

GL. 631

UNIVERSITE DE NEUCHATEL - FACULTE DES SCIENCES

Synthèse du (±)- N U C I F E R A L

T H E S E

présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de
Neuchâtel pour obtenir le grade de docteur ès sciences

par

Gérard G A S T

ingénieur chimiste diplômé
de l'Université de Lyon

(Ecole Supérieure de Chimie Industrielle)

Institut de Chimie

mars 1971

IMPRIMATUR POUR LA THÈSE

..... SYNTHÈSE DU (±) NUCIFÉRAL

..... de M. Gérard Gast

UNIVERSITÉ DE NEUCHÂTEL

FACULTÉ DES SCIENCES

La Faculté des sciences de l'Université de Neuchâtel,
sur le rapport de Messieurs les professeurs

..... Y. R. Naves, A. Jacot-Guillarmod et

..... G. Descotes (Lyon)

autorise l'impression de la présente thèse sans exprimer d'opinion sur les propositions qui y sont contenues.

Neuchâtel, le 22 mars 1971

Le doyen: Roger Bader

Roger Bader

" Lorsque le doigt montre la
Lune, les imbéciles regardent
le doigt "
(proverbe chinois).

" Science sans conscience
n'est que ruine de l'âme "
(Rabelais).

Le présent travail a été effectué de novembre 1968 à mars
1971 dans les laboratoires de Chimie Organique de l'Institut
de Chimie de l'Université de Neuchâtel, sous la direction de
Monsieur le Professeur Y.R. NAVES.

Je remercie MM. R. Klein et A. Scherrer dont la disponibilité ne m'a jamais été refusée.

Je tiens à remercier les étudiants, avec lesquels j'ai eu de nombreux contacts. Ceux-ci furent pour moi une source d'enrichissement et j'en garderai un souvenir fort sympathique et émouvant à bien des égards. Je remercie particulièrement de leur assiduité et de leur intelligence en travail de diplôme MM. Jampen, Juillerat et Weber.

Je remercie mes collègues de Chimie-Physique de leur sympathie et de leur amabilité.

Ma profonde reconnaissance va à Monsieur le Professeur K. BERNAUER et à l'ensemble de ses Collaborateurs pour les entretiens et les nombreux contacts que j'ai pu avoir avec eux; cela fut très enrichissant et très sympathique. Je citerai M. et Mme Bernhard pour l'aide consentie lors de la mise au point des stencils.

Je remercie mes excellents collègues de Chimie Organique qui ont tous contribué d'une façon ou d'une autre à l'avancement de mon travail.

Mes remerciements vont à l'ensemble du personnel du groupe Lonza, plus spécialement au Dr. F. Moulin, toujours très disponible. J'exprime ma reconnaissance et mon amitié au Dr. P. Hardt qui s'est toujours intéressé en connaisseur à mes problèmes.

Je remercie vivement mes Chefs de Travaux successifs, le Dr. R. Tabacchi et le Dr. H. Gold pour l'aide appréciable et appréciée qu'ils m'ont accordée chacun à sa manière, en son temps et en son domaine.

J'exprime ma vive reconnaissance à Monsieur le Professeur A. JACOT-GUILLARMOD pour les efforts incessants fournis afin de m'offrir des Conditions matérielles, excellentes, et pour tout ce qu'il a daigné faire pour moi.

Je ne saurai assez exprimer ma gratitude à Monsieur le Professeur G. DESCOTES, qui nous a magistralement enseigné la Chimie Organique, d'avoir accepté de faire partie du Jury et d'avoir manifesté par là, de l'intérêt pour le travail et le sort d'un de ses anciens élèves. J'exprime par son intermédiaire ma reconnaissance à l'ensemble du Corps professoral de l'ESCIL, dont l'enseignement m'a fourni des armes très nécessaires dans l'affrontement des problèmes posés.

Enfin, j'exprime ma chaleureuse reconnaissance à Monsieur le Professeur Y. R. NAVES pour m'avoir proposé un sujet si enrichissant et pour m'avoir donné très généreusement des conseils très profitables tout au long de mon travail. Je lui en sais gré et lui exprime ma gratitude pour l'aide, généreuse elle aussi, consentie lors de la mise au point du manuscrit.

Gérard Gast

S O M M A I R E

PREMIERE PARTIE :

Les méthyl-3-p-tolyl-3-glycidates d'éthyle

1. Projet	1
2. Réalisations déjà effectuées	1
3. Réaction de Darzens	3
4. Stéréochimie de la réaction	4
5. NOS RESULTATS : les méthyl-3-p-tolyl-3-glycidates d'éthyle	9
6. Partie expérimentale	17
7. Bibliographie	23

DEUXIEME PARTIE :

Synthèses de (±)-NUCIFERAL

I. INTRODUCTION	24
1. Projet	24
2. Le nuciféral naturel	26
3. Synthèses réalisées	27
4. Notre produit de départ des synthèses A et B : le (±)-p-tolyl-2-propanal (VI)	30
II. SYNTHÈSE A	33
1. Les acides p-tolyl-4-n-penténofiques-2 et -3 (VII) synthèse, essais de séparation et description des isomères	34
2. Passage au (±)-bromure de p-tolyl-4-n-pentyle (XI) et au sel de phosphonium correspondant XII	40
2.1. Obtention du (±)-p-tolyl-4-n-pentanol (IX)	40
2.2. Obtention du (±)-p-tolyl-4-n-pentanal (X)	41
2.3. Obtention du (±)-bromure de p-tolyl-4-n-pentyle (XI) et du sel de triphényl-phosphonium correspondant XII	43
3. trans-(±)-Nuciféral via l'acétal XV	43
4. Conclusion	46

III. SYNTHÈSE B	48
1. Préparation de l'éthoxy-1-méthyl-2-butadiène-1,3 (XVIII)	49
1.1. Préparation des éthoxy-1-propènes (XVI)	50
1.2. Préparation des triéthoxy-1,1,3-méthyl-2-butanés (XVII)	50
1.3. Préparation du cis-éthoxy-1-méthyl-2-butadiène-1,3 (XVIII)	51
2. Réalisation de l'intermédiaire	55
2.1. Préparation du bromure de (méthyl-2-butényl-2-yl)-4-triphényl-phosphonium (XX)	55
2.2. Préparation des (±)-méthyl-2-p-tolyl-6-heptadiène-2,4-al trans,trans (XXI) et trans,cis (XXII)	57
3. Passage au trans-(±)-nuciféral	59
4. Conclusion	60
IV. PARTIE EXPERIMENTALE	62
A. Réactifs	62
B. Appareillages utilisés	62
C. (±)-p-Tolyl-2-propanal (VI)	62
D. Synthèse A	63
1. Acides p-tolyl-4-n-penténofiques-2 et -3 (VII)	63
2. (±)-p-Tolyl-4-n-pentanol (IX)	65
3. (±)-p-Tolyl-4-n-pentanal (X)	65
4. (±)-Bromure de p-tolyl-4-n-pentyle	70
5. Bromure de p-tolyl-4-n-pentyle-triphénylphosphonium XII	70
6. trans-(±)-Nuciféral	71
E. Synthèse B	73
1. Ethoxy-1-propènes (XVI)	73
2. Triéthoxy-1,1,3-méthyl-2-butanés (XVII)	77
3. Ethoxy-1-méthyl-2-butadiène-1,3 (XVIII)	77
4. Bromure de (méthyl-2-butène-2-yl-yl)-4-triphénylphosphonium (XX)	78
5. (±)-Méthyl-2-p-tolyl-6-heptadiène-2,4-al trans,trans (XXI) et trans,cis (XXII)	80
6. trans-(±)-Nuciféral	83
V. APPENDICE	85
VI. BIBLIOGRAPHIE	86

PREMIERE PARTIE

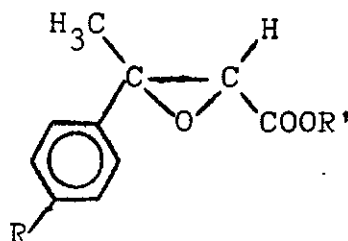
Les méthyl-3-p-tolyl-3-
glycidates d'éthyle

1. PROJET

En vue de la synthèse du nuciféral, nous avons tout d'abord dû préparer les esters glycidiques de la p-méthyl-acétophénone. L'étude de ces esters s'est révélée intéressante dans la mesure où un petit nombre de séparations d'isomères de ce type ont été réalisées et peu de bilans stéréochimiques précisés. Ces esters ont d'ailleurs quelque importance dans l'industrie des parfums. On utilise sous les noms de Fraise, aldéhyde fraise ou aldéhyde dit C-16 (voir "The Givaudan Index, 2nd Edition, New York, 1961), l'ester glycidique préparé à partir d'acétophénone- de Framboise ou aldéhyde-C20 celui obtenu à partir d'aldéhyde p-toluique.

2. REALISATIONS DEJA EFFECTUEES

Les esters sont apparus pour la première fois dans un brevet pris par DARZENS [1]. Ils ont ensuite été signalés comme intermédiaire de synthèse par DUTTA et ŠORM [2][3]. Aucune allusion n'a été faite aux isomères. Toutefois, beaucoup d'autres composés du même type ont été préparés. On les trouvera dans le tableau 1 en fonction de R et R' de la formule suivante :



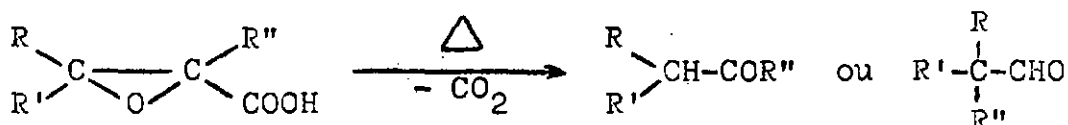
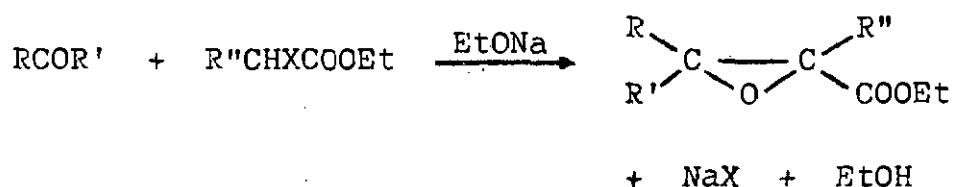
La variation du troisième reste alkyle (le groupe CH₃) a été volontairement omise afin de ne pas allonger la liste. Il est toutefois nécessaire de faire une exception en signalant que les esters glycidiques du benzaldéhyde ont été considérés en plusieurs occasions pour l'étude du mécanisme de la réaction de Darzens.

TABLEAU 1

R	R'	Base	Solvant	rdt%	Caractères, études faites	Référence
H	allyl				Insectifuge	[17] [18]
H	Me Et iPr Bu iAm	MeONa		50	Huiles jaunâtres, odeur de fraise. Odeur les plus fortes pour Et; puis iPr et Me. Bu et iAm odeur de l'alcool	[19]
H	Et Me	EtONa	xylène 0°C	50 55		[20]
H	Et	tBuOK	tBuOH	82		[21]
H	Et				IR, réarrangement	[6]
NO ₂	Et	Na	xylène	80	Cristallisation, passage à l'aldéhyde et séparation des isomères optiques	[22]
H -OCH ₂ OCH ₃	tBu tBu	tBuOK "	tBuOH "	95	Conversion en aldéhydes et cétones par pyrolyse	[23]
F	Et	NaNH ₂	benzène	34	Intermédiaire de synthèse	[24]
H	allyl	MeONa	benzène	46		[25]
H H	propargyl Me Et iPr tBu	MeONa tBuOK	tBuOH	54 42 62 52 51	Etude du rapport cis/trans en fonction de l'influence stérique	[7]
H	Et	NaH NaH NaNH ₂ tBuOK NaH	hexane benzène " " HMPT	50 25 40 57 70	Influence du solvant et de la base	[13]

3. REACTION DE DARZENS

La réaction de Darzens consiste en la condensation d'un aldéhyde ou d'une cétone avec un ester α -halogéné, ce qui conduit à un α,β -époxyester (ester glycidique). L'intérêt premier de ces esters réside dans leur faculté de pouvoir être transformés aisément en aldéhyde ou cétone ayant un degré de condensation en carbone supérieur à l'aldéhyde ou à la cétone de départ. Cet ensemble de réactions est schématisé ainsi :



Pour ce qui est des composés carbonylés utilisés, ils ont été fort nombreux. Cependant aucune étude systématique de l'effet de la structure du composé carbonylé sur le rendement de la réaction ne paraît avoir été faite. On est conduit à opérer par analogie. Si pour les halogénocétates, l'alcool estérifié peut être fort divers (voir tableau précédent), l'halogène par contre ne peut être que le chlore, car les bromures et iodures peuvent donner ou donnent uniquement d'autres produits de condensation. L'agent de condensation est généralement l'alkoxyde de sodium correspondant à l'alkyle de l'acétate afin d'éviter les transestérifications. On utilise parfois l'amidure de sodium ou le sodium pulvérisé. Les effets de solvant n'ont eux non plus guère été étudiés; les solvants le plus couramment employés ont été l'éther, le benzène, l'éther de pétrole [4].

Le premier problème est aisément résolu grâce aux données de la littérature. On peut affirmer que le contrôle cinétique est fonction de la nature des réactifs. On connaît des exemples où la réaction 2 est déterminante, d'autres où c'est la réaction 3. Certains auteurs ont même rencontré un cas intermédiaire où les vitesses 2 et 3 étaient du même ordre.

Le second problème est nettement plus délicat. Dans la majorité des exemples invoqués, on se réfère à des réactions conduisant sinon exclusivement, du moins de façon majeure, à des composés E ou trans; toutefois, des réactions réalisant des proportions 50/50 ou davantage pour le composé Z ou cis ont été observées plus récemment. Plusieurs mécanismes ont été proposés en partant du fait que la réaction serait sous contrôle stérique, le facteur important étant la conformation des halohydrines intermédiaires. Elles peuvent exister sous deux formes : thréo et érythro. Cette dernière étant favorisée, on devait obtenir par cyclisation une majorité de produit E ou trans. Ce composé se formant souvent seul ou en proportion majeure, on a pu admettre que le composé thréo ne se cyclisait pas, mais retombait dans les produits de départ pour redonner un nouveau couple thréo-érythro, dont seul le produit érythro se cyclisait et ainsi de suite. On a admis en outre que la très faible proportion de produit Z ou cis proviendrait d'une épimérisation [9]. Certains autres auteurs ont supposé que la conformation de l'halohydrine intermédiaire serait gouvernée par la répulsion électrostatique entre l'halogène et l'oxyanion, ces deux atomes devant être trans coplanaires avant cyclisation, les autres substituants s'orientant alors selon la conformation la plus stable [10].

D'autres auteurs ont basé leurs explications sur un contrôle de la stéréochimie du produit final résultant d'un recouvrement dans l'état de transition de l'orbitale π du carbonyle de l'ester et de l'orbitale p du carbone en α [11]²⁾. Ces propositions paraissent satisfaisantes pour les exemples cités. Toutefois, elles n'ont pu être généralisées que dans la mesure où les exemples de formation d'esters en majorité E ou cis étaient quasi inconnus et les affirmations quant à une épimérisation manquent d'une démonstration expérimentale. Très récemment, BACHELOR & BANSAL [7] ont relevé des exemples de production privilégiée d'isomères Z ou cis et réalisé un tel exemple. Ils ont entrepris d'effectuer une étude générale en considérant uniquement l'encombrement stérique. Dans ce but, ils ont préparé une série d'esters glycidiques de formule générale :



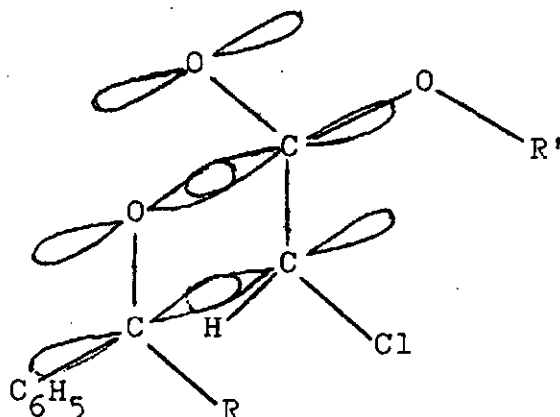
avec R : H, CH₃, t-Bu et pour chaque R, R' : Me, Et, iPr, tBu. Leurs résultats sont rapportés ci-après :

R	R'	%Z	%E	Z/E
H	Me	21	79	0,27
	Et	26	74	0,35
	iPr	33	67	0,49
	tBu	54	46	1,2
Me	Me	43	57	0,75
	Et	49	51	0,96
	iPr	60	40	1,5
	tBu	62	38	1,6
iPr	Me	73	27	2,7
	Et	75	25	3,0
	iPr	79	21	3,7
	tBu	75	25	3,0

2) [9][10][11] sont tirés de [7].

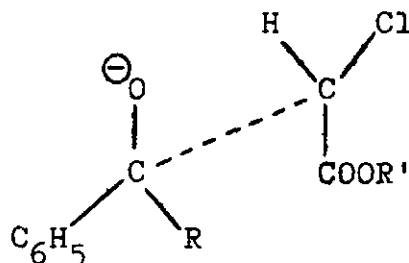
Cette étude a nettement révélé deux tendances : lorsque R et R' augmentent de volume le rapport Z/E augmente; en outre, dans leurs conditions de réaction il n'entraîne pas d'épimérisation. En fait, aucun des mécanismes précédents n'est conciliable avec ces constatations. Par suite, les auteurs ont jugé bon de s'attacher à l'étude des halohydrines intermédiaires et à leur épimérisation.

L'isomère le plus stable est le composé érythro, il conduit par cyclisation au composé E ou trans. Cependant, ceci ne saurait expliquer l'évolution précédemment mise en évidence. En considérant les différents conformères possibles à l'état de transition et par une argumentation assez serrée, les auteurs ont montré que l'intermédiaire expliquant le mieux l'évolution du rapport Z/E ou cis/trans se présente ainsi :



Bien qu'éclipsée, cette forme peut être retenue si l'on admet que le manque de stabilité attendu du fait des répulsions stériques est compensé par une énergie de recouvrement stabilisatrice correspondant à un recouvrement entre l'orbitale qui possède la paire d'électrons de l'oxyanion et l'orbitale π de l'ester. Pour autant que la répulsion des groupes R et R' ne parvienne pas à contrebalancer cette énergie de stabilisation, cette forme est la plus stable, donc la plus favorisée. Dès l'instant que cette énergie est dépassée, le recouvrement n'étant plus possible du fait de l'absence de coplanéité, intervient

une autre répulsion, électrostatique, entre l'oxyanion et le groupement carbonyle polarisé de l'ester. On peut admettre que cette double répulsion amène les deux groupements dans des positions telles que les effets de répulsion sont réduits au minimum. Parmi les conformations possibles, la plus stable paraît devoir être la suivante :



Ces interprétations peuvent être tenues pour satisfaisantes encore que de l'avis des auteurs eux-mêmes, on ne puisse y soumettre tous les cas connus de façon évidente.

Dès 1966, un groupe de chercheurs parisiens a montré, en examinant la réaction de l'acétophénone avec le chloracétate d'éthyle, qu'en faisant varier le solvant et l'agent de condensation, il se produit des différences dans les rendements et dans les proportions d'isomères comme le montre le tableau ci-après que nous leurs empruntons [12] :

solvant	base	temps	rdt%	%E
hexane	NaH	18h	50	53
benzène	NaH	8	25	50
"	NaNH ₂	8	40	50
"	tBuOK	8	57	48
HMPT	NaH	1,5	70	59

Plus récemment, les mêmes auteurs ont effectué une étude de l'effet du solvant sur la réaction entre le benzaldéhyde et le chloracétate d'éthyle [8]. Ils ont constaté qu'en milieu dissociant (HMPT) il n'y a aucune stéréosélectivité; il se fait un mélange d'isomères à 50/50, alors que dans le benzène et l'hexane et avec NaH on obtient un mélange 90/10 (E/Z), de même que dans l'éthanol avec EtONa. Si ces résultats ont pour l'instant le désavantage de ne porter que sur deux couples de réactifs, ils montrent néanmoins de façon très nette que solvant et agent de condensation sont également à considérer dans l'étude de la stéréochimie de la réaction.

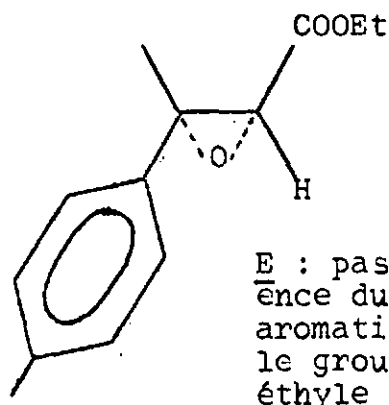
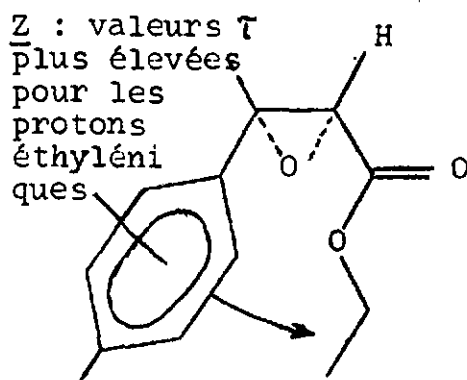
5. NOS RESULTATS : Les méthyl-3-p-tolyl-3-glycidates d'éthyle

Les spectres IR des fractions correspondant aux esters glycidiques (voir partie expérimentale) confirment la présence de la fonction ester : 1755 et 1730 cm^{-1} . Le doublet peut s'expliquer non par la présence de deux isomères, mais par l'existence de rotamères comme le notaient HOUSE & COLL. [6], 1750 et 1726 cm^{-1} pour un mélange de méthyl-3-phényl-3-glycidates d'éthyle. On ne peut guère tirer d'autres renseignements importants de ce spectre.

La RMN nous livre par contre la clef du problème. En partant du spectre du mélange, il est en effet possible de procéder à l'attribution de tous les pics (voir spectre 1, p.13). La région d'absorption des protons du cycle oxiranne est bien connue. De plus, des spectres de séries de substance de cette classe mettent en évidence le fait que le proton du cycle oxiranne considéré par rapport au groupement phényle absorbe à des champs plus élevés en position cis qu'en position

trans [5][13][14]³⁾. Pour pouvoir admettre ceci, les auteurs n'ont pas eu besoin de réaliser une séparation des isomères, étant donné que les esters E (ou trans) sont accessibles par voie chimique directe par l'époxydation des trans-cinnamates au moyen d'acide p-nitroperbenzoïque dans le chloroforme. Mais comme il existe 2 signaux tant pour le méthyle que pour l'éthyle, il est indispensable de réaliser la séparation des produits afin d'atteindre une attribution non équivoque.

Toutefois, en considérant les modèles, il est possible de prévoir une différence d'absorption des protons éthyliques, possibilité que ne révèle pas la formule plane. SEYDEN-PENNE & COLL. [12] ont déjà mis en évidence le fait que les méthylènes et méthyles des méthyl-3-phényl-3-glycidates d'éthyle résonnent à des champs plus forts lorsqu'ils sont en cis du groupement phényle que dans le cas où ils se trouvent en trans. On peut le schématiser ainsi :

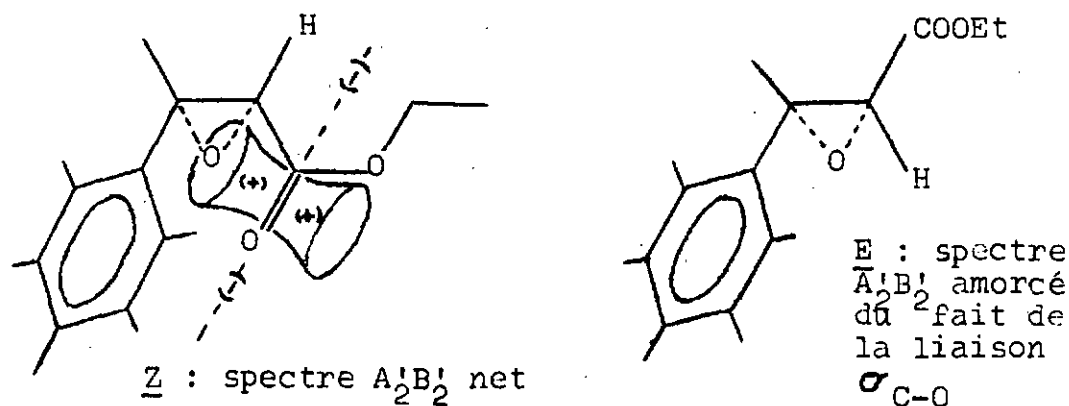


La netteté de la différence est fonction du solvant. En effet, s'il est possible de déterminer la proportion d'isomères dans le mélange à partir des signaux des protons méthyliques de l'ester observés avec des solutions dans CDCl_3 et CCl_4 , il n'est pas possible de le faire avec les solutions dans le D_6 -benzène.

3) Ces références sont tirées de [12].

On ne saurait considérer valablement les protons méthyléniques, car les signaux se chevauchent entre eux et interfèrent avec le signal d'un des protons de l'oxiranne.

Les fractions de tête de distillation renfermant jusqu'à 75 % d'un des isomères, les fractions de queue jusqu'à 90 % de l'autre isomère, nous avons en outre porté notre attention sur un autre fait : l'allure des signaux dus aux protons aromatiques. En effet, ces protons ne sont pas équivalents du point de vue magnétique. La non-équivalence est nettement accentuée dans le produit de tête. Ceci ne peut s'expliquer que par l'influence intramoléculaire du groupement ester sur les protons aromatiques comme le montrent les schémas suivants :



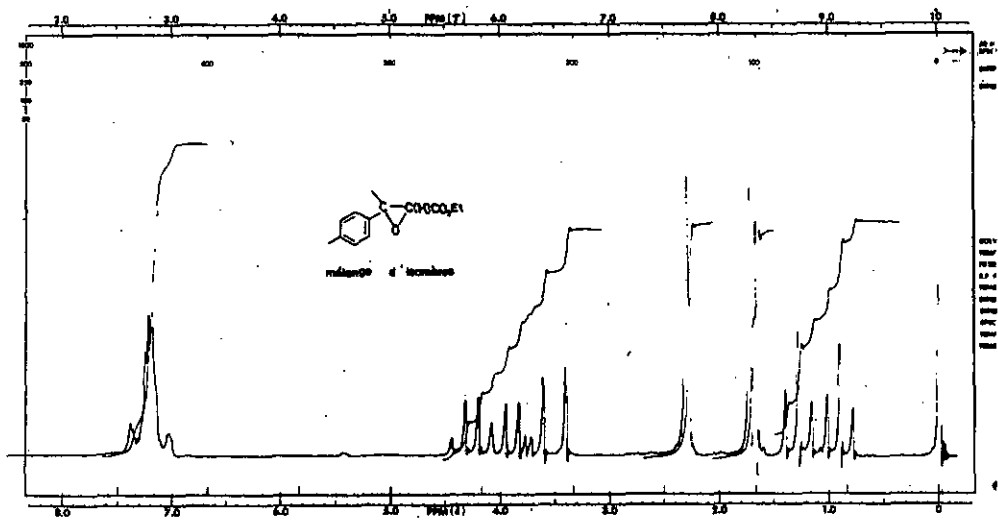
Les protons ortho sont nettement plus influencés que les protons méta dans le produit Z, d'où l'apparition d'une figure de type $A'_2B'_2$ nettement plus marquée pour cet isomère, alors que pour le produit E n'apparaît que l'effet de la liaison σ_{C-O} . Notons que dans le D_6 benzène, le composé E donne lui aussi un spectre $A'_2B'_2$, mais la différenciation entre les deux produits demeure possible.

Nous réalisons là une méthode de différenciation qui, à notre connaissance, est originale. Nous pouvons ajouter que la disubstitution en para se prête particuliè-

rement bien à cet effet. Cet effet est encore perceptible dans les spectres des méthyl-3-phényl-3-glycidates d'éthyle récemment publiés [15], mais il est beaucoup moins net du fait du système à 5 spins. C'est sans doute à cause de ce défaut de netteté que DANIEWSKI & COLL. ont été conduits à des assignations stéréochimiques auxquelles nous ne saurions nous rallier, encore que ces auteurs aient attribué le déplacement des signaux des protons éthyliques à l'action voilante du méthyle en 3, alors que sur le même carbone se trouve un groupement phényle dont l'influence est autrement plus importante. Les auteurs attribuent en effet les protons éthyliques absorbant aux champs les plus bas au produit Z, le proton époxydique absorbant à champ plus élevé également au produit Z.

Ainsi nous attribuons les signaux comme l'indique le tableau 2, p. 14. En conséquence, nous admettons qu'il se forme au cours de notre réaction et dans ses conditions 42 % de composé Z et 58 % de composé E.

Dans le but de réaliser la séparation des isomères, nous avons d'abord redistillé systématiquement des fractions enrichies en produit de queue à travers la colonne Widmer (voir partie expérimentale). Celle-ci s'étant révélée insuffisante, nous avons parfait la séparation au moyen de la colonne à bande tournante d'Abegg en partant d'une fraction enrichie en produit de queue à 89,5 %. Utilisant un prélèvement de 1/60 nous avons isolé à 150°C sous 12 Torr le produit de tête qui semble pur en raison de son spectre RMN. L'inconvénient de cette opération, menée sous une pression encore trop forte, est que pendant la distillation de ces quelque 20 % du mélange (env. 40 g) le produit de queue est totalement détruit. Ce n'est qu'au cours des distillations faites sous 0,1 Torr qu'il ne se forme quasiment pas de résidu. Dans le but d'isoler le produit de queue, il convient de prendre



Spectre 1

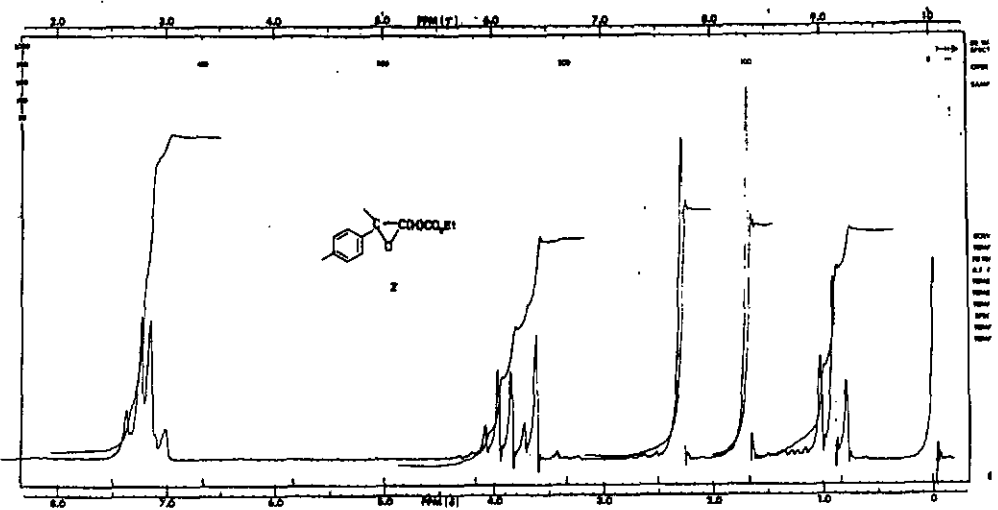
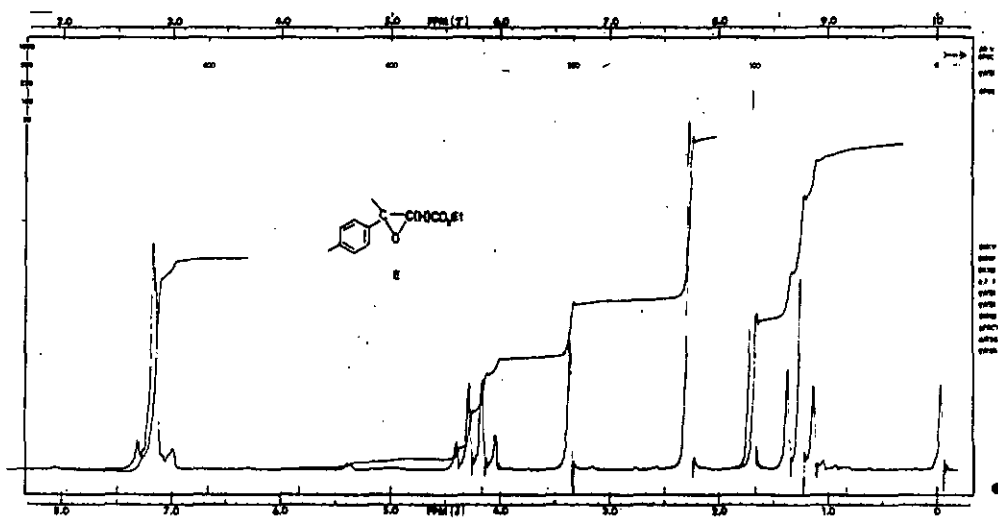


Tableau 2 : RMN en valeurs τ

s = singulet t = triplet q = quadruplet m = multiplet

	CH ₃	Ar	-O-CH ₂ CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	$\Delta\tau = -\Delta\delta$
CCl ₄	E	2,64-3,09	5,79	8,72	6,77	8,32	
	Z	A ₂ B ₂ 2,86	6,19	9,08	6,52	8,32	-0,01
	E	A ₂ B ₂ 2,91	5,94	8,93	6,69	8,33	
	Z	A ₂ B ₂ 2,94 + net	6,26	9,28	6,48	8,52	-0,16
CDCl ₃	E	2,84	5,74	8,72	6,60	8,27	voir photographies
	Z	A ₂ B ₂ 2,80	6,10	9,07	6,37	8,32	
CCl ₄	E	2,67-3,04	8,52	6,86	8,32		(singulets)
	Z	A ₂ B ₂ 2,57	8,90	6,55	8,34		

$\Delta\delta$: dans le composé Z, le CH₃ de l'oxirane se trouve en position trans par rapport à l'ester

une fraction du mélange de queue, d'éliminer le constituant léger à la colonne Abegg aussi rapidement que possible, puis de distiller le résidu à la colonne Widmer sous 0,1 Torr. Ceci a rendu possible l'isolement du produit de queue dont la pureté semble démontrée par son spectre RMN.

Bien mieux, notre assignation de la stéréochimie se trouve en accord avec le résultat fourni par une méthode basée sur l'effet de solvant [16], qui consiste à déterminer le déplacement dû au solvant (solvent shift) $\Delta\delta = \delta(\text{CCl}_4) - \delta(\text{C}_6\text{H}_6)$. Ce déplacement est le plus marqué dans le cas de protons d'un groupement en position trans par rapport au groupement ester (Voir tableau 2, p. 14).

La superposition des spectres RMN des isomères isolés reproduit le spectre du mélange de départ aux proportions près.

Toutefois, les chromatogrammes ne sont pas ceux qu'on attendrait de mélanges des seuls isomères.

Aussi avons-nous étudié d'autres esters : les méthyl-3-p-tolyl-3-glycidates de t-butyle, choisis parce qu'il ressort de la publication de BACHELOR & BANSAL qu'ils seraient aisément séparables, ce que nous avons effectivement constaté. Les chromatogrammes se révélant dans ce cas aussi plus complexes que ceux correspondant à de simples mélanges des isomères, nous admettrons qu'ils traduisent dans les deux cas l'existence d'artefacts résultant du passage sur les colonnes.

On ne constate qu'une différence d'odeur négligeable entre les deux isomères.

En conclusion, les méthyl-3-p-tolyl-3-glycidates d'éthyle stéréoisomères peuvent être obtenus séparément et avec de bons rendements par fractionnement dans une colonne telle que la colonne à bande tournante Abegg-Büchi (env. 30 plateaux théoriques) en opérant sous un vide convenable (0,1 Torr p.ex.).

La stéréochimie est établie d'après un effet des protons aromatiques en RMN. La concordance avec les données de la littérature est satisfaisante.

Nos bilans stéréochimiques sont du même ordre que ceux de BACHELOR & BANSAL.

Par contre, nos conclusions sont en désaccord avec celles de DANIEWSKI & COLL. relatives aux méthyl-3-phényl-3-glycidates d'éthyle en ce qui concerne la désignation des stéréoisomères.

6. PARTIE EXPERIMENTALE

A. Réactifs

p-Méthylacétophénone : produit FLUKA.

Chloracétate d'éthyle : produit SIEGFRIED.

Ils ont été utilisés sans purification ultérieure.

Chloracétate de t-butyle : préparé selon [21].

B. Appareillages utilisés

Les spectres IR ont été enregistrés sur spectromètre PERKIN-ELMER 521, les spectres RMN sur spectromètre VARIAN A-60A. Les chromatographies en phase gazeuse ont été effectuées dans un chromatographe analytique PERKIN-ELMER F-7.

C. Méthyl-3-p-tolyl-3-glycidates d'éthyle

Dans un ballon Keller de 2,5 l muni d'un réfrigérant surmonté d'un tube à CaCl_2 , on verse 600 ml d'alcool anhydre. On introduit ensuite par petites portions 50 g (2,17 mol) de sodium. Lorsque tout le sodium a réagi, le réfrigérant est mis en position descendante, l'alcool est alors distillé sous un faible vide qu'on casse à plusieurs reprises pour éviter un débordement. On procède par un léger chauffage en surveillant le fond du ballon de façon ininterrompue afin de prévenir une surchauffe locale accentuée. Lorsque l'ensemble est devenu pâteux, on approfondit brutalement le vide afin de boursouffler la pâte au maximum. On maintient le vide et le chauffage encore un moment pour éliminer le plus possible d'alcool. Le réfrigérant est

ensuite remis en position ascendante et le ballon est muni d'un agitateur avec cloche à mercure, d'un thermomètre et d'une ampoule à brome. On ajoute 1 litre d'éther de pétrole (E. 40-60°C) à l'alcoolate, puis en 1 h 30, en maintenant le milieu réactionnel à la température du laboratoire par refroidissement extérieur à la glace, le mélange de 245 g (2 mol) de monochloracétate d'éthyle et de 268 g (2 mol) de p-méthylacétophénone. On agite encore 3 heures, puis on laisse reposer durant 8 jours à la température du laboratoire. La réaction est ensuite complétée par un chauffage de 3 heures au reflux. Après refroidissement, on lave à l'eau, puis avec une solution de carbonate de sodium et enfin à l'eau jusqu'à neutralité. Après décantation et séchage, le solvant est distillé au rotavapor. Le produit brut ainsi obtenu est fractionné à travers une colonne Widmer (caractéristiques : h = 15 cm, intervalle des spires 1,3 - 1 cm).

No	E./Torr	g	n_D^{22}
1	50/11	12,3	1,4105
2	53/11	12,4	1,4168
3	35-56/0,1	24,1	1,4692
4	57-80	94,25	1,5298
5	80-110	117,6	1,5074
6	110-125	116,05	1,5106

La redistillation des fractions 3-6 conduit à

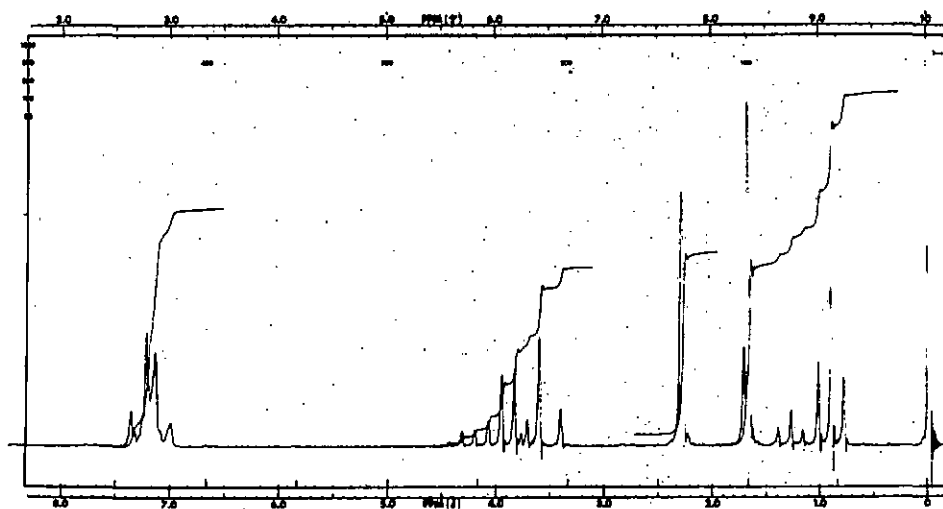
- 84 g de p-méthylacétophénone récupérée
($n_D = 1,5370$; IR).
- et à 216 g d'esters glycidiques
($n_D^{24} = 1,5020$ à $1,5078$)

Le rendement est de 70 % sur la cétone utilisée (moyenne de 3 opérations à valeurs voisines). Le chloracétate récupéré étant en proportions moindres que la cétone, on peut en déduire que le chloracétate est entré pour la plus grande part dans la formation des produits lourds. L'analyse montre que la fraction principale est constituée par les deux isomères de l'ester glycidique.

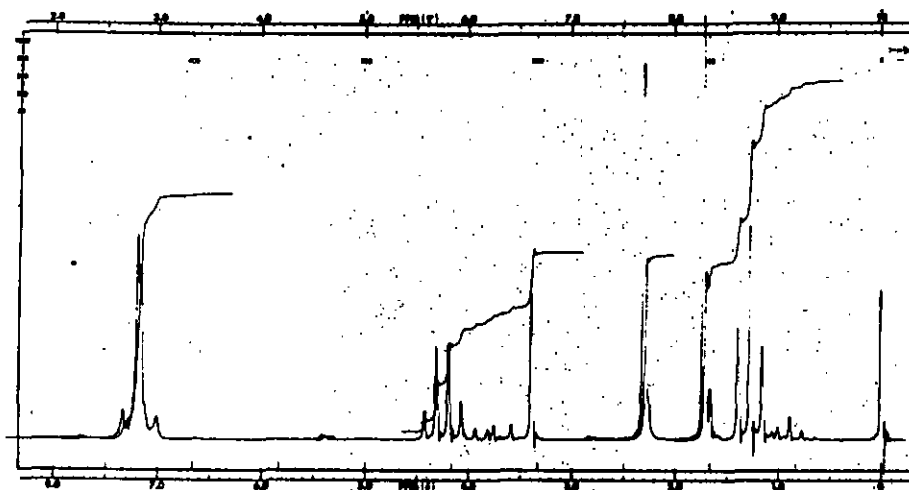
Identification et caractère des produits

Dans le but de caractériser le chloracétate récupéré, nous nous sommes contentés de E. et n_D , dans le cas de la cétone de E., n_D , IR et temps de rétention.

Les esters glycidiques, d'indice de saponification moyen de 252, ont été redistillés à travers la colonne Widmer précédemment mise en oeuvre en recueillant 20 fractions. L'indice de réfraction a varié progressivement de $n_D^{22} = 1,5025$ à $n_D^{24} = 1,5074$. Cette variation peut être expliquée par des concentrations différentes en isomères, explication confirmée en suivant la distillation par RMN.



fraction de tête

fraction de queue

La chromatographie en phase gazeuse n'a été concluante avec aucune des colonnes mises en oeuvre, qu'il s'agisse de silicone SE 52 types 42S5.16(5%) et 32S11.14(15%), d'apiezon M même en capillaire, de carbowax 20M avec 0,5 % ou 5 % de phase ou de polyéthylèneglycols 1500 même en capillaire : On décèle en effet toujours plus de 2 pics et si l'on admet que deux d'entre eux sont les isomères, les proportions du ou des autres pics sont telles qu'il faudrait admettre que le mélange est très impur (voir partie théorique).

Séparation des isomères, voir partie théorique.

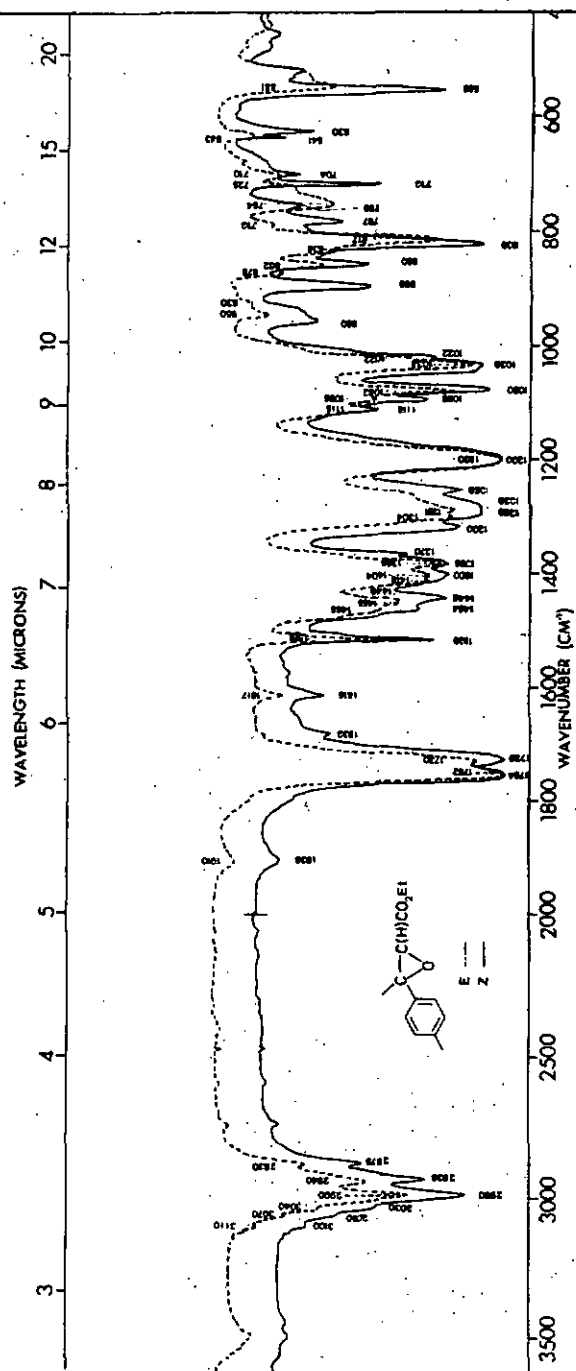
Les caractéristiques des isomères sont les suivantes :

$$\underline{E} : n_D^{21} = 1,5089 \quad d_4^{20,5} = 1,1078 \quad E.: 102^\circ\text{C}/0,1 \text{ Torr}$$

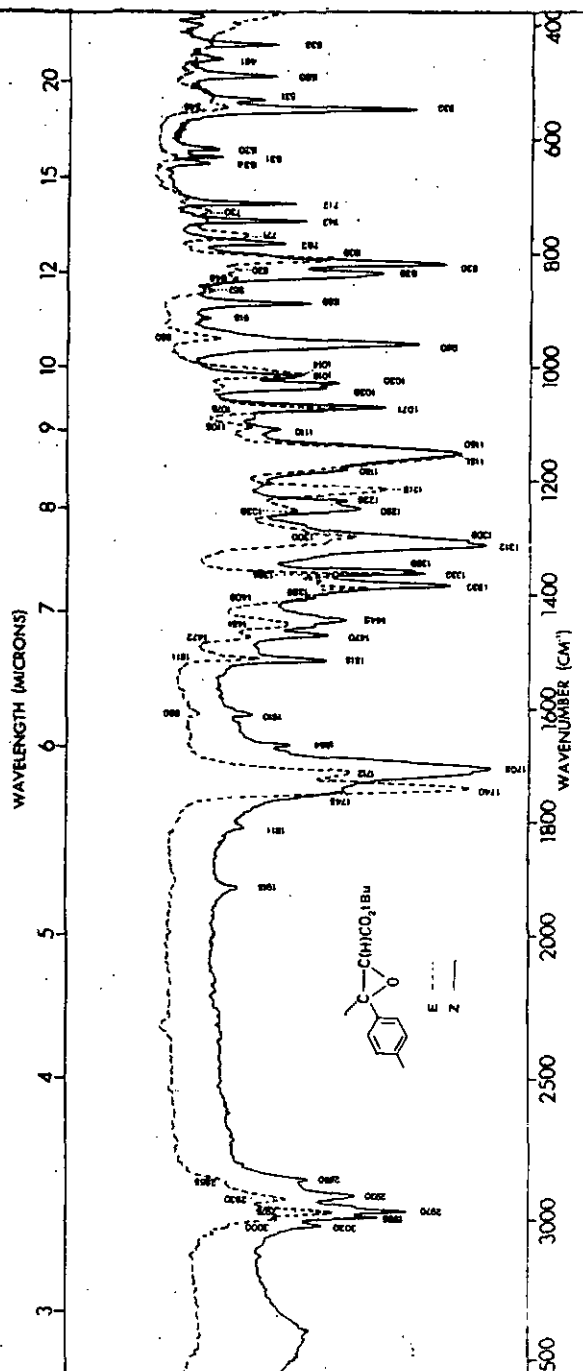
$$\underline{Z} : n_D^{23} = 1,5002 \quad d_4^{21} = 1,0803 \quad E.: 150^\circ\text{C}/12 \text{ Torr}$$

Spectre IR : voir p.21

Spectre RMN : voir p.13 et 14



E,Z : liquides non dilués



E : liquide non dilué

Z : KBr

D. Méthyl-3-p-tolyl-3-glycidates de t-butyle

Le mode opératoire précédent a été utilisé. On obtient dans une première distillation, entre 92 et 105°C sous 0,1 Torr, les esters glycidiques avec un rendement de 70 %. L'indice du mélange est de $n_D^{25} = 1,4915$. Le spectre RMN est plus simple que dans le cas précédent parce que le groupement t-butyle ne donne qu'un singulet. Il se forme 61 % de produit Z, 39 % de produit E. Cette conclusion est en accord avec les résultats de BACHELOR & BANSAL.

En fractionnant par 5 g 100 g de mélange à la colonne Widmer, les trois fractions de tête obtenues cristallisent par refroidissement. Le spectre RMN du produit cristallisé essoré correspond à un isomère défini. Afin d'isoler l'autre isomère, les fractions de queue sont redistillées à travers la colonne Widmer jusqu'à obtention d'un spectre RMN convenable.

Chromatogrammes : voir partie théorique.

Les caractéristiques des produits isolés sont les suivantes :

E : E.: 113-115°C/0,1 Torr $n_D^{22} = 1,4970$ $d_4^{25,8} = 1,0238$

Z : F.: 49-50°C

Spectre IR : voir p.21

Spectre RMN : voir p.14

Bibliographie p. 23

DEUXIEME PARTIE

SYNTHESSES DE (\pm) NUCIFERAL

7. BIBLIOGRAPHIE

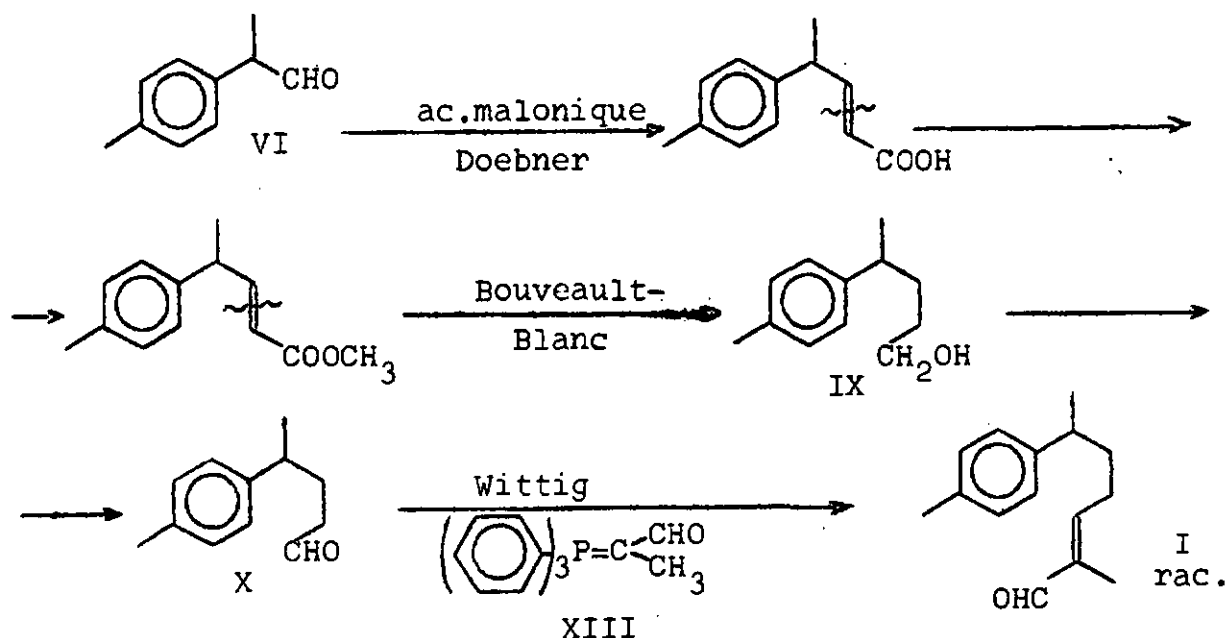
- [1] G.Darzens, Ger.Pat.174279 (Chem.Abstr. 1, 251 (1907))
- [2] P.C.Dutta, J.Indian chem.Soc. 18, 233 (1941)
- [3] F.Šorm, M.Suchy, V.Herout, Chem.Listy 45, 218-220
Coll.Czech.chem.Comm. 16, 278-282 (1951)
- [4] M.S.Newman, B.J.Magerlein, "Organic Reactions"
vol.V, p.413 ; J.Wiley & Sons, New York (1949)
- [5] V.R.Valente, J.L.Wolfhagen, J.Org.Chem. 31, 2509 (1966)
et références
- [6] H.O.House, J.W.Blaker, D.A.Madden, J.Amer.chem.Soc.
80, 6386, 6389 (1958)
- [7] F.W.Bachelor, R.K.Bansal, J.Org.Chem. 34, 3600 (1969)
- [8] J.Seyden-Penne, M.C.Roux-Schmitt, A.Roux, Tetrahedron
26, 2649 (1970)
- [9] N.H.Cromwell, R.A.Setterquist, J.Amer.chem.Soc.
76, 5752 (1954)
- [10] H.Dahn, L.Loewe, Chimia 11, 98 (1957)
- [11] H.E.Zimmermann, L.Ahramjian, J.Amer.chem.Soc. 82, 5459 (1960)
- [12] J.Seyden-Penne, C.Gibert, B.Daurée,
C.r.hebd.Séances Acad.Sci. 263, 895 (1966)
- [13] K.L.Williamson, C.A.Langford, C.R.Nicholson,
J.Amer.chem.Soc. 86, 762 (1964)
- [14] G.Allen, D.J.Blears, K.H.Webb, J.chem.Soc. 1965, 810
- [15] W.Daniewski, B.Chmielarz, H.Barńska, Parf.Cosm.Sav.
13 [9], 695 (1970)
- [16] W.Vandenbrouke, M.Anteunis, A.De Bruyn, Bull.Soc.chim.Belges
78, 229 (1969)
- [17] C.N.Smith, D.Burnett, J.Econ.Entomol. 42, 439 (1949)
- [18] K.H.Applewhite, C.N.Smith, J.Econ.Entomol. 43, 353 (1950)
- [19] S.Ishkawa, E.Yamamoto, Repts Sci.Research Inst.(Japan)
26, 170 (1950)
- [20] H.Horiguchi, T.Yumoto, Repts Govt Chem.Ind.Research Inst.
46, 261 (1951)
- [21] W.S.Johnson, J.S.Belev, L.J.Chinn, R.H.Hunt,
J.Amer.chem.Soc. 75, 4995 (1953)
- [22] F.Nerdel, H.Winter, J.prakt.Chem. 12, 110 (1960)
- [23] E.P.Blanchard, G.Büchi, J.Amer.chem.Soc. 85, 955 (1963)
- [24] M.Sy, G.A.Thiault, Bull.Soc.chim.France 1965, 1308
- [25] S.I.Sadykh-Zade, G.A.Agaev, Azerb.Neft.Khoz.
45 [12], 36 (1966)

I. INTRODUCTION

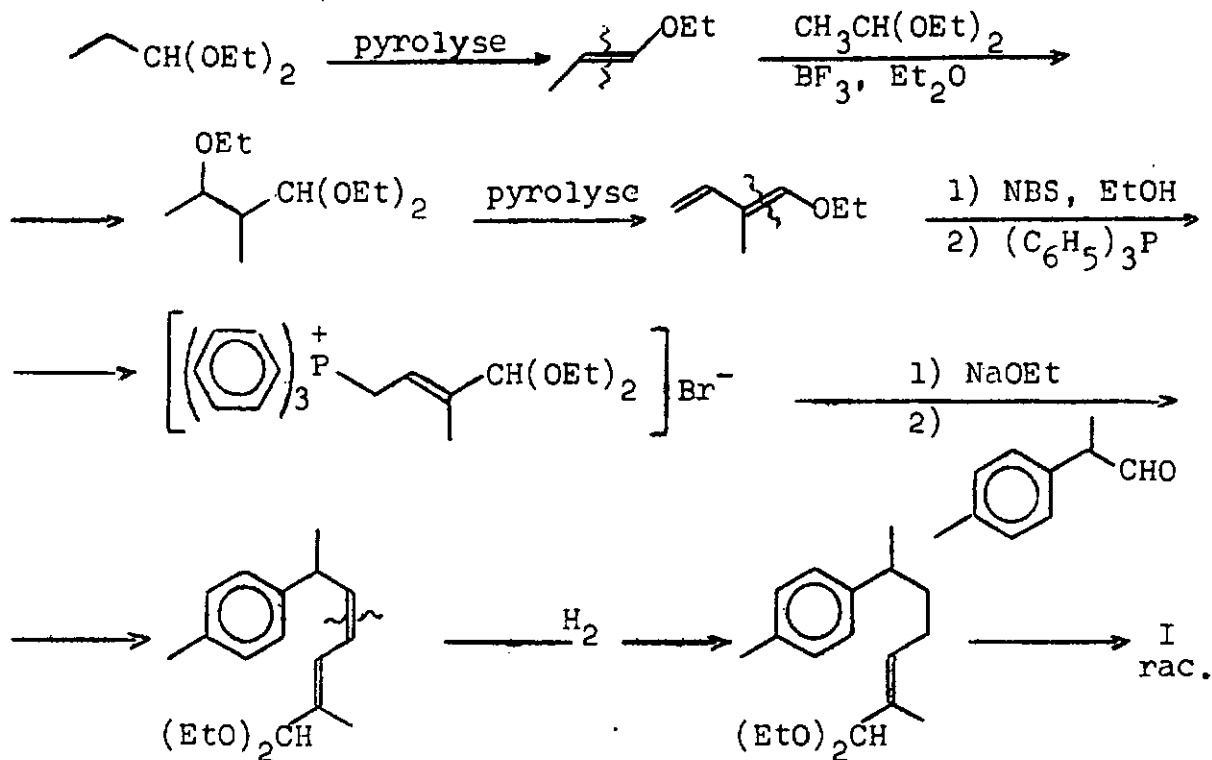
1. PROJET

Le (\pm)-nuciféral était le but de notre projet de synthèse. Nous l'avons abordé par deux voies en partant du p-tolyl-2-propanal (VI). Comme les schémas de synthèse ci-dessous le mettent en évidence, l'étape essentielle devait être dans les deux cas une réaction de Wittig : selon la synthèse A, la condensation du (\pm)-p-tolyl-4-n-pentanal (X) avec le formyl-1-éthylidène phosphorane (XIII) devait nous donner directement le (\pm)-nuciféral; selon la synthèse B, la réaction entre le (\pm)-p-tolyl-2-propanal (VI) et le phosphorane correspondant nous conduirait à un intermédiaire du nuciféral, à partir duquel la synthèse serait achevée. Dans les deux cas, nous nous attendions à un produit trans.

Projet de synthèse A



Projet de synthèse B



Notre programme de travail a donc été le suivant :

1. préparation du (\pm)-p-tolyl-2-propanal (VI).
2. transformation en (\pm)-p-tolyl-4-n-pentanal (X).
3. obtention du bromure de (diéthoxy-1,1-méthyl-2)-butène-2-yl-4-triphénylphosphonium et réalisation de l'intermédiaire.
4. obtention du trans-(\pm)-nuciféral.

Une des exigences explicites que nous nous sommes imposées était l'emploi de techniques permettant de hauts rendements et pouvant être aisément réalisées.

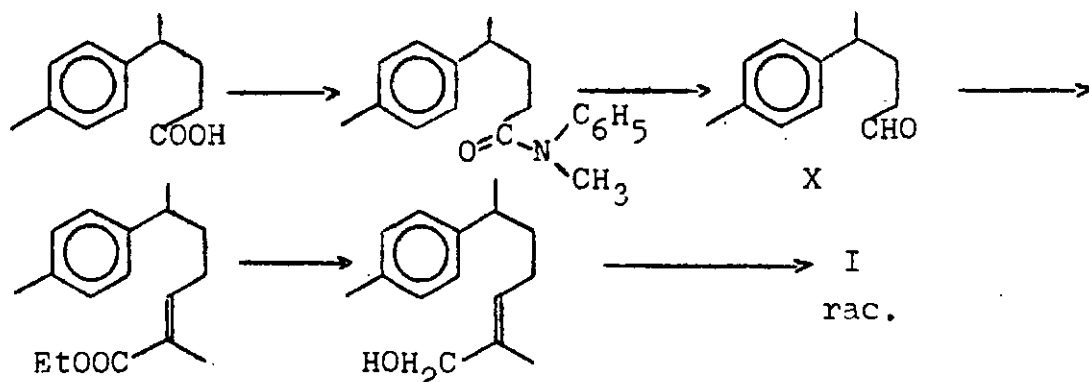
La condition implicite à la réussite de tout travail de synthèse étant la connaissance exacte des composés intermédiaires, nous nous sommes efforcés de décrire au plus près ces derniers lorsqu'ils étaient inédits et de vérifier la structure des produits déjà connus.

confirmés peu après par une détermination de la configuration absolue du (-)- α -curcumène basée sur la rotation moléculaire [5].

La configuration de la double liaison a été établie par RMN en considérant les signaux des protons méthyliques dans le nuciférol naturel et le nuciférol résultant de la réduction du nuciféral naturel. La valeur du méthyl en cis par rapport au proton vinylique est plus basse que celle du trans, d'où la configuration trans pour le nuciféral, cis pour le nuciférol naturel. Depuis lors, ces résultats ont pu être confirmés en se basant plus simplement sur les valeurs τ du signal du proton aldéhydique, car les différences sont d'une façon générale beaucoup plus nettes chez les méthyl-2-énals isomères [6].

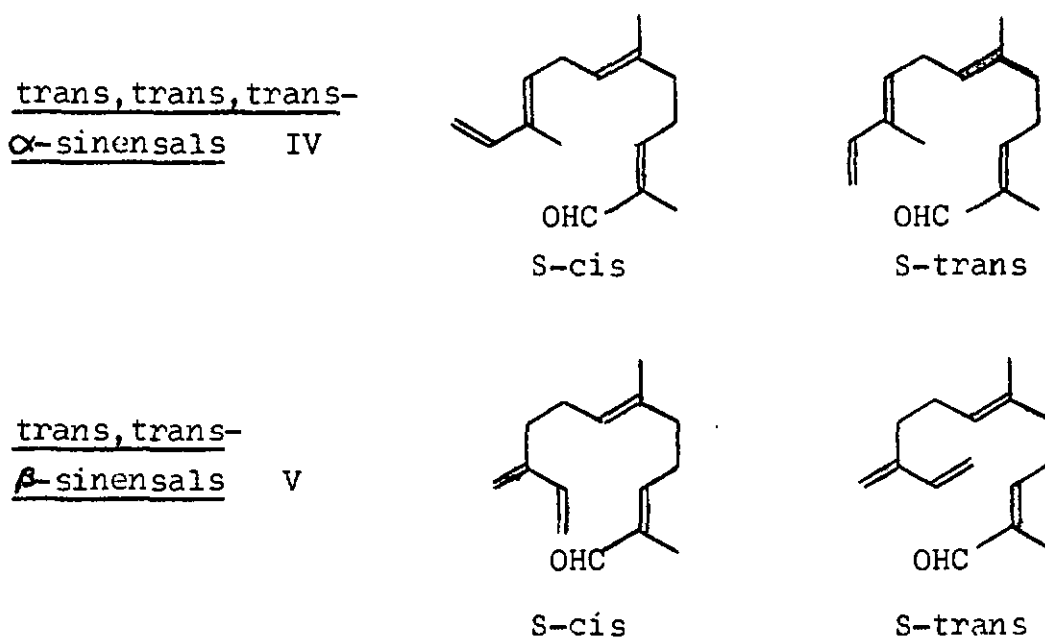
3. SYNTHESES REALISEES

Une première synthèse du trans-(±)-nuciféral due à O.P.VIG & COLL. [7] a été réalisée très rapidement, dès avant que ne furent connues les configurations. Elle a été réalisée par réaction de l' α -diéthylphosphonopropionate d'éthyle avec le (±)-p-tolyl-4-n-valéraldéhyde (X), qui conduit à l'ester trans. Le passage à l'aldéhyde est accompli via le nuciférol : par réduction à l'hydrure de lithiualuminium, puis oxydation par le dioxyde de manganèse. Le schéma réactionnel est le suivant :

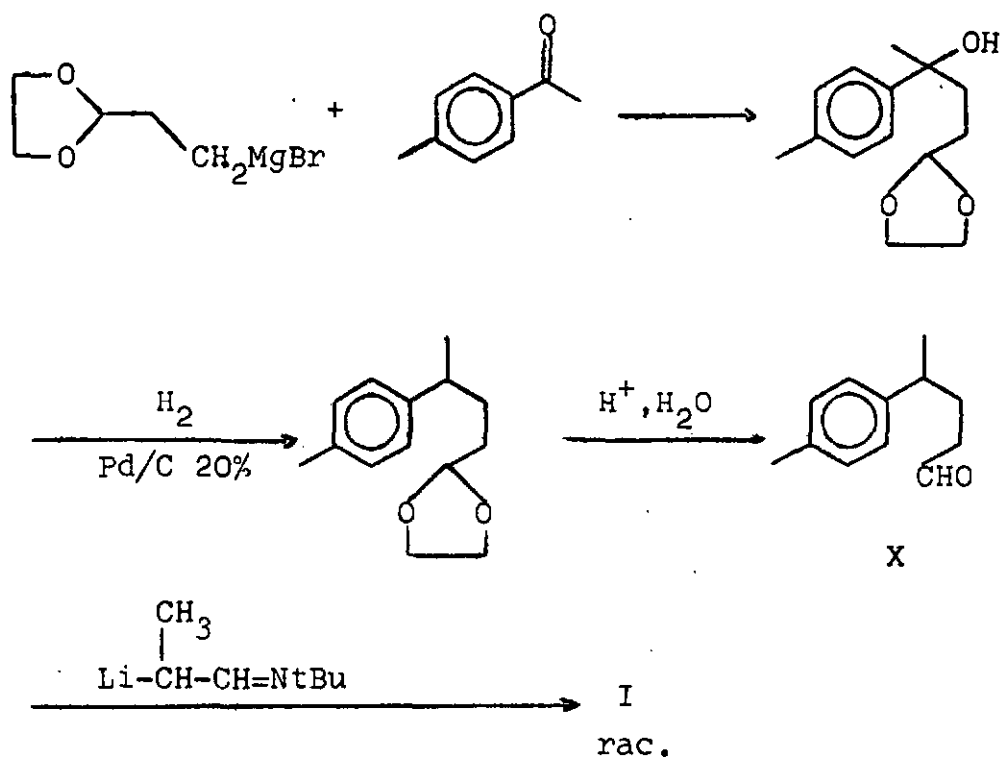


C'est une synthèse qu'on peut qualifier d'académique dans la mesure où les chercheurs n'ont pas essayé de trouver un moyen d'accès original et économique à l'aldéhyde X.

Au cours des dernières années les sinensals IV et V ont retenu l'attention des chercheurs liés à l'industrie des parfums et des arômes. Ces produits ont été identifiés dans l'huile essentielle du zeste de Citrus sinensis L.



On a reconnu leur rôle important dans l'arôme et l'odeur de cette essence. Ce sont des substances très altérables à l'air et à la lumière [8]. La structure des nuciférals, ainsi que celles des torreyals, présentant une analogie certaine avec celle des sinensals, ces mêmes chercheurs se sont intéressés à ces substances dans le but de comparer leurs propriétés organoleptiques. Aussi a-t-il été publié, alors que notre travail était en cours d'exécution, une synthèse du trans-(+)-nuciféral réalisée par BÜCHI & WÜEST [9]. Dans cette synthèse, l'étape essentielle

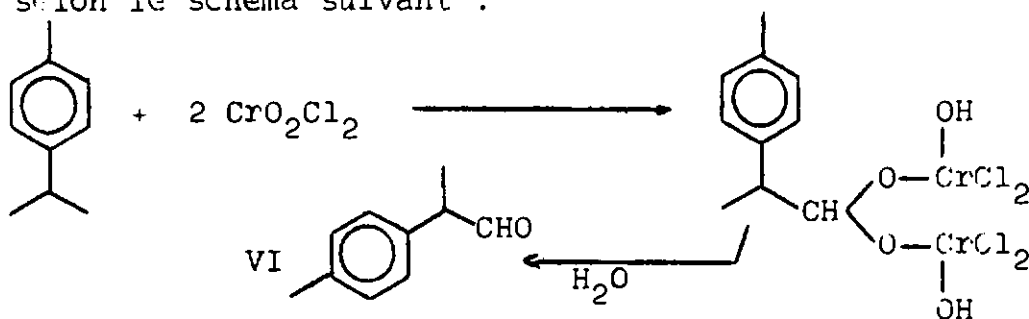


procède à partir de X. Celui-ci est condensé avec la lithio-propylène *t*-butylimine pour donner directement un racémate de trans-nuciféral avec de bons rendements. Cette synthèse présente un avantage certain par rapport à celle de VIG & COLL. De plus, les auteurs proposent une méthode originale de préparation à bons rendements de X : action du réactif de Grignard obtenu à partir de l'acétal éthylèneglycolique du bromo-3-propionaldéhyde sur la *p*-méthyl-acétophénone, produit utilisé en parfumerie et dans l'industrie de synthèse des parfums. Suit l'hydrogénolyse de l'alcool résultant de cette réaction sur Pd/C à 20 % et la régénération de la fonction aldéhyde.

4. NOTRE PRODUIT DE DEPART DES SYNTHÈSES A ET B :
le (\pm)-p-tolyl-2-propanal (VI)

Cet aldéhyde est connu de longue date. Il est, ainsi que plusieurs de ses acétals, utilisé en parfumerie, de même que son homologue inférieur (β -méthylphénylacétaldéhyde = phényl-2-propionaldéhyde). Le (\pm)-p-tolyl-2-propionaldéhyde (VI) a été l'objet de différentes synthèses, dont certaines sont relativement récentes.

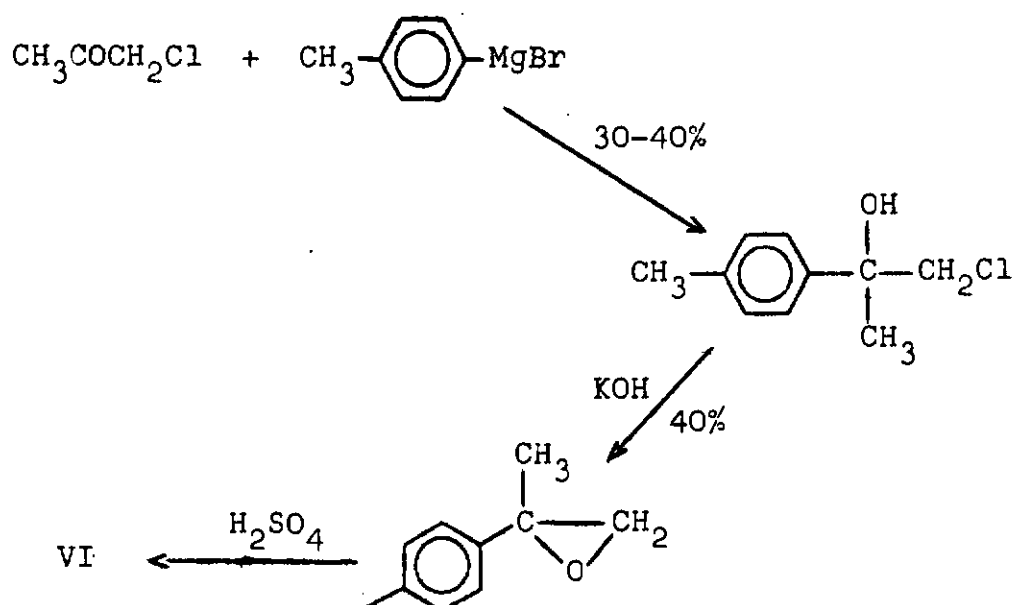
Les premières ont mis en oeuvre le chlorure de chromyle [10] sur différents hydrocarbures monoterpéniques : le terpinène, le limonène et surtout le p-cymène. Les rendements réalisés à l'époque étaient assez mauvais. Plus récemment, STRUBELL a repris l'étude de la réaction avec le p-cymène [11]. Il a constaté la production d'un complexe qui par hydrolyse à l'eau donne l'aldéhyde attendu VI, accompagné d'acide chromique et de chlorure de chrome, selon le schéma suivant :



Dans le sulfure de carbone, les rendements sont de 30-35 %; dans l'éther, en revanche, l'aldéhyde a pu être obtenu avec 85 % de rendement.

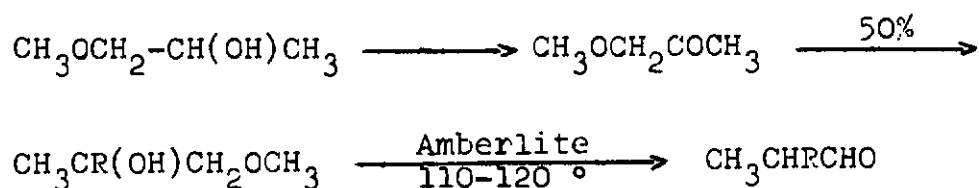
Une autre méthode [12] part de la chloracétone pour obtenir une chlorhydrine par réaction avec le réactif de Grignard du bromotoluène. Celle-ci est transformée

en époxyde qui est réarrangé en aldéhyde par traitement en milieu acide. Ceci est schématisé dans les équations suivantes :



Les rendements ne sont pas excellents.

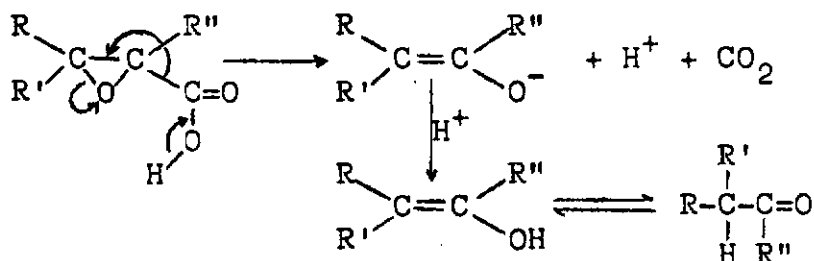
Une méthode encore plus récente décrite dans un brevet [13] et valable pour toute une série de propionaldéhydes substitués, procède par le traitement sur résine échangeuse d'ions de monoéthers d' α -glycols primaires-tertiaires :



Celle que nous avons utilisée, soit la dégradation des esters glycidiques précédemment décrits, est historiquement la seconde. En effet, DARZENS lui-même a décrit cet aldéhyde [14], lors de la généralisation de la méthode de synthèse classique portant son nom. La matière première est la p-méthylacétophénone. C'est un point commun avec les travaux de BÜCHI & WÜEST, ce qui ne saurait surprendre puisqu'ils avaient les mêmes impératifs au départ.

Le passage d'un ester glycidique à l'aldéhyde ou à la cétone se fait habituellement en deux étapes opératoires :

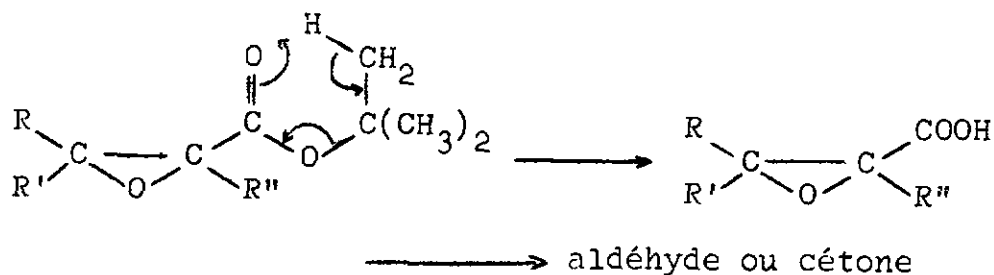
1. obtention de l'acide correspondant
2. décarboxylation de ce dernier suivant le mécanisme :



Les façons d'opérer sont fort diverses et leurs succès très inégaux [15]. Les traits généraux qui se dégagent de cet ensemble hétéroclite de modes opératoires nous paraissent être les suivants :

1. Lorsque l'acide est obtenu par saponification, il est indiqué de ne pas isoler le sel de l'acide, mais d'acidifier directement et d'entraîner à la vapeur. Cette façon d'opérer (voir partie expérimentale) donne un rendement parmi les meilleurs pour ce genre de réaction (75 %).

2. Par contre, lorsque la molécule contient en plus un groupement sensible aux acides, il est indiqué de faire la pyrolyse des esters t-butyliques à la manière de BLANCHARD & BÜCHI [16] :



Cette pyrolyse, dans un premier temps, livre l'acide et de l'isobutylène et le réarrangement de l'acide suit immédiatement. On recueille ainsi directement le composé carbonylé. Les rendements vont de 45 à 70 %. Dans certains cas, cette méthode est plus avantageuse.

II. S Y N T H E S E A

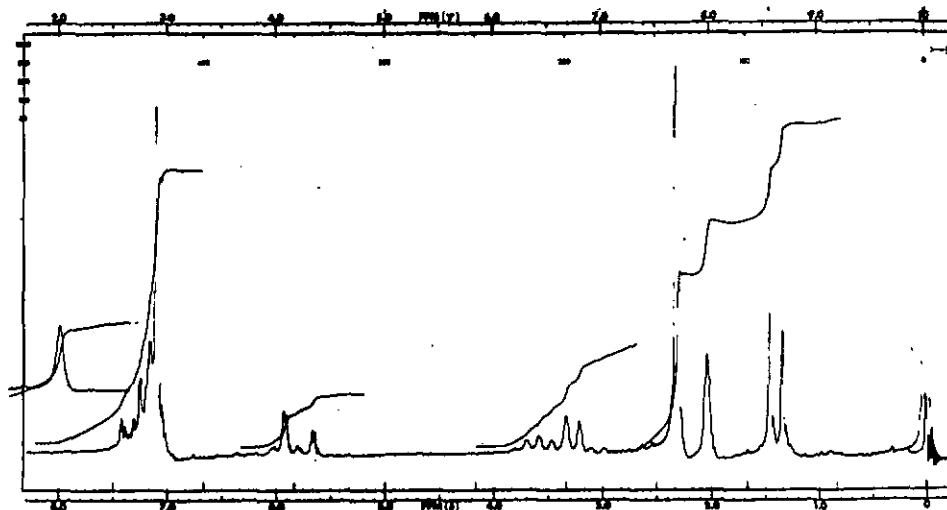
Ainsi que les deux synthèses précédemment évoquées le mettent en évidence, le problème essentiel est l'introduction du groupement formyl-isopropylidène. Compte tenu du choix du produit de départ, il nous a fallu d'abord réaliser l'aldéhyde X pour ensuite condenser cet aldéhyde, d'une façon originale en ce qui le concerne, avec le formyl-1-éthylidène phosphorane (XIII), réactif aisément accessible à partir de l'éthylidène phosphorane et du formiate d'éthyle [17].

La première étape est donc le passage d'un aldéhyde saturé substitué à l'aldéhyde saturé de condensation en carbone supérieure de deux unités. C'est un problème

auquel l'ingéniosité des chimistes a dû faire face à de nombreuses reprises. Il n'existe pas de solution simple et économiquement favorable dans le domaine où nous avons travaillé. Les possibilités sont cependant diverses. Chacune présente des avantages et des inconvénients, en fonction des produits dont on dispose et dans certains cas aussi de l'existence de brevets. Elles comportent toutes plusieurs étapes. La solution la plus favorable compatible avec nos impératifs de départ nous a paru être une condensation avec l'acide malonique selon DOEBNER [18].

1. LES ACIDES p-TOLYL-4-n-PENTENOIQUES-2 et -3 (VII) :
synthèse, essais de séparation et description des isomères

Le produit brut, obtenu avec des rendements de 67-72 %, recristallisé une fois, présente le spectre RMN suivant (voir aussi le tableau des valeurs τ p.37)



On y relève les signaux attendus pour les acides α, β -insaturés, les autres signaux étant compatibles avec ceux prévisibles pour des acides β, γ -insaturés. Pour ces derniers, le signal à $\tau = 7,98$ est particulièrement caractéristique du groupement méthyle porté

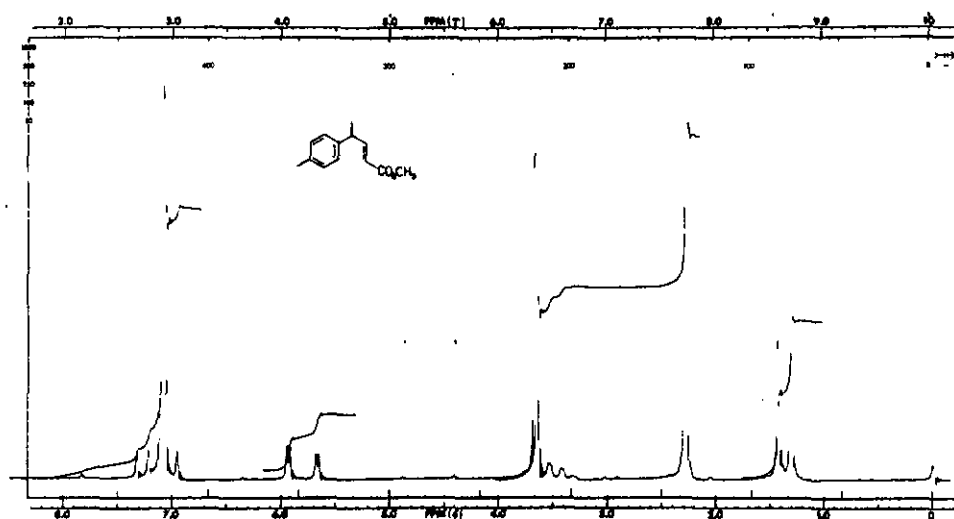
par la double liaison. L'intégration montre qu'il se forme dans cette réaction 64 % d'acides α,β -insaturés et 36 % d'acides β,γ -insaturés. Ce dernier pourcentage est inhabituellement élevé, la condensation selon DOEBNER exécutée dans la pyridine étant celle où il ne se forme généralement que peu ou quasiment pas de produits β,γ -insaturés [19].

Notre conclusion se trouve confirmée par les pics observés en IR : bande large 2560-2680(m), 1690(F) avec épaulement à 1715 cm^{-1} pour la fonction acide, 1650(mF) et 1637(F) cm^{-1} pour les vibrations de valence des liaisons éthyléniques, 985 cm^{-1} (F) pour une double liaison secondaire trans et 795 cm^{-1} (m) pour une double liaison tertiaire (vibrations de déformation).

Les esters méthyliques correspondants donnent des chromatogrammes présentant sur colonne capillaire Apiezon 3 pics assez nettement séparés, leurs importances relatives sont dans les proportions 67 : 28 : 5.

Afin de préciser ceci, notamment du point de vue des isoméries, nous avons opéré tout d'abord par recristallisations successives. Il en résulte en RMN une clarification progressive dans la région des protons oléfiniques, la diminution, puis l'effacement des signaux dus aux acides β,γ -insaturés. Sur les fractions résiduelles enrichies en produits β,γ -insaturés, nous avons pu localiser le triplet du proton oléfinique à $\tau = 4,09$; en IR, la diminution, puis la disparition de la bande de 795 cm^{-1} . Dans la région des vibrations de déformation des doubles liaisons secondaires cis, nous n'avons pas noté une évolution sensible des pics; en chromatographie de phase vapeur (CPVL), soit la diminution puis la disparition du pic le moins élevé et corrélativement

une atténuation du second pic (ceci sur les esters correspondants). Il a été vérifié au préalable que les estérifications faites avec catalyse acide ou au diazométhane donnent environ les mêmes rapports de pics en CPVL et n'altèrent donc pas les rapports entre isomères. Lorsque le point de fusion ne varie plus (après six recristallisations dans l'éther de pétrole, E. 40-60°), le spectre RMN de l'acide est net pour ce qui est des signaux des protons oléfiniques; on n'observe plus de signaux dus aux acides β, γ -insaturés. L'analyse de la figure de ces protons est toutefois plus aisée avec le spectre de l'ester méthylique correspondant où les constantes de couplage sont parfaitement distinguées :



voir tableau p. 37

Les protons 2,3,4 donnent une figure caractéristique AMX. De la valeur de la constante de couplage $J_{2,3} = 15,5$ Hz, on peut déduire qu'il s'agit du produit trans. Une forte bande à 975 cm^{-1} en IR vérifie cette conclusion. En CPVL le second pic demeure cependant présent dans des proportions de l'ordre de 5 %.

R M N τ , J = cps ; CDCl₃ ; s = singulet d = doublet t = triplet
 q = quadruplet m = multiplet

Protons	1	2	3	4	5	6	7
<p>mélange</p>	s -1,32	4,21	3 + 6 m, centré 2,77	m 7,42	d 8,61	6 + 3 m 2,77	s 7,70
	-1,32	d 6,73 J _{2,3} =7	t 4,09 J _{2,3} =7 J _{3,4} illis, 1	d 7,98 J _{3,4} 1	centré 2,77	s 7,70	
	s 6,34	q 4,20 J _{2,3} =15,5 J _{2,4} 1,4	q 2,85 J _{3,2} =15,5 J _{3,4} 6,8	m 6,46 J _{4,5} =7 J _{4,3} 6,8	d 8,63 J _{5,4} =7	s 2,91	s 7,71
	s -1,17	q 4,22 J _{2,3} =16 J _{2,4} 1,5	q 2,76 J _{3,2} illis, J _{3,4} 6,8	m 6,40 J _{4,5} =7 J _{4,3} 1,5	d 8,60 J _{5,4} =7	s 2,85	s 7,69

L'analyse élémentaire étant correcte, il ne peut s'agir que d'un isomère et vraisemblablement d'un des isomères insaturés en β,γ . En effet, l'intensité du pic le plus important étant tout à fait compatible avec la valeur trouvée en RMN pour les acides α,β -insaturés, ce pic doit correspondre à un ester α,β -insaturé, même si les deux formes sont présentes. Les signaux RMN du proton 3 se trouvant dégagés au fur et à mesure des recristallisations, ceci pourrait s'expliquer si ces recristallisations ont, entre autre, éliminé la forme cis des acides α,β -insaturés éventuellement présente. Si cette présence est réelle, son importance relative ne peut être que très faible, comme on a déjà pu le constater en examinant les spectres IR.

Nous avons effectué d'autres essais de séparation des isomères. Dans le but d'obtenir les autres isomères à l'état pur ou presque, nous avons tenté la distillation des esters méthyliques, mais sans succès. Les résultats d'essais effectués avec les acides en chromatographie sur plaques de silicagel avec les solvants usuels seuls ou en mélanges divers ne nous ont pas laissé entrevoir la possibilité d'une chromatographie sur colonne efficace. Une autre solution qui aurait consisté à séparer une petite quantité de chacun des isomères par chromatographie préparative en phase vapeur pour passer ensuite aux acides correspondants par hydrolyse a dû être abandonnée, aucune des colonnes à disposition n'ayant révélé un pouvoir séparateur suffisant.

Dès lors, il nous restait à confirmer la présence des acides β,γ -insaturés. Comme on le sait, les acides β,γ -insaturés, ainsi que les acides γ -hydroxylés, sont aisément lactonisables. C'est ainsi qu'en traitant le mélange des acides bruts dans les conditions

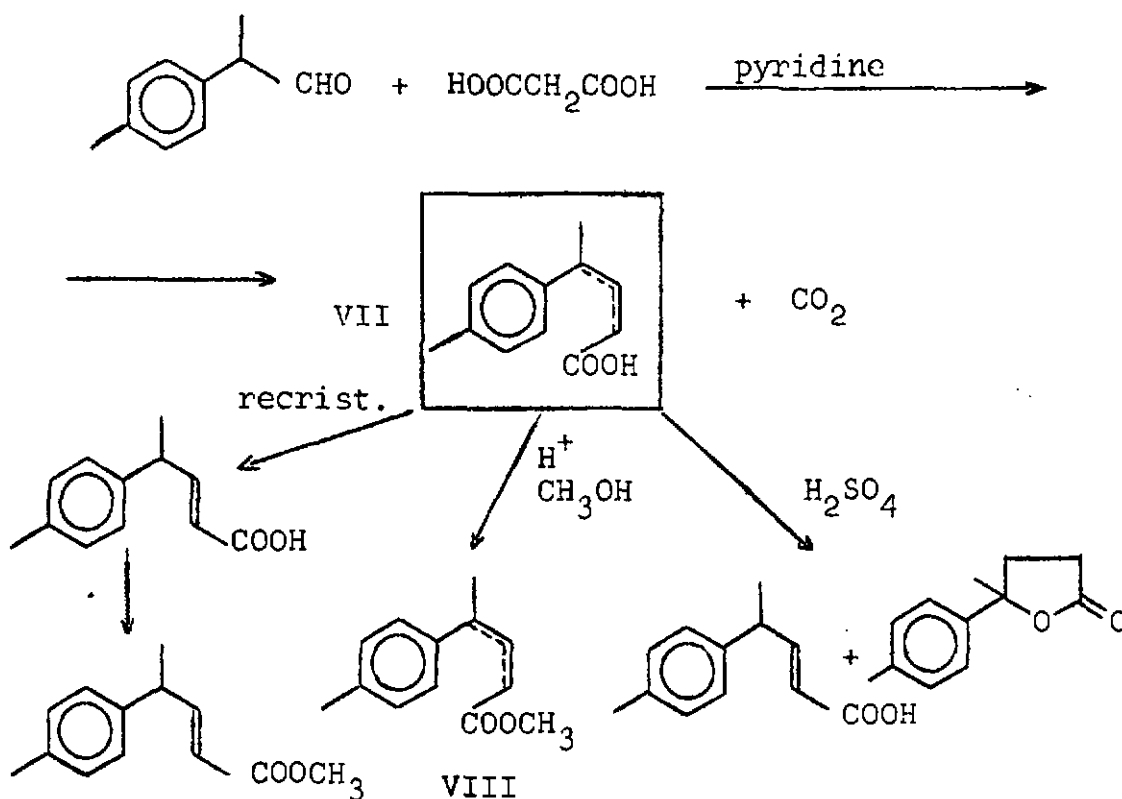
définies par FITTIG [20], on obtient un produit neutre qui est effectivement la γ -lactone attendue.

Les esters méthyliques des acides restants après lactonisation montrent encore en CPVL 3 pics qui sont dans des proportions approximatives de 80 : 20 et moins de 1. Après une seconde lactonisation, le troisième pic disparaît complètement du chromatogramme et l'on observe les proportions 93/7 pour les signaux persistants, ce qui correspond au rapport observé lors des recristallisations. Le spectre RMN est d'ailleurs identique à celui mentionné plus haut, à l'intervention d'impuretés près. Ces impuretés se manifestent également dans le spectre de l'acide; elles n'ont pu être éliminées par recristallisations successives. Leur présence peut s'expliquer par les conditions relativement dures de la lactonisation, pouvant entraîner des dégradations. Cette présence explique en tous cas, à notre avis, le fait que l'acide ainsi isolé ait un point de fusion légèrement inférieur à celui de l'acide purifié par recristallisations à partir du mélange brut. Une troisième lactonisation ne changeant guère les rapports précédents, et s'il nous est permis d'admettre que la lactonisation est totale, le second pic en CPVL pourrait couvrir deux signaux, celui de l'acide α, β -insaturé cis et celui d'un des acides β, γ -insaturés, ce qui paraît peu vraisemblable. On pourrait trouver là un argument en faveur de la présence de l'isomère cis des acides α, β -insaturés. Toutefois, il convient de souligner que nous ne savons rien des possibilités d'isomérisations, car les conditions de lactonisation sont certainement différentes des conditions d'estérification.

En conclusion, l'acide trans p-tolyl-4-n-pentène-2-oïque est le produit majeur de notre réaction.

La présence d'isomère cis n'est vraisemblable qu'à de faibles proportions. Celle des acides p-tolyl-4-n-pentène-3-oiques a pu être vérifiée par la production de la γ -lactone correspondante. Sur la foi des chromatogrammes, les deux formes isomères de ces acides sont présentes.

RESUME (isoméries : voir texte)



2. PASSAGE AU (\pm)-BROMURE DE p-TOLYL-4-n-PENTYLE (XI) ET AU SEL DE PHOSPHONIUM CORRESPONDANT XII

2.1. Obtention du (\pm)-p-tolyl-4-n-pentanol (IX)

Les acides VII sont transformés en esters méthyliques avec un rendement de 90 %, ce qui est prévisible avec de tels acides. Ces esters, rectifiés par

distillation, sont réduits selon Bouveault-Blanc afin d'obtenir l'alcool saturé correspondant (IX). Les rendements oscillent autour de 60 %. A la vérité, on était en droit d'attendre une valeur plus élevée; sa relative faiblesse pourrait s'expliquer par la forte proportion des produits β,δ -insaturés qui échappent à la réduction.

2.2. Obtention du (\pm)-p-tolyl-4-n-pentanal (X)

L'alcool IX devant être oxydé en aldéhyde, il se présente un problème classique admettant des solutions nombreuses et diverses. Notons à ce sujet que l'oxydation des alcools secondaires est généralement plus aisée que celle des alcools primaires. Les rendements s'étant révélés insatisfaisants par la méthode classique à l'acide chromique, aussi bien en milieu sulfurique qu'en milieu acétique, nous nous sommes tournés vers d'autres méthodes.

Le DMSO est un réactif intéressant. Il oxyde par simple chauffage les alcools aryliques en aldéhydes avec de bons rendements. Dans la série aliphatique, les résultats sont toutefois médiocres [21]. Le procédé a été réétudié récemment et une méthode, tenue pour générale, a été proposée [22]. Nous l'avons cependant éprouvée en vain. Nous avons en effet obtenu surtout un produit lourd non identifié.

Avec le tétracétate de plomb, une évolution du même genre a pu être constatée.

Une méthode utilisant la pyridine et réputée générale elle aussi, a été proposée récemment [23]. Bien que les rendements élevés obtenus avec différents types d'alcools plaident en sa faveur, cette méthode est restée infructueuse dans notre cas.

Il nous restait donc essentiellement deux possibilités : la méthode à l'acide chromique dans la pyridine et celle au chromate de t-butyle, plus délicate à mettre en oeuvre. Là encore les rendements ont déçu. L'ensemble de nos résultats est résumé dans le tableau suivant :

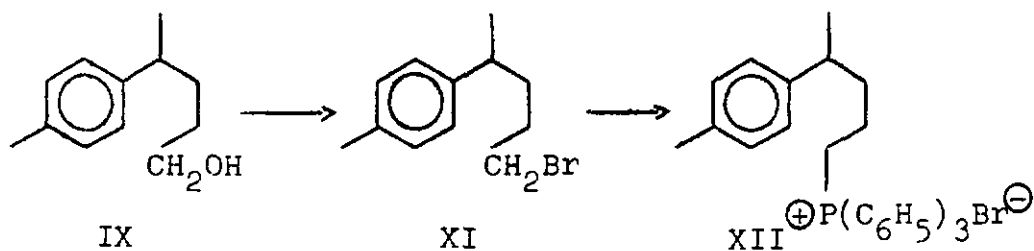
<u>Oxydant</u>	<u>rendement %</u>
acide chromique	
a) en milieu sulfurique	30*
b) en milieu acétique	35
DMSO/(AcO) ₂ O	22
Pb(OAc) ₄ /Pyridine	25
CrO ₃ /pyridine	--
CrO ₄ (tBu) ₂	33

* Ce rendement s'entend sur le produit réellement isolé. Tous les autres rendements, obtenus par triangulation des chromatogrammes, s'entendent soit sur les produits bruts, soit sur des produits distillés. Il s'agit donc en tous cas de valeurs maximum. De plus, dans la plupart des cas, la purification aurait été délicate.

Après tous les échecs éprouvés du point de vue du rendement, nous avons abandonné notre projet initial de passage à l'aldéhyde X pour réaliser le trans-(±)-nuciféral via le bromure XI.

2.3. Obtention du (\pm)-bromure de p-tolyl-4-n-pentyle XI et du sel de triphényl-phosphonium correspondant XII

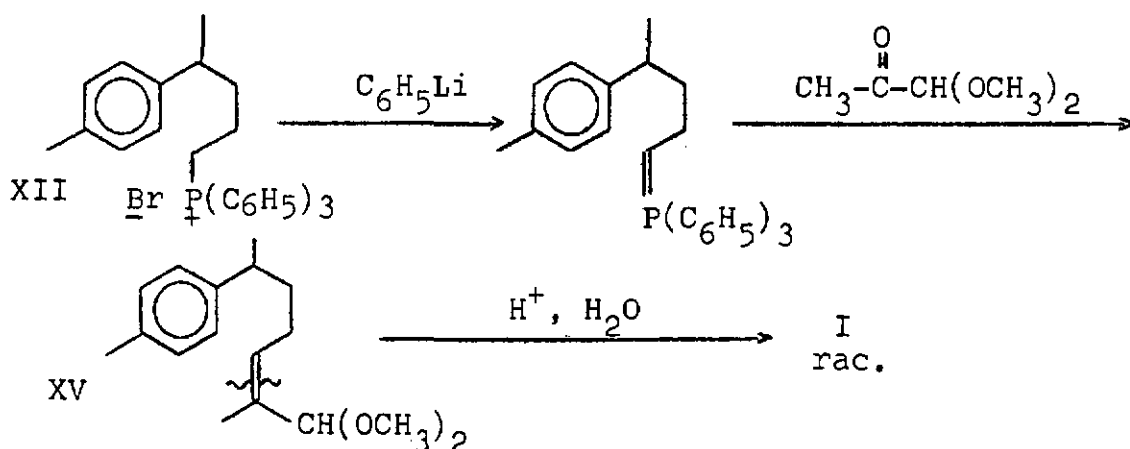
Le bromure XI a été aisément obtenu tant par la méthode à l'acide bromhydrique que par celle au tribromure de phosphore dans la pyridine. Comme on ne peut guère espérer de rendement élevé dans le passage du bromure à l'aldéhyde X, ainsi qu'une abondante littérature le laisse redouter [24], nous sommes passés par le sel de triphényl-phosphonium correspondant XII. Cette réaction a lieu dans le xylène avec de bons rendements.



3. trans-(\pm)-NUCIFERAL VIA L'ACETAL XV

Pour réaliser la réaction de Wittig, il faut mettre en oeuvre un bromure à partir duquel on obtient le phosphorane via le sel de phosphonium correspondant et un composé carbonylé qui entrera en réaction avec le phosphorane pour donner une oléfine. Ainsi, si l'on veut obtenir une oléfine par une telle réaction, il y a toujours théoriquement deux possibilités de choisir les réactifs. Dans notre projet nous avons opté pour le phosphorane XIII, parce qu'il avait l'avantage d'être déjà décrit et d'avoir été mis en oeuvre à plusieurs reprises avec des rendements convenables et une stéréosélectivité élevée, sinon totale [25]. De plus, notre composé carbonylé semblait a priori être réalisable avec des rendements répondant à nos impératifs de départ.

Tel n'a pas été le cas. Or le bromure XII étant aisément accessible à partir de l'alcool IX, nous disposions d'un des produits devant permettre de faire la réaction de Wittig dans l'autre sens. Bien plus, le partenaire carbonylé, le méthylglyoxal diméthylacétal XIV est disponible commercialement, aussi nous sommes-nous engagés dans cette voie.



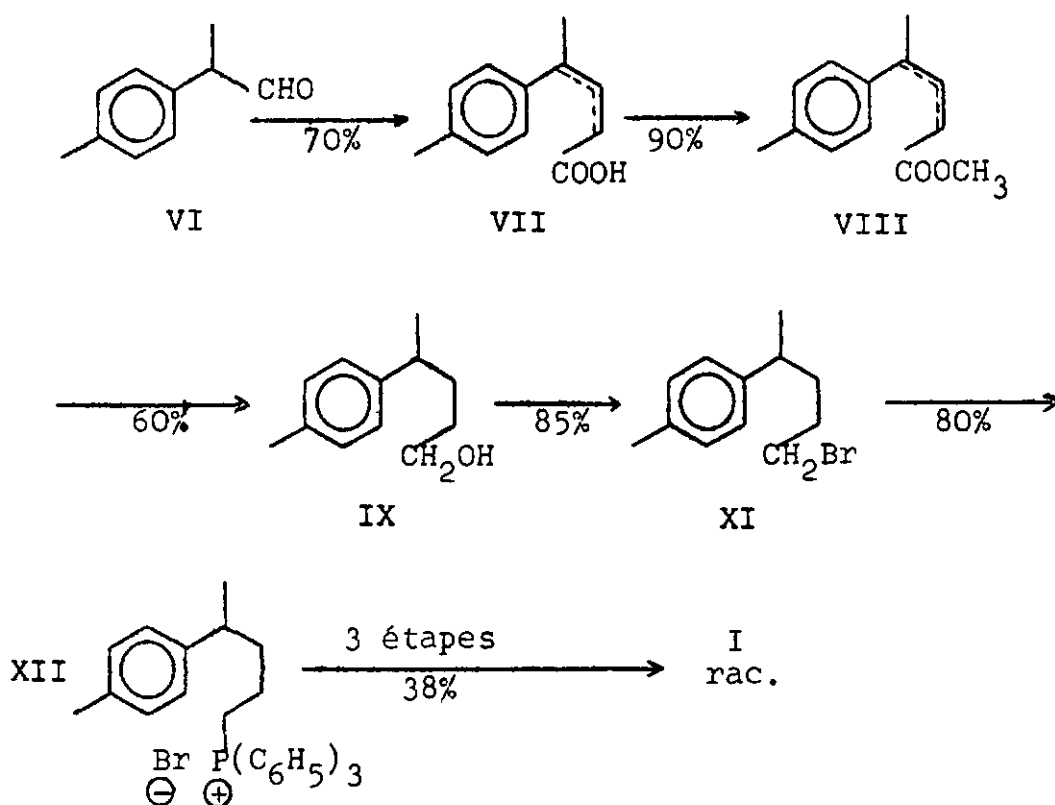
L'action du phényl-lithium sur XII livre le phosphorane qui est mis en réaction avec XIV. L'extraction à l'éther de pétrole, classique en pareil cas [26], nous a fourni un produit brut, de pureté chromatographique voisine de 90 %, avec un rendement d'env. 38 %. Par distillation à travers une petite colonne Vigreux, nous avons obtenu un produit d'une pureté chromatographique voisine de 97 %. Le pic principal présentant un épaulement, nous avons été conduits à supposer la présence de deux isomères. Leur importance relative ne pouvait toutefois être chiffrée sur cette base. Le spectre de RMN plaiderait également en faveur de la présence de deux isomères. En effet, le proton 2 (voir tableau p.75) donne deux singulets, l'un à $\tau = 5,20$ (75 %), l'autre à $\tau = 5,57$ (25 %). D'après des données de la littérature [27], on peut l'interpréter par la formation majoritaire du produit trans. Ceci serait en accord avec les données générales relatives à la réaction de Wittig.

Cependant, il eût été souhaitable de pouvoir confirmer ces affirmations au moins sur une autre partie du spectre. Malheureusement, les signaux dans la zone d'absorption des méthyles portés par une double liaison sont confus; il existe un pic important à $\tau = 8,32$, deux autres moins importants à $\tau = 8,22$ et $8,49$. On ne peut cependant tirer aucune conclusion nette des valeurs d'intégration. Si l'on admet que le produit majeur est trans, sur la base des signaux du proton 2, il conviendrait de lui attribuer le signal à $\tau = 8,22$, car $\tau_{cis} < \tau_{trans}$. En revanche, d'après les mêmes données de la littérature concernant les déplacements chimiques et ceux notés dans le cas des nuciférols [2], il faudrait plutôt lui attribuer le signal à $\tau = 8,49$; dans ce cas, on serait conduit à admettre une formation majoritaire de l'isomère cis. Le signal du proton 4 est étalé. Etant donné que dans les deux isomères, ces signaux doivent être très voisins, comme le montrent les calculs effectués avec les constantes de SHOOLERY, ce signal ne peut nous apporter aucun renseignement utile. Pour vérifier et confirmer l'une ou l'autre des hypothèses, il aurait fallu disposer des isomères isolés. Quoi qu'il en soit, l'hypothèse la plus vraisemblable reste, à notre avis, la formation majoritaire du produit trans.

L'aspect de l'oxyde de triphénylphosphine recueilli indique que l'éther de pétrole est vraisemblablement dans notre cas particulier un médiocre agent d'extraction. C'est pourquoi dans un nouvel essai, nous avons extrait les produits au benzène. Le produit brut est ainsi recueilli en quantités plus importantes, mais il est aussi nettement moins pur. Par hydrolyse en milieu aqueux acidifié, on parvient au trans-(±)-nuciféral avec un rendement de l'ordre de 38 % basé sur le sel XII mis en oeuvre. Les spectres de RMN, IR et UV sont en accord avec ceux publiés dans la littérature.

4. CONCLUSION

Notre schéma de synthèse a l'avantage de mettre en oeuvre des méthodes éprouvées. En outre, on ne rencontre pas de gros problèmes de purification. Sur ce point nous avons été fidèles à nos impératifs de départ. De plus, il nous a permis de décrire l'acide trans-p-tolyl-4-n-pentène-2-oïque et d'éprouver un réactif de Wittig encore inédit.



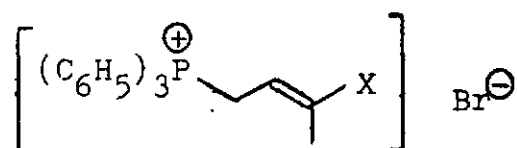
Cependant, le rendement global de l'ordre de 10 % basé sur VI est un peu faible, bien que les chiffres relatifs à chacun des stades soient encore acceptables. (Si l'on se réfère à la p-méthylacétophénone, notre véritable matière première, le rendement global descend aux environs de 5 %).

A cela, nous voyons essentiellement deux raisons :

1. la condensation malonique est d'une part de rendement moyen et donne par ailleurs une proportion inattendue, relativement forte, de produits β,γ - insaturés, qui sont très probablement la cause du faible rendement de la réduction Bouveault-Blanc.
2. nous avons dû nous écarter du projet initial au delà de l'alcool IX. En effet, il demeure vraisemblable que le passage de IX à I rac. selon le projet initial eût été plus favorable du point de vue du rendement, dans le cas où nous eussions obtenu l'aldéhyde X avec de bons rendements.

III. S Y N T H E S E B

Afin de réaliser un intermédiaire à partir de l'aldéhyde VI par une réaction de Wittig, en vue de passer aisément au nuciféral, il est nécessaire de disposer d'un réactif de Wittig du type suivant



X étant soit la fonction aldéhyde, soit une fonction dont la transformation en aldéhyde est aisée. La bromuration directe du tiglaldehyde ou de son acétal ne livrant pas le produit γ -bromé indispensable [28], il convient soit de recourir à un dérivé, soit de réaliser la synthèse du γ -bromo-tiglaldehyde ou de son acétal par une voie indirecte.

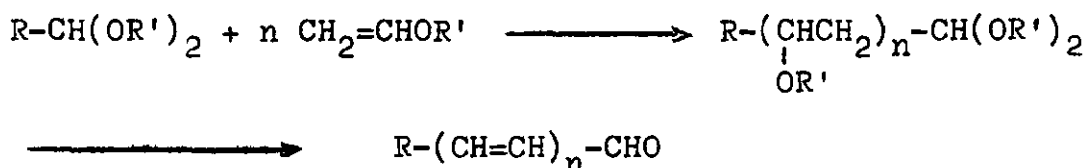
La littérature apporte deux solutions menant aux sels de triphényl-phosphonium correspondants.

L'une, où $\text{X} = \text{COOCH}_3$ [29], implique la préparation du γ -bromotiglate de méthyle réalisée par bromuration à la NBS du tiglate de méthyle [30]. Toutefois, un travail récent [31] reprenant l'étude de cette réaction a montré que la γ -bromuration n'est pas spécifique, le brome se portant également sur le méthyle en C-2. De ce fait, la solution devenait inacceptable, car la séparation des isomères est extrêmement laborieuse. L'autre, où $\text{X} = \text{CH}(\text{OEt})_2$ [32], nous a paru plus prometteuse, d'une part parce que la fonction acétal est la fonction dérivée la plus directe et d'autre part parce que le mode d'obtention, bien que plus long et apparemment plus compliqué, est finalement relativement simple. Il exige de disposer d'un éthoxy-1-diène-1,3

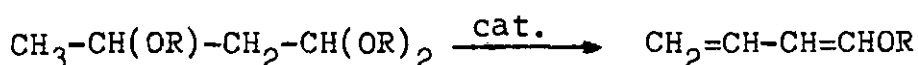
qui est mis en réaction avec la NBS dans l'alcool. C'est cette solution que nous avons adoptée conformément au schéma de la synthèse B (p.25).

1. PREPARATION DE L'ETHOXY-1-METHYL-2-BUTADIENE-1,3 (XVIII)

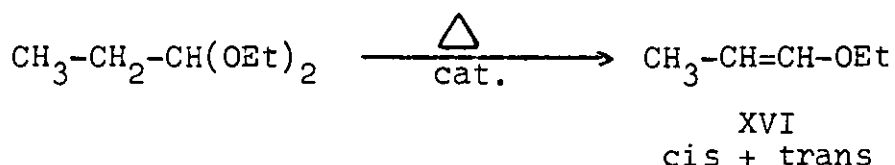
Cette synthèse relève de la chimie des acétals [33]. Celle-ci pendant longtemps se résumait quasiment à la protection des groupements carbonyles, en chimie des stéroïdes notamment. Elle ne prit essor qu'en 1939 grâce à la découverte par MÜLLER-CONRADI & PIERON de la réaction des acétals avec les vinyléthers sous l'action du trifluorure de bore. En éclairant son mécanisme, dix ans plus tard, HOAGLIN & HIRSCH [34] montrèrent que c'était là une source d'aldéhydes insaturés :



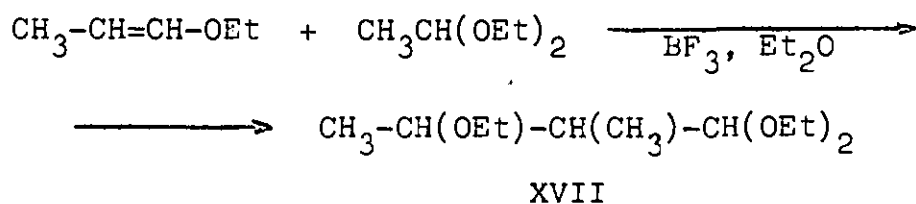
Ce processus fut mis à profit par ISLER & COLL. dès 1956 en vue de la synthèse de β -carotène à partir de l'aldéhyde en C-14 [35]. Elle devait l'être également par INHOFFEN & COLL. pour la synthèse de lycopène, zéaxantine, cryptoxantine et autres caroténoïdes [36]. MIKHAILOV & POVAROV ont découvert entre autre qu'il est possible d'éliminer de l'alcool sans faire l'hydrolyse des trialcoxyalcanes (cas où $n = 1$) [37]. On parvient ainsi aux éthoxy-1-diènes-1,3 selon le schéma :



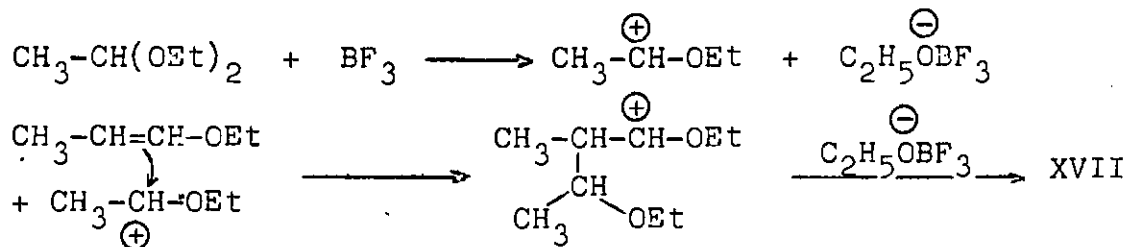
Nous avons utilisé cette méthode en opérant en trois étapes.

1.1. Préparation des éthoxy-1-propènes (XVI)

Cette réaction est maintenant bien connue. THOMAS [38] en a fait état récemment dans un travail où il a opéré en phase liquide avec le couple acide p-toluènesulfonique-quinoléine comme catalyseur. Il obtient un rendement de 66 % sans préciser la pureté de son produit. Toutefois, en effectuant la pyrolyse sous azote, nous avons porté ce rendement à 76 % pour une pureté chromatographique supérieure à 98 %. Si l'on tient compte du produit de départ récupéré, le rendement est en réalité de l'ordre de 90 %. Le rapport des isomères trans/cis obtenus est en moyenne 70 : 30.

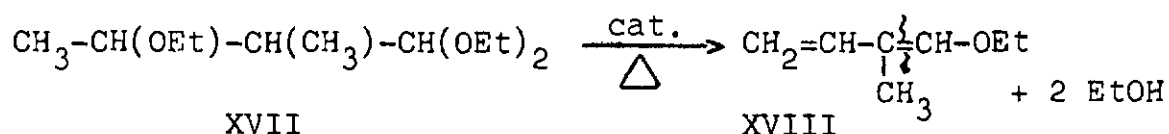
1.2. Préparation des triéthoxy-1,1,3-méthyl-2-butanes (XVII)

Cette condensation, dont nous ne sommes pas parvenus à améliorer le rendement, procède par le mécanisme suivant :



En partant du mélange des isomères XVI, on parvient à un mélange de trialcoxyalcanes XVII dans lequel le rapport érythro : thréo semble être 4 : 1, en RMN comme en CPVL.

1.3. Préparation du cis-éthoxy-1-méthyl-2-butadiène-1,3 (XVIII)

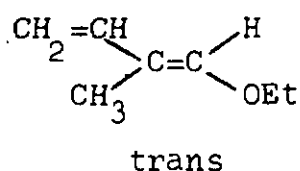
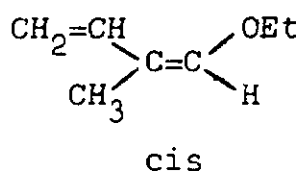


Dans la pyrolyse en phase liquide sur le couple de catalyseurs quinoléine - acide p-toluènesulfonique, les meilleurs rendements avoisinent 55 % (MAKIN & COLL., [39]). THOMAS ne précise pas les rendements qu'il a obtenus. Les auteurs soviétiques parviennent à un rendement de 62 % en phase gazeuse en opérant sur NaH_2PO_4 . On ne sait toutefois rien de la pureté des produits obtenus. Signalons simplement que les constantes données diffèrent sensiblement de celles déterminées par NORMANT & COLL. qui font état d'un rendement de 48 % [40]. Nous avons pour notre part effectué des essais avec les deux types de catalyseurs.

Dans ces essais, nous avons modifié les modes opératoires sur deux points : d'une part nous avons réduit la colonne de distillation au maximum (pas de remplissage, 5 cm de hauteur) afin d'éliminer les produits de la réaction le plus rapidement possible du milieu réactionnel, et d'autre part nous avons travaillé dans l'azote. Nous avons ainsi atteint avec le couple de catalyseurs quinoléine-acide p-toluènesulfonique un rendement moyen de 76 % en produit brut de pureté chromatographique moyenne de 90 %. Avec $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$, les rendements ont paru être quantitatifs; cependant, le pic chromatographique principal du produit brut, possédant le même temps de rétention que dans le cas précédent, n'a qu'une impor-

tance relative de 75 %. Etant donné que les pertes par distillation approchent 25-30 %, les deux méthodes se valent en fait du point de vue du rendement, mais la première est plus pratique, car le produit brut est directement utilisable. Les analyses ont porté sur le produit distillé.

La formation de deux isomères étant théoriquement possible :



nous atteignons pour le moins une stéréosélectivité élevée. En effet, dans la première méthode de préparation l'impureté principale est l'éthanol. Les autres pics n'ont pu être identifiés, mais si l'un d'eux devait correspondre au second isomère, sa proportion serait de toute façon faible. Dans la seconde méthode, nous remarquons à côté du pic de l'éthanol un pic d'une importance relative de 10 % environ pouvant éventuellement correspondre à l'autre isomère. Mais il répond également au temps de rétention du diéthoxy-1,3-méthyl-2-butène-1 signalé par THOMAS [38]. N'ayant pu obtenir d'autres données sur ce produit, nous ne saurions être affirmatif à ce sujet; néanmoins nous pouvons maintenir que la stéréosélectivité est pour le moins accusée.

MARTIN & COLL. [41][42], afin d'essayer d'expliquer des différences de réactivité d'éthoxy-1(ou -2)-diènes-1,3, ont entrepris une étude physico-chimique de la géométrie de ces diènes. Si les isomères cis et trans de type $-\text{CH}=\text{CH}-$ sont aisément identifiés en RMN et IR, il n'en est pas de même de ceux renfermant l'édifice $\text{>CH}-\underset{|}{\text{C}}=\text{CH}-$, ce qui est précisément le cas ici.

Effectivement, la résonance du proton porté par le carbone 1 n'est quasiment pas affectée dans l'isomérisation ($\tau = 3,80$ et $3,79$ d'après la règle de Shoolery, or nous trouvons effectivement une résonance dans cette région). Dès lors le seul indice tiré du spectre (voir p.84) serait la constante de couplage des protons 3 et 4, si celui-ci était suffisamment net. Nous avons $J_{3,4} \sim 1,5$ Hz. Les tables [43][44] donnent en général $J = 0-3$ Hz sans le relier à la stéréochimie. Une seule table [45] s'y risque : elle donne $J_{cis} \sim 0$, $J_{trans} = 0,5-2,5$ Hz. Nous nous garderons dès lors de conclure. Compte tenu des valeurs fournies par les tables (valeurs qui se recoupent), cette constante de couplage n'aurait de signification que dans la mesure où l'on disposerait de mesures portant sur deux isomères : il est en effet admis que J_{cis} est inférieur à J_{trans} .

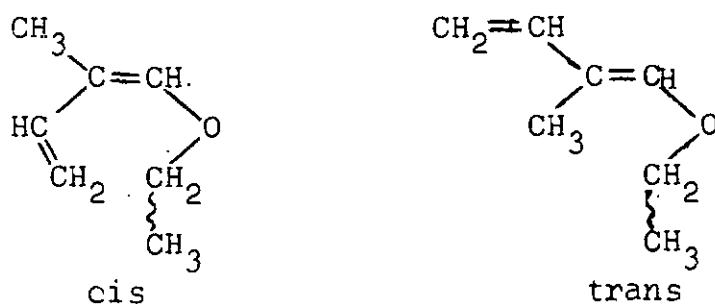
MARTIN & COLL. qui ont disposé de couples d'isomères n'ont tiré aucune conclusion. Ils ont porté leurs efforts sur les spectres UV qui ont révélé une différence notable entre les longueurs d'onde des absorptions [42] :

	trans	cis
λ_{max} (nm)	240	244
ϵ_M	18500	15500

Ils ont pu faire l'attribution stéréochimique en tirant parti des mesures portant sur des couples d'isomères de la série homologue bien identifiés. Nos mesures donnant les valeurs 244 et 16 600, nous serions en présence de l'isomère cis.

Des travaux théoriques entrepris en UV [46] afin d'expliquer les différences d'absorption des isomères éthoxydiéniques, il résulte que seule l'introduction d'isomères de rotation autour de la liaison =C-O conduit à des différences théoriques convenables entre les maxima d'absorption. L'accord est satisfaisant si l'on admet une structure plane pour le composé cis et la présence d'une conformation hors plan pour le composé trans.

Les auteurs ajoutent que cette interprétation semble a priori difficile à justifier car, si le composé possède une géométrie plane caractérisée par une disposition S-cis de -Et et de la double liaison, des considérations d'ordre stérique conduiraient à envisager une rupture de planéité en premier lieu pour les dérivés cis comme le montrent les schémas ci-dessous :

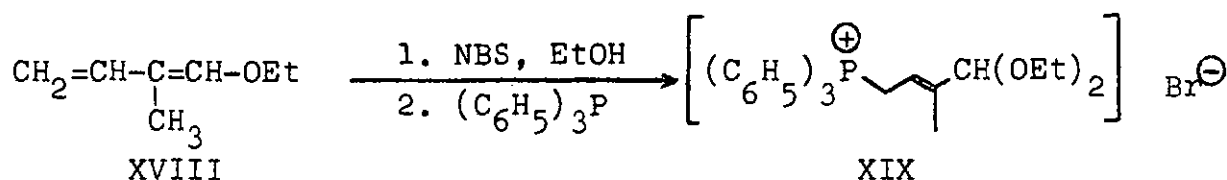


Divers travaux expérimentaux et théoriques sont en cours en RMN et en IR en vue d'étayer ces observations.

2. REALISATION DE L'INTERMEDIAIRE

2.1. Préparation du bromure de (méthyl-2-butényl-2-al)-4-triphényl-phosphonium (XX)

La préparation de ce sel sous sa forme acétalique est décrite, c'est celle-ci que nous avons voulu réaliser au départ selon le schéma suivant :



Ceci implique en première étape la formation du diéthyl-acétal du γ -bromotigaldéhyde. Cette formation peut résulter de l'existence d'une mésomérie faisant apparaître un pôle négatif en γ .



Etant donné que le brome de la NBS est positif, on peut expliquer de ce fait l'attaque du brome en γ . Cette attaque entraîne un déplacement électronique qui fait apparaître la double liaison en 2,3. Le défaut électronique survenant sur l'oxygène est probablement transféré assez rapidement sur le carbone 1 où il est annulé du fait des électrons p libres de l'atome d'oxygène de l'alcool solvant. Nous ne pouvons par contre expliquer la stéréosélectivité de cette réaction, annoncée par la littérature et confirmée par nos résultats.

Les analyses élémentaires trouvées dans la littérature au sujet de ce sel paraissant assez mauvaises et aucune précision n'ayant été apportée quant aux difficultés éventuelles de sa purification, nous avons entrepris de le purifier afin d'en faire une meilleure description. En le recristallisant dans le chloroforme, nous avons toujours abouti à une perte de poids notable (30-50 %), ainsi qu'à un abaissement du point de fusion. Le spectre IR avec de faibles bandes à 2870, 2790 et 2720 cm^{-1} , une forte bande à 1680 cm^{-1} nous conduit à penser que nous sommes en présence de la fonction aldéhyde α, β -insaturée. Par ailleurs, les bandes moyennes à 1639 et 798 cm^{-1} témoignent de la présence d'une double liaison éthylénique tertiaire. En UV, nous mesurons $\lambda_{\text{max}} = 225 \text{ nm}$ ($\epsilon = 37\ 000$). Il n'a pas été possible de déterminer le spectre RMN par défaut d'un solvant convenable. Nous n'avons pas pu réaliser d'analyses élémentaires satisfaisantes. Nous avons été conduits à supposer une désacétalisation intervenant en cours de recristallisation (nous montrons par ailleurs que la forme acétal est bien présente après réaction). Ceci peut s'expliquer par le fait que le produit a un poids moléculaire très élevé, et partant, les quantités stoechiométriques d'eau nécessaires sont faibles. Comme le chloroforme absorbe aisément l'humidité atmosphérique au cours des recristallisations, ces quantités peuvent être présentes. De plus, il reste toujours en solution un peu de succinimide susceptible de catalyser la réaction.

Ceci est constaté lors de la réaction de l'intermédiaire et résumé dans le schéma réactionnel de la page 58.

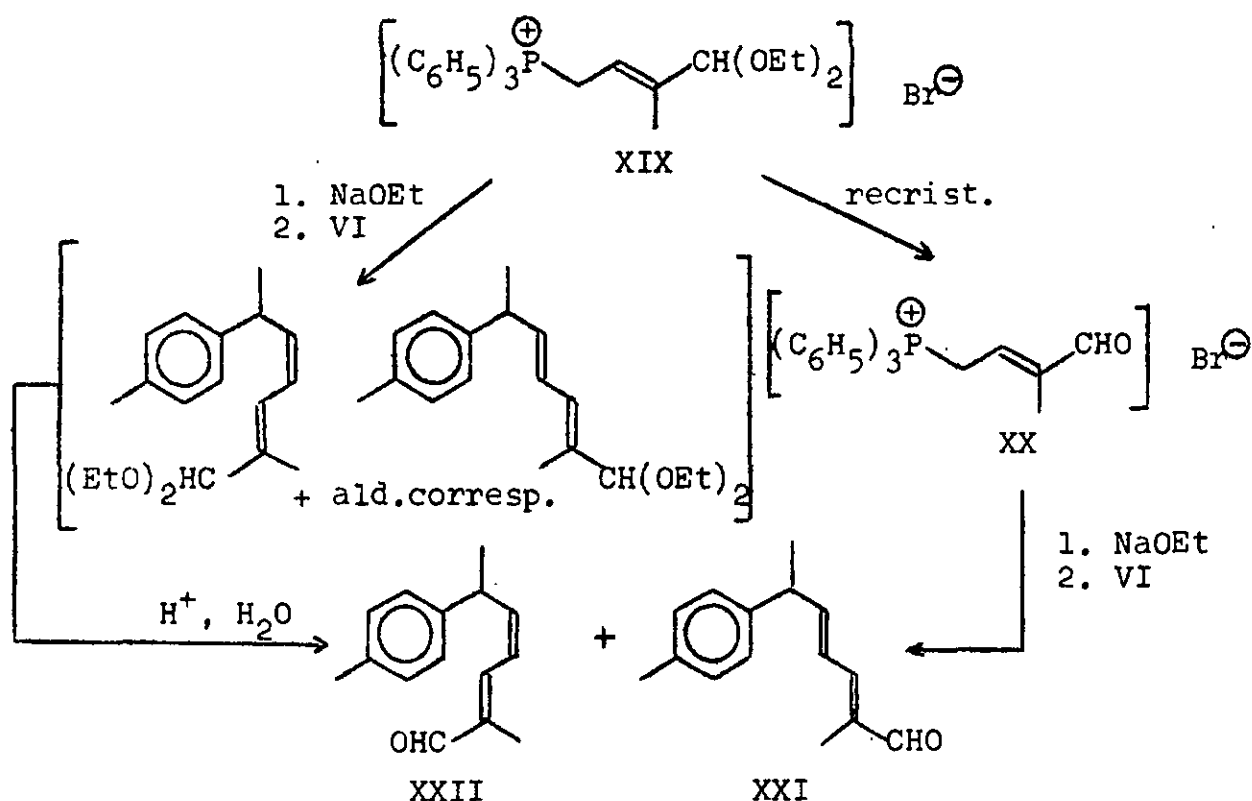
2.2. Préparation des (\pm)-méthyl-2-p-tolyl-6-heptadiène-2,4-al trans, trans et trans, cis (XXI) et (XXII)

La réaction de Wittig effectuée à partir du sel de phosphonium recristallisé XX donne, après extraction et distillation, un produit présentant en CPVL deux pics d'importance relative sensiblement égale. La RMN nous indique qu'il s'agit probablement de deux aldéhydes du fait des signaux à $\tau = 0,45$ et $0,57$. Leurs importances relatives sont comme 45 et 55.

En répétant cette réaction avec le sel de phosphonium brut XIX, le produit de la réaction présente essentiellement en CPVL 4 pics dont deux pics ayant les temps de rétention des produits précédents. Le spectre RMN diffère essentiellement du spectre des produits de la première réaction par un singulet à $\tau = 5,44$, pouvant correspondre à $-\underline{\text{C}}\text{H}(\text{OEt})_2$ et des multiplets à $\tau = 6,0 - 6,9$ et $8,4 - 9,0$ pouvant correspondre aux protons éthyliques $-\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$.

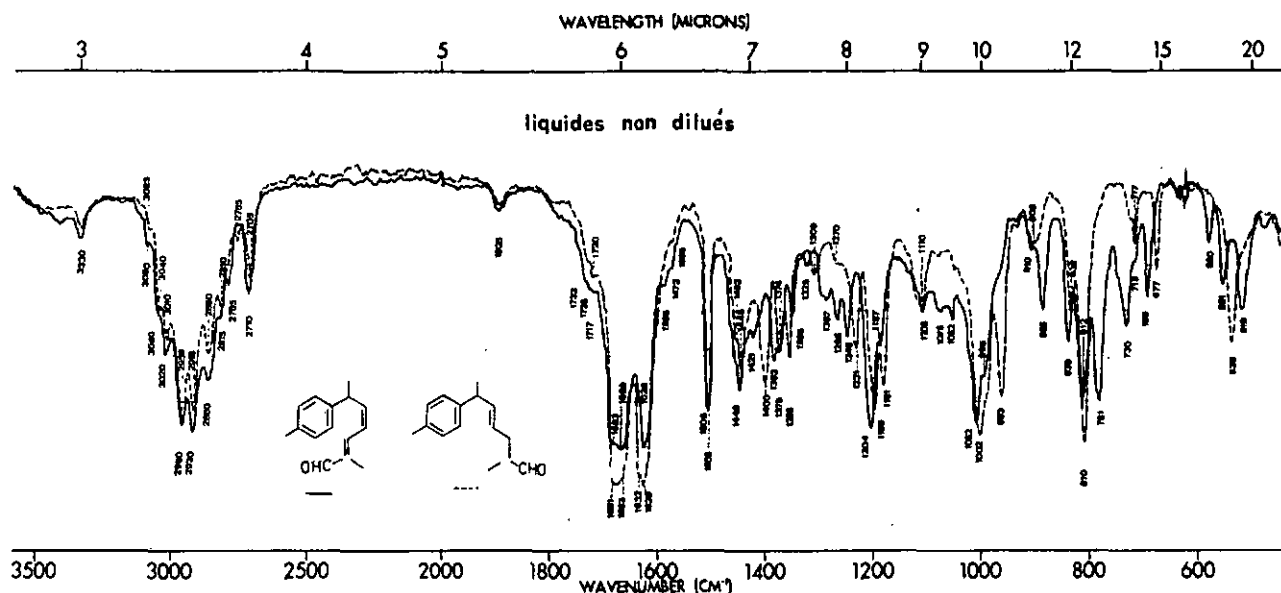
Ceci montre qu'à l'état brut le sel de phosphonium est sous la forme acétalique et que la désacétalisation a bien lieu en cours de recristallisation, car en traitant le mélange issu de l'usage du sel de phosphonium brut mis en solution hydroalcoolique par un acide minéral, on obtient un produit aldéhydique qui présente les mêmes caractéristiques que le produit de la première opération effectuée avec le réactif recristallisé.

Par chromatographie de phase vapeur préparative, nous avons pu séparer de petites quantités de chacun des deux produits. Les analyses ont montré qu'il s'agissait bien des aldéhydes XXI et XXII.



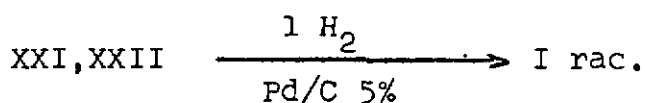
En dehors des analyses élémentaires des semicarbazones obtenues à partir du mélange des aldéhydes, nous disposons de données spectrales et chimiques appuyant cette conclusion. En effet, en UV nous trouvons des absorptions maxima et des coefficients d'extinction moléculaire en accord avec les valeurs attendues pour des diénals (270,274 et 278 nm, $[\epsilon_M] = 30\ 000$). La superposition des spectres RMN donne le spectre du mélange. Ces spectres sont en accord avec les structures de base. Les valeurs τ des protons aldéhydiques montrent que la configuration au niveau de la double liaison tertiaire est trans dans les deux cas [6].(p.82) Les deux produits diffèrent donc par la géométrie de la double liaison secondaire. Si les figures des protons éthyléniques n'ont pu être analysées dans le détail avec nos moyens, du fait de l'intervention probable d'isomères conformationnels S-cis et S-trans, nous constatons cependant que le produit montrant la figure la plus large, présentant donc les constantes de couplage les plus élevées, ce qui est caractéristique

d'un produit trans, présente en IR la bande forte d'une configuration trans à 963 cm^{-1} . De plus, l'autre isomère, qui a en RMN une figure moins étalée pour les protons éthyléniques, présente en IR deux bandes moyennes à 691 et 730 cm^{-1} , dans la région d'absorption caractéristique des doubles liaisons cis.



Qu'il s'agisse de deux produits différant par la géométrie de la double liaison secondaire se trouve confirmé chimiquement par la dernière étape de notre synthèse.

3. PASSAGE AU (+)-trans-NUCIFERAL



En effet, une semihydrogénation conduite dans le benzène avec comme catalyseur le palladium à 5 % sur charbon donne un seul produit qui présente les caractéristiques spectrales du produit synthétisé précédemment, soit le (+)-trans-nuciféral. L'hydrogénation est sélective et le rendement est presque

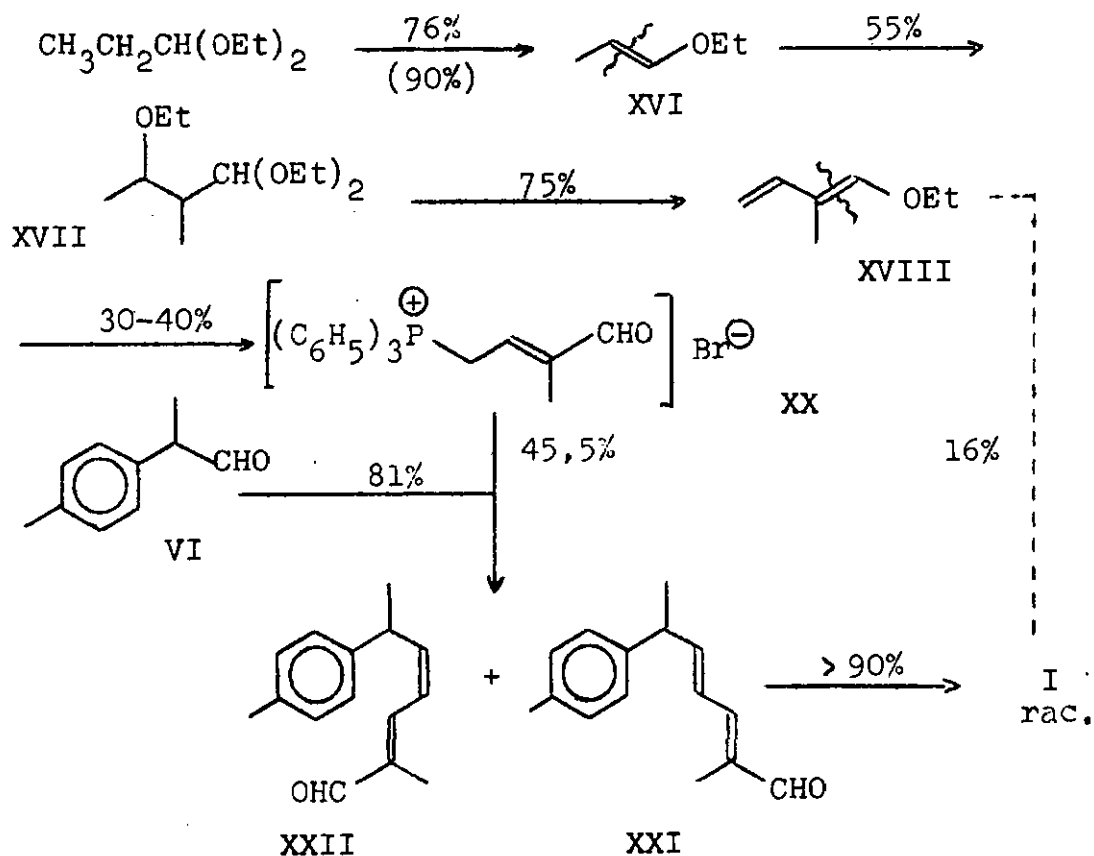
quantitatif.

Nous avons obtenu dans notre préparation un peu d'aldéhyde saturé comme nous le montrons p.83 . La double liaison tertiaire n'étant pas affectée, il se confirme que les deux aldéhydes XXI et XXII sont effectivement trans au niveau de la double liaison tertiaire et donc que le sel de phosphonium XIX a également une configuration trans et que sa préparation est stéréosélective.

4. CONCLUSION

Le schéma de la synthèse réalisée est conforme au schéma de départ à un détail près : nous avons en effet mis en oeuvre, de façon imprévue, du fait d'une désacétalisation intervenue au cours de recristallisations du réactif, le sel de phosphonium portant déjà la fonction aldéhyde, après en avoir établi l'avantage (voir partie expérimentale). Nous avons ainsi évité avantageusement de devoir faire une désacétalisation du produit de la condensation en présence d'acide minéral. Nous trouvons ici une fois de plus démontré le fait que la réaction de Wittig des phosphoranes portant une fonction carbonyle se déroule normalement, chose qui est exclue avec, entre autres, les réactifs de Grignard.

Au cours de ce travail, il nous a été possible de décrire les (\pm)-méthyl-2-tolyl-6-heptadiène-2,4-al trans, trans et trans, cis, produits inédits à notre connaissance. De plus, nous avons pu améliorer sensiblement les méthodes de préparation des éthoxy-1-propènes et des éthoxy-1-méthyl-2-butadiènes-1,3.



Nos rendements se sont révélés des plus avantageux. En effet, si l'on admet un rendement de 90 % pour la semihydrogénation, ce qui est un minimum, notre rendement s'établit à 73 % sur l'aldéhyde VI, soit au moins à 37 % à partir de la p-méthylacétophénone. Ces rendements s'entendent compte tenu de VI récupérable après réaction. Le rendement est de 45 % sur le sel de phosphonium XX, mais il convient de noter qu'au cours de sa préparation, on récupère de la succinimide que l'on peut retransformer en NBS. Basé sur l'éthoxydiène XVIII, le rendement tombe à 16 % environ. Toutefois, ainsi que nous l'avons montré, la préparation de ce réactif est aisée et de bon rendement. Elle met en oeuvre de l'alcool, de l'acétaldéhyde et du propanal. La caractéristique de l'ensemble du procédé est de ne nécessiter que peu de produits et des produits très courants. En outre, de même que dans la synthèse précédente, il n'existe pas de problème majeur de purification.

IV. PARTIE EXPERIMENTALE

- A. Réactifs : Acide malonique, produit Siegfried.
 PBr₃, NBS, triphénylphosphine, produits FLUKA.
 Méthylglyoxaldiméthylacétal, produit FLUKA redistillé.
 Les diéthylacétals du propanal et de l'acétaldéhyde
 ont été préparés selon [47].
- B. Appareillages utilisés : voir exposé précédent, p.17.
 Chromatographe préparatif PERKIN-ELMER F-21.
- C. (±)-p-tolyl-2-propanal (VI)

On agite pendant deux heures à 70-80°C le mélange de 195 g (0,885 mol) de méthyl-3-p-tolyl-3-glycidates d'éthyle, de 195 g de lessive de soude à 30 % en poids (1,4 mol) et de 1000 ml d'eau. On laisse refroidir, puis on neutralise au tournesol par H₂SO₄ à 10 %. On acidifie ensuite à une concentration de 2 % en acide oxalique et on entraîne à la vapeur avec cohobation à travers du pentane. Le pentane est éliminé au rotavapor et le résidu est ensuite distillé sous azote et sur un cristal d'hydroquinone à travers une colonne Widmer de 15 cm de hauteur active. On recueille ainsi en moyenne 99 g d'aldéhyde (75 %).

Constantes physiques :	E °C/Torr	d ₄ ^{t°C}	n _D ^{t°C}
	92-93/10	0,9814 ¹⁹	1,5122 ²⁵
litt. [10]	92/6	1,0045 ¹⁵	1,5176 ²⁰
[18]	99/11	0,9835 ²⁰	1,5132 ²⁰

Spectre IR : 2970(mF), 2920(mF), 2865(mF), 2700(mF), 2610(mF),
 1890(f), 1720(F), 1505(m), 1445(mF), 805(m), 710(f) cm⁻¹.

Spectre RMN: voir tableau p.74

Le produit est conservé sous CO₂, stabilisé par 1/1000 d'acide citrique et 1/1000 d'hydroquinone et protégé de la lumière.

D. SYNTHESE A1. Acides p-tolyl-4-n-penténoïques-2 et-3 (VII)

On dissout 100 g (0,955 mol) d'acide malonique dans 160 g de pyridine. On ajoute en refroidissant à la glace 100 g (0,675 mol) de p-tolyl-2-propanal. On laisse ensuite reposer pendant trois jours à température ordinaire. On note alors un dégagement lent de CO_2 . On porte ensuite sur bain-marie. Au début du chauffage, l'évolution de CO_2 croît d'abord, se ralentit ensuite pour cesser après 8 heures. Le mélange résultant est coulé dans 1200 g d'acide sulfurique à 10 %, et le tout extrait au benzène. Les acides sont isolés de la couche benzénique par neutralisation avec un excès de carbonate de sodium à 10 % et ensuite libérés par un excès d'acide sulfurique à 10 %. Dans la plupart des opérations, ils ont cristallisé immédiatement. On les extrait à l'éther, on lave à neutralité et on sèche sur sulfate de sodium. L'éther est éliminé au rotavapor et en mettant le résidu sous vide, les acides cristallisent en totalité. On obtient ainsi en moyenne 90 g de produit brut VII (70 %).

Ce produit recristallisé une fois dans l'éther de pétrole (40-60°C) donne F : 71-73°C. Après 6 recristallisations, on obtient l'acide trans-p-tolyl-4-n-penténoïque-2 (voir partie théorique)

$F_{\text{corr.}}$:	76,5-77,5°C ;	calculé C% :	75,76	H% :	7,41
		trouvé C% :	75,91	H% :	7,34
			75,65		7,39

Spectres IR et RMN : voir clichés p.66 et tableau p.37.

Le même acide est obtenu par élimination des acides β, γ -insaturés par voie chimique : On chauffe jusqu'au point d'ébullition, env. 140°C, un mélange de volumes

égaux d'acide sulfurique concentré et d'eau, auquel on a ajouté le cinquième de son poids d'acides bruts. Après un quart d'heure, on dilue et on laisse encore bouillir quelques minutes. On laisse ensuite refroidir, on dilue encore et on extrait à l'éther. Les acides non lactonisés sont extraits au carbonate de sodium, libérés par l'acide sulfurique à 10 % et repris par l'éther. Ils sont recristallisés : F . 71-72°C (voir partie théorique).

Le produit neutre, la γ -p-tolylvalérolactone, obtenu dans cette réaction est distillé. Il cristallise spontanément au bout de quelques jours.

E : 134-135°C/0,8 Torr, F_{corr.} : 42-43°C (52°C selon [49])

	C%	H%	<u>SBT</u> F _{corr.} : 149°C	C%	H%	N%
cal.	75,76	7,49		64,14	7,00	7,48
tr.	75,87	7,70		64,07	7,09	7,65

Spectre IR (liquide) : forte bande large de 1882 à 1858, 1510(mF), 1445(mF), 815(mF), 720(m) cm⁻¹.

Spectre RMN : 2,75-2,99(m,4); 7,24-7,79(m,7); 8,35(s,3).

Esters méthyliques des acides

p-tolyl-4-n-penténoïques -2 et -3 (VIII)

100 g d'acides VII, 190 g de méthanol (env. 12 mol/mol d'acide) et 20 g d'acide sulfurique concentré sont mélangés et laissés une heure à température ambiante. On porte ensuite à reflux pendant 3 heures. Après refroidissement, on reprend avec 300 ml de benzène. On lave au carbonate de sodium à 10 %, à l'eau, on sèche, concentre, puis distille. On recueille ainsi en moyenne 96 g d'esters VIII (90 %).

E : 95-105°C/0,4 Torr, n_D²⁴ : 1,5198.

Méthode au diazométhane : à une solution étherée des acides, on ajoute lentement et sous agitation une solution étherée de diazométhane préparée selon [50] jusqu'à

décoloration. On chasse l'éther et on utilise les esters sans purification ultérieure.

Ester méthylique de l'acide trans-p-tolyl-4-n-penténoïque-2

n_D^{24} : 1,5230, d_4^{21} : 1,0483

Spectre IR : voir p.66

Spectre RMN : voir p.36 et tableau p.37

2. (+)-p-tolyl-4-n-pentanol (IX)

On porte à reflux le mélange de 100 g (0,49 mol) des esters VIII et 800 ml d'alcool absolu. On introduit ensuite aussi rapidement que possible (employer pour ceci un ballon Keller de 2,5 l) 100 g (4,35 mol) de sodium en morceaux. On maintient le reflux jusqu'à disparition du sodium. Puis on laisse refroidir et on coule dans 200 ml d'eau. On neutralise au rouge congo par de l'acide sulfurique à 10 %. On distille l'alcool au bain-marie, puis on extrait à l'éther de pétrole, on lave à neutralité, on sèche, on concentre et on distille à travers la colonne Widmer (h = 15 cm). On obtient ainsi en moyenne 55 g (60 %) d'alcool IX chromatographiquement défini.

E : 98-99°C/0,5 Torr (litt. : 117°C/3 Torr [51])

$n_D^{24,5}$: 1,5124 (litt. : $n_D^{20} = 1,5145$ [51])

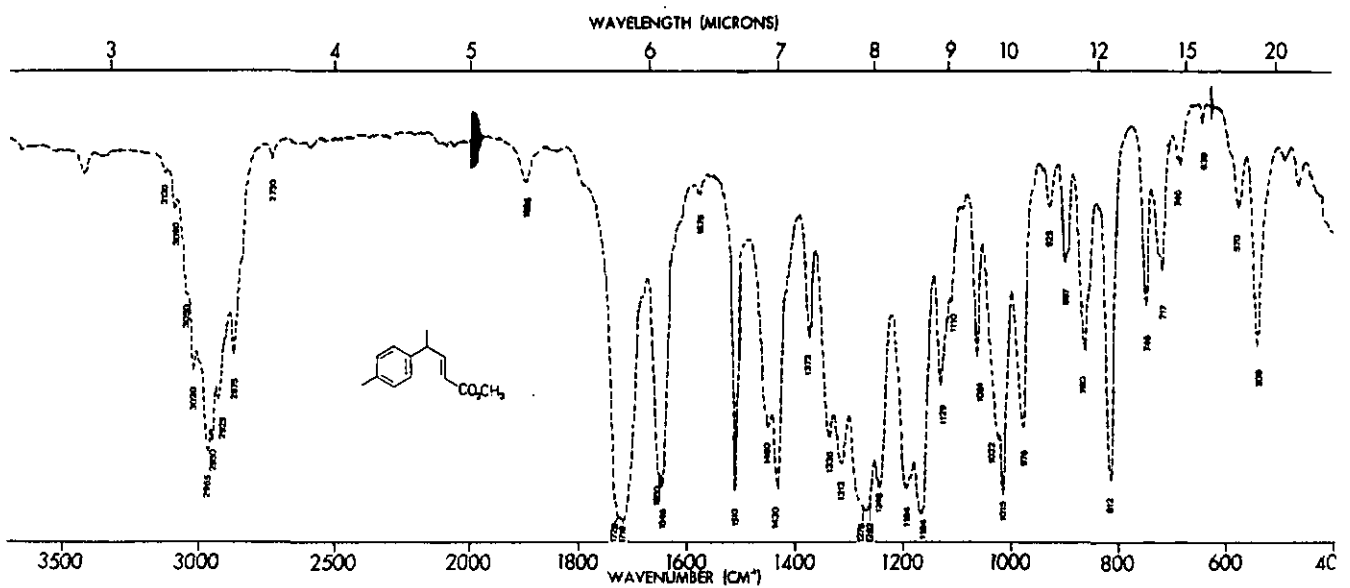
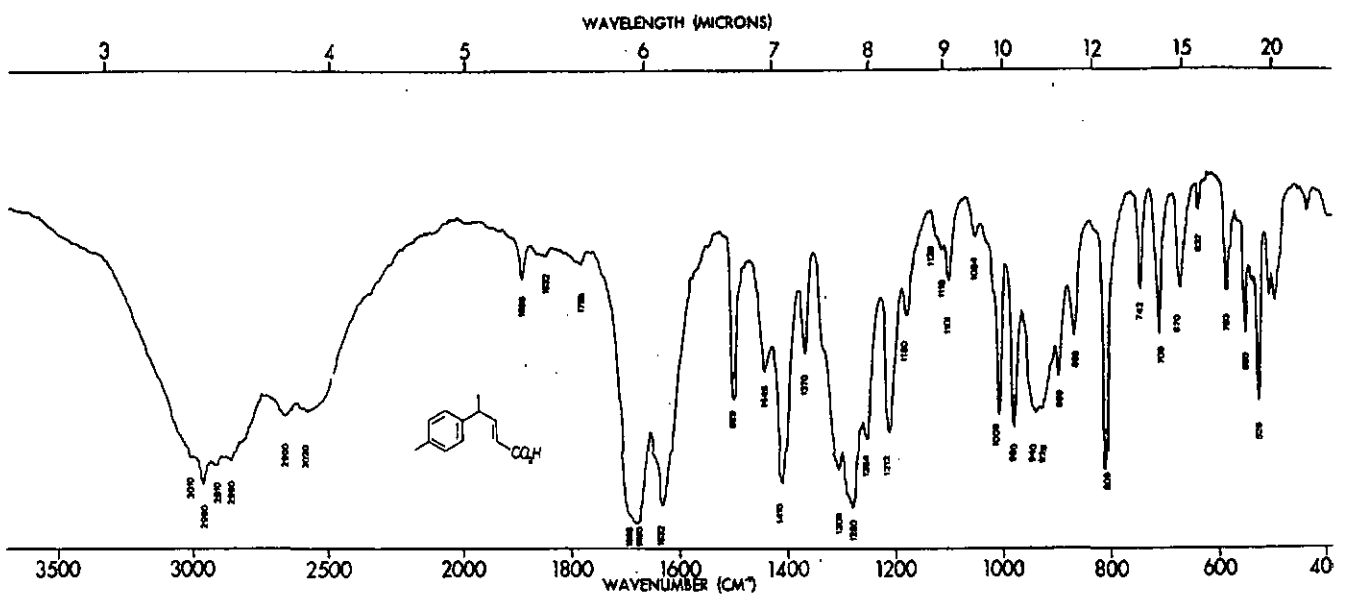
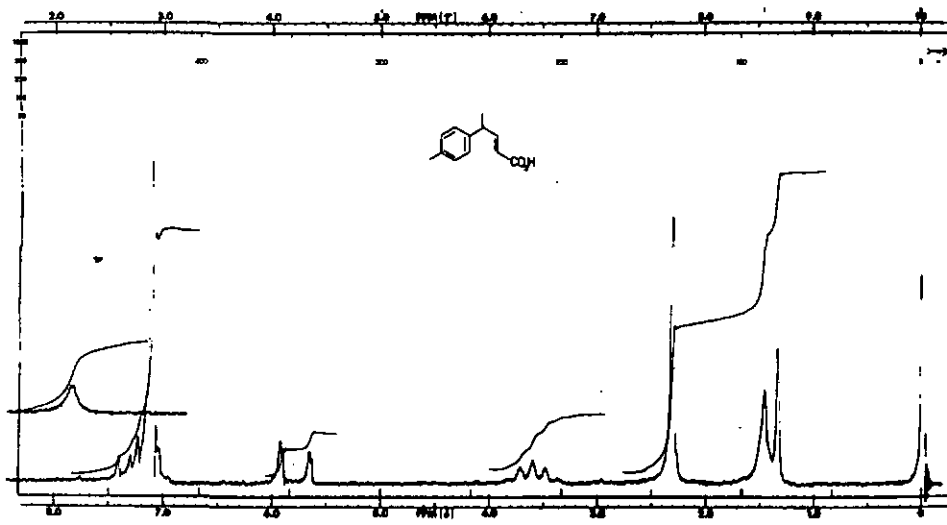
Spectre IR : en bon accord avec ceux rapportés dans la littérature [5].

Spectre RMN: de même [5].

3. (±)-p-tolyl-4-n-pentanal (X)

a) par l'acide chromique, milieu sulfurique [53]

30 g de l'alcool IX (0,160 mol) sont dissous dans 200 ml de benzène. On introduit en 1 heure, entre 5 et 18°C,



Acide: KBr

Ester: liquide non dilué

sous forte agitation, le mélange de 47 g $K_2Cr_2O_7$ (0,160 mol), 39 g H_2SO_4 conc., 240 ml d'eau. On agite encore pendant un quart d'heure, puis on décante la couche benzénique après avoir introduit 100 ml d'eau et 100 ml de benzène (autrement, il n'apparaît guère de séparation nette des deux couches). On extrait une nouvelle fois la couche aqueuse; on lave les extraits benzéniques au carbonate jusqu'à décoloration, puis à neutralité. On sèche sur sulfate de sodium, on concentre et on distille. On recueille ainsi 8,6 g d'aldéhyde X de pureté chromatographique (colonne Apiezon capillaire à 250°C) de l'ordre de 97 % (rdt : 30 %).

E : 78-79°C/0,3 Torr (litt.[9] : 72-76°C/0,07 Torr)

n_D^{20} : 1,5101 (litt.[7] : n_D^{18} : 1,5185)

2,4 DNP : F : 94,5°C (litt.[7] : 94°C)

Spectre IR : 2720 et 1720 cm^{-1} [7][9]

Spectre RMN : en accord avec la littérature [9].

b) par l'acide chromique en milieu acétique [54]

Au mélange de 10 g (0,056 mol) d'alcool IX, 100 ml d'eau et 20 g d'acide acétique, on ajoute 20 g d'acide sulfurique concentré dilué de 20 g d'eau. On agite jusqu'à température stable. On ajoute ensuite d'un coup et sous agitation 50 ml de benzène et 25 g (0,095 mol) de $Na_2Cr_2O_7$ dans 25 ml d'eau. On maintient à 50°C durant une demi-heure. On extrait ensuite comme dans l'opération précédente.

On recueille ainsi 4,5 g de produit brut renfermant env. 80 % d'aldéhyde X (teneur appréciée par chromatographie dans les conditions définies ci-dessus). Le rendement en aldéhyde est donc d'environ 35 %.

c) par le diméthylsulfoxyde dans l'anhydride acétique [22]

On laisse reposer à la température ambiante durant 26 h le mélange de 10 g d'alcool IX, 171,5 g de DMSO et 117 g d'anhydride acétique. Le milieu réactionnel évolue du jaune clair à un jaune plus intense. On dilue ensuite avec 200 ml d'eau. On extrait à l'éther à reprises répétées. La phase étherée est lavée, séchée et l'éther évaporé. Les dernières traces de solvant sont éliminées sous pression réduite. On obtient alors 27,9 g de produit brut chez lequel la CPV décèle 8 % d'aldéhyde X (2,2 g), ce qui correspond à un rendement de 22 % rapporté à l'alcool mis en oeuvre. Le produit brut renferme outre l'alcool et l'aldéhyde un produit lourd qui n'a pas été examiné.

d) par le tétracétate de plomb dans la pyridine [23]

A un mélange de 10 g (0,056 mol) d'alcool IX et de 280 ml de pyridine, on ajoute sous agitation 22,6 g (0,051 mol) de tétracétate de plomb fraîchement recristallisé. Une coloration rouge apparaît immédiatement. On laisse reposer pendant 48 h en agitant de temps en temps, puis on ajoute 200 ml d'éther de pétrole et on laisse reposer au froid pendant la nuit. On filtre et on lave le solide à plusieurs reprises à l'éther de pétrole froid. La solution filtrée est lavée successivement à l'eau, au carbonate, à l'eau puis à l'acide sulfurique 10 % et enfin à neutralité, séchée et concentrée. Le produit est mis sous 0,1 Torr pendant 1 h, ce qui livre 6,35 g de brut. L'analyse chromatographique indique une teneur en aldéhyde correspondant à un rendement d'env. 25 %.

e) par le complexe acide chromique/pyridine [55]

A une suspension du complexe obtenu à partir de 15,5 g d'acide chromique (0,150 mol) et 150 ml de pyridine [56],

on ajoute sous agitation 8,9 g (0,050 mol) de l'alcool IX dans 40 ml de pyridine. La coloration est orange un moment, puis elle fonce assez rapidement au noir. On abandonne à la température ordinaire durant 12 h, puis on porte à reflux pendant 3 h. On hydrolyse à froid par une solution d'acide sulfurique à 5 %. Il se forme beaucoup d'insolubles. On extrait à l'éther à reprises répétées, on lave la phase étherée deux fois à l'acide sulfurique dilué, deux fois à l'eau, puis avec une solution d'acétate de sodium et enfin à l'eau salée, on sèche et on concentre. Après évaporation complète du solvant sous vide, il reste une huile noire non injectable en chromatographie de vapeur et non distillable. Un essai avec un rapport molaire alcool/acide chromique de 1/1 a conduit à un résultat du même ordre.

f) par le chromate de t-butyle [57]

A la solution de 8,9 g (0,050 mol) de l'alcool IX dans 50 ml de benzène, on ajoute entre 0 et 5°C une solution de chromate de t-butyle préparée selon [58] et contenant 0,050 mol du réactif. On agite durant 8 h, on hydrolyse ensuite sous très forte agitation en introduisant la phase organique dans une solution aqueuse d'acide oxalique à 5 %. Cette technique est rendue nécessaire par l'apparition d'une énorme expansion de l'émulsion semi-solide. Celle-ci une fois isolée dans un béccher se tasse peu à peu. Pour en isoler les résidus insolubles, il est nécessaire de filtrer après adjonction de pâte de papier. Après extraction et isolement du brut, on isole par distillation 4,30 g de produit, dont 2,4 g d'aldéhyde X et 1,4 g de l'alcool IX (sur la base du chromatogramme), rendement en aldéhyde : 33 %.

4. (±)-bromure de p-tolyl-4-n-pentyle (XI)a) Par l'acide bromhydrique [59]

On porte à reflux pendant 6 h le mélange de 8,9 g (0,050 mol) de l'alcool IX, 15,15 g d'acide bromhydrique à 66 % additionné de 5,65 g d'eau (0,125 mol) et de 3,1 ml d'acide sulfurique conc. On laisse refroidir, on dilue et on extrait à l'éther. La phase étherée est lavée au carbonate, à l'eau et séchée. On concentre ensuite et on distille.

b) Par le tribromure de phosphore et la pyridine [59]

Au mélange de 8,9 g (0,050 mol) de l'alcool IX et de 0,6 g de pyridine, on ajoute goutte à goutte sous agitation 5,4 g (0,016 mol) de tribromure de phosphore. Le mélange s'échauffe. On maintient à 70°C pendant 4 h et après refroidissement, on dilue à l'eau et on extrait à l'éther. La phase étherée est traitée comme ci-dessus.

Rendements : a) 82,5 et 85 %
b) 82 et 76 %

Le produit distillé montre une pureté chromatographique supérieure à 98 %.

E : 96-97°C/0,15 Torr (litt.[5] : 110-120°C/1 Torr, bain)

n_D^{22} : 1,5290 (litt.[5] : n_D^{25} : 1,5221)

d_4^{22} : 1,1881

Spectre IR en accord avec les données de [5].

Spectre RMN : voir tableau p.74.

5. Bromure de p-tolyl-4-n-pentyle-triphénylphosphonium XII

On dissout 18,0 g (0,069 mol) de triphénylphosphine dans 150 ml de xylène. On ajoute 16,55 g (0,069 mol) de bromure XI

et on porte à reflux sous assez forte agitation durant 24 h. Le précipité est filtré, lavé et séché sous vide pendant 2 h à 30°C. On obtient 28,05 g de produit brut d'aspect jaunâtre.

Essais comparatifs à diverses températures

Solvant	durée de reflux, h	rdt brut %
benzène	52	39
toluène	48	63
xylène	24	82
	36	81

Le produit n'a pas pu être recristallisé. Celui obtenu dans le benzène est certainement le plus pur. Il est blanc.

F : 160-162°C. PM selon [60] : 508,5.

6. Trans-(±)-nuciféral

A une suspension de 9 g (0,018 mol) de sel de phosphonium XII dans 80 ml de benzène, on ajoute sous azote 15,5 ml d'une solution de phényl-lithium (0,018 mol) préparée selon [61]. Une coloration rouge foncé apparaît immédiatement. On porte à reflux pendant une demi-heure afin de compléter la réaction, puis on ajoute la solution de 2,12 g (0,018 mol) de méthylglyoxal diméthylacétal dans 30 ml de benzène. La coloration disparaît aussitôt. On laisse à reflux pendant 6 h, puis on laisse refroidir, on filtre, on lave à l'eau, on sèche et on évapore le solvant en terminant l'opération sous 0,1 Torr. On obtient ainsi 3,5 g de produit brut, huile relativement visqueuse, brun foncé.

Ces 3,5 g de brut sont mis en solution dans 40 ml d'alcool avec 20 ml H_2SO_4 5 % et un cristal d'hydroquinone. On porte à 70°C pendant 3 h sous azote. On refroidit, on dilue à l'eau et on extrait à l'éther. On lave au carbonate, puis à neutralité, on sèche et on chasse complètement le solvant, ce qui livre 2,85 g de brut. On en extrait par distillation 0,50 g d'un produit de tête et 1,10 g de nuciféral (la première fraction cristallise dans le réfrigérant d'où elle est extraite. Elle n'a pas été caractérisée, mais d'après ses signaux en RMN dans la région des aromatiques, il est possible de supposer qu'elle est le résultat d'une réaction secondaire due à l'excès de phényllithium, excès imputable au fait que le sel de phosphonium était encore impur. L'opération répétée devrait l'être avec un défaut de phényllithium).

E : 130-140°C/0,2 Torr (importante surchauffe)

(litt.[9] : 105-115°C/0,1 Torr)

$n_D^{19,5}$: 1,5270 (litt.[7] : n_D^{18} : 1,5135)

Semicarbazone : F : 147-148°C (litt.[2] : 160-1°, dextrogyre)

N% cal. : 15,30 tr. : 15,33

Spectre IR : est en accord avec celui de SAKAI & COLL.

Spectre RMN : voir tableau p.75.

Spectre UV : λ_{max} (E) 223(18000); 231(18400); 264(1300);
267(1120); 273,5(970)

litt.[1] 222,5(15700); 229(14730); 264,5(950);
266,5(880); 273(800); 279,5(370)

[7] 222(14800); 229(13800); 265(850); 275(795)

[9] 222(19000); 231(18900); 264(940);
267(800); 273(710)

Le nuciféral présentait une pureté chromatographique de l'ordre de 99 %.

Essais préliminairesAcétals XV : diéthoxy-1,1-méthyl-2-p-tolyl-6-heptènes-2

Avec la méthode classique d'extraction des produits d'une réaction de Wittig, nous avons pu montrer d'après l'évolution des rendements que cette réaction est terminée en 6 h. Il a été d'autre part possible de purifier le mélange des diméthylacétals du nuciféral (voir partie théorique).

essai	durée de reflux	agent d'extraction	rdt brut
1	1,5 h	éth. pétr.	27 %
2	8 h	éth. pétr.	38 %
3	6 h	benzène	non significatif (38% en nuciféral par hydrolyse)

E : 131-133°C/0,2 Torr; $n_D^{22,5}$: 1,5010.

Spectre RMN : voir tableau p.75 et partie théorique.

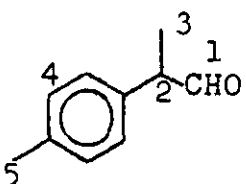
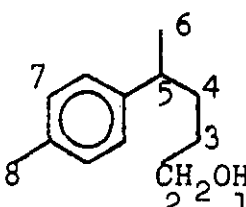
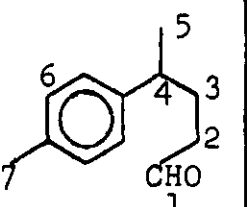
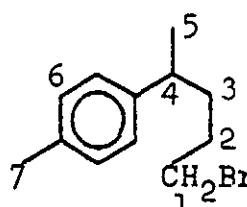
Spectre IR : très faible bande 1640-1680, 1508(mF), 1448(mF), 1105(F), 1070(F), 1055(F), 810(F), 718(f) cm^{-1} .

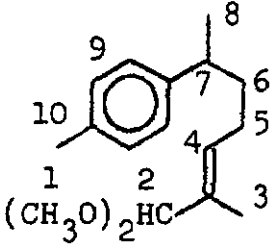
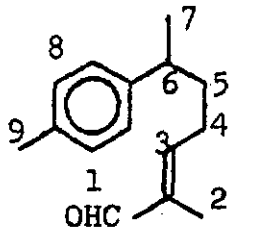
E. SYNTHESE B1. Ethoxy-1-propènes (XVI)

Au mélange de 29,6 g de quinoléfne et de 1,3 g d'acide p-toluènesulfonique contenu dans un ballon à deux cols de 500 ml chauffé à 230°C (température du bain de graphite) et maintenu sous azote, on ajoute goutte à goutte ou par portions successives, en l'espace de 7 h, par l'intermédiaire d'une ampoule à brome portée par un

Spectres RMN (valeurs τ)

s = singulet d = doublet t = triplet m = multiplet

	 CDCl_3	 CCl_4	 CCl_4	 CCl_4
1	d, $J_{1,2} \sim 1,5$ 1,20	centré à 6,77	d, $J_{1,2} \sim 1,5$ 0,46	m 6,59-6,90
2	2 q $J_{2,3} = 7$ $J_{2,1} \sim 1,5$ 6,47	m 6,60	m 7,75-8,45	m 8,19 - 8,44
3	d, $J = 7$ 8,64	m 8,25-8,92	m 7,07-7,75	m 7,19-7,74
4	s 2,85	m, $J = 7$ 7,17-7,74	d, $J_{4,5} = 7$ 8,78	d, $J_{5,4} = 7$ 8,80
5	s 7,64	d, $J = 7$ 8,81	s 3,02	s 3,00
6		s 2,99	s 7,75	s 7,74
7		s 7,74		
8				

	 $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{HC}$ CDCl_3	 OHC CDCl_3	[9] CCl_4	[2] CDCl_3
1	s 6,75	s 0,67	s 0,73	
2	s 5,20 5,57 75% 25%	s large 8,38	s large 8,40	s 8,42
3	s 8,32 8,22 8,49	t, J = 7 3,59	t, J = 7 3,67	t 3,73
4	t, J _{4,5~7} 6,57			m 7,74-8,42
5	m 7,85-8,54	m 7,04-8,50	m 7,1-8,6	
6				m 7,35
7	m 7,07-7,71	d, J _{7,6=7} 8,72	d, J = 7 8,77	d 8,77
8	d, J = 7 8,79	s 2,91	s 2,96	s 3,04
9	s 2,90	s 7,74	s 7,71	s 7,74
10	s 7,71			

2. Triéthoxy-1,1,3-méthyl-2-butanes (XVII)

Ils ont été préparés selon [40] (voir partie théorique).
Le spectre RMN est en accord avec les données de [38].

3. Ethoxy-1-méthyl-2-butadiène-1,3 (XVIII)

Catalyseur A : au mélange de 10,95 g de quinoléine et de 0,6 g d'acide p-toluènesulfonique contenu dans un ballon à deux cols de 100 ml et porté à 230°C (température du bain), on ajoute goutte à goutte 121 g (0,59 mol) de trialcóxyalcanes XVII par l'intermédiaire d'une ampoule à brome portée par un tube en Y l'éloignant des sources de chaleur. Les produits de pyrolyse (E : 110-130°C) issus d'une tête de distillation (hauteur de la colonne : 5 cm) sont captés dans une solution de carbonate de sodium à 5 %. L'opération dure 5,5 h. Le produit décanté est lavé à l'eau et séché sur carbonate de potassium. On obtient ainsi 50 g de produit brut (rdt. : 74 %) dont la pureté chromatographique approche 90 %. On obtient par distillation à travers une colonne Widmer de 15 cm de hauteur active un produit de pureté chromatographique supérieure à 99 %.

E : 66-68°C/80 Torr, 62-63°C/75 Torr (litt. [40] :

60-61°C/75 Torr, [39] 62-63°C/60 Torr)

$n_D^{24,5}$: 1,4667 ([40] 1,4583^{19,5}, [39] 1,4690²⁰)

$d_4^{24,5}$: 0,8331 ([39] 0,841^{19,5})

Spectre UV (EtOH) : voir p. 53

Spectre IR : bandes vinyliques caractéristiques d'intensité moyenne à 3090 et 980 cm^{-1} , bandes fortes à 1652 et 1645 cm^{-1} , à 1132 et 1185 cm^{-1} .

Spectre RMN: voir p. 84 et 53.

Catalyseur B : $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$, préparé par addition d'un équivalent d'acide phosphorique à $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$.

Au mélange de 42 g (0,207 mol) de triéthoxyalcanes XVII et 0,9 g de catalyseur contenu dans un ballon à deux cols

de 100 ml surmonté d'une tête de distillation (hauteur de colonne : 5 cm) et chauffé à 230°C (température du bain), on ajoute chaque 1/4 d'heure 0,02 g de catalyseur. Après 2,5 h, l'opération est terminée. On capte le distillat dans une solution de carbonate de sodium à 5 %. Après le même traitement que dans l'essai précédent, on obtient 22,8 g (0,203 mol) de produit brut d'une pureté chromatographique voisine de 75 %. Les opérations ont été précédées d'essais effectués selon le même schéma mais faisant varier divers paramètres (voir tableau p.79).

4. Bromure de (méthyl-2-butène-2-yl-al)-4-triphénylphosphonium (XX) [32]

A la solution de 11,4 g (0,1 mol) de diène XVIII dans 20 ml d'éthanol anhydre, on ajoute par petites portions sous agitation et sous azote, en maintenant la température entre 10 et 15°C, 18,25 g (0,103 mol) de NBS. L'opération dure 45 min. On laisse ensuite revenir à température ambiante en maintenant l'agitation durant 1 h. La succinimide formée est éliminée par filtration sur verre fritté, de préférence sous azote car le produit brunit assez rapidement à l'air, dans un ballon à 3 cols muni d'un agitateur et d'un réfrigérant contenant la solution de 26,2 g (0,1 mol) de triphénylphosphine dans 100 ml d'éther anhydre. La succinimide est lavée à l'éther anhydre, puis l'allonge filtrante est remplacée par un bouchon et on abandonne 10 h sans cesser d'agiter. On porte ensuite à reflux pendant 4 h puis on refroidit à 2°C jusqu'à cristallisation complète, ce qui nécessite de quinze jours à trois semaines. On recueille ainsi en moyenne 30-32 g de cristaux XIX (rdt : 60-63 %). Ce produit cristallisé, ou celui qui est obtenu immédiatement après réaction par évaporation du solvant, est mis dans 250 ml de chloroforme et chauffé quelque temps à reflux. On facilite la mise en solution par l'addition de quelques gouttes de méthanol

Essais de synthèse

catalyseur	hauteur colonne cm	temp. bain	E°C	durée h	XVII mol.	XVIII mol.	rdt en prd. brut %	pureté CPVI %	remarque
A	10	230-250	70-120	3	0,230	0,066	28	86	-
A	10	230	70-120	2,8	0,206	0,057	28	89,5	-
A	5	250	70-120	2,5	0,206	0,098	47	85	-
A	5	250	70-120	2,5	0,206	0,125	61	91	courant N ₂
A	5	250	80-120	3	0,294	0,230	78	95	"
A	5	240-260	110-130	5,5	0,595	0,437	73,5	90	"
A	5	250-260	120-135	6,6	0,730	0,625	77,5	86	"
B	5	230	80-130	2,5	0,207	0,243	97,5	75	"
B	5	230	80-130	2,5	0,219	0,231	105	72	"

ou d'éthanol. On abandonne ensuite au refroidissement. Dans le cas où la cristallisation n'intervient pas en quelques jours, on l'amorce par addition d'éther ou d'éther de pétrole. Il est important de noter que chaque fois qu'il se sépare une huile au lieu d'un produit cristallin, il faut à nouveau solubiliser le tout. On recueille ainsi de 16 à 22 g de produit XX. Que l'on utilise le diène XVIII pur, stabilisé ou non à l'hydroquinone, ou brut, on obtient le même résultat du point de vue du rendement.

F. du produit brut lavé à l'éther additionné de quelques gouttes de méthanol : 235-242°C.

F. du produit recristallisé : 225-235°C. IR et UV voir p.56.

5. (±)-méthyl-2-p-tolyl-6-heptadiène-2,4-al
trans,trans et trans,cis (XXI et XXII)

A la suspension de 15 g (0,035 mol) de sel de phosphonium XX dans 80 ml d'éthanol anhydre préparée dans un ballon à 3 cols muni d'un agitateur, d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome, on ajoute sous azote une solution d'éthylate de sodium obtenue à partir de 0,8 g (0,035 mol) de sodium et de 40 ml d'éthanol anhydre. Une coloration rouge foncé apparaît aussitôt. On porte à env. 60°C pendant 30 min pour parfaire la réaction. On ajoute ensuite 5,10 g (0,0345 mol) d'aldéhyde VI dans 10 ml d'éthanol. On laisse à reflux pendant 24 h. La couleur s'éclaircit nettement. On distille ensuite le solvant, d'abord sous pression atmosphérique, puis sous pression réduite. On place ensuite à froid sous vide de 0,1 Torr durant 2 h, puis le résidu est extrait à l'éther de pétrole (E.: 40-60°C). Après évaporation du solvant, on recueille 8,95 g de produit brut. La distillation de 5,10 g à travers une colonne Vigreux de 8 cm donne 1,40 g d'aldéhyde VI et 1,95 g d'un mélange des aldéhydes XXI et XXII. E : 140-170°C/0,2 Torr (forte surchauffe); n_D^{20} : 1,5770

La teneur chromatographique approche 90 %. En tenant compte de l'aldéhyde récupéré et de la teneur en aldéhydes, le rendement s'établit à 81 %. Ce résultat peut certainement être reproduit, sinon amélioré, en travaillant sur de plus grandes quantités, condition de l'emploi de colonnes de distillation plus efficaces. Les aldéhydes XXI et XXII ont été isolés par chromatographie préparative dans les conditions suivantes :

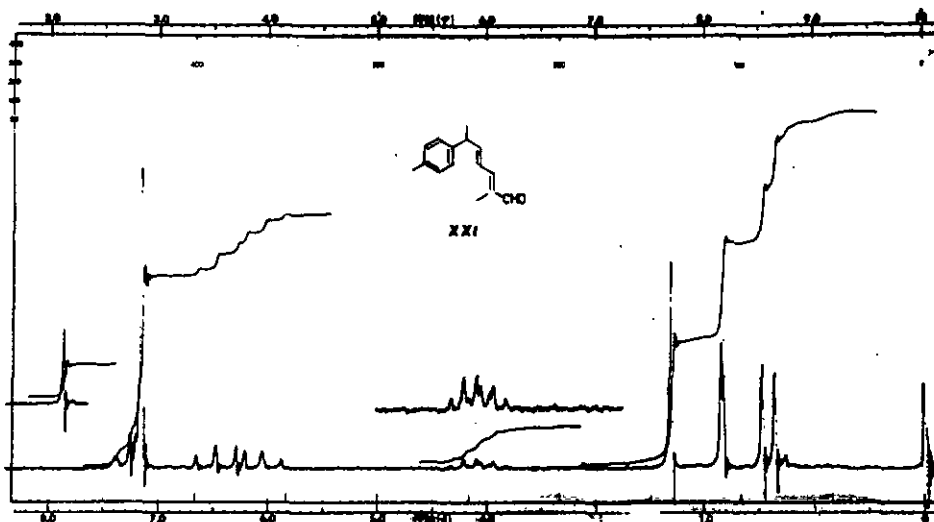
colonne :	Silicone 42.S.516
temp. colonne	210°C
temp. bloc d'injection	220°C
temp. tube de connexion	235°C
temp. du four	230°C
gaz porteur	azote
pression	0,5 atm.
détecteur	FID
injection	25 sec.
temps de blocage	12,5 min
longueur du cycle	54 min

Spectres UV (n-hexane) :	λ_{\max} , nm	ϵ
ald.XXI	270/274/278	29400/30800/30600
ald.XXII	270/274/278	30500/32100/32100

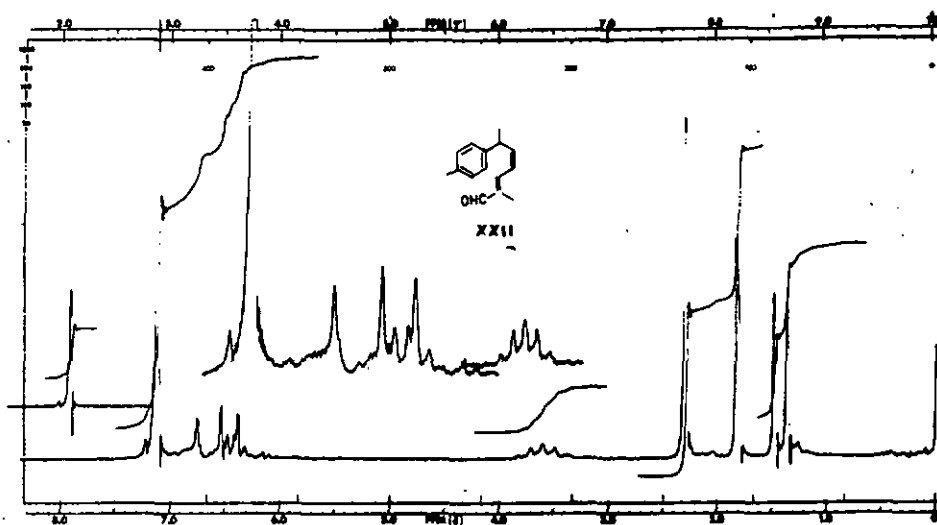
Spectres IR : voir p.59

Spectres RMN: voir p.58 et tableau p.84

Semicarbazones préparées à partir d'un mélange de XXI et XXII et d'acétate de semicarbazide, recristallisées dans eau/alcool 50/50 : F(corr.): 186,5-188°C. Calc.: C 71,08 %, H 7,45 %, N 15,54 % ; tr. C 70,88 %, H 7,60 %, N 15,46 %.

CDCl₃

offset: 100Hz

CDCl₃

offset: 90Hz

L'ensemble des essais effectués est résumé dans le tableau suivant :

Essai	durée de reflux (h)	rdt en produit dist. par rapport à		
		VI	sel de phosphonium	diène
1.	6	58	36	13
2.	24	23	16,5	10
3.	24	63	42	15
4.	24	<u>81</u>	45,5	16

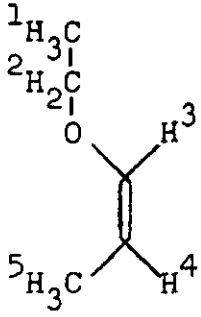
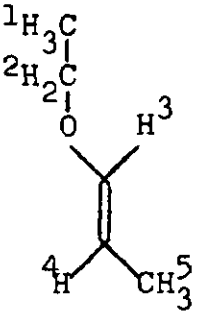
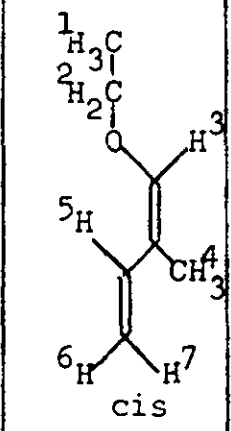
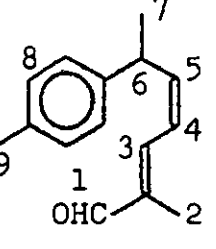
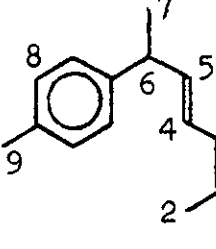
L'essai 2 a été mené à partir de sel de phosphonium brut. La désacétalisation s'est faite dans des conditions analogues à celles utilisés avec XV p. 72. Les valeurs des différents rendements obtenus prouvent qu'il est préférable d'accomplir la réaction de Wittig avec le sel de phosphonium recristallisé. Avant d'avoir constaté la désacétalisation complète du sel de phosphonium du fait des recristallisations, nous avons calculé les quantités stoechiométriques sur la base du sel XIX. Plus tard, c'est-à-dire à partir de l'essai 4, nous avons utilisé les rapports stoechiométriques corrects et les rendements s'en sont ressentis.

6. Trans-(±)-nuciféral

A 0,1714 g du mélange des aldéhydes XXI et XXII dans 7 ml de benzène, on ajoute un peu de palladium (5 % sur carbone). L'absorption d'hydrogène est très rapide. On l'interrompt après 5 min, soit après absorption de 20,6 ml d'hydrogène (théorie : 20,4). Le produit isolé présente en CPVL 2 pics; le plus grand correspond à celui de I rac. obtenu par la première synthèse; l'autre, d'une importance relative de 15 % env. montre un temps de rétention très voisin. Le spectre UV correspond à celui du nuciféral, mais les coefficients d'extinction sont un peu faibles : $\lambda_{\max}(\epsilon)$: 223(14400), 231(13100). Le spectre IR identifie également le produit au nuciféral, à une bande moyenne à 1720 cm^{-1} près. Le spectre RMN présente des signaux d'une autre origine dans la région d'absorption des protons aliphatiques ($\tau = 9,0-9,2$), signaux qui entraînent une légère exaltation de l'intégration; on note en outre un doublet à $\tau = 0,38$ (J ~ 1Hz) correspondant à un proton aldéhydique dont le carbone en α porte un proton; son importance relative est de l'ordre de 13 %; les valeurs d'intégration dans la région des protons oléfiniques correspondent à un seul proton : notre impureté est donc l'aldéhyde saturé.

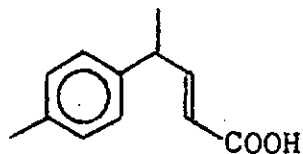
Spectres RMN (valeurs τ)

s=singulet d=doublet t=triplet q=quadruplet m=multiplet

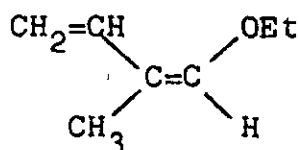
	 cis	 trans	 cis		
1	t, $J_{1,2}=7$ 8,82	t, $J_{1,2}=7$ 8,82	t, $J_{1,2}=7$ 8,74	s 0,57	s 0,45
2	q, $J_{2,1}=7$ 6,30	q, $J_{2,1}=7$ 6,30	q, $J_{2,1}=7$ 6,16	s (large) 8,18	d, $J_{2,3}\sim 1,5$ 8,17
3	d, $J_{3,4}=6$ $J_{3,5}=2$ 4,13	d, $J_{3,4}=13$ 3,72	s (large) 3,81		
4	m 5,70	m 5,28	d, $J_{3,4}\sim 1,5$ 8,27	m 2,78-3,88	m 2,55-4,14
5	d, $J_{4,5}\sim 7$ 8,46	d, $J_{4,5}\sim 7$ 8,50	dd $J_{57}=17,5$ $J_{56}=10,5$ 3,73		
6			dd $J_{65}=10,5$ $J_{67}\sim 1,5$ 5,28	m, $J_{6,7}\sim 7$ 6,38	m 5,90
7			dd $J_{75}=17,5$ $J_{76}\sim 1,5$ 5,08	d, $J_{7,6}=7$ 8,56	d, $J_{7,6}=7$ 8,58
8				s 2,86	s 2,84
9				s 7,70	s 7,69

V. A P P E N D I C E

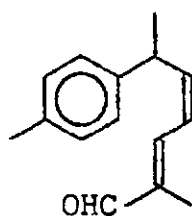
Les recommandations de l'U.I.C.P.A., concernant la nomenclature en stéréochimie fondamentale [63], étant parvenues à notre connaissance très tardivement, nous donnons ci-après les désignations résultant de ces recommandations, relativement aux substances formulées.



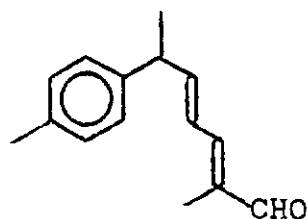
acide (E)-p-tolyl-4-pentène-2-oïque



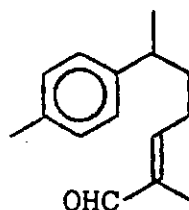
(Z)-éthoxy-1-méthyl-2-butadiène-1,3



(2E,4Z)-méthyl-2-p-tolyl-6-heptadiène-2,4-al-1



(2E,4E)-méthyl-2-p-tolyl-6-heptadiène-2,4-al-1



(E)-nuciféral

Introduites dans le texte, elles substitueraient Z à cis et E à trans. En outre, les racémiques seraient désignés par (R,S).

Nous avons déjà utilisé la nomenclature E,Z au sujet des esters glycidiques pour nous conformer à l'usage déjà acquis dans la littérature récente.

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

- [1] T.Sakai, K.Nishimura, Y.Hirose, *Tetrah.Letters* 1963, 1171
- [2] T.Sakai, K.Nishimura, Y.Hirose,
Bull.chem.Soc.Jap. 38, 381 (1965)
- [3] J.M.Brewster, *J.Amer.chem.Soc.* 81, 5475 (1959)
- [4] E.N.Marvell, R.Wiman, *J.Org.Chem.* 28, 1542 (1963)
- [5] V.K.Honwad, A.S.Rao, *Tetrahedron* 21, 2593 (1965)
- [6] A.F.Thomas, M.Ozainne, *Chem.Commun.* 1969, 46
- [7] O.P.Vig, B.Vig, I.Raj, *J.Ind.chem.Soc.* 42, 673 (1965)
- [8] Y.R.Naves, *France et ses Parfums* 65, 316 (1969)
- [9] G.Büchi, H.Wüest, *J.Org.Chem.* 34, 1122 (1969)
- [10] V.Grignard, "Traité de Chimie organique", VII, p.479 ;
Masson & Cie, Paris (1950)
- [11] W.Strubell, *J.Prakt.Chem.* 10, 349 (1960)
- [12] M.S.Malinovski, A.G.Yudasina,
Zhur.Obshch.Khim. 30, 1831 (1960)
- [13] G.Ferrari, *Farmaco Ed.Sci.* 18[10], 780 (1963)
Simes S.p.A. Belg. 629 257, 1.7.1963 ;
Ital.appl. 10.3.1962
- [14] G.Darzens, *C.r.hebd.Séances Acad.Sci.* 139, 1214 (1904)
D.R.P. 174 239 (1904)
- [15] M.S.Newman, B.J.Magerlein, "Organic Reactions",
V, p.413 ; J.Wiley & Sons, New York (1949)
- [16] E.P.Blanchard jr, G.Büchi, *J.Amer.chem.Soc.* 85, 955 (1963)
- [17] S.Tripett, D.M.Walker, *J.Chem.Soc.* 1961, 1266
- [18] O.Doebner, *Ber.dtsch.chem.Ges.* 33, 2140 (1900)
- [19] G.Jones, "Organic Reactions", XV, p.225 ;
J.Wiley & Sons, New York (1967)
- [20] R.Fittig, *Ber.dtsch.chem.Ges.* 27, 2667 (1894) ;
Liebigs Ann. 283, 51 (1894)
- [21] C.Agami, *Bull.Soc.chim.France* 1965, 1021
- [22] J.D.Albright, L.Goldman, *J.Amer.chem.Soc.* 87, 4216 (1965)
- [23] R.E.Partch, *Tetrah.Letters* 1964, 3071
- [24] S.J.Angyal, "Organic Reactions", VIII, p.197 ;
J.Wiley & Sons, New York (1954)
- [25] W.P.Schneider, *Chem.Commun.* 1969, 785
- [26] A.Maercker, "Organic Reactions", XIV, p.270 ;
J.Wiley & Sons, New York (1965)

- [27] E.J.Corey, H.Yamamoto, J.Amer.chem.Soc. 92, 226 (1970)
- [28] L.Horner, E.H.Winkelmann, "Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie", III, p.98 ; Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. (1961)
- [29] E.Buchta, F.Andree, Ber.dtsch.chem.Ges. 93, 1349 (1960)
- [30] H.H.Inhoffen, O.Isler, G.von der Bey, G.Raspé, P.Zeller, R.Ahrens, Liebigs Ann. 580, 7 (1953)
- [31] A.Löffler, R.J.Pratt, H.P.Rüesch, A.S.Dreiding, Helv. 53, 383 (1970)
- [32] S.M.Makin, Proc.Acad.Sci.USSR, Chem.Sect. (Engl.transl.) 138, 492 (1961)
- [33] L.S.Povarov, Russian Chemical Reviews, Uspekhi Khimi 1955, 639
- [34] R.J.Hoaglin, D.H.Hirsch, J.Amer.chem.Soc. 71, 3468 (1949)
- [35] O.Isler, H.Lindler, M.Montavon, R.Rüegg, P.Zeller, Helv. 39, 249 (1956)
- [36] H.H.Inhoffen, D.Erdmann, Liebigs Ann. 598, 51 (1956)
- [37] B.M.Mikhailov, L.S.Povarov, Zhur.Obshch.Khim. 29, 2079 (1959)
- [38] A.F.Thomas, J.Amer.chem.Soc. 91, 3281 (1969)
- [39] I.N.Nazarov, S.M.Makin, B.K.Kruptsov, Proc.Acad. Sci.USSR, Che.Sect. (Engl.transl.) 1959, 3649
- [40] H.Normant, G.J.Martin, Bull.Soc.chim.France 1963, 1646
- [41] G.J.Martin, J.P.Gouesnard, M.L.Martin, C.r.hebd.Séances Acad.Sci. 264 C, 794 (1967)
- [42] G.J.Martin, M.C.Jouet, J.P.Dorie, J.P.Gouesnard, S.Odiot, M.L.Martin, Bull.Soc.chim.France 1969, 2508
- [43] W.Simon, T.Clerc, "Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden"; Akademische Verlagsges., Frankfurt a.M. (1967)
- [44] D.W.Mathieson, "NMR for Organic Chemists"; Academic Press, New York (1967)
- [45] J.R.Dyer, "Spectroscopie d'absorption appliquée aux composés organiques"; Dunod, Paris (1967)
- [46] V.Bertin, S.Odiot, J.P.Dorie, M.L.Martin, C.r.hebd.Séances Acad.Sci. 268 C, 1549 (1969)
- [47] H.Adkins, B.H.Nissen, "Organic Syntheses", Coll.Vol.I, p.1 ; J.Wiley & Sons, New York (1961)
- [48] F.Šorm, M.Suchy, V.Herout, Chem.Listy 45, 218 Coll.Czech.chem.Comm. 16, 278 (1951)
- [49] H.Rupe, A.Steinbach, Ber.dtsch.chem.Ges. 44, 585 (1911) [Beilstein 17, I, 167]
- [50] F.Arndt, "Organic Syntheses", Coll.Vol.II, p.165 ; J.Wiley & Sons, New York (1961)

- [51] Chem.Abstr. 55, 23 417 e
- [52] M.R.Yagudaev, Tch.Ch.Kadyrov,
Doklad.Akad.Nauk Uz.SSR 1961[6], 31
- [53] Houben-Weil, "Methoden der organischen Chemie",
4^e ed. (1954), Sauerstoffverbindungen II/1, p.175
- [54] M.Stoll, A.Commarmont, Helv. 32, 1354 (1949)
- [55] G.I.Poos, G.E.Arth, R.E.Beyler, L.R.Sarett,
J.Amer.chem.Soc. 75, 425 (1953)
S.Sarel, M.S.Newman, J.Amer.chem.Soc. 78, 5418 (1956)
- [56] L.F.Fieser, M.Fieser, "Reagents for Organic Synthesis",
p.144 ; J.Wiley & Sons, New York (1967)
- [57] T.Suga & coll., Bull.chem.Soc.Jap. 38, 893,1141,1503 (1965)
- [58] Ref.53 p.174
- [59] R.Delaby, Bull.Soc.chim.France 1936, 2376
- [60] S.T.Ross, D.B.Denney, Anal.Chem. 32, 1896 (1960)
- [61] H.Gilman, L.S.Miller, "Organic Reactions", VI, p.353 ;
J.Wiley & Sons, New York (1951)
- [62] F.Farina, M.Peraldo, G.Besson,
Chim.e.Ind.(Milano) 42, 967 (1960)
- [63] J.Org.Chem. 35, 2849 (1970)