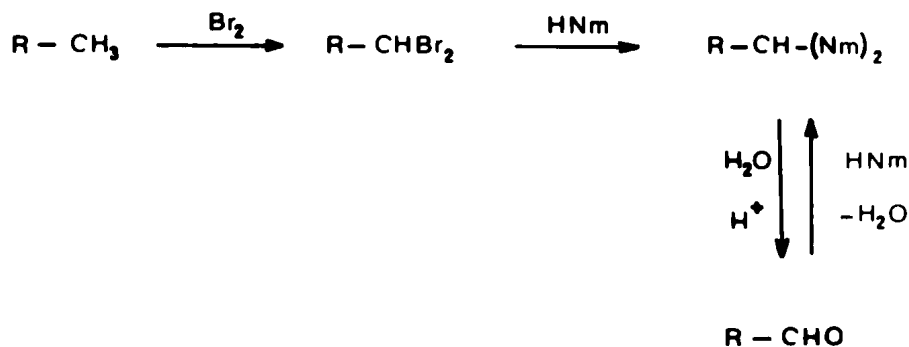
Les spectres de R.M.N. ont été obtenus avec un appareil Jeol MH 100 ; les déplacements chimiques sont donnés en p.p.m. par rapport au T.M.S. utilisé comme référence interne.

PREMIERE PARTIE

PREPARATION ET ETUDE

DE QUELQUES COMPOSES GEM - DI MORPHOLINES

Dans la première partie nous décrivons la préparation de quelques aminaux du type α , α -dimorpholinotoluène et ω , ω -dimorpholinoacétophénone ; cette préparation peut se faire conformément aux indications de HENRY (5), par action de l'amine sur les aldéhydes, ou selon la méthode de KERFANTO (1), par condensation de la morpholine avec les composés gem-dihalogénés correspondants :



Avant d'entreprendre les condensations des arènes et des alcools nous avons étudié la réduction de l'aminal α -cétonique par le borohydrure de sodium et son hydrolyse en semi-aminal, composé qui doit également se former par aminolyse de l'arylglyoxal.

I - GENERALITES - PRINCIPES DE SYNTHESE.

I-1 SYNTHESE DES α, α -DIMORPHOLINOTOLUENES.

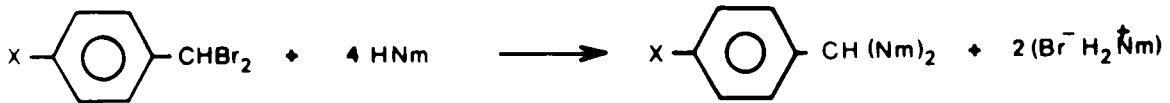
A - Par action de l'amine sur le benzaldéhyde selon la méthode proposée par HENRY (5) :



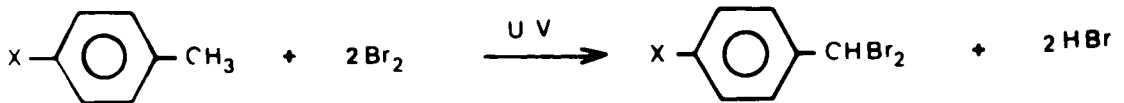
Les réactifs sont mélangés en quantité stoechiométrique dans un excès de solvant et en présence de déshydratant.

Cette méthode est utilisée lorsque les benzaldéhydes sont facilement accessibles.

B - Par action d'un excès d'amine sur le dérivé gem-dihalo-
géné selon la méthode proposée par KERFANTO (1) :



Les dérivés gem-dihalogénés sont obtenus par bromation photochimique des toluènes correspondants :

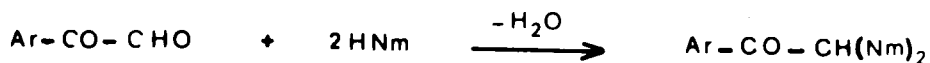


L' α, α -dimorpholino toluène est préparé à partir du benzaldéhyde, les α, α -dimorpholino nitro-4 et chloro-4 toluènes à partir des benzaldéhydes et des α, α -dibromotoluènes correspondants. L'action de la morpholine sur ces derniers donne un mélange de dérivé gem-dimorpholiné et de bromure de morpholinium ; nous avons mis au point une méthode de séparation de ces deux produits, basée sur la solubilité et la stabilité du composé diammonium dans l'eau.

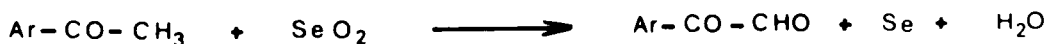
I-2 SYNTHÈSE DES ω, ω -DIMORPHOLINO ACÉTOPHÉNONES.

A - A partir du phénylglyoxal.

La morpholine réagit avec le phénylglyoxal anhydre, en quantité stoechiométrique, pour donner le composé gem-dimorpholiné ; l'eau de la réaction est éliminée par distillation azéotropique en présence de benzène.



Le phénylglyoxal est préparé par oxydation de l'acétophénone par SeO_2 , suivant la méthode de RILEY (6) modifiée par ARNOLD (7) pour tenter de diminuer la proportion d'hydrate d'aldéhyde.



B - A partir des ω, ω -dihalogénoacétophénones.

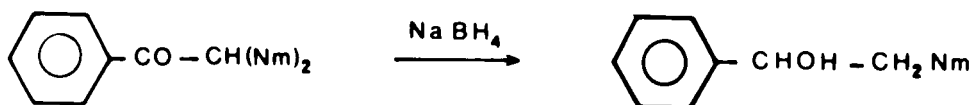
Introduite par KERFANTO (1), généralisée par VENIEN (8) et améliorée par LE FLOC'H (3), cette méthode fait appel aux acétophénones commerciales qui sont facilement bromées puis soumises à l'action de la morpholine :



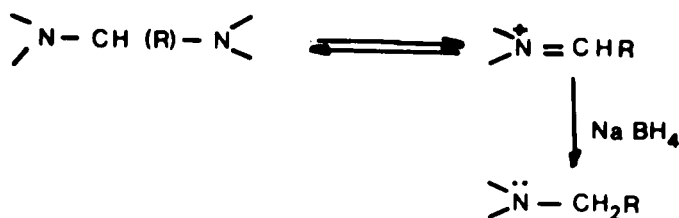
II - ETUDE DE QUELQUES PROPRIETES DES ω, ω -DIMORPHOLINO-ACETOPHENONES

II-1 REDUCTION

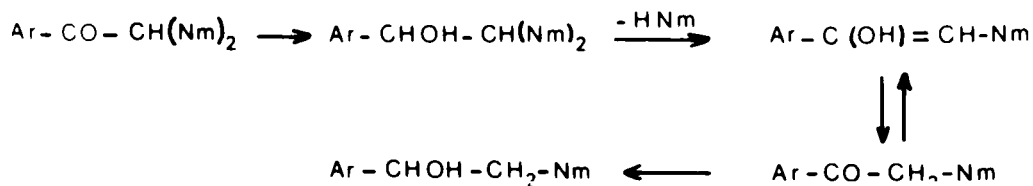
Contrairement à ce que nous observerons pour les dialcoxyacétophénones, la réduction de la fonction cétone de l' ω, ω -dimorpholino acétophénone ne peut se faire en présence d'éthanolate de sodium. Avec le borohydrure de sodium, dans l'éthanol ou le dioxanne à 80 %, il y a simultanément réduction de la fonction cétone et du groupement gem-di (N-aminé) :



DUHAMEL (9) réduit également des aminals cycliques en composés monoaminés et, selon WILSON (10), c'est l'ion iminium qui serait réduit :



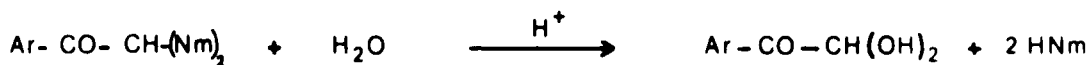
Dans le cas d'un composé gem-dimorpholiné α -cétonique, on peut également envisager le schéma réactionnel suivant :



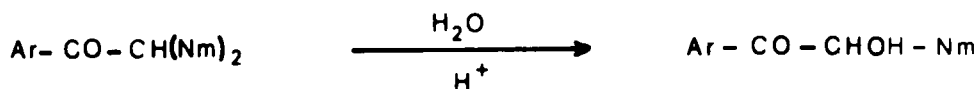
Il y aurait réduction de la fonction cétone en alcool secondaire et le composé gem-di (N-aminé), alors instable, se transformerait en énamine, émol de l' ω -morpholino acétophénone qui pourrait se réduire en α -amino-alcool.

II-2 HYDROLYSE EN ω -HYDROXY ω -MORPHOLINO ACETO - PHENONES.

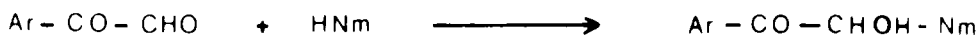
Les ω, ω -dimorpholino acétophénones préparées (X = -H, -Cl, -CH₃) sont stables en milieu aqueux basique, à température ambiante ; en milieu aqueux acide en excès elles s'hydrolysent en arylglyoxals plus ou moins hydratés (1) (8), et cette hydrolyse est à la base de leur dosage volumétrique (1).



Si on utilise une quantité d'acide inférieure à la quantité théorique on isole du semi-aminal et un peu de phénylglyoxal.



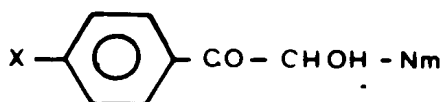
Dans l'alcool et le chloroforme, un excès d'eau en présence de la quantité stoechiométrique d'acide permet également d'hydrolyser le composé dimorpholiné en semi-aminal. Ce dernier est obtenu quantitativement par mélange de phénylglyoxal anhydre et de morpholine, en quantité stoechiométrique, dans un solvant anhydre :



C'est d'ailleurs de façon à peu près identique que KORNBLUM (11) et WU (12) préparent les semi-acétals des arylglyoxals.

Le tableau 1.1 permet de comparer les rendements en semi-aminals obtenus à partir des arylglyoxals et des composés dimorpholinés.

TABLEAU 1.1.



Rdt % \ -X	-H	-Cl	-CH ₃
à partir de l'arylglyoxal	95	98	94
à partir du dimorpholiné	54	76	63

Le tableau 1.2 permet de comparer les caractéristiques physico-chimiques de l'aminal[a] et du semi-aminal[sa] du phénylglyoxal.

TABLEAU 1.2.

Composé	F°C	M*		νC=O (nujol)	νOH (nujol)	δ CH (CDCl ₃)	Produit de réduction
		Calc.	Tr.				
[a]	84	290	299	1655		4,20	amino-alcool diol
[sa]	78	221	222	1680	3405	5,25	

* Dosage en milieu non aqueux par la méthode de PELLERIN (13)

Remarque :

L'obtention de ces semi-aminals a fait l'objet d'une publication (14) ; nous avons eu par la suite connaissance d'un travail semblable, paru en 1973 (15), relatif à la condensation d'amines secondaires avec le phénylglyoxal et l'*o,w*-dichloroacétophénone.

Nous avons étudié quelques propriétés du semi-aminal :

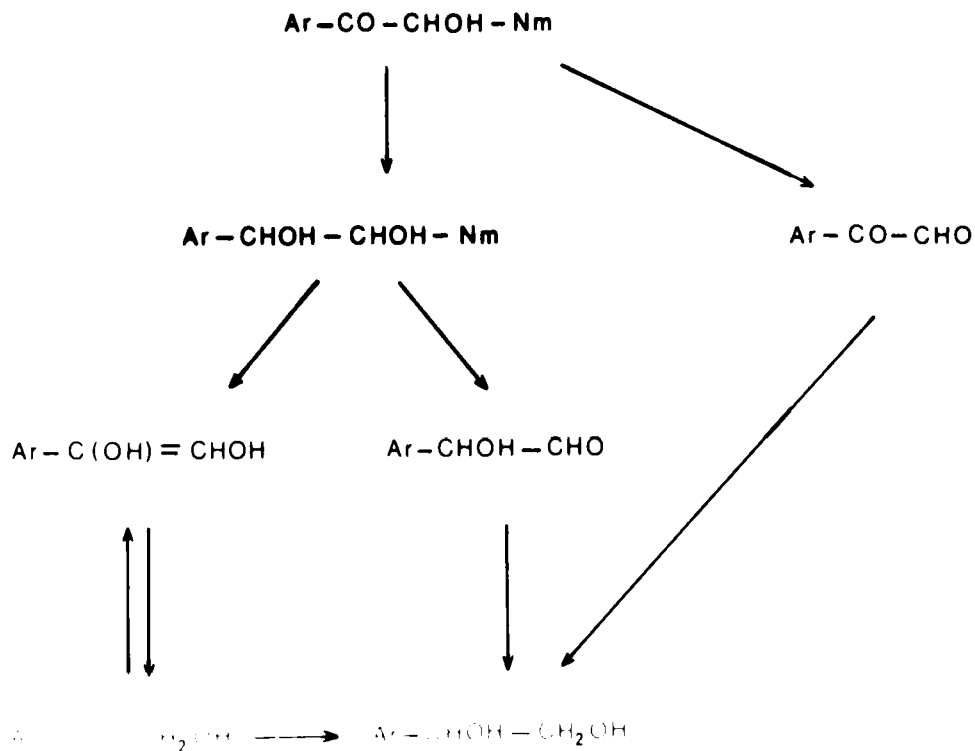
Il est moins stable que l'aminal correspondant : abandonné pendant quelques jours à l'humidité ambiante, il donne de l'aminal et du phénylglyoxal.

Si on le condense avec la morpholine (avec distillation azéotropique de l'eau en présence de benzène) on obtient également l'aminal :



La réduction du semi-aminal se fait par le borohydrure de sodium, dans l'éthanol à 95° ou le dioxane à 80 %, et elle donne du phényléthylène-glycol. Trois schémas réactionnels peuvent expliquer ce résultat :

- réduction de la fonction cétone, élimination de la morpholine puis réduction de l' ω -hydroxyacétophénone.
- réduction de la fonction cétone, hydrolyse du semi-aminal puis réduction de l'aldéhyde mandélique.
- hydrolyse du semi-aminal en arylglyoxal puis réduction en α -diol (16).



III - PARTIE EXPERIMENTALE

III-1 α, α -DIMORPHOLINO TOLUENES

A - α, α -dimorpholino toluène

18 g (0,2 mole) de morpholine fraîchement distillée sur potasse en poudre, 150 cm³ d'éther pur et 28 g de drierite en poudre sont refroidis et additionnés de 10,8 g (0,1 mole) de benzaldéhyde pur. L'agitation est maintenue pendant huit heures à température ambiante puis la drierite est filtrée et lavée à l'éther anhydre. Après évaporation du solvant et addition d'éther de pétrole, nous recueillons 19,6 g d' α, α -dimorpholino toluène (Rdt = 75 %) sous forme de cristaux blancs fondant à 105 °C (1).

B- α, α -dimorpholino nitro-4 toluène

1) Action de la morpholine sur le p-nitrobenzaldéhyde

Selon le même mode opératoire, 3 g d'aldéhyde réagissent avec 5 g de morpholine pour donner 4 g (Rdt = 77 %) d'un produit jaune, fondant à 194 - 195 °C (1), peu soluble dans la plupart des solvants.

2) Action de la morpholine sur l' α, α -dibromo nitro-4 toluène

La bromation photochimique du nitro-4 toluène est effectuée dans un ballon en quartz à trois tubulures sur lesquelles s'adaptent un réfrigérant, une ampoule à brome, et un puits thermométrique.

68,5 g (0,5 mole) de p-nitrotoluène sont bromés en huit heures à 145-150°C par 54 cm³ de brome ajouté par petites fractions de façon à maintenir constante la température du milieu réactionnel. En effet, si nous opérons à température inférieure à 135°C, la réaction donne surtout du bromure de paranitrobenzyle, tandis qu'au-delà de 150°C le milieu réactionnel charbonne. Des essais réalisés dans des solvants comme le tétrachlorure de carbone ou l'acide acétique n'ont donné que le dérivé monobromé.

Après refroidissement, la solution obtenue par addition de chloroforme est traitée au noir végétal, puis filtrée ; elle laisse déposer 88 g (Rdt = 60 %) de cristaux fondant à 80 - 82°C.

L'aminolyse de l' α, α -dibromo nitro-4 toluène se fait selon la méthode habituelle par dissolution de 29,5 g de dérivé dibromé dans 110 g de morpholine anhydre et chauffage vers 60 - 65°C pendant une heure.

Après refroidissement, le précipité est filtré et lavé à l'éther. Nous obtenons quantitativement après séchage, un mélange jaune composé d' α, α -dimorpholino nitro-4 toluène et de bromure de morpholinium. Le composé dimorpholiné est séparé du sel de morpholinium en versant le mélange dans l'eau glacée ; on recueille par filtration des cristaux jaunes fondant à 194°C (1).

C - α, α -dimorpholino chloro-4 toluène

1) Action de la morpholine sur le p-chlorobenzaldéhyde

En opérant comme précédemment, l'action de 14 g (0,1 mole) d'aldéhyde sur 17,5 g d'amine (0,2 mole) permet d'obtenir 26 g (Rdt = 90 %) d' α, α -dimorpholino chloro-4 toluène fondant à 134°C après recristallisation dans un mélange éther-éther de pétrole.

2) Action de la morpholine sur l' α, α -dibromo chloro-4 toluène

La bromation photochimique du chloro-4 toluène est plus rapide que celle du nitro-4 toluène. 126,5 g (1 mole) de chloro-4 toluène sont bromés à 130°-140°C, en six heures, par 104 cm³ de brome. Après traitement au norite et distillation sous pression réduite (150-156°C/22 mm), nous recueillons 27,4 g (Rdt = 94 %) d'un liquide incolore qui brunit assez rapidement.

L'aminolyse se fait en chauffant progressivement jusqu'à 60°C une solution de 0,5 mole d' α, α -dibromo chloro-4 toluène dans 6 moles de morpholine. Après refroidissement, le milieu réactionnel, pris en masse, est filtré et versé dans l'eau glacée : l' α, α -dimorpholino chloro-4 toluène se sépare quantitativement sous forme de cristaux blancs fondant à 134°C.

III-2 ω, ω -DIMORPHOLINO ACETOPHENONES

A - Préparation

1°) Action de la morpholine sur le phénylglyoxal

6,7 g (0,05 mole) de phénylglyoxal fraîchement préparé sont ajoutés à 8,7 g (0,1 mole) de morpholine anhydre dissous dans 250 cm³ de benzène pur. La solution est chauffée à reflux puis on procède à une distillation azéotrope à l'aide d'un séparateur de Dean et Stark. Le résidu huileux, jaunâtre, obtenu après évaporation du solvant est repris à l'éther de pétrole : les cristaux formés ont les mêmes caractéristiques physicochimiques que celles du produit obtenu à partir du composé dibromé (Rdt = 50 %).

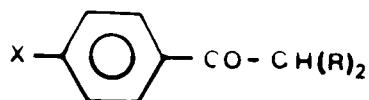
2°) Action de la morpholine sur les ω, ω -dibromoacétophénones

Une mole d'acétophénone est dissoute dans un litre de CCl₄. On y ajoute quelques cm³ de brome en chauffant légèrement pour faciliter la décoloration, puis le reste de brome est ajouté goutte à goutte (105 cm³ en tout) en quelques heures. Le solvant et le brome non fixé sont évaporés sous pression réduite et l'huile résiduelle, reprise par l'alcool à 95°, est refroidie. Le composé dibromé cristallise, il est filtré et recristallisé dans le même solvant.

L' ω, ω -dibromoacétophénone est ensuite dissoute dans un excès de morpholine anhydre refroidie par un bain de glace. La température du bain d'eau est élevée progressivement vers 50°C et maintenue pendant 2 à 3 heures. Le bromure de morpholinium précipite, il est filtré sur verre fritté et lavé abondamment à l'éther. Le filtrat est concentré sous pression réduite et le résidu, repris par l'éther éthylique et refroidi, laisse cristalliser un composé blanc qui est recristallisé dans un excès d'éther contenant un peu d'éther de pétrole (3).

Le tableau 1.3. groupe les caractéristiques des composés préparés.

TABLEAU 1.3.



R = Br					R = Nm			
- X	F°C	Rdt %	$\nu_{\text{C=O}}$ (nujol)	δ_{CH} (CDCl ₃)	F°C	Rdt %	$\nu_{\text{C=O}}$ (nujol)	δ_{CH} (CDCl ₃)
-H	36	95	1680	6,60	84	70	1655	4,2
-Cl	92	90	1680	6,45	117	75	1660	4,15
-CH ₃	99	85	1680	6,63	108	72	1675	4,22

B- Réduction de l' ω , ω -dimorpholino acétophénone

33 g (0,11 mole) d' ω , ω -dimorpholino acétophénone sont dissous dans 100 cm³ de dioxanne à 80 % et on ajoute lentement 2,5 g de NaBH₄ en poudre, après une heure d'agitation à température ambiante, on verse le milieu réactionnel dans l'eau et on extrait à l'éther. On recueille 18 g (Rdt = 76 %) de phényl-1 morpholino-2 éthanol que l'on recristallise dans l'acétate d'éthyle. F = 76°C

I.R. (CCl₄) : ν_{OH} à 3450 ; $\nu_{\text{C-O-C}}$ à 1110

R.M.N. (CCl₄) : δ_{OH} à 3,97 ; δ_{CH} à 4,70

L'intensité des signaux indique que le composé ne possède qu'un groupement morpholino.

ANALYSE C₁₂H₁₇NO₂ : calc % : C 69,56 H 8,21
tr. : 69,27 H 8,44

III-3 α -HYDROXY ω -MORPHOLINO ACETOPHENONES

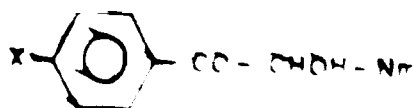
A - Préparation à partir des arylglyoxals

Une solution de 54,5 g (0,05 mole) de morpholine dans 100 cm³ d'éther anhydre, est refroidie et additionnée de 6,7 g (0,05 mole) de phénylglyoxal anhydre. Après quelques minutes d'agitation on évapore l'éther sous pression réduite, le semi-aminal cristallise quantitativement sous forme de composé jaunâtre que l'on recristallise dans le mélange éther-éther de pétrole. $F = 78^{\circ}\text{C}$ [litt (15) : $F = 76 - 77^{\circ}\text{C}$, Rdt. = 89 %]. Par la même expérience mais en présence de drierite, le phénylglyoxal hydraté (obtenu par l'hydrolyse du composé gem-dimorpholiné d'après KERFANTO) conduit au même composé avec 86 % de rendement.

B - Préparation à partir des ω, ω -dimorpholino acétophénones

14,5 g (0,05 mole) de composé dimorpholiné sont dissous dans 100 g d'alcool absolu commercial, on y ajoute goutte à goutte, à froid, une solution de 5 g de HCl concentré dans 50 g d'alcool absolu. La solution jaune est abandonnée quelques heures à température ambiante. Après concentration, elle est diluée par l'eau, extraite à l'éther et l'évaporation de ce dernier laisse déposer 6 g (Rdt = 54 %) de semi-aminal. Un peu de phénylglyoxal s'est également formé, on le récupère sous forme de bouillie jaunâtre retenant quelques cristaux d' ω -hydroxy ω -morpholino acétophénone. Dans le cas de l'hydrolyse par H₂SO₄ concentré dans CHCl₃, le sulfate de morpholinium est insoluble et peut être séparé par filtration avant séchage et évaporation du solvant.

Le tableau 1.4. groupe les caractéristiques physico-chimiques des composés préparés par les deux voies.



X	T °C	Rdt %		M [*]		νC=O (nujol)	νOH (nujol)	δCH (CDCl ₃)	C %	
		1	2	calc.	Tr.				calc.	
F	78	54	95	221	222	1680	3405	5,32	65,15	61
Cl	128	67	94	254,5	254	1685	3430	5,28	55,96	58
CH ₃	0*	70	98	235	235	1680	3420	5,25	65,38	65

[1] - à partir des *o*, *u*-dimorpholinoacétophénone.

[2] - à partir des acétyloxyals.

* - Dosage en milieu non aqueux (13)

C - Réduction de 1_u-hydroxy *o*-morpholino acétophéne.

A une solution de 2,1 g (0,01 mole) de semi-aminal dans 50 ml de chloroforme à 95°, on ajoute 0,20 g de NaBH₄ en poudre. Après agitation à température ambiante, dilution et extraction, on récupère 1 g de phénol (16).
 F = 62°C ; Rdt = 72 % ; νOH (nujol) à 3200 ; R.M.D. Identique à la structure (16).

III-3 1-HYDROXY ω -MORPHOLINO ACETOPHENONES

A - Préparation à partir des arylglyoxals

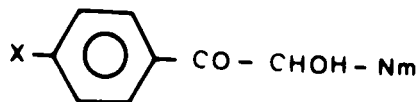
Une solution de 54,5 g (0,05 mole) de morpholine dans 100 cm³ d'éther anhydre, est refroidie et additionnée de 6,7 g (0,05 mole) de phénylglyoxal anhydre. Après quelques minutes d'agitation on évapore l'éther sous pression réduite, le semi-aminal cristallise quantitativement sous forme de composé jaunâtre que l'on recristallise dans le mélange éther-éther de pétrole. F = 78°C [litt (15) : F = 76 - 77°C, Rdt. = 89%]. Par la même expérience mais en présence de drierite, le phénylglyoxal hydraté (obtenu par l'hydrolyse du composé gem-dimorpholiné d'après KERFANTO) conduit au même composé avec 86% de rendement.

B - Préparation à partir des ω, ω -dimorpholino acétophénones

14,5 g (0,05 mole) de composé dimorpholiné sont dissous dans 100 g d'alcool absolu commercial, on y ajoute goutte à goutte, à froid, une solution de 5 g de HCl concentré dans 50 g d'alcool absolu. La solution jaune est abandonnée quelques heures à température ambiante. Après concentration, elle est diluée par l'eau, extraite à l'éther et l'évaporation de ce dernier laisse déposer 6 g (Rdt = 54%) de semi-aminal. Un peu de phénylglyoxal s'est également formé, on le récupère sous forme de bouillie jaunâtre retenant quelques cristaux d' ω -hydroxy ω -morpholino acétophénone. Dans le cas de l'hydrolyse par H₂SO₄ concentré dans CHCl₃, le sulfate de morpholinium est insoluble et peut être séparé par filtration avant séchage et évaporation du solvant.

Le tableau 1.4. groupe les caractéristiques physico-chimiques des composés préparés par les deux voies.

TABLEAU 1.4.



X	F°C	Rdt %		M *		$\nu_{\text{C=O}}$ (nujol)	ν_{OH} (nujol)	δ_{CH} (CDCl ₃)	C %		H %	
		[1]	[2]	calc.	Tr.				calc.	Tr.	calc.	Tr.
H	78	54	95	221	222	1680	3405	5,32	65,16	65,09	6,79	6,80
Cl	128	63	94	254,5	254	1685	3430	5,28	56,36	56,09	5,48	5,56
CH ₃	106	76	98	235	235	1680	3420	5,25	66,38	65,49	7,23	7,12

[1] - à partir des ω , ω -dimorpholinoacétophénones

[2] - à partir des arylglyoxals.

* - Dosage en milieu non aqueux (13)

C - Réduction de l' ω -hydroxy ω -morpholino acétophénone

A une solution de 2,1 g (0,01 mole) de semi-aminal dans 50 cm³ d'alcool à 95°, on ajoute 0,20 g de NaBH₄ en poudre. Après agitation à température ambiante, dilution et extraction, on récupère 1 g de phényléthylèneglycol.

F = 62°C ; Rdt = 72 % ; ν_{OH} (nujol) à 3200 ; R. M. N. identique à la littérature (16).

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - M. KERFANTO, Thèse, Série B, Rennes, 1962.
- 2 - Y. LAR'HANTEC, Thèse, 3ème cycle, Série B, Rennes, 1970.
- 3 - Y. LE FLOC'H, Thèse Docteur-Ingénieur, Série B, Rennes, 1970.
- 4 - C. BLOMBERG et A. VREUGDENHIL, Rec. Trav. Chim., Pays-Bas, 1962, 81, 238.
- 5 - R.A. HENRY et W.M. DEHN, J. Amer. Chem. Soc., 1949, 71, 2271.
- 6 - H. RILEY et A. GRAY, Organic Syntheses, Coll. Vol. II, Wiley, New York, 1935, p.509.
- 7 - R. ARNOLD et R. FUSON, J. Amer. Chem. Soc., 1936, 58, 1295.
- 8 - F. VENIEN, A. BRAULT et M. KERFANTO, C.R. Acad. Sci., 1968, 266, 1650.
- 9 - P. DUHAMEL, L. DUHAMEL et P. SIRET, C.R. Acad. Sci., 1973, 276, 1319.
- 10 - E. M. WILSON, Tetrahedron, 1965, 2561.
- 11 - N. KORNBLUM et Coll., J. Amer. Chem. Soc., 1957, 79, 6562.
- 12 - Y.L. WU, Yao Hsueh. Hsuehk. Pao, 1965, 12, 254 ; Chem. Abstr. 1965, 63, 9854.
- 13 - F. PELLERIN, Bull. Soc. Chim., 1959, 283.
- 14 - D. PAPILLON, B. BARIOU et M. KERFANTO, C.R. Acad. Sci., 1974, 279, 221.
- 15 - H. BOHME et Y.S. SADANANDAM, Arch. Pharm., 1973, 306, 227.
- 16 - Y.L. PASCAL, Ann. Chim., 1968, 265.

DEUXIEME PARTIE

CONDENSATION D'HYDROCARBURES AROMATIQUES AVEC

QUELQUES COMPOSES GEM-DIMORPHOLINES

Des acides et des esters diarylacétiques symétriques, des aryltartrates et des diarylmalonates ont été préparés respectivement à partir du dimorpholino acétate de morpholinium (1) et des dimorpholino malonates d'alkyle (2). Les composés gem-di (N-aminés) peuvent donc parfois remplacer avantageusement les aldéhydes correspondants, surtout lorsque ces derniers sont sensibles à la polymérisation et à l'hydratation.

Nous nous sommes intéressé à la condensation d'hydrocarbures aromatiques avec les α, α -dimorpholinotoluènes, en présence d'acide sulfurique concentré et d'acide acétique, et nous avons identifié certains isomères formés.

L'étude des facteurs susceptibles d'influencer la condensation, en particulier l'importance de l'eau contenue dans les réactifs ou ajoutée au milieu réactionnel, nous a permis de suggérer l'hydrolyse du composé gem-diaminé en aldéhyde, au sein du milieu réactionnel (3).

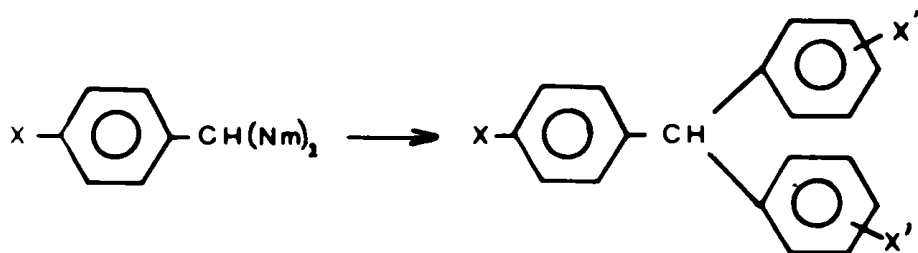
Nous avons ensuite étudié l'action des composés aromatiques sur des ω, ω -dimorpholino acétophénones, dans différentes conditions expérimentales, pour essayer de favoriser la réaction de la fonction cétone ou celle du groupement gem-dimorpholiné.

Afin de proposer un mécanisme de condensation, nous nous sommes intéressé aux composés pouvant se former au cours des réactions et avons tenté soit de les isoler, soit de les synthétiser pour en vérifier la stabilité dans les conditions de réaction. Nous avons comparé les résultats des condensations de l' ω, ω -dimorpholino acétophénone et du phénylglyoxal, en essayant de préciser, pour ce dernier, le carbonyle sur lequel se fait la condensation.

1 - PRODUITS DE CONDENSATION

1-1 TRIARYLMETHANES

Les α, α -di (N-amino) toluènes se condensent avec les carbures aromatiques pour donner des triarylméthanés :



La condensation se fait en présence d'un excès d'acide sulfurique concentré qui permet, d'une part, de neutraliser l'amine libérée au cours de la substitution et, d'autre part, de catalyser la réaction.

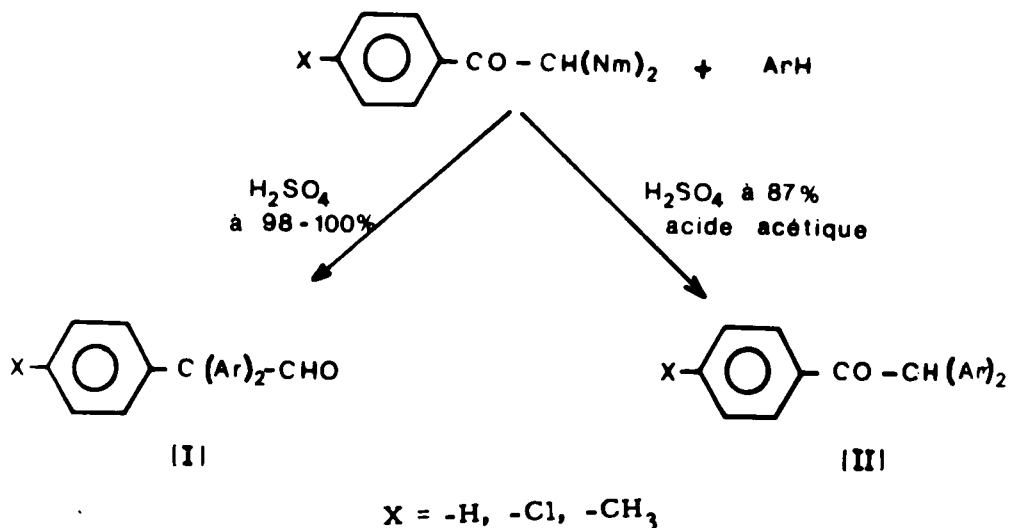
Le produit brut provenant de l'aminolyse du dérivé gem-dibromé ne peut être directement utilisé pour la condensation : il contient du bromure de morpholinium qui réagit avec l'acide sulfurique pour libérer de l'acide bromhydrique puis du brome entraînant ainsi la formation de produits secondaires.

Les rendements en triarylméthanés diffèrent avec les conditions expérimentales, la nature du carbure aromatique et celle du substituant du cycle aromatique de l' α, α -dimorpholinotoluène. La réaction se fait d'autant plus facilement que ce substituant en para est plus attracteur et que le substituant du carbure aromatique est plus donneur. Les mêmes observations ont été faites par PRATT et GREEN (4) lors de la condensation de divers benzaldéhydes avec la N,N-diméthylaniline et celle du benzaldéhyde avec divers composés aromatiques. Si le carbure aromatique possède un substituant donneur par effet mésomère, la condensation se fera en ortho ou en para et des triarylméthanés isomères peuvent être attendus. Par action du toluène sur les α, γ -dimorpholinotoluènes, nous avons obtenu trois ditolylarylméthanés isomères : p, p', p-o' et o-o', que nous n'avons pu séparer mais que nous avons identifiés en comparant les données physico-chimiques du mélange (C.P.N., I.R., R.M.N.) à celles des composés préparés de façon univoque.

Seuls les isomères de type p-p' et o-o' avaient été cités auparavant, ils résultaient de l'action du toluène sur le benzaldéhyde et l' α, α -dichlorotoluène, en présence de BeCl_2 (13). En effet, les principales synthèses de triarylméthanés sont les réductions des triarylcannabinols (5) (6) (7) (8) (9) et les réactions de type FRIEDEL - CRAFTS ou BAEYER : condensations de composés aromatiques avec les benzaldéhydes, en présence de ZnCl_2 (10), AlCl_3 (11), BeCl_2 (13), acide sulfurique (12) (14) (15), anhydride phosphorique (16) ou acide p-toluène sulfonique (4).

I-2 TRIARYLACETALDEHYDES ET ω, ω -DIARYLACETOPHENONES

Comme pour les triarylméthanés, les ω, ω -dimorpholinoacétophénones sont condensées avec les composés aromatiques, en présence d'acide sulfurique, et le milieu réactionnel est dilué dans la glace avant extraction. Deux types de produits de condensation sont isolés suivant la concentration des réactifs :



$\text{ArH} = \text{Anisole et Phénétole}$

Rdt \approx 50%

$\text{ArH} = \text{Toluène, Anisole et Phénétole}$

Rdt \approx 65%

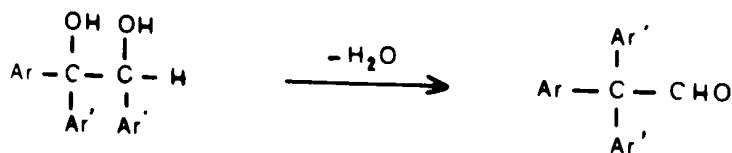
A - Condensation en présence d'acide sulfurique à 98-100 % :
obtention de triarylacétaldéhydes [I]

En l'absence de solvant, à la température du mélange glace-sel pendant plusieurs heures, l'anisole et le phénétol donnent des triarylacétaldéhydes para-substitués.

Le toluène et le benzène ne se condensent pas, on récupère quantitativement après dilution et extraction, le phénylglyoxal provenant de l'hydrolyse du composé gem-diaminé de départ. Un essai de condensation du toluène à température plus élevée n'a pas abouti, la sulfonation devenant alors importante.

1,1-hydroxy ω -morpholino acétophénone et l'anisole donnent, dans l'acide sulfurique à 98-100 %, un mélange de triarylacétaldéhyde et de phényl-1 trianisyl-1, 2, 2 éthylène.

La structure des aldéhydes est établie par spectrométrie IR et R M N : ils donnent une bande carbonyle vers 1720 et un signal aldéhydique vers 9,95-10,06. Des triarylacétaldéhydes de ce type figurent dans la littérature, ils résultent de la transposition hydrobenzoïnique des glycols correspondants (17) à (21) :

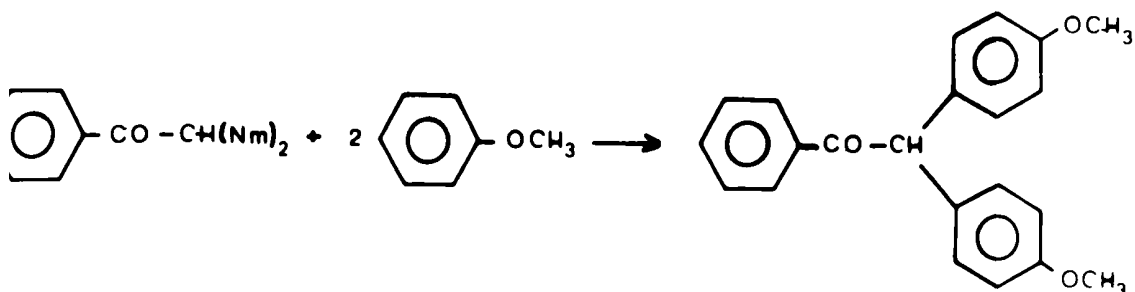


B - Condensation dans l'acide acétique, en présence d'acide sulfurique à 87 % : obtention de diarylacétophénones [II]

Si on dissout l'anisole et le composé gem-dimorpholiné dans un excès d'acide acétique pur, avant d'ajouter le catalyseur et que l'on maintient l'agitation à froid, on n'obtient pas le triarylacétaldéhyde mais l' ω , ω -diarylacétophénone et du phénylglyoxal. En jouant sur la concentration de l'acide acétique la quantité d'eau contenue dans l'acide sulfurique et la température de réaction on parvient à un rendement de 60 % en cétone [II]. On obtient également cette cétone si l'on remplace l'acide acétique par l'éthanol.

Le tableau 2.1. groupe les résultats de quelques essais de condensation de 0,5 mole d'anisole avec 0,05 mole d' α , ω -dimorpholino acétophénone.

TABLEAU 2.1.

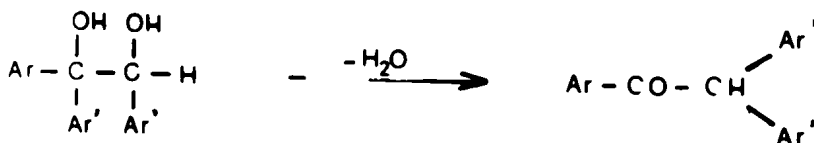


H_2SO_4 conc. vol. % cm^3		$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ conc. vol. % cm^3		T °C	t. h.	Rdt %	autre produit isolé
98-100	60	100	60	glace-sel	24	15	phénylgyoxal
95	60	100	60	glace-sel	24		phénylgyoxal tétra-aryléthylène
87	60	100	60	glace-sel	7	39	phénylgyoxal
87	60	96	60	60-70	4	60	phénylgyoxal

Etendue aux dimorpholino acétophénonnes substituées, la condensation dans l'acide acétique nous a permis de préparer de nouvelles diarylacétophénonnes. Elles sont caractérisées en I.R. par une bande carbonyle vers 1675-1680 et en RMN, par un signal dû au proton méthine vers 5,55-5,80. Les spectres des cétones résultant des condensations avec le toluène ont souvent 2 singulets pour ce proton ; comme pour les phénylditolylméthanes, ces signaux peuvent être dûs à la présence d'isomères de type o-p'.

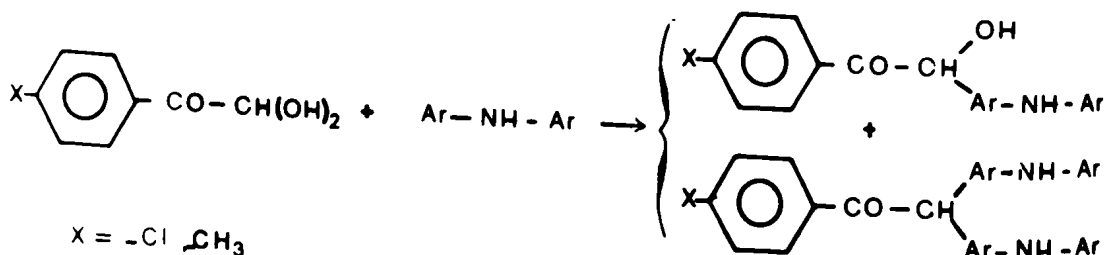
Au cours d'une étude des condensations de composés aromatiques avec les aldéhydes (22), SISIDO fait réagir l'anisole avec le phénylglyoxal et le p-anisylglyoxal (23) (24). Le phénylglyoxal anhydre ne le conduit pas à une 1, 1-di p-anisylacétophénone cristallisée, mais à partir du phénylglyoxal hydraté provenant de l'hydrolyse sulfurique de la N, N-diméthylaminophényl- α -benzoylnitrone, ou par action directe de l'anisole sur cette nitrone, toujours en milieu sulfurique, l'auteur isole des cristaux d'une cétone de type [II].

D'autres préparations ont été publiées, ce sont essentiellement les transpositions pinacoliques des glycols en présence d'acide sulfurique à 40 % (25), 20 % (26) ou 50 % (27) :



les condensations de type FRIEDEL - CRAFTS (28) à (31) et diverses synthèses (17) (32) (33).

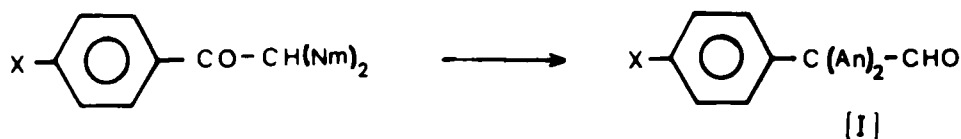
Récemment, des indoles ont été condensés avec des arylglyoxals pour donner, suivant les conditions expérimentales, une mono ou une di-condensation (34) (35) (36) et RIOUX a étudié, dans le cadre de la réaction de Dische modifiée avec les α -céto aldéhydes, la condensation de diarylamines avec deux arylglyoxals (37) (38) :



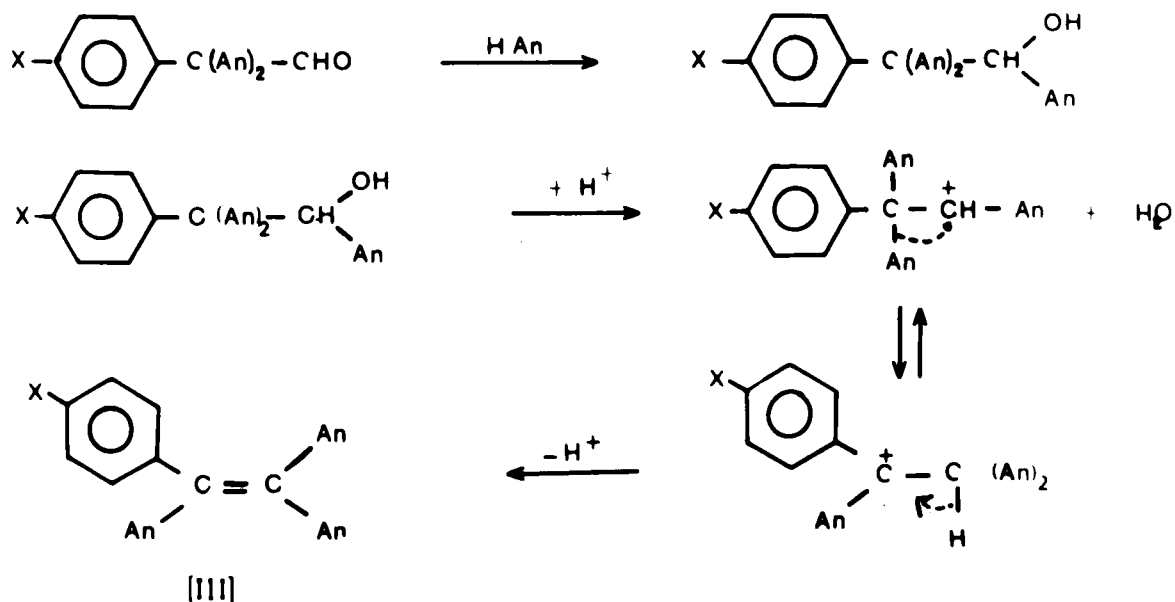
II - INTERMEDIAIRES REACTIONNELS.

L'obtention de produits différents selon que nous utilisons de l'acide sulfurique à 98 % ou à 87 %, nous a amené à mettre en évidence les intermédiaires possibles de réaction ; nous les avons étudiés essentiellement dans le cas de la condensation de l'anisole (AnH) avec l' ω, ω -dimorpholino acétophénone (X = H).

II-1 DANS H₂SO₄ à 98-100 %



A - Le triarylacétaldéhyde [I] ne doit pas exister dans le milieu réactionnel car mis en présence d'anisole et d'acide sulfurique à 98-100 %, il donne un composé éthylénique de type [III], provenant vraisemblablement de la déshydratation d'un carbinol intermédiaire :



SKELL et HAUSER (39) décrivent la transformation du tétraphényl-1, 2, 2, 2 éthanol en tétraphényléthylène en présence d'acide bromhydrique

de l'acide sulfurique à température ambiante ; de même, LEVY (40) obtient le di-p-anisyl-1, 2 diphényl-1, 2 éthylène par contact de l'éthanol correspondant avec l'acide sulfurique concentré, pendant quelques minutes.

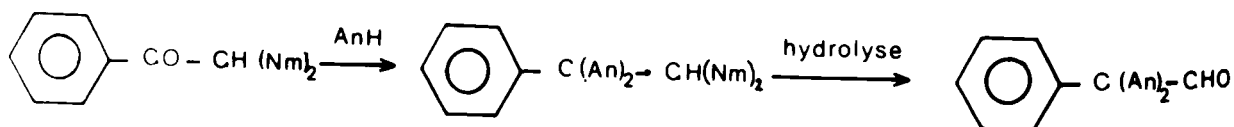
En partant des triarylacétaldéhydes préparés au chapitre précédent, nous avons synthétisé les éthyléniques [III] pour lesquels $X = -H, -Cl$ et $-CH_3$. Ce sont des produits stables, assez peu solubles dans l'éther et difficiles à purifier. Leur structure a été déterminée par utilisation conjointe de l'analyse élémentaire et des spectrométries I R et R M N . A notre connaissance, ces composés ne figurent pas dans la littérature.

La condensation du benzène et du toluène avec l'aldéhyde [I] n'a donné que des résines impossibles à analyser.

B - La cétone [II] ne peut être considérée comme un intermédiaire, car cette cétone (attendue par transposition de l'aldéhyde [I] en milieu acide), remise en présence d'anisole et d'acide sulfurique pur reste inchangée, ce qui est en accord avec les constatations faites sur la réactivité des cétones vis-à-vis des arènes : celles-ci ne réagiraient que lorsqu'elles sont "activées" par un groupement électro-attracteur en α (41).

C - Nous avons mis en évidence le dimorpholino-1, 1 di p-anisyl-2, 2 phényl-2 éthane, $C_6H_5 - C(An)_2 - CH(Nm)_2$, en neutralisant l'excès d'acide sulfurique du milieu réactionnel par addition lente de celui-ci à un excès de morpholine anhydre.

C'est donc au stade de l'hydrolyse de la condensation que nous obtenons l'aldéhyde [I] :

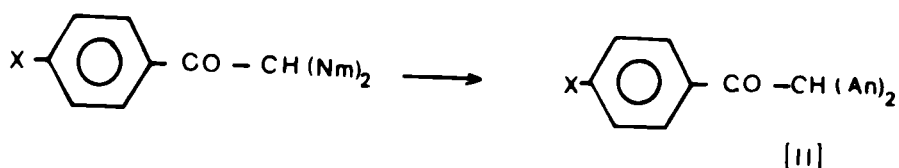


Nous constatons également que l' α, α -dimorpholinotoluène ne réagit pas avec les composés aromatiques, en présence d'acide sulfurique anhydre (3) ; en effet, nous récupérons quantitativement le produit de départ, sous forme de benzaldéhyde, après dilution du milieu réactionnel dans l'eau.

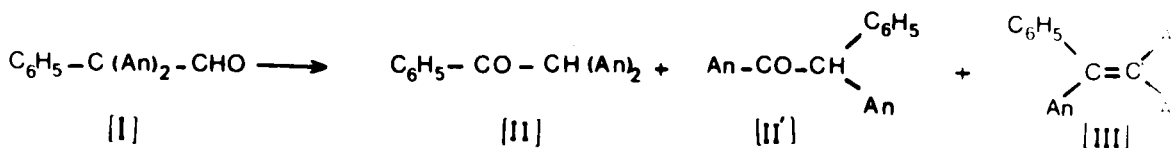
En l'absence d'eau, l'hydrocarbure aromatique suffisamment nucléophile attaquerait le carbonyle cétonique de l' ω, ω -dimorpholino acétophénone "activée" par le groupement électro-attracteur des groupements morpholino en α (42).

Remarque : En présence d'acide sulfurique à 98-100 %, l' α -hydroxy α -methyl acétophénone et l'anisole donnent un mélange d'aldéhyde [I] et d'éthylénique [II] qui résultent vraisemblablement de la condensation sur le carbonyle suivie d'une hydrolyse partielle, "in situ", de la fonction semi-aminal en aldéhyde sur lequel peut se poursuivre la réaction.

II-2 DANS H₂SO₄ A 87 %



A - Il n'y aurait pas passage par le triarylacétaldéhyde [I], car ce dernier, remis dans les conditions d'obtention de la cétone [II], est en partie récupéré, mélangé à un peu d'éthylénique [III] et aux cétones [II'] et [II] normalement attendues dans la transposition d'aldéhydes trisubstitués (43).

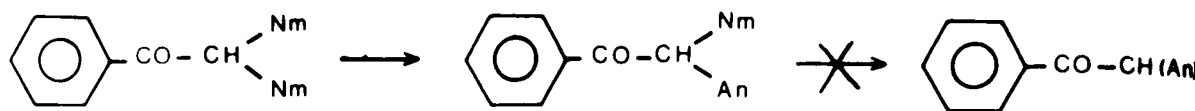


Les proportions de composés dans le mélange ne sont déterminés qu'approximativement, par lecture densitométrique de C.C.M. et analyse quantitative relative de C.L.H.P.. Les cétones [II] et [II'] ayant des coefficients de migration très voisins n'ont pu être isolées individuellement malgré de nombreux essais de chromatographie préparative. La dégradation de leur mélange par KOH méthanolique fournit un mélange d'acides benzoïque et p-anisique et un mélange de di p-anisyl et de phényl p-anisyl méthanes. Le spectre de R.M.N. du mélange de cétones contient les signaux de la cétone [II], préparée à partir du composé gem-dimorpholiné, et ceux de la cétone

(43) J. M. J. et G. M. J., *Compt. Rend. Acad. Sci. Paris*, 279, 112 (1924).

(44) J. M. J., *Compt. Rend. Acad. Sci. Paris*, 279, 112 (1924).

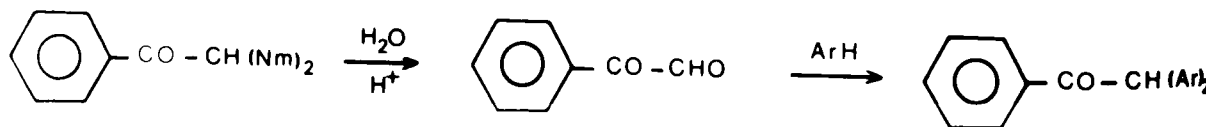
B - Un composé de type monomorpholiné, résultant de la substitution d'un des groupements morpholino du composé de départ, ne doit pas être intermédiaire réactionnel, du moins dans la majorité des cas :



En effet, la plupart des composés monomorpholinés du type $R-CH_2Nm$ et $R R' CH-Nm$ sont stables en milieu acide (45) : les diarylmorpholinométhanes ($R = R' = C_6H_5$) résistent à l'hydrolyse par l'acide sulfurique à l'ébullition pendant 5 heures (46) et ne doivent pas être intermédiaires dans la condensation des arènes avec les α, α -dimorpholinotoluènes. Nous avons récupéré quantitativement l' ω -morpholino ω -phényl acétophénone (desyle morpholine : $R = -C_6H_5$, $R' = C_6H_5 - CO$) après chauffage en milieu acétique-sulfurique, en l'absence et en présence d'anisole ; dans ce dernier cas, nous n'obtenons pas le mélange qui résulte de la condensation de la benzoïne avec l'anisole dans les mêmes conditions expérimentales.

Du fait de l'isomérisation de la méthoxy-4' benzoïne en méthoxy-4 benzoïne, la condensation de la morpholine avec cette benzoïne, ou le chlorure correspondant, ne nous a pas permis d'atteindre l' ω -morpholino p -anisyl acétophénone et de vérifier sa stabilité dans les conditions d'obtention de la cétone [II] .

C - Nous sommes donc amené à envisager l'hydrolyse du composé gem-dimorpholiné en phénylgyoxal ultérieurement attaqué par le composé aromatique :



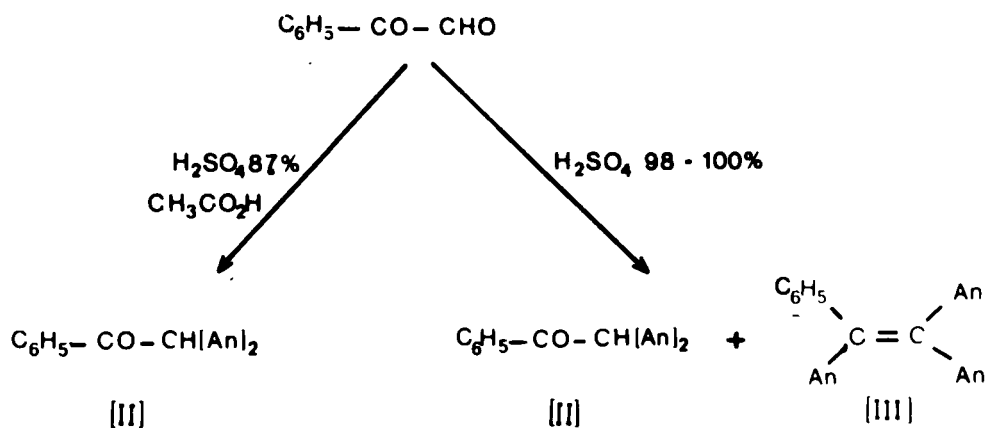
Les rendements en cétone sont d'ailleurs les mêmes à partir du phénylgyoxal et de l' α, α -dimorpholino acétophénone.

L'étude des étapes intermédiaires se ramène alors à celles du phényl-

III - CONDENSATIONS A PARTIR DU PHENYLGLYOXAL

III-1 RESULTATS

Réalisées avec l'anisole, les condensations peuvent être résumées de la façon suivante :

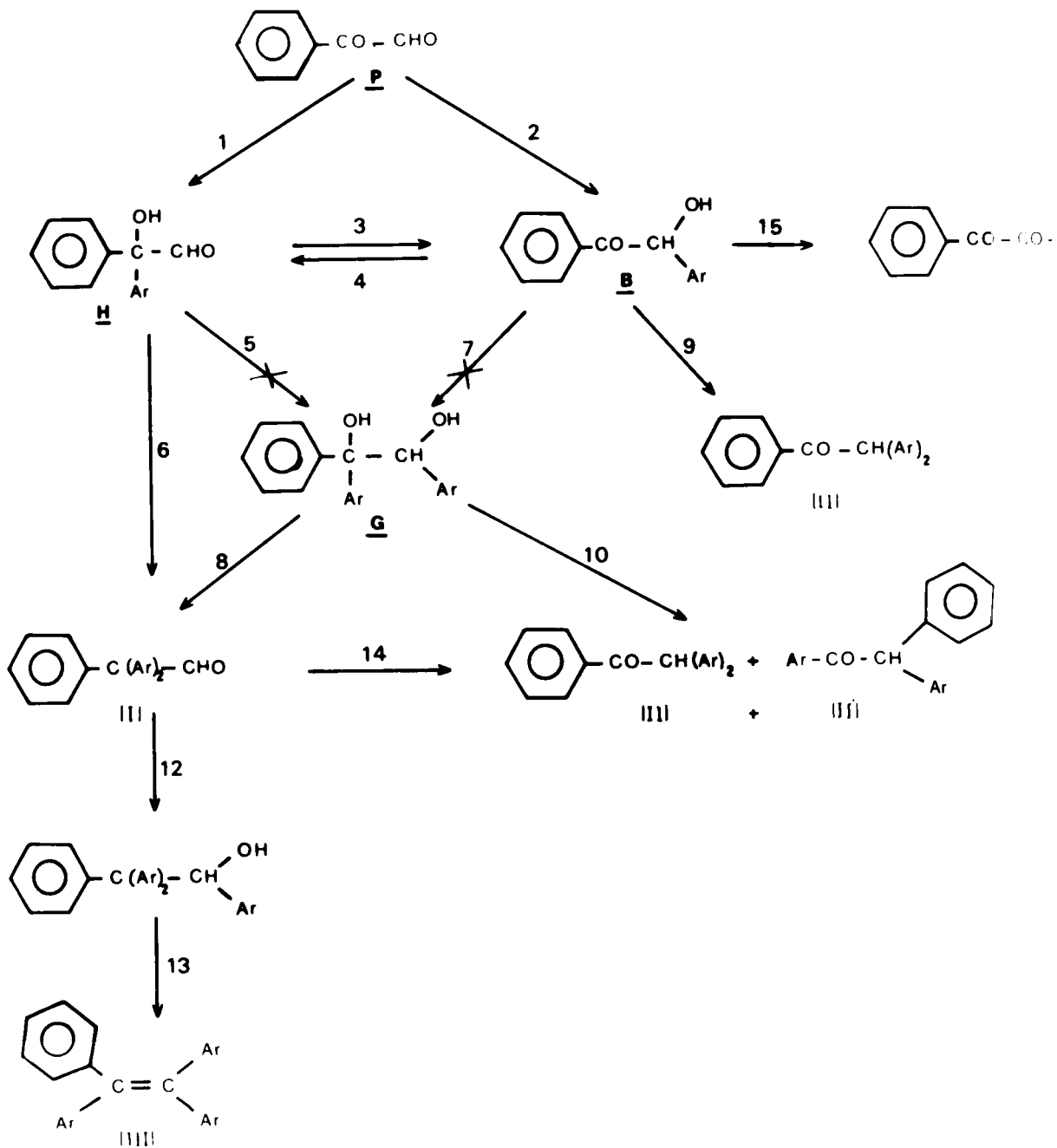


Dans l'acide sulfurique à 87 %, en milieu acétique, le rendement est le même qu'à partir de l' ω, ω -dimorpholino acétophénone.

La réaction dans l'acide sulfurique à 98-100 % et à froid est incomplète, elle donne un mélange de produits de condensations composé de 90 % de cétone [II] et 10 % d'éthylénique [III].

Le phénylglyoxal hydraté réagit comme le phénylglyoxal anhydre.

TABLEAU 2.2.



III-2 INTERMÉDIAIRES RÉACTIONNELS

Différents intermédiaires réactionnels groupés dans le tableau 2.2. peuvent être envisagés selon que le composé aromatique attaque le carbonyle cétonique (réaction 1) ou le carbonyle aldéhydique (réaction 2) du phényl-glyoxal P.

A - En présence de H_2SO_4 à 87 % et d'acide acétique on isole la cétone [II] .

1) Si la benzoïne B est un intermédiaire elle peut réagir par sa fonction cétone (réaction 7) ou sa fonction alcool (réaction 9).

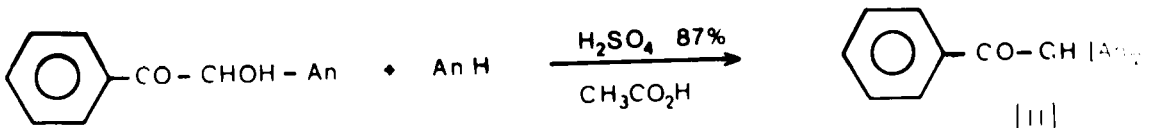
a) La réaction 7 n'est pas possible car le glycol G remis dans les conditions réactionnelles donne un mélange contenant les cétones [II] et [II'] et l'éthylénique [III] .

Les cétones peuvent se faire par les réactions 10 ou 8 + 14 et l'éthylénique, par les réactions 8 + 12 + 13 ; en l'absence d'anisole, [III] n'existe pas dans le mélange.

b) La réaction 9 est possible.

Il existe dans la bibliographie quelques exemples de condensation des phénols (47) (48) (49) (50), du benzène (51), du chlorobenzène et de l'anisole (52) avec la benzoïne et de l'anisole avec l'anisoïne (52) (53), en présence d'acide sulfurique ou phosphorique.

Nous avons synthétisé la méthoxy-4' benzoïne par la méthode d'ARNOUD (54) et l'avons mise dans les conditions d'obtention de la cétone [II] à partir du phényl-glyoxal : nous avons obtenu quantitativement la même cétone .



Dans les mêmes conditions la benzoïne et la méthoxy-4 benzoïne donnent, à côté des produits de condensation, des benziles correspondant à leur oxydation (réaction 15)

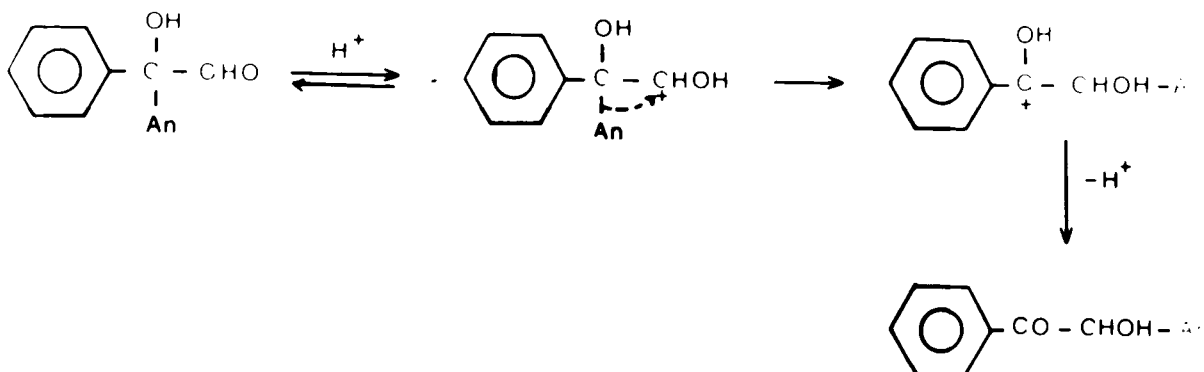
Du p.N,N-diméthylaminobenzile et de l' ω, ω -di (p.N,N-diméthylamino) phényl acétophénone sont isolés dans la condensation de la N, N-diméthylaniline avec le composé gem-dimorpholiné, en milieu acétique-sulfurique à 87 % où il est susceptible de s'hydrolyser en phénylglyoxal avant de réagir par l'intermédiaire d'une benzoïne.

2) La benzoïne B pourrait, dans certains cas venir du phénylglyoxal, par l'intermédiaire de l'aldéhyde α -alcool H (réactions 1 + 3)

a) Etude du comportement de l' α -hydroxy aldéhyde H dans les conditions réactionnelles (Ar = An)

Nous avons synthétisé l'acétal diéthylique correspondant mais son hydrolyse en aldéhyde libre est délicate car ce dernier peut, comme la plupart des aldéhydes α -alcools, se transposer (55), se dimériser ou se polymériser. Par action de l'anisole sur cet acétal et sur l'acétal partiellement hydrolysé en aldéhyde, nous avons obtenu la cétone [II]. Dans le milieu réactionnel (H_2SO_4 à 87 % et acide acétique) l'acétal peut s'hydrolyser en aldéhyde qui peut lui-même s'isomériser en cétole (réaction 3) réagissant ensuite avec l'anisole (réaction 9). En l'absence d'anisole, l'acétal et la méthoxy-4' benzoïne donnent d'ailleurs le même polymère.

L'isomérisation de l' α -hydroxy-aldéhyde en α -cétole peut être comparée à la transposition pinacolique. Après protonation du carbonyle aldéhydique il y aurait migration du groupement p-anisyle préférentiellement à celle du groupement phényle :



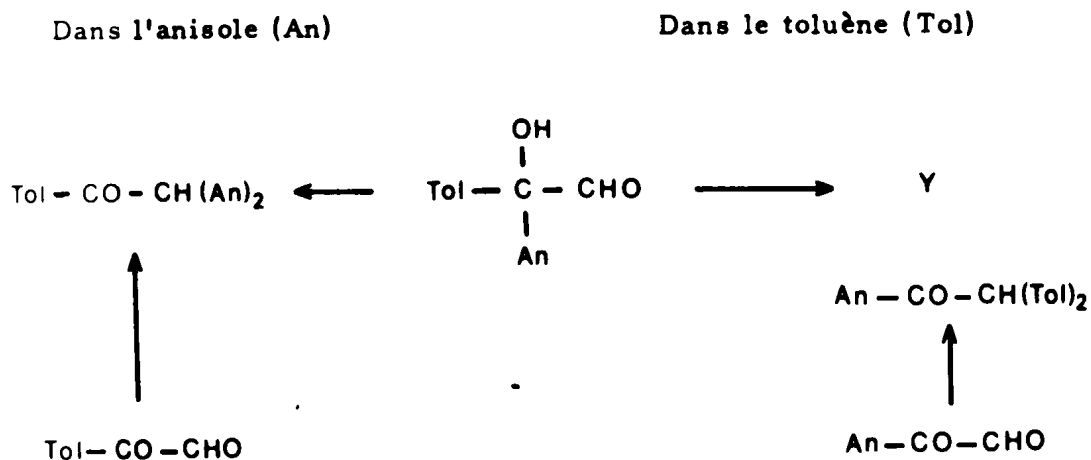
Dans les transpositions pinacoliques l'aptitude migratrice d'un groupement p. anisyle est 500 fois celle d'un groupement phényle (56), mais, selon COLLINS (57), les proportions de cétones isolées ne sont pas toujours représentatives de ces aptitudes. De la méthoxy-4 benzoïne pourrait également se former par isomérisation de l'aldéhyde **H** ; nous l'avons synthétisée et replacée dans les conditions réactionnelles : elle a donné un mélange complexe que nous n'avons pas obtenu à partir de l'aldéhyde **H** .

b) L'obtention d'une seule cétone [II] permet d'éliminer le passage par le glycol **G** qui résulterait de l'attaque de l'anisole sur la fonction aldéhyde de **H** (réaction 5).

c) L'absence de composé éthylénique [III] dans les condensations à partir de **H** indique que le triarylacétaldéhyde [I] n'est pas un intermédiaire, ce qui permet d'écarter les réactions 6 , 12 et 13 .

3) La benzoïne peut parfois se faire par la réaction 2.

Dans le milieu réactionnel (H_2SO_4 à 87 % - acide acétique) contenant d'une part de l'anisole, et d'autre part du toluène, nous avons comparé le comportement de l'acétal du p-anisyl p-tolylglycolaldéhyde à celui des p-méthyl et p-méthoxy phénylglyoxals.



Dans l'anisole, l' α -hydroxy-aldéhyde et le p-tolylglyoxal donnent le même produit de condensation : le premier peut donc être intermédiaire de la condensation à partir du second et résulter d'une attaque du carbonyle cétonique (réaction 1 puis 3).

Par contre, dans le toluène, l' α -hydroxy-aldéhyde et le p-anisylglyoxal ne donnent pas le même produit de condensation : le premier ne peut donc pas être un intermédiaire et nous pouvons alors supposer le passage par la benzoïne (réaction 2). D'ailleurs, nous avons déjà constaté que le toluène, comme le benzène, n'était pas suffisamment réactif pour attaquer le carbonyle cétonique de l' ω , ω -dimorpholinoacétophénone, dans l'acide sulfurique à 98-100 °.

B - En présence de H₂SO₄ à 98 %

Pour Ar = An, on obtient un mélange composé de 90 % de cétone [II] et de 10 % d'éthylénique [III] .

1) L' α -hydroxy-aldéhyde H est étape intermédiaire ; en effet ,

a) le glycol G ne peut pas l'être car il donne un mélange contenant les cétones [II] et [II'] et l'éthylénique [III] .

b) [III] ne peut provenir que de H par les réactions 6 + 12 + 13

2) L' α -hydroxy-aldéhyde H peut provenir du phénylglyoxal

a) par la réaction 1 , c'est à dire par condensation de l'anisol sur le carbonyle cétonique ,

b) par les réactions 2 + 4 , c'est à dire par condensation sur le carbonyle aldéhydique par l'intermédiaire de la benzoïne. Cette dernière, remplacée dans l'anisole en présence de H₂SO₄ à 98 - 100 % , donne effectivement l'éthylénique [III] .

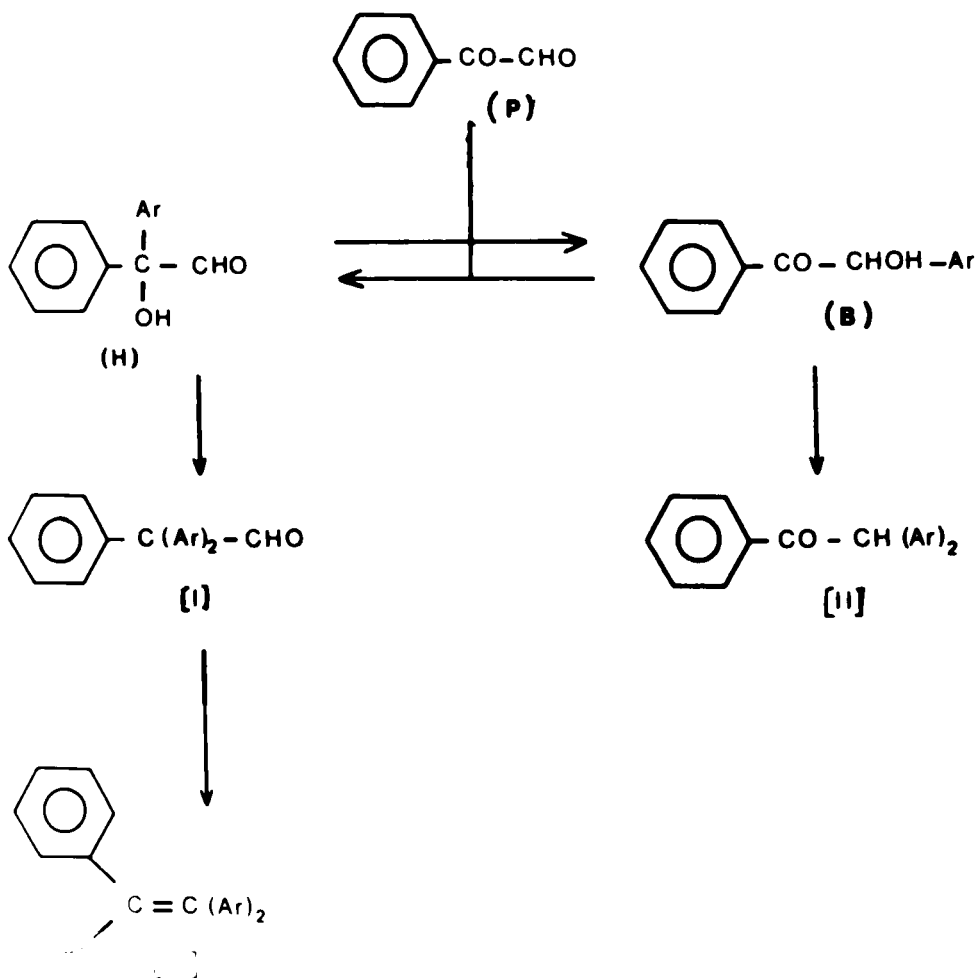
III-3 - CONCLUSION

On peut penser qu'en présence d'acide sulfurique, le premier stade de la réaction du phénylglyoxal est sa protonation ; en l'absence de méthode physico-chimique de "mesure" de cette protonation, on ne peut faire que des hypothèses qui permettent d'expliquer les différents résultats expérimentaux obtenus au cours des condensations.

En milieu acide et en écartant, "a priori", la forme hydratée de la fonction aldéhyde, la protonation du phénylglyoxal peut se faire sur l'un ou l'autre des deux oxygènes. En considérant la mesure des fréquences infrarouges des carbonyles (58) on peut penser que l'oxygène cétonique est le plus basique (les alcools s'y condensent, dans certaines conditions, pour donner des cétals α -aldéhydes, cf.p. 64) ; en effet, la présence d'un cycle aromatique en γ d'un carbonyle accentue généralement la polarité négative de l'oxygène mais la polarité positive du carbone peut être tempérée par l'effet donneur du cycle. D'autre part, malgré la conjugaison entre les deux carbonyles, la présence d'un groupement C₆H₅ - CO - en γ de la fonction

aldéhyde peut provoquer un effet attracteur assez fort sur cette dernière. Les 1, 1-diarylacétophénones isolées peuvent provenir d'une réaction de l'hydrocarbure aromatique avec la fonction aldéhyde du phénylglyoxal, par l'intermédiaire d'une benzoïne, mais, dans le cas de la condensation de l'anisole, l'obtention supplémentaire de tétra-aryléthylène indique qu'il y a possibilité de condensation sur la fonction cétone du phénylglyoxal pour donner un α -hydroxy - aldéhyde susceptible d'additionner à nouveau le nucléophile, avant isomérisation en α -cétol (dans H_2SO_4 à 98-100 %) ou après (dans H_2SO_4 à 87 % et acide acétique).

On peut résumer les différentes réactions de la façon suivante :



IV - PARTIE EXPERIMENTALE

IV-1 TRIARYLMETHANES

A - Triphénylméthane

On dissout 64 g (0,25 mole) d' α , α -dimorpholinotoluène dans 156 g (2 moles) de benzène contenant 50 cm³ d'acide acétique cristallisable. Le mélange est fortement agité par un vibro-mixer et la température est maintenue voisine de 5°C par un mélange glace-sel. On ajoute goutte à goutte, en trois heures, 250 cm³ d'acide sulfurique à 98 % puis 30 cm³ d'eau.

Dès le début de l'addition de l'acide sulfurique le sulfate de morpholinium précipite sous forme d'une bouillie jaunâtre qui se solubilise au fur et à mesure de l'addition. Lorsque celle-ci est terminée, le contenu du ballon est chauffé à 80-85°C pendant vingt heures. Après refroidissement, la couche supérieure est décantée puis diluée avec de l'éther et lavée successivement au carbonate de sodium 2N, au bisulfite et à l'eau. Après séchage et évaporation des solvants on recueille 8 g de triphénylméthane.

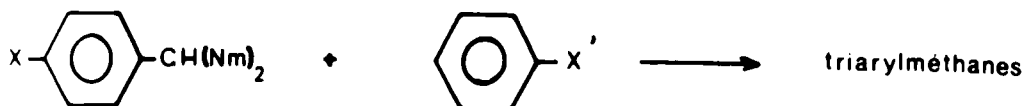
La couche inférieure est versée sur de la glace et extraite à l'éther. Elle ne contient que du benzaldéhyde provenant de l'hydrolyse de l' γ , α -dimorpholinotoluène qui n'a pas réagi.

B- Autres triarylméthanes

Le tableau 2.3. résume les conditions expérimentales qui ont permis d'obtenir le meilleur rendement en triarylméthane. L'extraction est faite par l'éther ou l'acétate d'éthyle et la solution est traitée comme précédemment. Les triarylméthanes solides sont recristallisés dans l'alcool ou l'éther de pétrole et leur pureté vérifiée par C.C.M sur gel de silice fluorescent en éluant avec du benzène ou de l'acétate d'éthyle. Quand la distillation des liquides plus ou moins huileux est impossible, on les purifie sur colonne de gel de silice. Les distillats des autres liquides sont contrôlés par C.P.V. sur colonne SE 30.

TABLEAU 2.3.

CONDITIONS EXPERIMENTALES DES CONDENSATIONS



X	mole	X'	mole	CH ₃ CO ₂ H cm ³	H ₂ SO ₄ (98%)cm ³	eau ³ cm ³	T °C	t. h
-H	0,025	-H	2	50	250	30 ^a	80	20
	0,12	-CH ₃	1	25	125	10 ^b	95	9
	0,12	-OCH ₃	1	c	130 +	10	35	2
	0,19	-OC ₂ H ₅	1	100	25		55	60
-NO ₂	0,04	-H	0,5	8	70 +	4	80	20
	0,04	-CH ₃	1	30	45 +	5	55	27
	0,02	-OCH ₃	0,5	6	35		55	8
	0,03	-OC ₂ H ₅	0,5	6	32 +	2,5	55	20
-Cl	0,03	-H	0,5	8	70 +	4	55	40
	0,05	-CH ₃	0,5	-	65 +	5	55	10
	0,02	-OCH ₃	0,5	6	35		55	8
	0,03	-OC ₂ H ₅	0,7	6	32 +	2,5	55	11

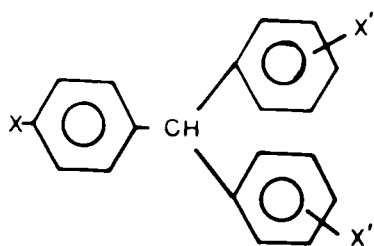
+ : mélange eau-acide

a : l'eau est ajoutée après l'acide sulfurique

b : l'eau est ajoutée avant l'acide sulfurique

c : CH₃CO₂H est mis en excès jusqu'à l'obtention d'une seule phase

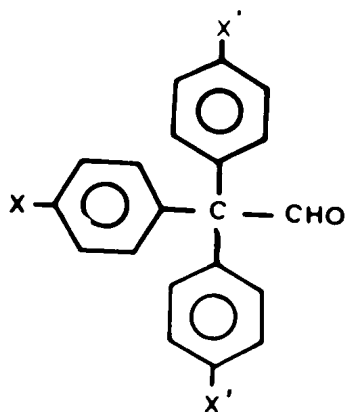
TABLEAU 2. 4.



-X	-X'	F°C ou Eb.°C / Pmm. Hg		Rdt %	δ_{CH} (CCl ₄)	C %		H %	
		tr.	litt.			calc.	tr.	calc.	tr.
-H	-H	93	92 (10)	13	5,40	93,40	92,94	6,60	6,62
	-CH ₃ *	147-50/0,1	156-7/0,7	65	5,35 5,52	92,65	92,64	7,35	7,30
	p-OCH ₃	101	100-1 (4)	70	5,27	82,86	82,45	6,57	6,78
	p-OC ₂ H ₅	huile		70	5,27	83,13	82,94	7,23	7,72
-Cl	-H	54	54 (9)	18	5,42	81,86	81,79	5,38	5,62
	-CH ₃ *	170-3/0,3		52	5,32 5,45	82,21	82,33	6,20	6,28
	p-OCH ₃	50		65	5,30	74,45	74,18	5,61	6,05
	p-OC ₂ H ₅	huile		60	5,27	75,31	75,06	6,27	6,30
-NO ₂	-H	90	92-3 (16)	22	5,55	78,89	78,66	5,19	5,40
	-CH ₃ *	210/0,3		87	5,45 5,60	79,49	79,37	5,98	6,28
	p-OCH ₃	huile			5,40	72,21	72,62	5,44	5,78
	p-OC ₂ H ₅	90		70	5,37	73,21	73,51	6,10	5,88

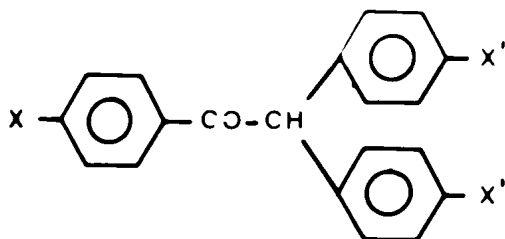
* dérivé de 3 isomères : p, p', p, o' + o, o'

TABLEAU 2.5.



-X	-X'	F °C	Rdt %	$\nu_{C=O}$ (nujol)	$\delta_{\underline{CHO}}$ (CCl ₄)	C %		H %	
						calc.	tr.	calc.	tr.
-H	-OCH ₃	91 71(20)	50	1720	10,05	79,51	79,46	6,02	6,11
-H	-OC ₂ H ₅	82	55	1720	10	80	79,99	6,67	6,71
-Cl	-OCH ₃	100	50	1715	9,95	72,03	71,90	5,18	5,22
-Cl	-OC ₂ H ₅	huile	40	1720	9,95	73,00	72,10	5,83	5,91
-CH ₃	-OCH ₃	128	55	1718	10,02	79,77	79,50	6,36	6,35
-CH ₃	-OC ₂ H ₅	56	43	1720	9,97	80,21	79,95	6,95	6,85
-OCH ₃	-OCH ₃	128	50	1722	10,15	76,22	75,50	6,12	6,00

TABLEAU 2.6.

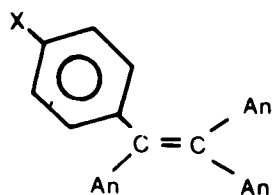


X	X'	F °C	Rdt %	$\nu_{\text{C=O}}$ (nujol)	δ_{CH} (CCl ₄)	C %		H %	
						calc.	tr.	calc.	tr.
-H	-CH ₃	huile	60	1680	5,78 5,92	88	87,89	6,66	6,69
-H	-OCH ₃	72 91(23)	60 74(23)	1680	5,70	79,51	79,50	6,02	6,06
-H	-OC ₂ H ₅	93	50	1675	5,70	80,00	80,04	6,66	6,63
-Cl	-CH ₃	116	69	1675	5,66	78,92	79,10	5,68	5,65
-Cl	-OCH ₃	82	87	1680	5,65	72,03	72,24	5,18	5,18
-Cl	-OC ₂ H ₅	108	66	1685	5,60	73,00	72,95	5,83	5,75
-CH ₃	-CH ₃	88	60	1675	5,70 5,84	87,90	88,40	7,00	7,03
-CH ₃	-OCH ₃	74	72	1670	5,68	79,77	80,23	6,36	6,21
-CH ₃	-OC ₂ H ₅	88	69	1675	5,55	80,21	79,85	6,95	6,92
-OCH ₃	-OCH ₃	82 82(23)		1675	5,70	76,22	76,27	6,12	6,43

IV-4 TETRA - ARYLETHYLENES

Ils se font par addition goutte à goutte de 12 cm³ d'H₂SO₄ à 98-100 ° à une suspension de 0,01 mole de triarylacétaldéhyde dans 12 g d'anisole. Après 8 heures d'agitation à froid le mélange est dilué dans la glace et extrait à l'acétate d'éthyle ou au benzène. On recueille une masse pâteuse qui contient encore de l'aldéhyde de départ ; après purification sur colonne de gel de silice avec élution par le mélange hexane-acétate d'éthyle (80-20 %) on isole les éthyléniques attendus. Les condensations n'ont été faites qu'avec l'anisole , les rendements sont calculés sur les produits bruts.

TABLEAU 2.7.



X	F°C	Rdt %	C %		H %	
			calc.	tr.	calc.	tr.
-H	138	50	82,46	82,20	6,16	6,24
-Cl	172	75	76,23	75,21	5,48	6,01
-CH ₃	168	64	82,54	81,88	6,46	6,88

IV-5 INTERMEDIAIRES REACTIONNELS

A - Mise en évidence de C₆H₅ - C(An)₂ - CH(Nm)₂

La condensation est faite comme pour l'obtention des triarylacétaldéhydes .

On ajoute goutte à goutte 12 cm³ d'H₂SO₄ à 98-100 ° à une suspension de 0,01 mole de triarylacétaldéhyde dans 12 g d'anisole. Après 8 heures d'agitation à froid le mélange est dilué dans la glace et extrait à l'acétate d'éthyle ou au benzène. On recueille une masse pâteuse qui contient encore de l'aldéhyde de départ ; après purification sur colonne de gel de silice avec élution par le mélange hexane-acétate d'éthyle (80-20 %) on isole les éthyléniques attendus. Les condensations n'ont été faites qu'avec l'anisole , les rendements sont calculés sur les produits bruts.

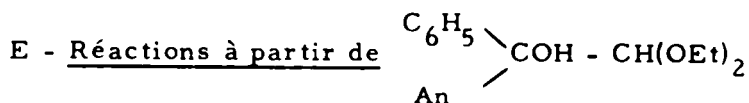
D - Condensation de l'anisole avec la méthoxy-4' benzoïne

1) Avec H₂SO₄ à 87 %

Une solution de 2,42 g (0,01 mole) de méthoxy-4' benzoïne (54) dans 10 g d'anisole et 12 cm³ d'acide acétique à 96 % est additionnée de 12 cm³ de H₂SO₄ à 87 %. Après 4 heures de chauffage vers 70°C, on dilue et l'extraction à l'éther permet de recueillir 3 g (Rdt = 90 %) d' ω , ω -di-anisyl-acétophénone.

2) Avec H₂SO₄ à 98-100 %

2,42 g (0,01 mole) de méthoxy-4' benzoïne sont mis en suspension dans 12 g d'anisole et refroidis dans le mélange glace-sel. Après addition lente de 12 cm³ de H₂SO₄ à 98-100 % on maintient l'agitation à froid pendant 8 heures. Après extraction la C.C.M indique la présence d'une trace d' ω , ω -di p. anisylacétophénone, le produit principal ayant le coefficient de migration de l'éthylénique [III]. Après recristallisation dans l'alcool, on recueille 2,5 g de ce composé (Rdt = 60 %).



1*) En présence d'anisole

L'acétal provient de la condensation du bromure de p-anisyl magnésium avec l'acétal diéthylique du phénylglyoxal (cf. p. 90).

On ajoute lentement 2 cm³ d'acide sulfurique à 87 % à 0,5 g d'acétal dissous dans 2 g d'anisole et 2 cm³ d'acide acétique à 96 %. Après 4 heures à 65-70°C et extraction habituelle, on obtient 500 mg de la cétone attendue [II]

2*) En l'absence d'anisole

On obtient une poudre jaunâtre qui se transforme en résine brune vers 150-160°C sur le banc Köfler. Le spectre IR ne contient pas de bande OH mais une bande C=O vers 1680-1690. Le spectre RMN contient les signaux des protons aromatiques et ceux du groupement OCH₃ de l'anisyle. Le spectre de masse et l'analyse élémentaire permettent de lui attribuer une formule brute C₄₀H₃₇O₆ qui correspondrait à celle d'un polymère de phényl anisyl glycolaldéhyde. Ce polymère est également obtenu quantitativement à partir de la méthoxy-4' benzoïne, dans les mêmes conditions expérimentales.

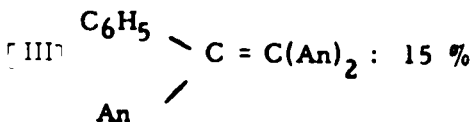
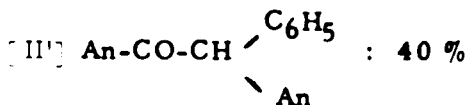
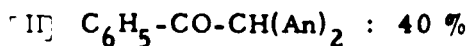
100,00	100,00	78,28	H 6,08
100,00	100,00	78,21	5,40 (produit provenant de l'acétal)
100,00	100,00	78,85	5,48 (produit provenant de la benzoïne.)

F - Réactions à partir du dianisyl-1, 2 phényl-2 glycol

La préparation de ce glycol se fait par condensation du bromure de phénylmagnésium sur l'anisoïne (21). Le glycol cristallise lors de l'hydrolyse du complexe par HCl dilué ; il est nécessaire de le laver longuement à l'eau pour éliminer les traces d'acides, sinon il se transpose en triaryl-acétaldéhyde au cours de la recristallisation.

1°) En présence d'anisole, d'acide acétique et de H₂SO₄ à 87 %

Dans les conditions d'obtention de C₆H₅-CO-CH(An)₂, le glycol donne le mélange suivant :



2°) En présence d'anisole et d'acide sulfurique à 98.100 %

Le glycol donne un mélange composé de

[II'] : 40 % , [II] : 25 % , [III] : 25 %

- 32 - S. LEAKE et R. LEVINE, J. Amer. Chem. Soc., 1959, 81, 1169.
- 34 - G.I. ZHUNGIETU, Khim. Geterotsikl. Soedin, 1969, 952 ; Chem. Abstr., 1970, 72, 121 282 p, page 324.
- 35 - G.I. ZHUNGIETU et F.N. CHUKHUI, Zh. Vses. Khim. Obschest., 1970, 15, 353 ; Chem. Abstr. 1970, 73, 55918 1, page 310.
- 36 - G.I. ZHUNGIETU et F.N. CHUKHUI, Brevet Russe, 276. 063 du 14 juillet 1970 ; Chem. Abstr. 1971, 74, 99864 , page 495.
- 37 - C. RIOUX-LACOSTE, P. RUMPF et C. VIEL, C.R. Acad. Sci., 278, série C, 1974, 1181.
- 38 - C. RIOUX-LACOSTE et C. VIEL, Bull. Soc. Chim., 1974, 2463. et Bull. Soc. Chim., 1974, 2471.
- 39 - P. SKELL et C.R. HAUSER, J. Amer. Chem. Soc., 1942, 64, 2633.
- 40 - J. LEVY, Bull. Soc. Chim. 1921, 29, 897.
- 41 - C. MENTZER, D. MOLHO et DAT XUONG, Bull. Soc. Chim., 1948, 263.
- 42 - G. OLAH, Carbonium ions, Wiley-Interscience, 1973, Vol IV, p. 1657.
- 43 - M. LILER, Reaction mechanisms in sulfuric acid, Academic Press, 1971, Vol. 23, p. 238.
- 44 - Z. RAPPOPORT et Y. APELOIG, J. Amer. Chem. Soc., 1969, 91, 6734.
- 45 - M. KERFANTO, Thèse, Série B, Rennes, 1962.
- 46 - Y. LAR'HANTEC, Thèse, 3ème cycle, Série B, Rennes, 1970.
- 47 - F.R. JAPP, J. Chem. Soc., 1890, 57, 965.
- 48 - F.R. JAPP, J. Chem. Soc., 1899, 75, 1035.
- 49 - O. DISCHENDORFER, Monatsch., 1933, 1948.
- 50 - B. ARVENTIEV et H. OFFENBERG, Analele, Stiint., Univ. "A.I. Cuza" Iasi Sect. 1962, I₈, n° 1, 217 ; Chem. Abstr. 1962, 57, 9972d.
- 51 - R. ROBINSON et D. MERCER, Brevet anglais 545-575, 1942 ; Chem. Abstr., 1943, 37, 1450.
- 52 - E.C. DODDS et Coll., Proc. Roy. Soc. (B), 1944, 132, 99.
- 53 - G. SUMBELL et G.E. GOHEEN, J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 3805.
- 54 - R. ARNOLD et R. FUSON, J. Amer. Chem. Soc., 1936, 58, 1295.
- 55 - S. DANILOV, Ber., 1927, 60, 2390.
- 56 - P. DE MAYO, Moléculair rearrangements, Interscience, 1967, Vol. 1, p. 22.
- 57 - G.I. COLLINS, Quart. Rev., 1960, 357.
- 58 - D.L. VANDER JAGT, L.B. HAN et C. LEHMAN, J. Org. Chem., 1972, 37, 4100.

TROISIEME PARTIE

ACTION D'ALCOOLS SUR QUELQUES COMPOSES GEM-DIMORPHOLINES

La condensation des alcools avec le dimorpholino acétate de morpholinium, en présence d'acide chlorhydrique anhydre, nous a permis de préparer des acétals α -esters (1). Les α, α -dimorpholino toluènes conduisent également aux acétals de benzaldéhydes (2) et nous avons appliqué cette réaction à quelques ω, ω -dimorpholino acétophénones dans le but d'obtenir des acétals α -cétoniques. En effet, la préparation de ces acétals à partir des ω, ω -dihalogénoacétophénones a été contestée et les publications récentes, dont plusieurs brevets, font appel à des produits de départ parfois peu accessibles ou à des synthèses longues et coûteuses.

Nous nous sommes ensuite proposé de mettre au point une méthode de préparation de bis-acétals des arylglyoxals dont un seul exemple (bis-acétal cyclique) existe à notre connaissance dans la littérature.

Comme dans le cas des condensations de composés aromatiques, nous avons essayé de rechercher les intermédiaires réactionnels des condensations des alcools et nous avons comparé les réactions du composé gem-dimorpholiné à celles du phénylglyoxal.

I - TRAVAUX ANTERIEURS - PRINCIPES DE SYNTHÈSE.

I-1 ACETALS DE BENZALDEHYDES SUBSTITUES : Ar-CH(OR)₂

A - Travaux antérieurs.

Les acétals méthylque et éthylique des paranitro et para chlorobenzaldéhydes sont préparés par

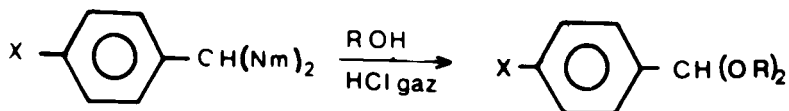
- action d'alcools sur les benzaldéhydes en présence d'acide chlorhydrique (3) (4).

- action du sulfate de méthyle sur le p-nitrobenzaldéhyde, en milieu sodique (5).

- hydrogénation du chlorure de paranitrobenzoyl à 100-140°C dans un solvant, en présence d'ester orthosilicique et de catalyseur à base de palladium (6).

- action d'orthoformiate d'alkyle sur les aldéhydes dans l'alcool, en présence d'acide chlorhydrique (7) (8).

B - Principe de synthèse.

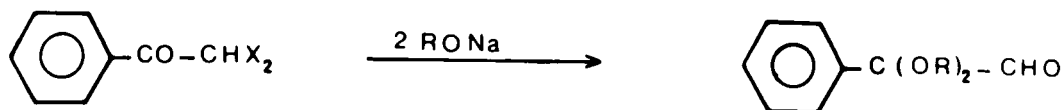


L' α , α -dimorpholino chloro-4 ou nitro-4 toluène est mis en solution ou en suspension dans un excès d'alcool anhydre dans lequel on fait barboter du gaz chlorhydrique jusqu'à ce que le milieu réactionnel devienne franchement acide et celui-ci est abandonné sur desséchant, neutralisé, puis l'acétal est extrait. Nous avons ainsi obtenu les acétals du p-nitrobenzaldéhyde avec des rendements de 60 à 80 % et ceux du p-chlorobenzaldéhyde avec des rendements de 70 à 90 %.

I-2 ACETALS α -CETONIQUES : Ar-CO-CH (OR)₂

A - Travaux antérieurs.

Les condensations des ω , ω -dihalogénoacétophénone avec les alcoolates en milieu alcoolique (9) (10) (11) ne donnent pas des acétals α -cétones mais des cétals α -aldéhydes (12) (13) (14) :



-L'acétalisation des arylglyoxals se fait à reflux prolongé en présence d'alcool et d'une petite quantité d'acide (12) (15) (16), ou à température ambiante en présence de NH₄Cl (17) (18) ;

De nombreuses autres préparations sont basées sur :

- l'action d'halogénure de phénylmagnésium sur le diéthoxyacétylpipéridide (19) (20) (21) ou le diéthoxyacétonitrile (22),

- la condensation du chlorure de nitrosyle avec l'acétophénone, dans l'alcool méthylique ou éthylique (15) (23) (24),

- l'action de diazoacétophénone avec l'hypochlorite de tertio-butyle en présence d'alcool éthylique (25) (26),

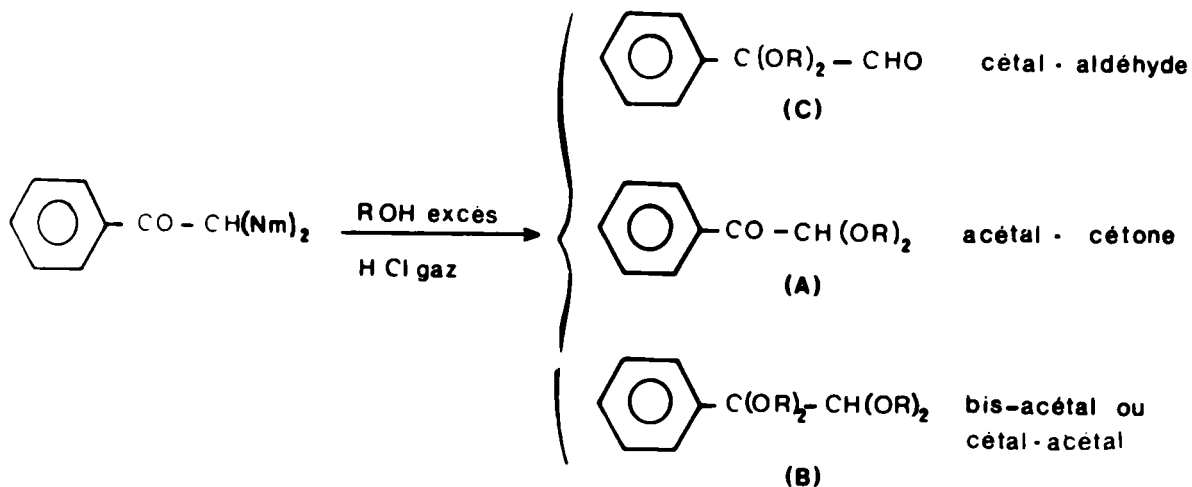
- le réarrangement de sulfoxides β -cétoniques avec l'iode dans le méthanol (27) (28),

- l'action du méthanol sur l' ω -chloro ω -méthylmercapto acétophénone (29).

- l'action du méthanol sur l'aldéhyde α , α -dihalogéné, en présence d'ions Ag⁺ (14).

B - Principe de synthèse.

Les premiers essais ont été entrepris comme pour les α, α -dimorpholino toluènes, en abandonnant à température ambiante pendant plusieurs jours sur desséchant, une solution d' ω, ω -dimorpholino acétophénone dans un excès d'alcool anhydre dans lequel nous avons fait barboter un excès de gaz chlorhydrique. Dans ces conditions nous avons obtenu du benzoate d'alkyle et deux ou trois des acétals A, C et B inséparables par distillation mais identifiés en C. P. V. et en R. M. N.



Nous avons fait varier les conditions expérimentales pour définir le milieu réactionnel le plus favorable à l'obtention de l'acétal - cétone. La condensation d'alcools contenant 1 à 1,4 fois la quantité stoechiométrique de gaz chlorhydrique se fait à reflux pendant une heure et elle est suivie par C. P. V. ; il est parfois nécessaire d'ajouter quelques gouttes d'eau en fin de réaction pour éliminer le bis-acétal formé. Les acétals A sont alors obtenus avec des rendements moyens de 60 %, ce sont des liquides incolores qui se décomposent au bout de quelques semaines ou quelques mois et donnent du benzoate d'alkyle et de l'acide benzoïque.

Remarque : L'acide sulfurique ne catalyse pas la réaction des alcools avec les composés dimorpholinés. Dans l'éthanol à 95° en présence d'acide sulfurique pur, l'acétal ne se fait pas, même à reflux prolongé. On fait alors passer du gaz chlorhydrique à reflux pendant 2 heures et apparaît l'acétal (C. P. V.).

I-3 BIS-ACETALS : $\text{Ar}-\text{C}(\text{OR})_2-\text{CH}(\text{OR})_2$

A - Travaux antérieurs.

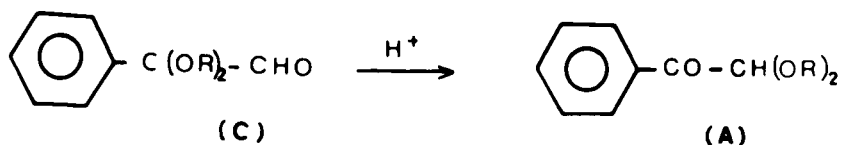
A notre connaissance un seul bis-acétal cyclique du phénylglyoxal est signalé dans la bibliographie : RUSSEL (29) l'obtient par condensation de l'éthylène glycol avec le semi-mercaptal du phénylglyoxal, en présence de chlorure mercurique.

Quelques bis-acétals du méthylglyoxal sont connus (30) (31) (32) (33) : ils se forment en petites quantités lors de la préparation des acétals α -cétoniques correspondants.

B - Principe de synthèse.

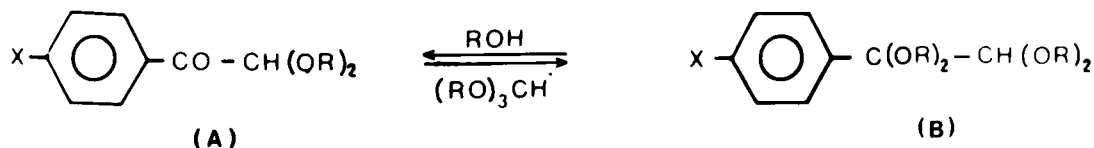
- L'acétalisation du cétal-aldéhyde C ne peut être une méthode de préparation des bis-acétals car elle donne un mélange des trois acétals

A, B et C contenant essentiellement A qui résulte de l'isomérisation de C :



Nous avons constaté cette transformation aussi bien en présence de traces d'acide sulfurique pur (conditions d'acétalisation du phénylglyoxal) qu'en présence de chlorure d'ammonium (conditions d'acétalisation par l'orthoformiate d'alkyle) ; FOUGEROUSSE (14) l'observe également dans CCl_4 , en l'absence d'acide.

- La céatalisation de l'acétal-cétone A par l'orthoformiate d'alkyle en présence d'une petite quantité d'acide chlorhydrique ou sulfurique anhydre nous a permis de préparer le bis-acétal :



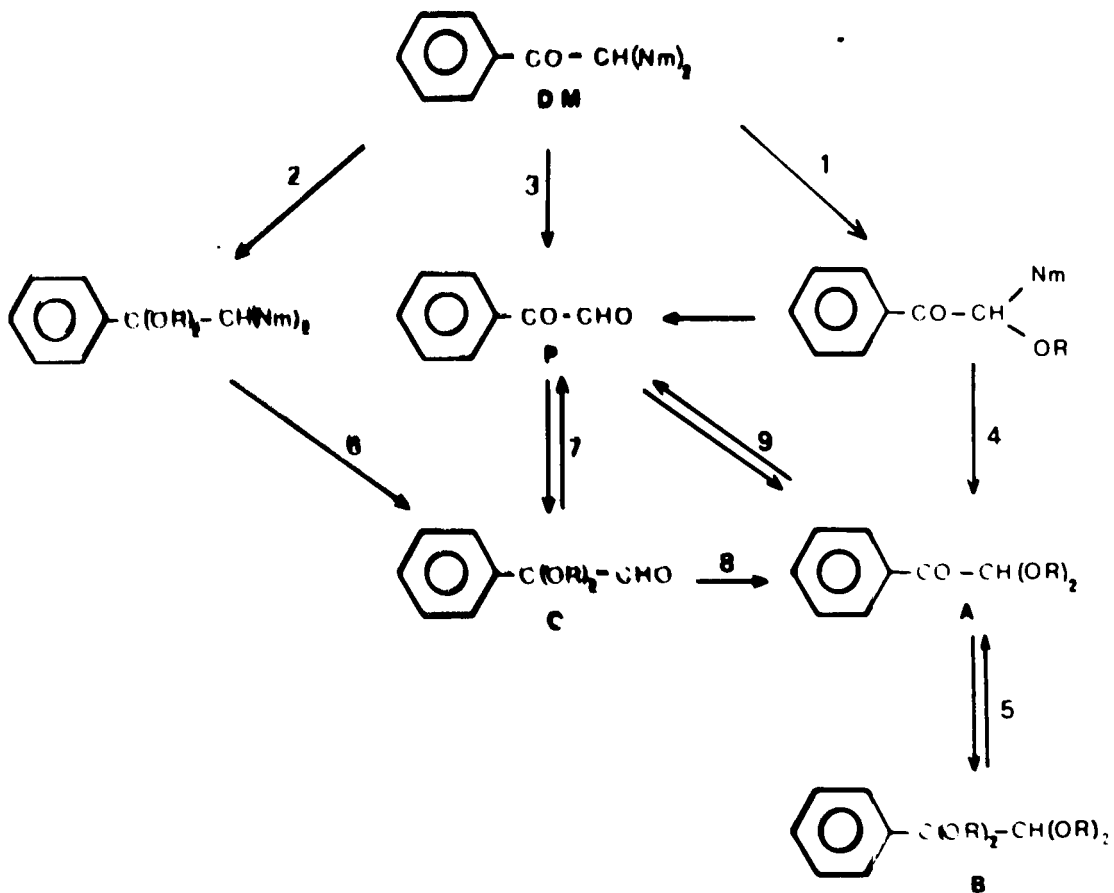
Elle se fait dans les conditions de cétalisation de l'acétophénone (34), à reflux prolongé et elle est suivie par C.P.V. qui permet d'évaluer la proportion d'acétal **A** qui subsiste en fin de réaction.

Les bis-acétals éthyliques **B** ont pu être séparés des acétals éthyliques de départ par C.P.V. préparative, ou par réaction avec un composé organomagnésien qui permet d'éliminer **A** sous forme d'acétal α -alcool tertiaire (voir 4ème partie). Toutefois, cette dernière méthode ne permet pas de purifier rigoureusement le bis-acétal car un peu de diphenyle se trouve entraîné à la distillation. Les bis-acétals méthyliques cristallisent après évaporation de l'alcool du milieu réactionnel et, bien que leur point de fusion soit assez bas, ils peuvent être séparés du reste d'acétal **A** par recristallisation : les rendements sont donc meilleurs (67 à 83 %) que pour les bis-acétals éthyliques (40 %).

- La condensation de l'orthoformiate de méthyle avec le phénylglyoxal anhydre, dans le méthanol à reflux en présence d'acide sulfurique, nous permet également d'obtenir du bis-acétal méthylique pur alors qu'un mélange de bis-acétal et d'acétal éthylique se fait avec l'orthoformiate d'éthyle dans l'éthanol.

- La trans-acétalisation du bis-acétal méthylique par l'alcool éthylique, en milieu acide, s'accompagne d'hydrolyse et d'isomérisation et ne peut donc constituer une méthode de préparation du bis-acétal éthylique.

TABLEAU 3.1.



II - INTERMEDIAIRES REACTIONNELS.

En présence de gaz chlorhydrique, le composé dimorpholiné et l'alcool pourraient donner les acétals **A** et **B** par différents intermédiaires réactionnels groupés dans le tableau 3.1.

- L'EQUILIBRE 5 se déduit de l'expérience suivante : l'aminal et le méthanol sont chauffés à reflux en milieu acide pendant une heure et seul **A** est mis en évidence par C. P. V.. Après 13 heures à température ambiante **B** existe dans le milieu réactionnel (rapport des surfaces des signaux C. P. V. : **A** = 75 %, **B** = 25 %). Si on ajoute alors quelques gouttes d'eau, on élimine le bis-acétal, plus rapidement à reflux qu'à température ambiante, et on peut obtenir **A** pur après neutralisation et extraction.

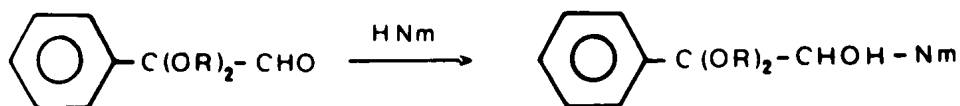
Un excès d'eau hydrolyserait l'acétal-cétone en phénylglyoxal (réaction 9).

- LES REACTIONS 1 + 4 pourraient être proposées en milieu anhydre. Ce sont les mêmes que pour les dithioacétals (35) et les diamides (36) pour lesquels des aminoéthers et des aminoamides ont pu être isolés ; cependant nous n'avons pas mis d'aminoéther en évidence au cours de nos condensations d'alcools avec les ω, ω -dimorpholino acétophénones, pas plus qu'avec les α, α -dimorpholino toluènes bien que des composés de ce type soient connus (37) (38).

- LES REACTIONS 2 + 6 + 8 peuvent être envisagées dans le cas d'un composé gem-dimorpholiné α -cétonique ; en effet, dans les réactions faites à température ambiante on met en évidence du cétal **C**, celui-ci pourrait également être un intermédiaire dans les réactions faites à reflux mais s'isomériser rapidement en acétal.

Après 48 heures à température ambiante on ne trouve que du cétal méthylique par action de l'alcool méthylique sur le composé dimorpholiné, alors qu'avec l'alcool éthylique, de l'acétal **A** et du bis-acétal **B** existent également.

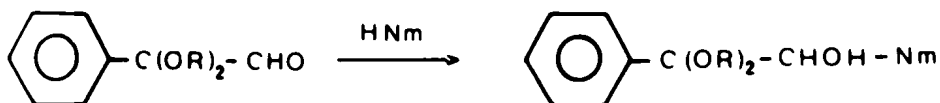
Le cétal **C** pourrait se former par condensation de l'alcool sur le carbonyle cétonique du produit de départ (réaction 2) et l'eau formée hydrolyserait la fonction aminal (réaction 6). Nous n'avons pas réussi à préparer les dimorpholino-1,1 dialcoxy-2,2 phényl-2 éthanes et n'avons pas pu vérifier leur stabilité dans les conditions réactionnelles ; en effet, l'aminolyse du cétal **C** ne donne que du semi-aminal qui est facilement hydrolysé en cétal puis en phénylglyoxal.



LA REACTION 3 se fait si l'alcool contient de l'eau : du phénylglyoxal est mis en évidence dans les condensations réalisées à partir de l'alcool à 95° et les intermédiaires réactionnels sont alors ceux qui se forment à partir de cet aldéhyde, nous les étudierons au paragraphe suivant.

Remarque : **C** se forme au cours de la condensation de l'alcool, théoriquement anhydre, avec l' ω -hydroxy ω -morpholino acétophénone. L'hydrolyse de la fonction semi-aminal peut avoir lieu après cétalisation du carbonyle, ou avant, et dans ce cas l'intermédiaire réactionnel est également le phénylglyoxal.

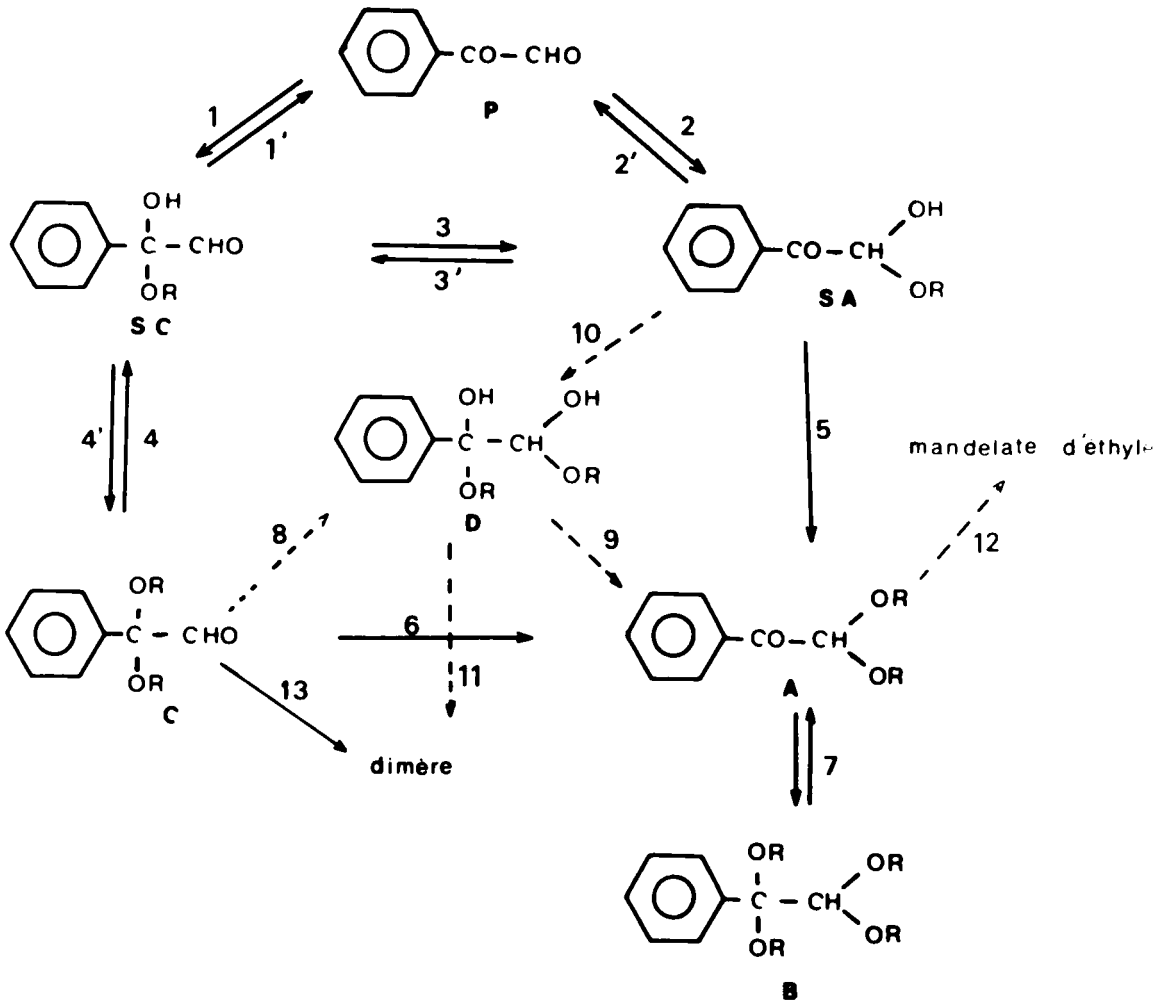
Le cétal **C** pourrait se former par condensation de l'alcool sur le carbonyle cétonique du produit de départ (réaction 2) et l'eau formée hydrolyserait la fonction aminal (réaction 6). Nous n'avons pas réussi à préparer les dimorpholino-1,1 dialcoxy-2,2 phényl-2 éthanes et n'avons pas pu vérifier leur stabilité dans les conditions réactionnelles ; en effet, l'aminolyse du cétal **C** ne donne que du semi-aminal qui est facilement hydrolysé en cétal puis en phénylglyoxal.



LA REACTION 3 se fait si l'alcool contient de l'eau : du phénylglyoxal est mis en évidence dans les condensations réalisées à partir de l'alcool à 95° et les intermédiaires réactionnels sont alors ceux qui se forment à partir de cet aldéhyde, nous les étudierons au paragraphe suivant.

Remarque : **C** se forme au cours de la condensation de l'alcool, théoriquement anhydre, avec l' ω -hydroxy ω -morpholino acétophénone. L'hydrolyse de la fonction semi-aminal peut avoir lieu après cétalisation du carbonyle, ou avant, et dans ce cas l'intermédiaire réactionnel est également le phénylglyoxal.

TABLEAU 3.2.



III - ACTION DES ALCOOLS SUR LE PHENYLGLYOXAL.

INTERMEDIAIRES REACTIONNELS

On peut envisager la condensation de l'alcool sur le carbonyle cétonique (réaction 1) ou le carbonyle aldéhydique (réaction 2) du phénylglyoxal, par les intermédiaires réactionnels du tableau 3.2.

A cause de leur instabilité, les intermédiaires supposés n'ont pas toujours pu être synthétisés afin d'en vérifier le comportement dans les conditions réactionnelles ; de plus, les traces d'eau contenues dans l'alcool ou celles qui se forment au cours des réactions, les hydrolysent partiellement en phénylglyoxal.

III-₁ - LE SEMI-ACÉTAL \$ A PEUT ETRE UN INTERMEDIAIRE

Les semi-acétals d'arylglyoxals s'obtiennent parfois par simple recristallisation des aldéhydes dans les alcools (39) (40). Contrairement à ce que constate TORREY (16) le semi-acétal éthylique du phénylglyoxal n'est pas stable dans l'alcool acide : à température ambiante il donne du phénylglyoxal, du cétal, puis de l'acétal.

- l'acétal peut se former par les réactions 5 ou 10 + 9

- le cétal se ferait par les réactions 3' + 4' ou par cétalisation 1 + 4' du phénylglyoxal provenant d'une hydrolyse partielle (réaction 2').

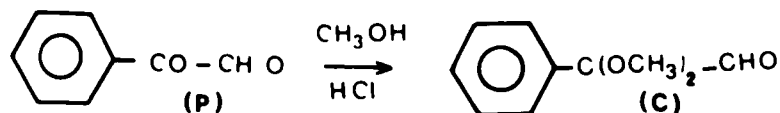
III-2 - LE CETAL C EST INTERMEDIAIRE REACTIONNEL

A) Obtention à partir du phénylglyoxal.

Le tableau 3.3. résume quelques expériences effectuées à partir de 25 g de méthanol anhydre, $1,25 \cdot 10^{-2}$ mole de phénylglyoxal et des volumes variables de méthanol contenant 2,5 % en poids de gaz chlorhydrique. On y voit l'augmentation de la proportion de cétal en fonction du temps (exp n° 1), l'influence de la température (exp. n°s 3 et 4) et de l'acidité (exp.n°s 1 et 2) qui favorise sa transformation en acétal A .

Dans les meilleures conditions, nous avons récupéré un mélange contenant autant de phénylglyoxal que de cétal méthylique (exp. n° 2) , le cétal éthylique s'isomérise plus rapidement et n'a pu être obtenu dans les mêmes proportions.

TABLEAU 3.3.



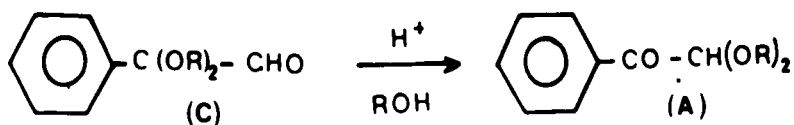
N°	Volume (CH ₃ OH + HCl) cm ³	T	t.	Proportions (C.P.V.)*			
				P	C	A	B
1	4	ambiante	25 mn	90	10		
			1 h	80	20	trace	
			2 h 40 mn	60	30	10	
			66 h	35	45	14	6
2	2	ambiante	64 h	50	50		
3	4	0°C	72 h	75	25		
			144 h	50	50		
4	4	60°C	10 mn	60	40		traces
			2 h	45	20	35	10

* Evaluation du rapport des surfaces des pics.

B- Isomérisation en acétal A .

Son réarrangement dans des milieux alcool-acides à différentes concentrations a été suivi par C.P.V.

TABLEAU 3.4



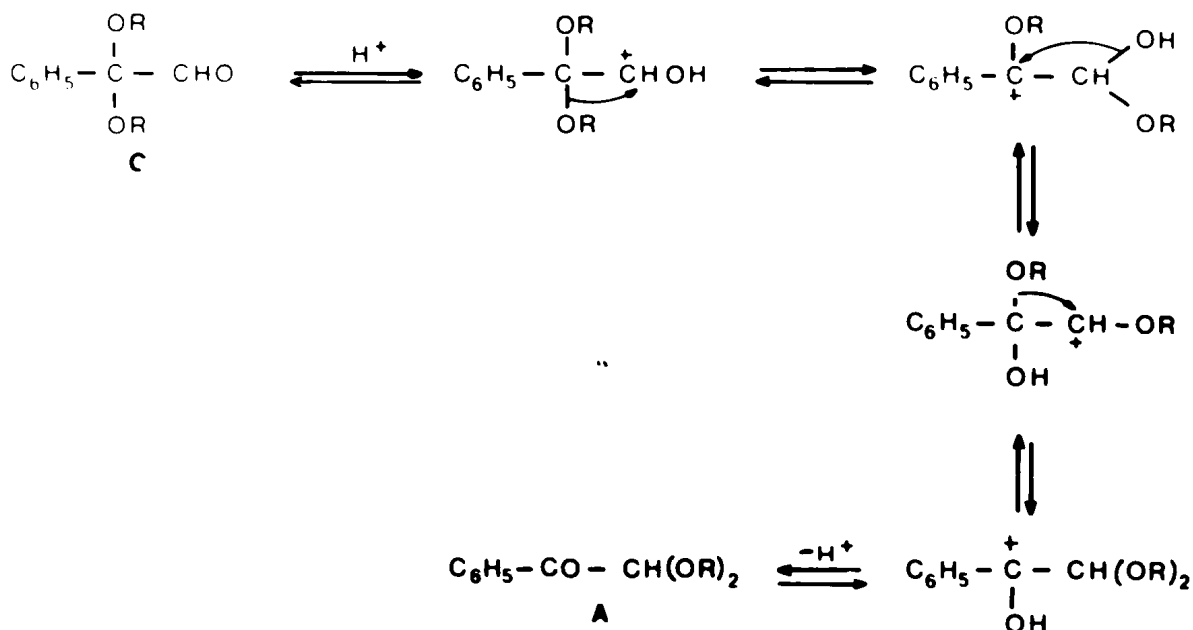
N°	ROH g	rapport molaire HCl/C	T	t.	Proportions			
					A	B	C	P
1*	CH ₃ OH anhydre 50	2	reflux	10 mn	100			
2*	"	"	ambiante	30 mn	90		10	trace
3	C ₂ H ₅ OH comm. 60	4	reflux	0 20 mn	50 100		50	
4**	"	"	ambiante	0 16 h	50 100		50	
5	20	1,4	ambiante	45 h	C existe encore			

* Réactions faites en présence de dessèchant

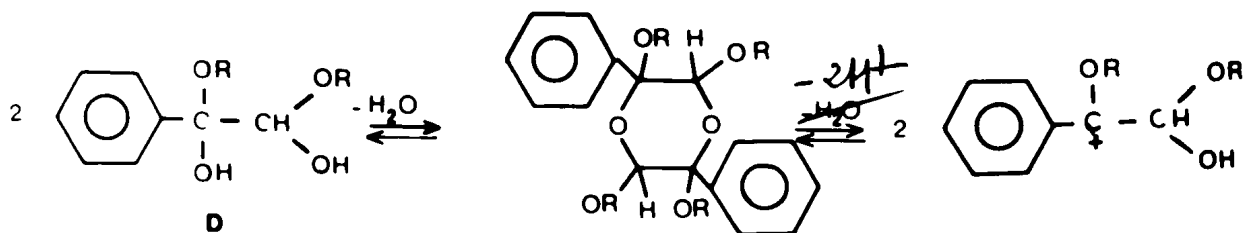
** Des cristaux blancs apparaissent au bout de 72 h.

La vitesse d'isomérisation du cétal augmente avec la température (exp. n°s 1 et 2, et n°s 3 et 4) et la concentration en acide (exp. n°s 4 et 5).

Il s'isomérisé également dans le benzène en présence de gaz chlorhydrique et on peut comparer cette transposition, qui serait donc intramoléculaire, à celle du triarylacétaldéhyde dans l'acide sulfurique concentré. Elle peut se faire d'après le schéma suivant qui correspond aux réactions



Un composé de type dioxane 1-4 se forme également au cours de la transposition, il peut provenir de la déshydratation de deux molécules de diol **D** ou de la dimérisation d'un intermédiaire de la transposition .
 FOUGEROUSSE (14) observe le même phénomène à partir de $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{C}(\text{OR})_2 - \text{CH}_2\text{OH}$.



III-3- CONCLUSION

Nous avons montré qu'en milieu acide l'alcool peut se condenser avec le carbonyle cétonique du phénylglyoxal mais que la synthèse des cétales α -aldéhydes ne se fera pas avantageusement de cette façon à cause de leur isomérisation en acétals- β -cétones. Et de la formation de bis-acétals ; la préparation de ces composés devra donc se faire en milieu basique, par action des alcoolates sur les cétones ou les aldéhydes α, α -dihalogénés (13) (14).

IV - PARTIE EXPERIMENTALE.

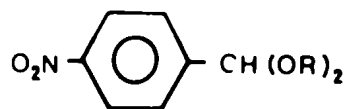
IV-1 ACETALS DE BENZALDEHYDES PARA-SUBSTITUES.

L' α,α -dimorpholino chloro-4 toluène, ou le mélange du composé nitré et du bromure de morpholinium, est dissous dans un excès d'alcool anhydre. On fait barboter un excès de gaz chlorhydrique puis on laisse le milieu réactionnel sur dessèchant pendant au moins trois jours. L'excès d'acide chlorhydrique est neutralisé par la morpholine, les sels sont filtrés et lavés à l'éther. Après évaporation de la majorité du solvant sous pression réduite, le résidu est versé dans l'eau froide et la phase organique extraite à l'éther, celle-ci est lavée au bi sulfite de sodium pour éliminer les traces de benzaldéhydes éventuellement présentes, au carbonate de sodium puis à l'eau. Le solvant est évaporé, l'acétal est distillé et sa pureté est contrôlée par C.P.V. sur colonne SE 30.

Tous les acétals obtenus sont des liquides jaunes assez volatils devenant bruns au bout de quelques mois.

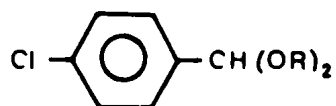
Nous avons rassemblé nos résultats dans les tableaux 3.5. et 3.6.

TABLEAU 3.5.



-R	Eb.°C/P mm Hg		Rdt %		δ $\text{CH}(\text{OR})_2$ (CCl_4)
	tr.	litt.	tr.	litt.	
-CH ₃	108-9/1	142-4/6	60	70 ⁽³⁾	5,42
-C ₂ H ₅	118/2	152-5/8 ⁽⁶⁾	64	69 ⁽⁶⁾	5,52
-n-C ₃ H ₇	118-9/0,4		66		5,52
-i-C ₃ H ₇	166-7/3		63		5,52
-n-C ₄ H ₉	166/3		80		5,50
-i-C ₄ H ₉	160-1/3		64		5,50
-n-C ₅ H ₁₁	157-8/0,4		60		5,47
-i-C ₅ H ₁₁	174/2		65		5,50

TABLEAU 3.6.



R	Eb. °C/P mm Hg		Rdt %		n _D ²⁶	d ₄ ²⁰ CH(OR) ₂ (CCl ₄)
	tr.	litt.	tr.	litt.		
-CH ₃	105/5	125-6/35 ⁽⁸⁾	91	88 ⁽⁸⁾	1,507 1,507 ⁽⁸⁾	5,25
-C ₂ H ₅	115/7	108/3	79		1,491	5,37
-n-C ₃ H ₇	106-8/2		87		1,488	5,45
-i-C ₃ H ₇	122-4/3		67		1,488	5,42
-n-C ₄ H ₉	126/2		89		1,485	5,37
-i-C ₄ H ₉	122/2		94		1,481	5,40
-n-C ₅ H ₁₁	134-5/0,4		73		1,483	5,37
-i-C ₅ H ₁₁	132-4/2		87		1,481	5,42

IV-2 ACETALS D'ARYLGLYOXALS

A - Acétals α -cétones : Ar-CO-CH (OR)₂

On dissout le composé gem-dimorpholiné dans un excès d'alcool commercial contenant 1,2 fois la quantité théorique de gaz chlorhydrique puis on chauffe à reflux pendant une heure. Si la chromatographie (colonne Carbowax 20 M) indique la présence de bis-acétal, on ajoute 1 à 10 gouttes d'eau dans le milieu réactionnel. L'extraction est faite de la même façon que pour les acétals des benzaldéhydes. Le tableau 3.7. groupe les résultats obtenus.

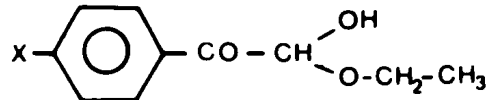
B - Bis-Acétals : Ar-C(OR)₂ -CH(OR)₂

Le tableau 3.8. résume les conditions expérimentales des réactions. L'acétal de départ est dissous dans l'alcool, on ajoute l'orthoformiate d'alkyle, 10 à 15 gouttes d'acide sulfurique à 98-100 % et on chauffe à reflux en suivant la réaction par C.P.V. sur colonne Carbowax 20 M. Le milieu réactionnel est neutralisé par addition contrôlée de morpholine anhydre, concentré, versé dans l'eau et extrait à l'éther.

Les bis-acétals sont des liquides sirupeux, incolores ; leurs caractéristiques figurent dans le tableau 3.9.

IV-3 INTERMEDIAIRES REACTIONNELS

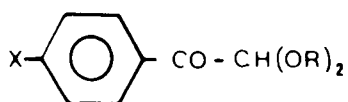
A - Semi-acétals éthyliques



On dissout le phénylglyoxal anhydre dans un excès d'éthanol absolu commercial et on chauffe à reflux, après évaporation de l'alcool on obtient un liquide jaune épais qui cristallise au bout de quelques jours.

-X	ν C=O (nujol)	ν OH (nujol)	δ CH (CCl ₄)	δ OH (CCl ₄)
-H	1690	3450	5,60	4,70
-CH ₃	1690	3370	5,55	4,40
-C ₂ H ₅	1700	3400	5,50	4,36

TABLEAU 3.7.



-X	-R	Eb.°C/P mm Hg		Rdt %		$\nu(\text{C}=\text{O})^*$ (liq)	$\delta \text{CH}(\text{OR})_2$ (CCl_4) ²
		tr.	litt.	tr.	litt.		
-H	-CH ₃	87-8/1	85-6/ _{0,25} ⁽¹²⁾	75	73 ⁽¹⁷⁾	1690	4,86
	-C ₂ H ₅	88-92/ _{0,4}	135-6/ ₁₂ ⁽¹⁶⁾	65		1685	4,90
	-n-C ₃ H ₇	115-6/0,7		76		1690	4,85
	-i-C ₃ H ₇	116-9/2	signalé (28)	44		1690	4,87
	-n-C ₄ H ₉	125-138/ _{0,5}		75		1690	4,90
-CH ₃	-CH ₃	108-13/1	signalé (17)	73		1690	4,75
	-C ₂ H ₅	107/0,6		67		1685	4,82
	-n-C ₃ H ₇	113-7/ _{0,2}		72		1685	4,86
	-i-C ₃ H ₇	120-2/1		50		1685	4,75
	-n-C ₄ H ₉	125-132/ _{0,2}		71		1690	4,75
-Cl	-CH ₃	90-3/0,2	signalé (17)	67		1690	4,70
	-C ₂ H ₅	116-7/ _{0,6}		58		1690	5,07
	-n-C ₃ H ₇	103-115/ _{0,1}		66		1690	4,77
	-i-C ₃ H ₇	115-122/1		30		1690	4,82
	-n-C ₄ H ₉	140-6/ _{0,4}		60		1690	4,75

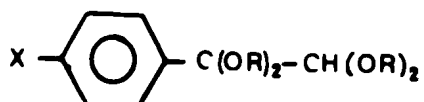
* Absorbement à 1700 cm⁻¹

TABLEAU 3.8.



-X	-R	alcool g	acétal de départ g (mole)	(RO) ₃ CH g	temps de reflux h	purification
-H	-CH ₃	50	19,5 0,11	15	5	distillation
-H	-C ₂ H ₅	60	20 0,1	15	18	C ₆ H ₅ MgBr + distillation
-Cl	-CH ₃	50	20 0,093	15	3	recrist. éther-pétrole
-Cl	-C ₂ H ₅	50	13 0,05	15	4	distillation
-CH ₃	-CH ₃	50	14 0,07	15	2	recrist. éther-pétrole hexane
-CH ₃	-C ₂ H ₅	100	32,5 0,15	44,5	49	C ₆ H ₅ MgBr + distillation

TABLEAU 3.9.

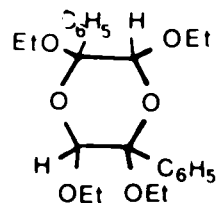


-X	-R	Eb. ou F°C	Rdt %	δ $\overline{\text{CH}}(\text{OR})_2$ (CCl ₄)	C %		H %	
					calc.:	tr.	calc.:	tr.
-H	-CH ₃	32-3	67	4, 22	63, 72:	63, 90	7, 96:	8, 09
-H	-C ₂ H ₅	88-98/0, 4	43	4, 35	68, 08:	67, 85	9, 22:	9, 27
-Cl	-CH ₃	61-2	83	4, 20	55, 28:	55, 82	6, 52:	6, 71
-Cl	-C ₂ H ₅	112-6/0, 3	65	4, 40	60, 66:	60, 66	7, 90:	7, 82
-CH ₃	-CH ₃	32-3	72	4, 20	65, 00:	65, 40	8, 33:	8, 50
-CH ₃	-C ₂ H ₅	108-18/0, 7	35	4, 38	68, 92:	69, 64	9, 46:	9, 51

B - Cétal méthylique : $C_6H_5 - C(OCH_3)_2 - CHO$

8,5 g (0,06 mole) de phénylglyoxal sont dissous dans 125 g de méthanol anhydre et on ajoute 5 cm³ d'une solution de méthanol contenant 2,5 % en poids de gaz chlorhydrique. On laisse à température ambiante pendant 48 h en suivant l'évolution par C. P. V. sur colonne Carbowax 20 M, puis on neutralise par la morpholine. Après extraction et distillation, on recueille 5 g d'huile jaune contenant du cétal-aldéhyde et du phénylglyoxal inséparables par C. P. V. préparative à cause de l'hydratation de ce dernier.

C - Dimère formé au cours de l'isomérisation du cétal éthylique en acétal éthylique :



Poudre blanche sublimable vers 240°C sur le banc Köfler, insoluble dans l'éther, les acides et les bases aqueuses.

- I. R: absence de bande carbonyle ; C-O-C à 1100-1150 (nujol)

- R. M. N. (CCl₄ - CDCl₃) : \underline{CH} à 4,80

O- \underline{CH}_2 -CH₃ à 3,30 et 3,90

O-CH₂- \underline{CH}_3 à 1,20

- ANALYSE	calc. (cétal) %	C. 69,23	H. 7,69
	tr. (dimère)	69,07	7,84

- SPECTROMETRIE DE MASSE : Ion moléculaire non visible, celui de masse la plus élevée (371) correspondrait au dimère ayant perdu un radical C₂H₅.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - D. JEGOU et M. KERFANTO, C.R. Acad. Sci., 1965, 261, série C, 2232.
- 2 - D. PAPILLON-JEGOU, Thèse 3ème cycle, Série B, Rennes, 1971.
- 3 - E. FISCHER et B. GIEBE, Ber., 1897, 30, 3057.
- 4 - F. STRAUSS et H. J. WEBER, Ann., 1933, 498, 101.
- 5 - E. SCHMIDT, Ber., 1958, 91, 410.
- 6 - A.C. OPFERMAN, Brevet anglais 706 561 du 31 mars 1954 ; Chem. Abstr., 1955, 49, 9038 f.
- 7 - T.H. FIFE et L.K. JAO, J. Org. Chem., 1965, 30, 1492.
- 8 - R.L. HUANG et K.L. LEE, J. ~~Amer.~~ Chem. Soc., 1964, 5963.
- 9 - W.L. EVANS et C.R. PARKINSON, J. Amer. chem. Soc., 1913, 35, 1770.
- 10 - J. HOUBEN et W. FISCHER, Ber., 1931, 64, 2636.
- 11 - W. MADELUNG et M.E. OBERWEGNER, Ann, 1931, 490, 201.
- 12 - K.R. HENERY-LOGAN et T.L. FRIDINGER, Chem. Comm., 1968, 3, 130.
- 13 - C. RAULET et E. LEVAS, C.R. Acad. Sci., 1969, 269, série C, 996 et Bull. Soc. Chim., 1971, 2598.
- 14 - A. FOUGEROUSSE, Thèse, Strasbourg 1973.
- 15 - D.T. MANNING et H.A. STANSBURY, J. Amer. Chem. Soc., 1959, 81, 4885.
- 16 - J.V. TORREY et Coll., J. Org. Chem., 1941, 6, 289.
- 17 - D.W. GRIFFITHS et C.D. GUTSCHE, J. Org. Chem., 1971, 36, 2184.
- 18 - V. SCHANK, Ann., 1968, 716, 87.
- 19 - R.B. MOFFETT et B.D. TIFFANY, J. Amer. Chem. Soc., 1957, 79, 1688.
- 20 - J.B. WRIGHT, J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 4883.
- 21 - J.B. WRIGHT, Brevet Américain 2, 751, 343 du 19 juin 1956 ; Chem. Abstr. 1957, 51, 2039.
- 22 - R. DULOU et D. SAVOSTIANOFF, C. R. Acad. Sci., 1966, 262, série C, 564.
- 23 - D.T. MANNING et H.A. STANSBURY, Brevet américain 2, 995-573, du 18 fév. 1959.
- 24 - D.T. MANNING et H.A. STANSBURY, J. Org. Chem., 1961, 26, 3755.
- 25 - H. BAGANZ et H. J. MAY, Ber., 1966, 99, 3766.

- 26 - H. BAGANZ et H. J. MAY, Brevet allemand 1, 254, 138, du 16 nov. 1967.
- 27 - T. L. MOORE, J. Org. Chem., 1967, 32, 2786.
- 28 - T. L. MOORE, Brevet américain, 3, 409, 674 du 5 nov. 1968 ; Chem. Abstr., 1969, 70, 28386 z.
- 29 - G. A. RUSSEL et L. A. OCHRYMOWYCZ, J. Org. Chem., 1969, 34, 3618.
- 30 - BADISCHE ANILIN et SODA FABRIK, Brevet allemand 1, 608, 276 du 16 mai 1957 ; Chem. Abstr., 1959, 53, 21672 i.
- 31 - BADISCHE ANILIN, Brevet allemand, 1, 252, 193 du 19 oct. 1967, Chem. Abstr., 1968, 68, 49071 s.
- 32 - H. R. GUEST, L. G. MAC DOWELL et R. W. Mc NAMEE, Brevet américain 2, 421, 378 du 3 juin 1944 ; Chem. Abstr., 1947, 41, 5894.
- 33 - M. F. SHOSTAKOVSKII, N. A. KEIKO Izv. Akad. Nauk., S.S.S.R. Ser. Khim., 1967 (2), 392 ; Chem. Abstr., 1967, 67, 21241 c.
- 34 - M. T. BOGERT et P. P. HERRERA, J. Amer. Chem. Soc., 1923, 45, 243.
- 35 - Y. LE FLOC'H, A. BRAULT et M. KERFANTO, Bull. Soc. Chim., 1973, 3499.
- 36 - Y. LE FLOC'H, A. BRAULT et M. KERFANTO, C.R. Acad. Sci., 1972, 275, série C, 1545.
- 37 - A. T. STEWART et C. R. HAUSER, J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 1098.
- 38 - D. NARDI, E. MASSARANI et G. CAVALLINI, Boll. Chim. Farm. Pavia, 1964, 103, 171.

QUATRIEME PARTIE

PREPARATION D'ALDEHYDES α -ALCOOLS et α -ETHER

A PARTIR D'ACETALS DU PHENYLGLYOXAL

L'action des réducteurs classiques sur le carbonyle des acétals α -cétoniques des arylglyoxals donnera des acétals mandéliques et celle des composés organo magnésiens conduira aux acétals α -alcools tertiaires. L'hydrolyse acide de ces deux catégories d'acétals permettra d'obtenir, suivant les conditions expérimentales, des α -hydroxy-aldéhydes libres, dimérisés ou isomérisés en α -cétols comme la plupart des aldéhydes α -substitués.

Les réactifs de Grignard remplacent parfois un des groupements alcoxy d'une fonction acétal (1) : des alcools α -éthers seront donc préparés à partir des acétals-cétones.

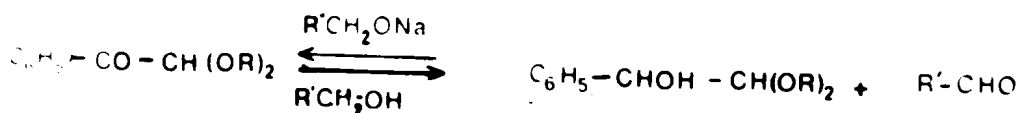
La même réaction se produisant sur l'une ou l'autre des fonctions des bis - acétals du phénylglyoxal pourrait donner des α, α -dialcoxy-éthers, en particulier des acétals α -éthers hydrolysables en aldéhydes α -éthers.

1 - RÉDUCTIONS DES ACÉTALS α -CÉTONES

1-1 RÉDUCTION EN ACÉTALS α -ALCOOLS SECONDAIRES

A - Réduction par les alcoolates.

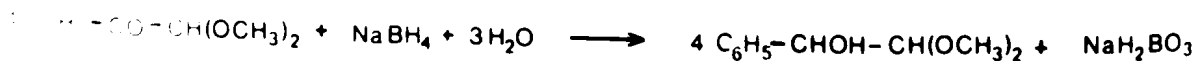
ADKINS réduit l'acétal méthylique en présence d'isopropylate d'aluminium (2) ; nous avons effectué la même réduction en présence d'alcoolate de sodium et d'alcool, ce dernier pouvant d'ailleurs être différent de celui qui a servi à préparer l'acétal. L'acétal-cétone ne se crotonise pas, si la réduction est incomplète il est extrait et distillé en même temps que l'acétal α -alcool. Le produit d'oxydation s'élimine parce qu'il est volatil (formaldéhyde) ou polymérisé en milieu basique (acétaldéhyde).



B - Réduction par l'hydrure de sodium.

RUSSEL (3) fait réagir HNa avec les mercaptals α -cétoniques pour obtenir un anion énolate qui subit ensuite une o-méthylation ou o-benzoylation ; LE FLOC'H (4) a étendu cette réaction aux gem-aminothioéthers α -carbonylés et nous avons essayé en vain de l'appliquer aux acétals α -cétoniques : nous avons récupéré le produit de départ partiellement réduit en acétal α -alcool.

C - Réduction par le borohydrure de sodium.



Déjà effectuée dans l'eau (3), nous l'avons réalisée dans l'éthanol à 95° (Rdt = 86 %).

1-2 ACTION DES COMPOSES ORGANO MAGNESIENS

A - Réduction en acétals α -alcools tertiaires

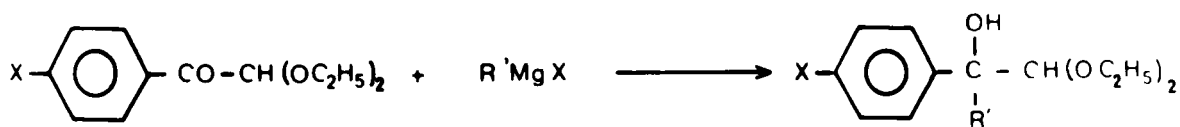
- La réaction se fait en quelques heures, dans l'éther à reflux et le complexe est hydrolysé par une solution aqueuse de NH_4Cl pour éviter l'hydrolyse de la fonction acétal.

- Elle a été utilisée pour la purification des bis-acétals (cf p. 56).

- Certains α -hydroxy-acétals ainsi préparés ont servi à l'étude des intermédiaires réactionnels de condensation des arènes avec les ω, ω -dimorpholino acétophénonnes (cf. p. 34).

- Il se forme parfois de l'acétal mandélique $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CHOH} - \text{CH}(\text{OR})_2$: environ 5 % si $\text{R}' = \text{éthyle}$ et 50 % si $\text{R}' = \text{isopropyle}$; RUSSEL (3) signale le même phénomène pour les mercaptals du phénylglyoxal réagissant avec les magnésiens isopropylique et tertiobutylique.

TABLEAU 4.1.



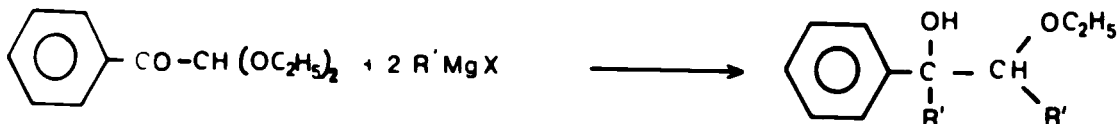
X	-H	-H	-H	-H	-H	-H	-H	-CH ₃
R'	-CH ₃	-C ₆ H ₅	-C ₆ H ₅	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	p - Anisyl	p - Anisyl
Solvant	éther	éther	éther	éther	éther	benzène	éther	éther
Temps reflux	2 h 30	1 h 30	4 h	1 h 30	4 h	4 h	2 h	2 h
Rdt %	90	73	73	70	79	73	35	45

B - Obtention d'éthers α -alcools

A température plus élevée que celle du reflux de l'éther, le composé organo magnésien peut également réagir avec un groupement OR de la fonction acétal. Signalée par GRIGNARD en 1905 (5), cette réaction a déjà permis de préparer des éthers-oxydes aliphatiques et aromatiques (6) (7) (8). Le même type de condensation permet d'obtenir des α -amino-alcools tertiaires à partir des ω, ω -dimorpholino acétophénonnes : la réaction se fait simultanément sur la fonction cétone et sur un groupement morpholino, même dans l'éther à reflux (9).

La substitution des deux groupements OR d'une fonction acétal peut également se faire (1) (10) (11), mais nous ne l'avons pas observée avec les acétals α -cétoniques.

TABLEAU 4.2.

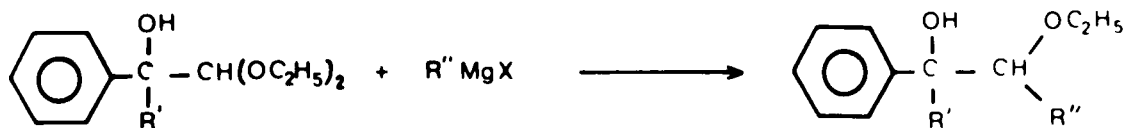


R'	Solvant	Temps h	Rdt %
-C ₆ H ₅	cumène 140°C	3	55
-C ₆ H ₅	décaline 165°C	4	50
-C ₂ H ₅	cumène 140°C	4	C. P. V. Préparative

Le magnésien est préparé dans l'éther, on lui ajoute l'acétal en solution dans l'éther puis on distille ce solvant en ajoutant simultanément, goutte à goutte, le solvant à plus haut point d'ébullition.

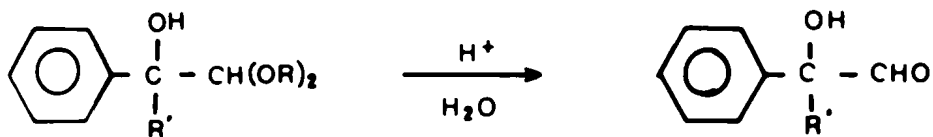
L'acétal α -alcool isolé par réaction dans l'éther peut être condensé avec un magnésien identique ou différent du premier.

TABLEAU 4.3.



R'	-C ₆ H ₅	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅
R''	-C ₆ H ₅	-C ₆ H ₅	-C ₂ H ₅
solvant	décaline	cumène	cumène
Temps h	4	4	4
Rendement %	30	73	C.P.V. Préparative

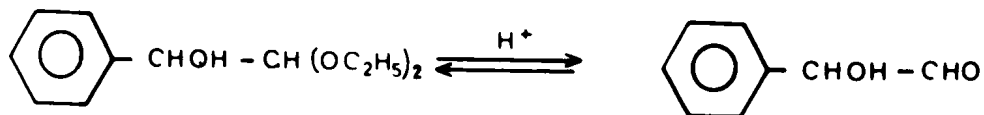
II - HYDROLYSE DES ACETALS α -ALCOOLS.



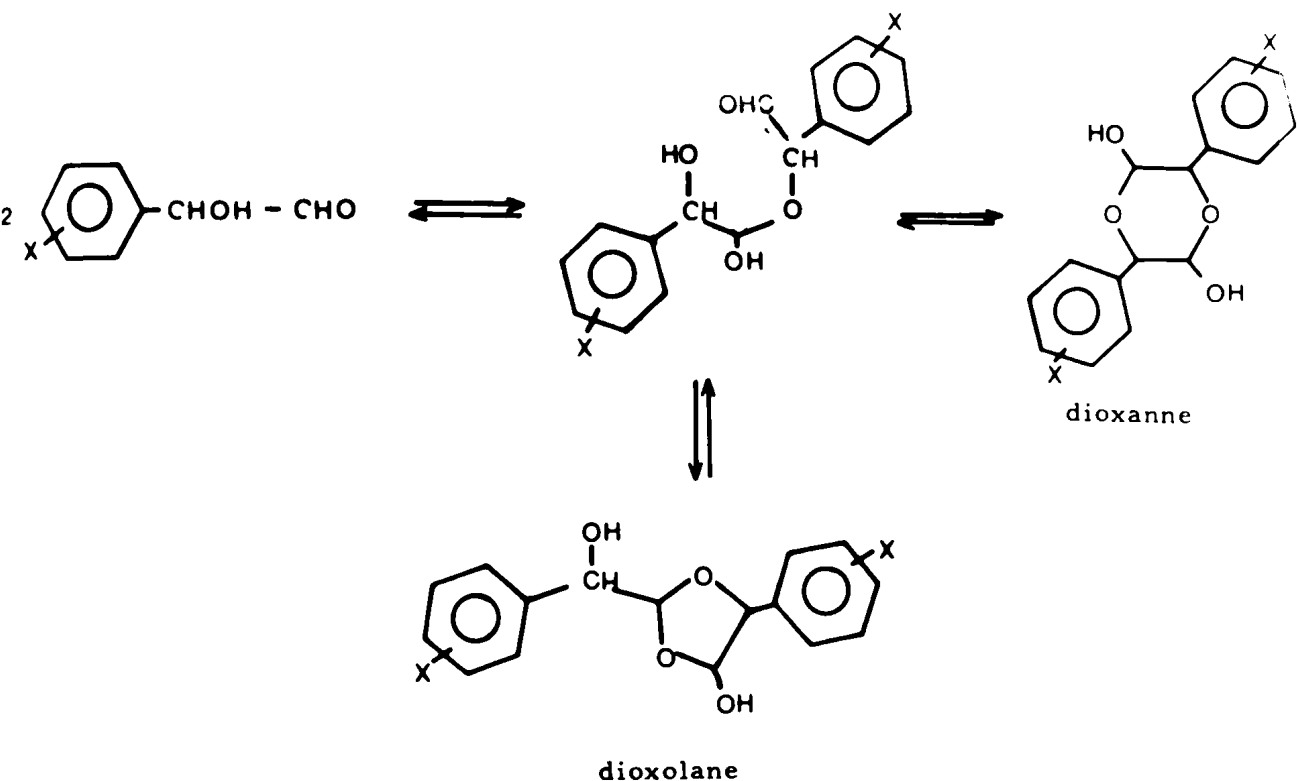
Elle doit donner des aldéhydes α -alcools qui sont également préparés par hydrolyse de composés hydroxylés α -dichlorés (12), α -mercaptals (3) (13), mono S-oxydes de mercaptals (14) et par hydrolyse d'éthoxy-4 oxazolines (15)

II-1 ACETAL MANDELIQUE

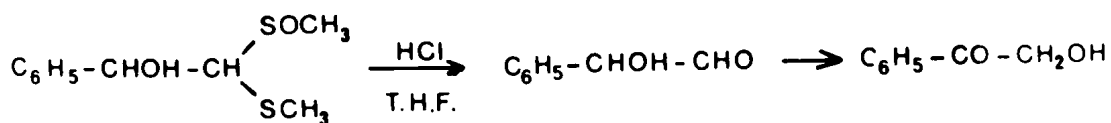
D'après KIRRMANN (16) l'aldéhyde mandélique s'obtient par désacétalisation par l'acide citrique dans le dioxanne à reflux :



L'hydrolyse en milieu acide aqueux à reflux nous a donné un composé dont l'analyse élémentaire est conforme à celle du mandélalaldéhyde mais dont le spectre I R ne contient pas de bande carbonyle. Simultanément, TINAPP (17) suggérait la dimérisation d'aldéhydes mandéliques en dioxannes 1-4 et dioxolanes, et GRIFFITHS (18) publiait l'hydrolyse chlorhydrique de l'acétal méthylique en dimère de type dioxanne 1-4. En série aliphatique l'existence de dimères de ce type avait déjà été démontrée. (19).

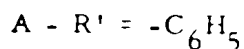


En hydrolysant le diméthyl mercaptal S-oxyde α - alcool, par CuCl_2 dans le diméthoxy éthane, OGURA obtient un dimère de l'aldéhyde mandélique alors qu'en présence de HCl dans le T.H.F., il constate une transposition en ω -hydroxy-acétophénone (14).



Les transpositions d'aldéhydes α -substitués en isomères cétoniques plus stables s'observent en milieu acide et en milieu basique, elles se produisent avec les amino-aldéhydes (20), les méthoxy-aldéhydes (21) et les acétoxy-aldéhydes (22) .

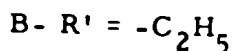
II-2 ACETALS α -ALCOOLS TERTIAIRES



- Par hydrolyse du mercaptal correspondant par l'iode en présence de bicarbonate de sodium, RUSSEL (3) obtient un dimère de l'aldéhyde diphenylglycolique.

- Traité par HCl concentré dans le T.H.F. à température ambiante, le diméthylmercaptal S-oxyde conduit à l'aldéhyde libre (14).

- A température ambiante, par formolyse suivant la méthode de GORGUES (23) et par hydrolyse avec une solution aqueuse de HCl au demi, nous sommes également parvenu à l'aldéhyde libre, alors que l'hydrolyse avec HCl 2N à reflux donne de la benzofène par une isomérisation déjà observée par DANILOV (24) et Mc ELVAIN (25).



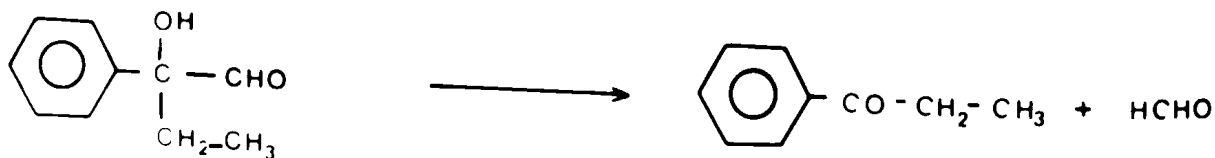
1°) Dans HCl au demi, à température ambiante pendant 24 à 36 heures, on obtient l'aldéhyde phényléthylglycolique.



Ce composé est identique à celui qui résulte de l'hydrolyse du mercaptal (3) et de l'oxime (26) ; il se décompose légèrement à la distillation et une bande carbonyle cétonique apparaît alors dans le spectre I R.

2°) Dans HCl 0,5N à 30° pendant 120 heures, on obtient la propiophénone.

De l'acétophénone est également identifiée, dans les mêmes conditions, lorsque $R' = -\text{CH}_3$. La cétone se formerait à partir de l'aldéhyde α -alcool, avec départ de formaldéhyde :

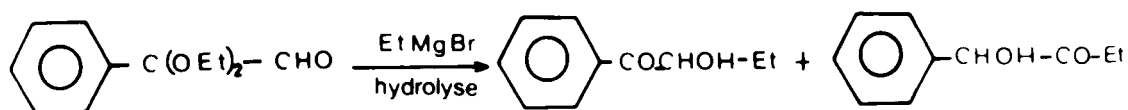


En effet, le phényléthylglycolaldéhyde abandonné pendant quelques jours au réfrigérateur dans un flacon bien bouché donne, avec la dinitro-2,4-phénylhydrazine, le dérivé cristallisé correspondant à la propiophénone.

Cette réaction a également été constatée pour $R' = \text{C}_6\text{H}_5$: il se forme de la benzofène et de l'aldéhyde formique lors de l'hydrolyse de l'aldéhyde α -alcool.

3*) Dans HCl 1,5 N à reflux pendant 28 heures, l'acétal donne 4 produits inséparables par distillation fractionnée. La C.P.V. préparative permet d'isoler deux fractions correspondant à deux pics dédoublés.

- La première fraction est un mélange de deux α -hydroxy butanones isomères. Nous avons également identifié ces cétones dans le mélange provenant de l'hydrolyse de la condensation de EtMgBr avec le cétal éthylique du phényl-glyoxal :

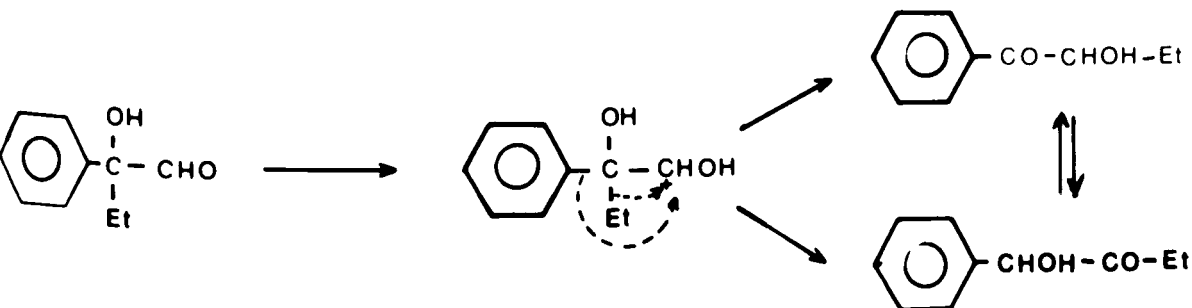


- La deuxième fraction a la même formule brute que la première ; son spectre I R contient une bande OH et une bande carbonyle et les protons aromatiques sont équivalents en R.M.N.. La double irradiation et l'action de sels d'euprium montrent que la fonction alcool ne se trouve pas en α du cycle aromatique ; le spectre de masse contient effectivement les motifs $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-CO}$., $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-CO-CO}$., et $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2$., ce qui permet d'identifier deux cétoles isomères (27):



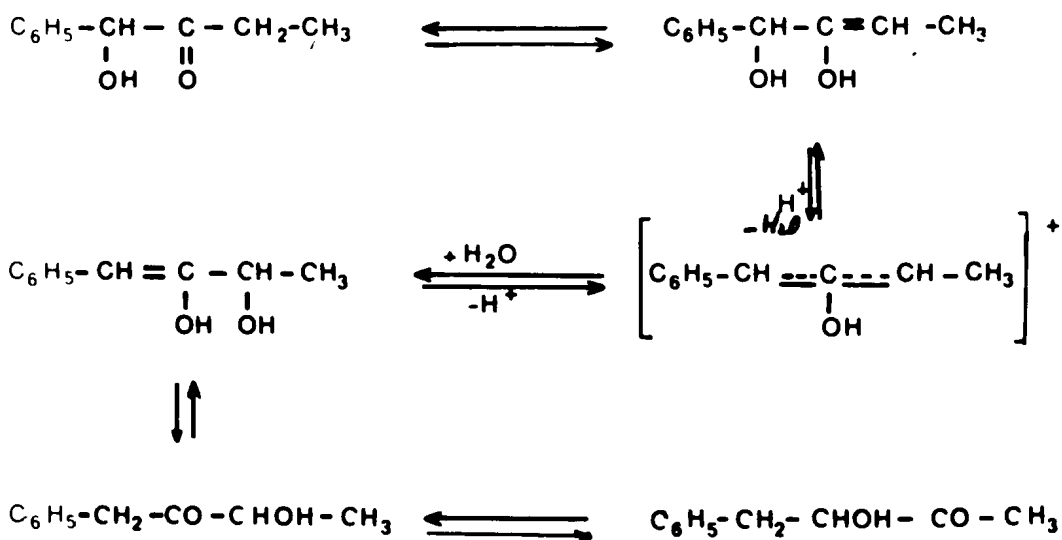
Les cétoles de la 1ère fraction résulteraient :

- de la migration soit du groupement phényle, soit du groupement éthyle, après protonation de la fonction aldéhyde.
- de l'isomérisation d'un cétole formé préférentiellement (28).



Les cétoles de la 2ème fraction se formeraient à partir de ceux de la 1ère fraction et plus particulièrement à partir de $C_6H_5-CHOH-CO-Et$. En effet, ce dernier (synthétisé par condensation du bromure d'éthyl magnésium avec la cyanhydrine du benzaldéhyde), remis dans les conditions d'hydrolyse de l'acétal de départ donne le mélange des 4 cétoles.

L'isomérisation thermique d'un cétole de ce type a déjà été constatée (29) ; notre résultat pourrait également s'expliquer par une isomérisation, voisine de celle des alcools phénylallyliques en milieu acide, portant sur la forme énolique de l'hydroxy-1 phényl-1 butanone-2 et aboutissant à l'énol de l'hydroxy-3 phényl-1 butanone-2 :



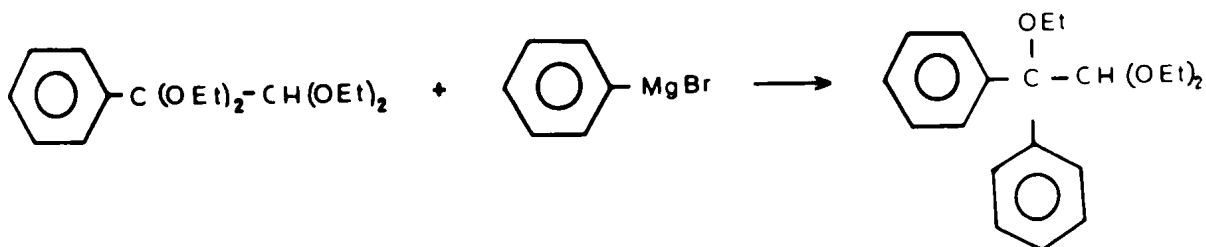
III - REDUCTION DES BIS-ACETALS.

Les bis-acétals du phénylglyoxal ne réagissent pas avec l'hydrure de sodium et ne se condensent pas avec les composés organo magnésiens dans l'éther et le benzène à reflux. A température plus élevée, on peut envisager la réaction des groupements OR d'une ou des deux fonctions gem-dialcoxy.

III-1 BIS-ACETAL ETHYLIQUE.

A - Condensation avec C_6H_5 MgBr

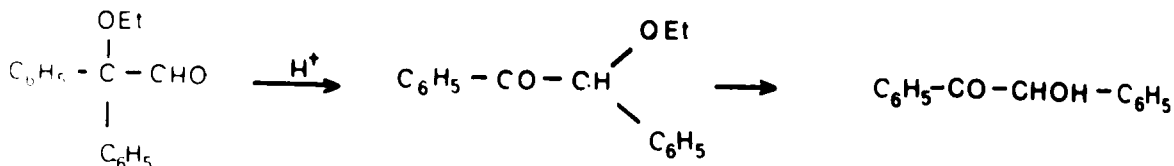
La réaction se fait dans le cumène à reflux, elle donne un produit huileux qui retient des impuretés inséparables par distillation. Le produit principal (Rdt brut = 70 %) est isolé par C.P.V. préparative. L'analyse physico-chimique montre qu'une seule molécule de C_6H_5 MgBr a réagi avec le produit de départ ; la position du proton méthine et l'hydrolyse en aldéhyde prouvent que c'est un groupement éthoxy de la fonction cétal qui a été remplacé :



Les essais de synthèse univoque de cet acétal ont échoué: l'hydroxy-acétal correspondant ne se condense pas avec le sulfate d'éthyle en milieu sodique et, contrairement à ceux de la série aliphatique (21), il ne réagit pas avec l'hydrure de sodium dans l'éther et ne peut donc pas être alkylé.

B - Hydrolyse du produit de condensation.

Réalisée, comme pour les acétals α -alcools, par HCl au demi à température ambiante elle donne un composé aldéhydique (δ CH à 9,60 et ν C=O à 1720) susceptible de s'isomériser en éther éthylique de la benzofne qui peut lui-même s'hydrolyser en benzofne :

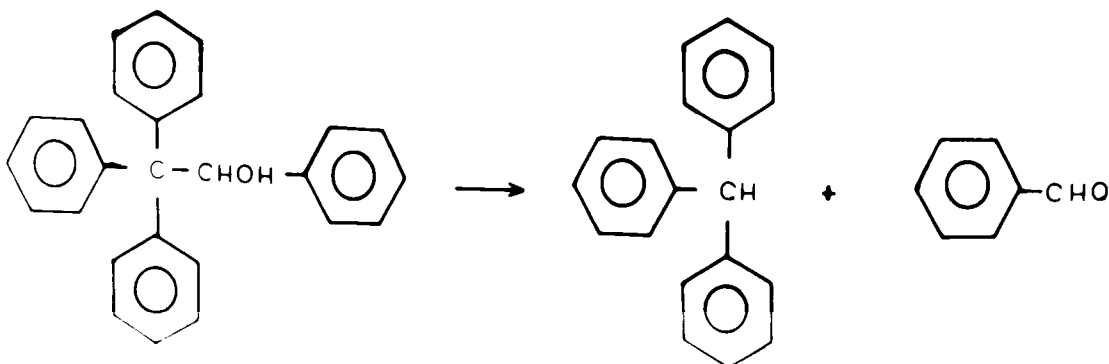


III-2 BIS-ACETAL METHYLIQUE.

Dans le toluène, le xylène ou le cumène à reflux, quelles que soient les proportions des réactifs, $\text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}$ se condenserait sur la fonction cétal et sur la fonction acétal puisque le produit isolé, mis dans les conditions d'hydrolyse, ne donne pas de fonction carbonyle.

Nous n'avons pas réussi à le purifier car il se décompose à la chaleur en donnant du triphénylméthane et du benzaldéhyde. Le tétraphényl-1, 2, 2, 2 méthoxy éthane que nous pensons avoir identifié (RMN) ne figure pas dans la littérature.

Une synthèse univoque n'a pu être tentée par méthylation de l'alcool correspondant, car celui-ci se décompose soit à température ambiante dans le benzène en présence de soude, soit à reflux dans la soude alcoolique (30):



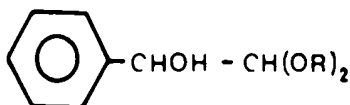
IV - PARTIE EXPERIMENTALE

IV-1 REDUCTION DES ACETALS α -CETONES PAR L'ETHANOLATE DE SODIUM.

Nous dissolvons l'acétal dans l'éthanol et lui ajoutons 3 à 4 fois la quantité théorique d'alcoolate de sodium, préparé dans l'alcool, puis chauffons à reflux pendant 1 ou plusieurs heures. Le milieu réactionnel brunit puis noircit, une résine colle aux parois du ballon : il s'agit du produit de polymérisation de l'acétaldéhyde ; il est filtré, l'alcool est vaporisé et le résidu, dilué dans l'eau, est extrait à l'éther.

Le tableau 4.4. groupe les caractéristiques des composés obtenus.

TABLEAU 4.4.



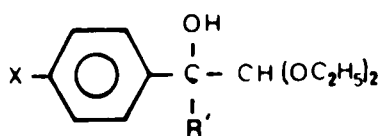
R	Eb.°C/P mm	Rdt %	ν_{OH} (liq.)	$\delta_{CHOH-CH(OR)_2}$	δ_{OH}	C %		H %	
						calc.	tr.	calc.	tr.
-CH ₃	107-8/3	73	3450	4,25-4,60 (CDCl ₃)	3,10 (CDCl ₃)	66,65	65,30	6,71	7,37
-C ₂ H ₅	111/1	67	3450	4,20-4,45 (CCl ₄)	3,15 (CCl ₄)	68,57	67,91	8,57	8,59
-n-C ₄ H ₉	133/0,8	67	3450	4,25-4,55 (CDCl ₃)	2,90 (CDCl ₃)	72,18	71,80	9,77	9,79

IV-2 CONDENSATIONS DES ORGANOMAGNESIENS AVEC LES ACETALS-CETONES.

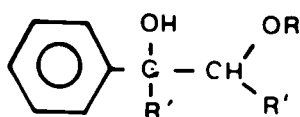
A - Acétals α -alcools tertiaires

Les condensations sont faites avec 0,01 ou 0,02 mole d'acétal, 2 à 3 g de magnésium et 10 à 16 g de composé halogéné. Extraits à l'éther après hydrolyse dans une solution saturée de NH₄Cl puis distillés, les acétals du glycolaldéhyde sont en général des liquides incolores plus ou moins huileux (tableau 4.5).

TABLEAU 4.5.



-X	-R'	Eb.°C/ PmmHg	Rdt %	ν_{OH} (liq.)	ν_{CH} (CCl ₄)	C %		H %	
						calc.	tr.	calc.	tr.
-H	-CH ₃	149-51/22	90	3420	4, 12	69, 64	69, 11	8, 93	8, 88
-H	-C ₆ H ₅	164/1, 5 170/4 (31)	73 55(31)	3550	4, 55	75, 52	75, 86	7, 69	7, 66
-H	-C ₂ H ₅	98-9/0, 4	79	3560	4, 15	70, 59	70, 06	9, 24	9, 11
-H	p. anisyl	180/0, 4	35	3540	4, 50	71, 89	71, 70	7, 94	7, 30
-CH ₃	p. anisyl	huile non distillée	45	3550	4, 55				

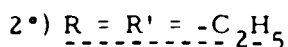
B - Ethers α -alcools

1°) R = -C₂H₅, R' = -C₆H₅

Nous avons synthétisé ce composé à partir de 3g de Mg, 16 g de C₆H₅ Br et 0,02 mole d'acétal-cétone de phénylgyoxal. Au milieu hétérogène laiteux ainsi obtenu nous ajoutons goutte à goutte 100 cm³ de cumène (en distillant l'éther à la pression atmosphérique) puis nous chauffons à reflux pendant 4 heures. Après extraction et évaporation 6,5 g de cristaux blancs sont obtenus. F = 134 - 135°C (éther-hexane).

ANALYSE C₂₂H₂₂O₂ : calc. % : C 83,02 H 6,92
tr. 83,18 6,96

IR : ν_{OH} (liq.) 3560 ; R.M.N. (CCl₄) : CH 5,5 ; OH 3,10



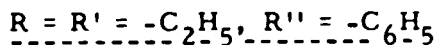
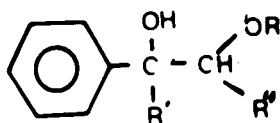
A reflux dans le cumène pendant 4 h, $C_2H_5 MgBr$ et $C_6H_5-CO-CH(OEt)_2$ donnent un mélange complexe ; nous avons condensé le magnésien avec l'acétal α -alcool déjà obtenu par réaction dans l'éther et la C.P.V. préparative permet alors d'isoler le produit attendu.

I.R. (liq.) : νOH à 3570

R.M.N. (CCl_4) : δCH à 4,12 et δOH à 2,35

ANALYSE $C_{14}H_{22}O_2$:	calc. % :	C	75,67	H	9,91
	tr. :		75,62		9,88

C - Ether α -alcool



2,4 g (0,01 mole) d'acétal diéthylique du phényl éthyl glycolaldéhyde sont ajoutés au magnésien dans l'éther (2 g Mg, 10 g $C_6H_5 Br$). L'éther est remplacé par 100 cm³ de cumène et la réaction, poursuivie de manière habituelle, permet de recueillir 2 g (Rdt = 73 %) d'un liquide huileux possédant des reflets violets. Eb. °C = 120 - 130/0,6 mm.

I.R. (liq.) : $\nu OH = 3520$

R.M.N. (CCl_4) : δCH à 4,20 ; δOH à 2,75

ANALYSE $C_{18}H_{22}O_2$:	calc. % :	C	80,00	H	8,15
	tr. :		80,35		7,90

IV-3 HYDROLYSE DES ACETALS γ -ALCOOLS

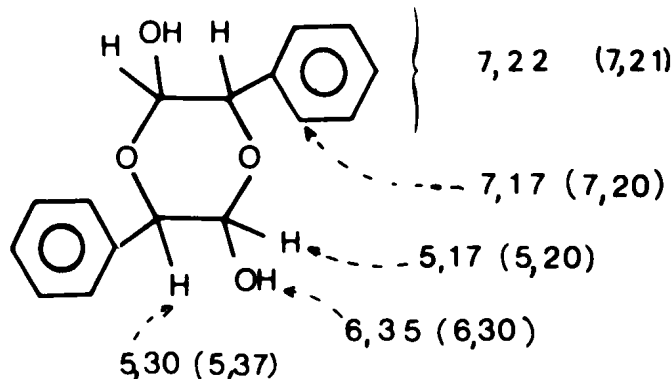
A - Acétal mandélique.

6 g (0,03 mole) d'acétal sont mélangés à 20 cm³ d'eau contenant 10 gouttes d'acide sulfurique concentré et l'émulsion blanche est chauffée à reflux pendant 90 minutes. Après extraction à l'éther, lavage et évaporation, on recueille une huile jaune (Rdt global = 70 %) dans laquelle se forme une poudre blanche amorphe.

I. R. (nujol): absence de bande C = O; ν OH large à 3400; ν C-O-C à 1130

ANALYSE C₈H₈O₂ : calc. % : C 70,57 H 5,92
tr. : 70,48 5,97

R. M. N. (D. M. S. O.) : 3 protons aliphatiques pour 5 protons aromatiques ; déplacements chimiques comparés à ceux de la littérature (18) :



B - Acétal éthylique du diphenylglycolaldéhyde.

1) aldéhyde libre.

a) A température ambiante pendant 36 h avec HCl au demi, l'acétal donne une huile jaune dont l'analyse spectrale correspond à celle du diphenylglycolaldéhyde.

I. R. (liq): ν OH à 3470; ν CHO à 1720 [3440 et 1720 dans KBr (14)]

R. M. N. (CCl₄): OH à 4,20; CHO à 9,70 [4,05 et 9,89 (14)]

b) la formolyse à température ambiante pendant 50 mn de $5 \cdot 10^{-3}$ mole d'acétal dans 15 cm^3 d'éther, par 25 cm^3 d'acide formique à 98 % donne, après évaporation de l'éther, la même huile que précédemment.

2) benzoïne.

1,50 g d'acétal sont hydrolysés par 50 cm^3 de HCl environ 2 N, à reflux pendant 8 heures : la benzoïne se forme au refroidissement .

C - Acétal du phényl éthyl glycolaldéhyde.

1) Aldéhyde α -alcool.

L'hydrolyse de 2,38 g (0,01 mole) d'acétal avec 20 cm^3 de HCl au demi, pendant 36 heures à température ambiante, donne une émulsion blanchâtre qui est extraite à l'éther et lavée au bicarbonate. Le tableau ci-dessous groupe nos résultats et ceux de la littérature.

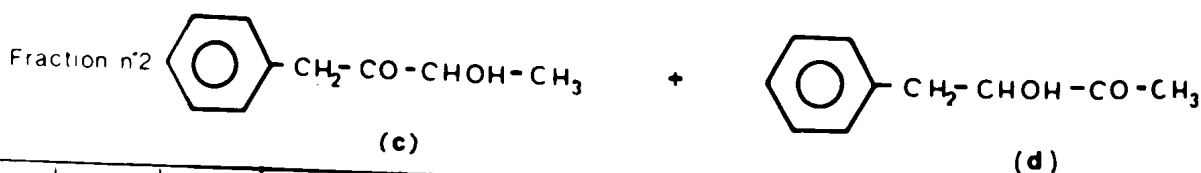
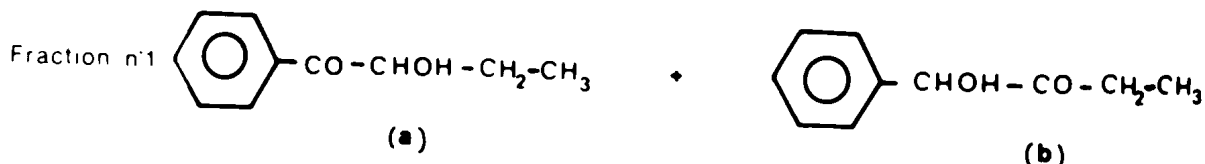
Hydrolyse	Eb. °C/mm	Rdt %	ν_{OH}	ν_{CHO}	δ_{OH}	δ_{CHO}	C %		H %	
							calc.	tr.	calc.	tr.
acétal	62/0,3	60	3490 (liq.)	1720 (liq.)	3,75 (CCl_4)	9,42 (CCl_4)	73,14	72,86	7,37	7,4
mercap- tal. (3)	65-8/0,7	80		1719 (CCl_4)	4,04 (CDCl_3)	9,50 (CDCl_3)	"	73,24	"	7,24

2) Propiophénone.

4,7 g (0,02 mole) d'acétal sont agités à 30°C pendant 5 jours avec 100 cm³ de HCl 0,5N. Après extraction à l'éther, lavage et évaporation on recueille un liquide jaune pâle très odorant, distillant à 89°C/1 mm. Rdt = 55 %. Chromatogramme, spectre I R, spectre R M N et dinitro-2,4 phénylhydrazone (F = 194°C) sont identiques à ceux de la propiophénone commerciale.

3) Cétones α-alcools.

4,76 g (0,02 mole) d'acétal de départ sont hydrolysés par 20 cm³ de HCl au demi, pendant 28 heures à reflux. Après extraction et lavage habituels, on obtient une huile jaune très odorante qui distille vers 100°C/0,4 mm (2 g). La séparation par C. P. V. préparative sur colonne carbowax 20 M permet de recueillir deux fractions correspondant chacune à deux cétons isomères dont les caractéristiques sont groupées ci-dessous :

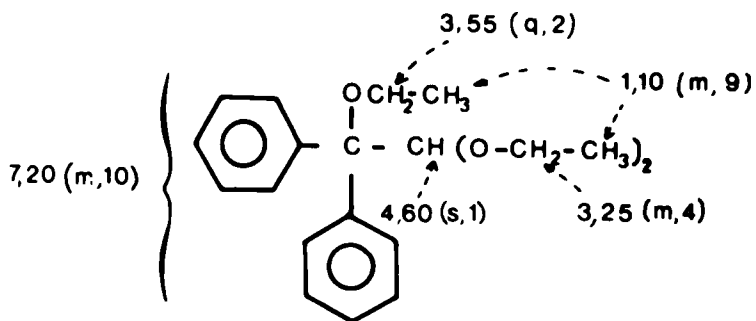


N°	C %	H %	$\nu_{C=O}$	ν_{OH}	Ar-H	δ_{CH-OH}	δ_{CH_2-}	δ_{-CH_3}
1	71,92	7,25	1680	3470	(a) 7,90	4,90 m	1,57 q	0,95 m
			et 1710 (CCl ₄)		(b) 7,45			
2	71,28	7,32	1720 (liq.)	3490 (liq.)	(c) 7,35	4,96 s	2,32 q	0,75 m
					(d) 7,12 s			
						2,852q	2,05 s	

IV-4 CONDENSATION DE C₆H₅ MgBr avec C₆H₅-C(OEt)₂-CH(OEt)₂

Elle est faite, comme pour les acétals α -cétones, à reflux dans le cumène pendant 4 heures : on obtient une huile épaisse (Rdt = 70 %) que l'on distille deux fois. La fraction Eb = 168°C/1-2 mm est purifiée par C. P. V. préparative sur colonne Carbowax 20 M, son spectre I.R. ne contient ni bande carbonyle ni bande hydroxyle. Le spectre R M N et l'analyse élémentaire correspondent à l'éther éthylique de l'acétal éthylique du diphenylglycolaldéhyde.

ANALYSE C₂₀H₂₆O₃ : calc. % : C 76,43 H 8,28
 tr. : 77,08 8,30



Après hydrolyse par HCl au demi pendant 36 heures à température ambiante, le proton à 4,60 disparaît du spectre R M N au profit d'un proton aldéhydique à 9,60.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - A. TCHITSCHIBABINE et S. JELGASIN, Ber., 1914, 47, 48 et 1843.
- 2 - H. ADKINS et R. ELOFSON, J. Amer. Chem. Soc., 1949, 71, 3622.
- 3 - G.A. RUSSEL et L.A. OCHRYMOWYCZ, J. Org. Chem., 1969, 34, 3618.
- 4 - Y. LE FLOC'H, Thèse Docteur Ingénieur, série B, Rennes, 1970.
- 5 - V. GRIGNARD, Bull. Soc. Chim., 1905, 23, 612.
- 6 - E. SPATH, Monatsch. Chem., 1914, 35, 319 ; Ber., 1914, 47, 2260.
- 7 - C. BLOMBERG et A. VREUGDENHIL, Rec. Trav. Chim. Pays Bas, 1962, 81, 238.
- 8 - R. QUELET, P. BERCOT et J. D'ANGELO, Bull. Soc. Chim., 1966, 3258.
- 9 - Y. LAR'HANTEC, Thèse, 3ème cycle, Série B, Rennes, 1970.
- 10 - C. BROQUET et J. D'ANGELO, Bull. Soc. Chim., 1967, 4636.
- 11 - I.V. GRINBERG, Chem. Abstr., 1943, 37, 3077.
- 12 - P. BLUMBERGS et M.P. LAMONTAGNE, J. Org. Chem., 1972, 37, 1248.
- 13 - F. WEYGAND, H. J. BESTMANN, Ber., 1958, 91, 1043.
- 14 - K. OGURA et G. TSUCHIHASHI, Tetrahedron Letters, 1972, 26, 2681.
- 15 - O.H. OLDENZIEL et A.M. VAN LEUSEN, Tetrahedron Letters, 1974, 167.
- 16 - A. KIRRMANN, R. MUTHS et J. J. RIEHL, Bull. Soc. Chim., 1958, 1469.
- 17 - P. TINAPP, Ber, 1971, 104, 2266.
- 18 - D.W. GRIFFITHS et C.D. GUTSCHE, J. Org. Chem., 1971, 36, 2184.
- 19 - A. KIRRMANN et F. DRUESNE, C.R. Acad. Sci., 1964, 259, Série C, 3285.
- 20 - A. KIRRMANN, L. DUHAMEL et P. DUHAMEL, Bull. Soc. Chim, 1966, 1732.
- 21 - A. KIRRMANN et H. J. JOSCHEK, Bull. Soc. Chim., 1963, 1681.
- 22 - J. J. RIEHL et A. FOUGEROUSSE, Bull. Soc. Chim., 1968, 4083.
- 23 - A. GORGUES, Bull. Soc. Chim., 1974, 529.
- 24 - S. DANILOV, Ber., 1927, 60, 2390.
- 25 - S. Mc ELVAIN, S.B. MIRVISS et C.L. STEVENS, J. Amer. Chem. Soc., 1951, 73, 3807.
- 26 - P. FREON, Annales de Chimie, 1939, 11, 480.
- 27 - P. KLEMMENSEN et G. SCHROLL, Arkiv För Kemi, 1967, 28, 405.
- 28 - G. GUILLOT et P. RUMPF, C.R. Acad. Sci., 1967, 264, série C, 1985.
- 29 - C.A. BROWN et C.D. DJERASSI, J. Chem. Soc. (C), 1969, 2550.
- 30 - L. ELLISON et J. KENYON, J. Chem. Soc., 1954, 779.
- 31 - A. AVY, Bull. Soc. Chim., 1931, 49, 12.

CONCLUSION

Ce travail nous a permis d'obtenir les principaux résultats suivants :

1) Nous avons isolé et étudié quelques semi-aminals α -cétoniques.

2) Nous avons mis au point, à partir d'acétophénone, une méthode de synthèse des ω, ω -diarylacétophénone et des triarylacétaldéhydes résultant de la réaction de l'hydrocarbure aromatique sur le site "aldéhydique potentiel" ou cétonique libre de l' ω, ω -dimorpholino acétophénone. Nous avons pu mettre en évidence l'intermédiaire gem-dimorpholiné qui protège le triarylacétaldéhyde en présence d'acide sulfurique anhydre.

Sous forme libre cet aldéhyde additionne certains composés aromatiques et donne, après déshydratation, des tétra-aryl éthylènes.

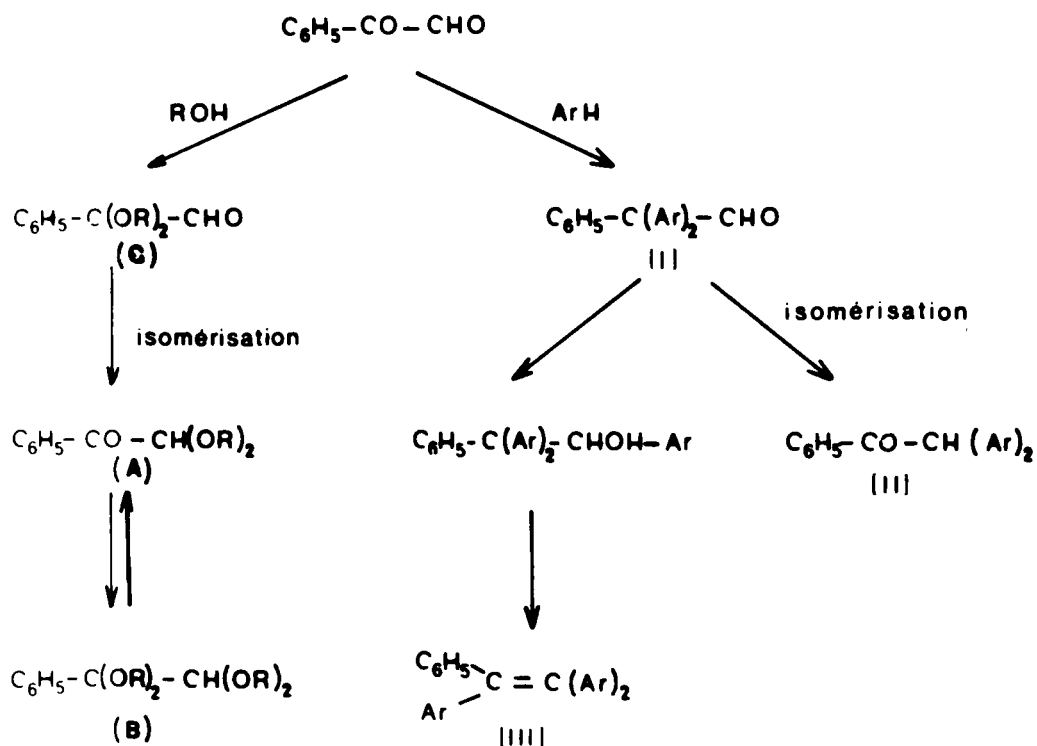
3) Nous avons été amené à préparer divers intermédiaires réactionnels et à étudier leurs possibilités de transposition de type pinacolique en milieu acide (glycols, benzoïnes, aldéhydes α -trisubstitués, γ -hydroxyaldéhydes).

4) Nous avons mis au point une nouvelle synthèse des acétals α -cétoniques et une méthode originale de préparation des bis - acétals d'arylglyoxal.

5) Nous avons montré qu'en milieu acide, les alcools et certains composés aromatiques réagissent avec le carbonyle cétonique du phénylglyoxal :

- nous avons obtenu du cétal α -aldéhyde (**C**) par condensation de l'alcool en milieu chlorhydrique peu acide, mais pour des raisons techniques et à cause de l'isomérisation en acétal α -cétonique (**A**) nous ne pouvons généraliser cette méthode de préparation.

- la condensation de l'hydrocarbure aromatique d'un carbonyle cétonique puis sur le carbonyle aldéhydique expl. de tétra-aryléthylène [III], en plus de l' ω, ω -di-aryl acétophénone.



6) Le carbonyle des acétals α -cétoniques a pu être réduit en alcool secondaire par l'éthanolate ou le méthanolate de sodium (cas particulier de la réaction de MEERWEIN-PONNDORF).

7) L'action des composés organo magnésiens sur les acétals α -cétoniques a permis de préparer divers acétals α -alcools et des éthers α -alcools ; l'hydrolyse acide des premiers en aldéhydes α -alcools s'accompagne de dimérisation, de réarrangements et d'isomérisation en cétoles que nous avons essayé d'interpréter.

8) L'hydrolyse du produit de condensation du bromure de phényl magnésium avec un bis-acétal du phénylglyoxal, nous a donné un aldéhyde γ -éther que nous n'avons pu obtenir par alkylation puis hydrolyse de l'acétal α -alcools correspondant.

VU :
Le Président de la Thèse

M. KERFANTO

VU :
Le Directeur de Thèse

M. KERFANTO

VU pour autorisation de soutenance N° 76/S/3/2
RENNES, le 4 février 1976
Le Président de l'Université de RENNES,

R. DABARD.