

METHODES D'ACCES AU METHANOL - D₄

Ahmad AHMADI, Michel HERBERT et Louis PICHAT.

Service des Molécules Marquées,
C.E.N. - SACLAY, B.P. n° 2,
91 - Gif-sur-Yvette, FRANCE.

Reçu le 3 juin 1971

SUMMARY

Simple methods for the preparation of methanol D₄ have been explored.

The "carboxy-inversion" reaction has been applied to acetylene *m*-chloroperoxybenzoate, prepared with a 81% yield by action of *m*-chloroperoxybenzoic acid with acetyl chloride. The carboxy inversion reaction yield is only 15%. This transposition is solvent dependent. When the solvent used is chlorinated e.g. CCl₄, CCl₂=CCl₂ it participates in the reaction.

The oxydation of acetic anhydride with iodine does not provide methyl acetate while the method is successful with the higher homologues.

A modification of the Hunsdiecker's method : e.g. action of bromine on acetic acid in presence of mercuric oxide provides methyl bromide with a 90% yield. Alkaline hydrolysis of the latter gives rise to methanol with a 60% yield.

An exchange reaction between dimethylsulfoxide D₆ and methanol OD in heavy water at 200°C in presence of NaOD has been briefly studied. CD₃OD is obtained while a part of DMSO D₆ is reduced into dimethyl sulfide.

RESUME

Des méthodes simples de préparation du méthanol D₄ ont été explorées.

La réaction de "carboxy-inversion" a été appliquée au *m*-chloroperoxybenzoate d'acétylène, obtenu avec un rendement de 81% par action de l'acide *m*-chloroperoxybenzoïque sur le chlorure d'acétylène. Le rendement de la réaction de carboxy-inversion en acétate de méthyle n'a pas dépassé 15%. L'influence du solvant sur cette transposition a été étudiée. Lorsque le solvant utilisé est chloré il y a participation du solvant.

L'oxydation de l'anhydride acétique par l'iode à sa plus haute valence, ne fournit pas d'acétate de méthyle, alors que la méthode est satisfaisante avec les homologues de l'anhydride acétique.

Une modification de la réaction de Hunsdiecker : action du brome sur l'acide acétique en présence d'oxyde de mercure, nous a fourni le bromure de méthyle avec un rendement de 90%. L'hydrolyse alcaline du bromure de méthyle donne le méthanol avec un rendement de 60%.

On a étudié la réaction d'échange entre le diméthylsulfoxyde- D_6 et le méthanol(OD), dans l'eau lourde à $200^\circ C$ en présence de $NaOD$. On obtient CD_3OD , tandis qu'une partie de $DMSO-D_6$ est réduite en sulfure de méthyle.

Vu l'emploi croissant des solvants deutérés en résonance magnétique nucléaire (RMN), la préparation de ces solvants par des méthodes simples prend de plus en plus d'importance.

Le but de cette recherche a été la mise au point d'une méthode pratique conduisant au méthanol entièrement deutéré : CD_3OD .

A notre connaissance, il y a actuellement deux méthodes de préparation de CD_3OD :

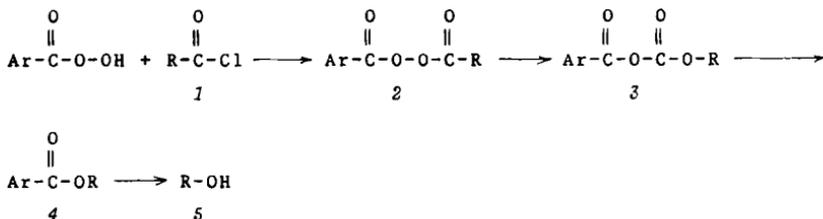
1. La réduction d'un carbonate organique - carbonate de propylène - par un hydruure deutéré - $LiAlD_4$ - (1); mais la préparation de $LiAlD_4$ est délicate en grosse quantité au laboratoire, et en plus il est un produit très onéreux.
2. La réduction de l'oxyde de carbone - CO - par le deutérium en présence de catalyseur, sous pression (2); cette méthode a l'inconvénient d'utiliser un intermédiaire dangereux à manipuler. Aussi nous avons essayé de préparer CD_3OD à partir de deux produits deutérés que nous fabriquons couramment dans nos laboratoires : l'acide acétique deutéré CD_3-COOD , et le diméthylsulfoxyde deutéré $CD_3-SO-CD_3$.

ACCES A PARTIR D'ACIDE ACETIQUE DEUTERE

Nous avons examiné trois méthodes :

Dégradation de l'acide acétique par l'intermédiaire d'un peroxyde mixte

La préparation d'esters 4 et par la suite d'alcools 5 à partir de chlorure d'acide 1 par l'intermédiaire de peroxydes mixtes 2 a déjà fait l'objet de nombreux travaux, en particulier la réaction de "carboxy-inversion" sur un acyl-aryl peroxyde 2 selon le schéma suivant :



Alors que la première étape, synthèse du peroxyde 2 est faite très facilement selon (3), les deux suivantes, réarrangement du peroxyde 2 en carbonate 3 puis décarboxylation de 3 en ester 4 sont très complexes et peuvent se faire selon plusieurs mécanismes. Elles ont été étudiées

Tableau I

N°	Solvant	Durée de réaction h.	Température °C	Produits obtenus moles % (a)					
				Peroxyde non réagi	m-dichloro-benzene	Hexachloro-ethane	Hexachloro-propene	m-chloroben-zoate de methyle	tétrachloro-styrene
I	CCl ₄	7	67	29	47	16.5	-	6.7	-
II	-	11	-	24	47.6	14.3	-	11.6	-
III	-	16	-	9.5	55.8	18.9	-	15	-
IV	CCl ₄ +CCl ₂ =CCl ₂	2	93	9	19.2	5.9	37.1	9.6	18.7
V	-	4	-	8	16.7	5.3	39.4	8.4	21.8
VI	CCl ₂ =CCl ₂	3.5	125	7.3	1.1	5.2	trace	13.8	72.6
VII	-	4.5	-	5	0.2	4.5	-	10.7	79

(a) Déterminés par chromatographie gazeuse. Détection par un catharomètre.

Mais pour obtenir un bon rendement en halogénure 10, il est nécessaire d'opérer avec un sel d'argent parfaitement anhydre, car la réaction est très sensible à la présence d'eau; de plus la préparation de sels d'argent anhydre est souvent délicate. Aussi cette méthode fut-elle simplifiée en traitant l'acide par le brome en présence d'oxyde mercurique, à reflux dans CCl₄ (21, 22) selon le schéma



11

puis son rendement fut amélioré en remplaçant CCl₄ par le tétrachloro-1,1,2,2-éthane (23), ce qui permet de travailler à plus haute température.

Nous avons appliqué cette méthode à l'acide acétique deutéré, en opérant à 100° dans le tétrachloroéthane; dans ce cas la réaction est

très rapide, et conduit au bromure de méthyle deutéré CD₃-Br avec un rendement supérieur à 90%.

Ensuite il faut hydrolyser ce bromure 11 en méthanol, ce qui présente certaines difficultés du fait de la volatilité du bromure 11. Les meilleurs résultats furent obtenus en opérant en autoclave à 120-140°, avec une solution de NaOD 5N dans D₂O pendant 70 heures et en ajoutant 10% de diéthylcarbitol; le rendement est de l'ordre de 55-60%. Nous envisageons un dispositif par contre-courant entre CD₃-Br et NaOD/D₂O, en améliorant les conditions de contact, pour augmenter le rendement en méthanol.

ACCES A PARTIR DE DIMETHYLSULFOXYDE DEUTERE DMSO-D₆.

Nous avons étudié deux possibilités, l'hydrolyse du DMSO, et une réaction d'échange entre le DMSO deutéré et CH₃OD.

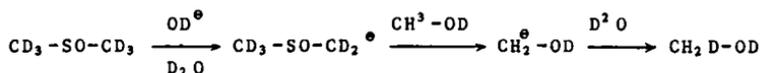
Hydrolyse du DMSO en milieu basique.

La synthèse d'alcools à partir de différents sulfoxydes a fait l'objet d'un brevet (24); les sulfoxydes sont traités par une solution de soude dans l'éthanol à 95%, à une température de 100 à 300°, et sous une pression de 2 à 100 atmosphères. Si les alcools préparés sont très variés (aliphatiques, aromatiques, etc.), il faut remarquer que l'alcool utilisé comme solvant dans (24) est toujours plus léger que l'alcool préparé.

Dans notre cas, nous avons traité le CD₃-SO-CD₃ par une solution de NaOD dans l'eau lourde et le diéthylcarbitol à 150°, en autoclave. Nous n'avons pu obtenir de méthanol, mais nous avons eu une réaction d'oxydo-réduction du DMSO car nous avons mis en évidence la formation de diméthylsulfure deutéré CD₃-S-CD₃.

Echange entre le méthanol et le DMSO deutéré.

L'échange entre CD₃-SO-CD₃, CH₃-OD et D₂O en milieu alcalin peut se concevoir suivant deux mécanismes: soit formation d'un carbanion provenant du DMSO, carbanion qui donnerait naissance à un autre carbanion provenant de CH₃-OD et qui s'échangerait avec l'eau lourde



soit formation d'un ion du type sulfoxonium (CH₃)₂S⁺OH, dérivé qui est échangeable avec l'eau lourde en milieu alcalin.

Dans nos expériences, nous avons défini les conditions pour atteindre un enrichissement de 35% sur le méthanol, enrichissement légèrement inférieur à l'équilibre pour les proportions de réactifs mis en jeu. Mais il y a aussi formation de diméthyl sulfure en quantité importante ce qui doit limiter le taux d'enrichissement.

Puis il est nécessaire de séparer les produits, et de répéter plusieurs fois l'opération avec un nouveau mélange de DMSO deutéré et d'eau lourde pour obtenir un alcool entièrement deutéré.

PARTIE EXPERIMENTALE

MATIERES PREMIERES.

- l'acide m-chloroperoxybenzoïque technique provient de chez Aldrich, il contient environ 15% d'acide m-chlorobenzoïque.
- CD_3-COCl est préparé par action de $SOCl_2$ sur CD_3-COOD .
- CH_3-OD , $CD_3-SO-CD_3$, CD_3-COOD ont été fournis par le S.M.M.du C.E.N. de Saclay.
- la pyridine a été séchée sur la potasse.
- les autres solvants ont été distillés et séchés sur "Tamis moléculaire".
- les contrôles ont été faits par I.R., C.P.V., R.M.N.

m-chloroperoxybenzoate d'acétyle 6.

20.3 g (0.1 mole) d'acide m-chloroperoxybenzoïque (à 85%), et 7.85g (0.1 mole) de chlorure d'acétyle sont dissous dans 300 ml de cyclohexane. A ce mélange, 7.9 g (0.1 mole) de pyridine dans 30 ml de cyclohexane sont ajoutés goutte à goutte. Le mélange réactionnel est maintenu à -10° pendant l'addition, puis maintenu 5 heures à -10° . Après filtration du chlorhydrate de pyridine, la solution organique est lavée par 100 ml de HCl à 10%, 100 ml d'eau, 100 ml d'une solution à 10% de CO_2HNa , et puis 100 ml d'eau. Après séchage, la solution est concentrée sous vide; **6** précipite sous forme de cristaux blancs.

Ce produit n'est pas décrit dans la littérature. Fusion : 52° . Produit obtenu 17.5 g, soit un rendement de 81.5%.

- La structure du produit a été confirmée par I.R., R.M.N., et Spectre de Masse.

- Analyse élémentaire :

Calculée	C : 50.36%, H : 3.29%, Cl : 16.52%, O : 29.83%
Trouvée	C : 50.43%, H : 3.34%, Cl : 16.39%, O : 29.84%

- R.M.N. (CCl_4) : 3 protons du méthyle à 2.2 ppm^(B) 4 protons aromatiques à 7.4 - 8.1 ppm.

- I.R. : Bandes caractéristiques de peroxyde deux pics jumelés à $1760-1790\text{ cm}^{-1}$; bande de chlore à 730, 755, 810, 850 cm^{-1} .

Spectre de Masse : présente une masse égale à 214. Les principaux pics sont : $m/e=156$ correspond à Cl-4-CO₂, $m/e=139$ correspond à Cl-4-CO et $m/e=111$ à 4-Cl.

Le produit deutéré est synthétisé de la même manière à partir de CD_3-COCl .

Décomposition du m-chloroperoxybenzoate d'acétyle 6.

Les essais ont été faits sur 2.14 g de **6**, 0.01 mole, dans 20 ml de solvant.

Les solvants testés furent : l'hexane, le cyclohexane, le tétrachlorure de carbone, et le tétrachloroéthylène : les deux premiers n'ont amené à la réaction. Pour les deux solvants chlorés, le Tableau I. donne les conditions expérimentales et les résultats obtenus.

Pour identifier les produits obtenus, le peroxyde 6 n'ayant pas réagi fut d'abord séparé par chromatographie sur alumine neutre ; puis les différents produits liquides séparés par chromatographie en phase gazeuse préparative sur une colonne d'huile de silicone (8m) . Les produits séparés furent identifiés par R.M.N., I.R., Spectre de Masse, et analyse élémentaire. Les chiffres figurant sur le Tableau I ont été déterminés, en tenant compte d'un facteur de correction pour chaque produit.

Bromodécarboxylation de l'acide acétique deutéré.

6 g (0.1 mole) de CD₃-COOD sont dissous dans 100 ml de tetrachloroéthane, 22 g d'oxyde mercurique rouge sont maintenus en suspension par agitation et le mélange est chauffé à 100°. Une solution de 16 g (0.1 mole) de brome dans 50 ml de tetrachloroéthane y est ajoutée goutte à goutte en 1 heure. La réaction est immédiate. Le bromure de méthyle est récupéré dans deux pièges, refroidis à l'azote liquide ; le produit obtenu pèse 8.6 g soit un rendement de 91%. Le produit a été caractérisé par C.P.V. et R.M.N.

Hydrolyse du bromure de méthyle deutéré CD₃³-Br en méthanol.

25 g de bromure de méthyle D, 10 ml de diéthylcarbitol, 90 ml d'une solution de NaOD 5N dans D₂O sont mis dans un autoclave de 125 ml. Le mélange est chauffé 70 heures à 140°.

Une distillation fractionnée du mélange réactionnel donne un peu de bromure n'ayant pas réagi et 5 g d'alcool méthylique D mélangé à un peu d'eau. La C.P.V. sur une colonne de "Porapak Q" montre qu'il y a 93.5% de CD₃-OD dans ce mélange, ce qui fait un rendement de 58%. La présence de bromure n'ayant pas réagi montre qu'il faut améliorer le contact entre les différents réactifs.

Hydrolyse du DMSO-D₆ en milieu basique.

0.2 mole de CD₃-SO-CD₃, 0.6 mole de NaOD, 25 ml de D₂O et 25 ml de diéthylcarbitol sont mis dans un autoclave en atmosphère d'azote, sous une pression de 180 kg. L'autoclave est chauffé à 200° pendant 10 h. La distillation du mélange réactionnel fournit à 36°, 6.4 g d'un produit organique. L'analyse élémentaire et le spectre de masse montrent qu'il s'agit de diméthylsulfure deutéré CD₃-S-CD₃. Le poids du produit correspond à 40% du DMSO mis en jeu.

Echange entre le DMSO deutéré et CH₃-OD.

6.4 g de CH₃-OD (0.2 mole), 7.8 g de DMSO deutéré (0.1 mole) et 110 ml de NaOD 2.5N dans D₂O sont mis dans un autoclave de 125 ml. L'autoclave est chauffé à 200° pendant 5 heures ; l'alcool méthylique est distillé du milieu réactionnel. Une fraction de tête contient du diméthylsulfure en quantité proportionnellement aussi importante que dans l'essai précédent sans méthanol.

L'alcool obtenu est contrôlé par R.M.N., la mesure du taux de deutération montre qu'il y a 35% de deutérium dans la molécule.

En ce qui concerne l'influence de la température, une expérience conduite à 140° pendant 15 heures, donne un taux de deutération inférieur.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) W.F. Edgell, L. Parts, *J. Am. Chem. Soc.*, **77** : 5515, (1955).
- (2) J. Beersmans, J.C. Jungers, *Bull. Soc. Chim. Belge*, **56**:72, (1947)
- (3) D.B. Denney and Norman Sherman, *J. Org. Chem.*, **30** : 3760, (1965).
- (4) F.D. Greene, H.P. Stein, C. Chu, and F.M. Vane, *J. Am. Chem. Soc.* **86**:2080, (1964).
- (5) D.Z. Denney, T.M. Valega, and D.B. Denney, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**: 46, (1964).
- (6) T.B. Windholz, *J. Org. Chem.*, **25** : 1703, (1960).
- (7) J.E. Leffler, *J. Am. Chem. Soc.*, **72** : 67, (1950).
- (8) J.E. Leffler, and C.C. Petropoulos, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**:3068, (1957)
- (9) J.T. Edward, H.S. Chang and S.A. Samad, *Can.J. Chem.*, **40**:804, (1962)
- (10) C. Walling, H.N. Moulden, J.H. Waters and R.C. Neuman, *J. Am. Chem. Soc.* **87**:518, (1965).
- (11) C. Walling and E.S. Savas, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**:1738, (1960).
- (12) C. Walling and J. Pellon, *J. Am. Chem. Soc.*, **79** : 4786, (1957)
- (13) K. Nozaki and P.D. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**:1686, (1946).
- (14) E.J. Longosz and D.S. Tarbell, *J. Org. Chem.*, **26**:2161, (1961).
- (15) D.B. Denney, *J. Am. Chem. Soc.*, **78** : 590, (1956).
- (16) D.B. Denney and D.G. Denney, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**:4806, (1957).
- (17) G.B. Bachman, G.F. Kite, S. Tuccarbasu and G.M. Tullman, *J. Org. Chem.*, **35**,: 3167, (1970).
- (18) H. Hunsdiecker and C. Hunsdiecker, *Ber.*, **75** : 291, (1942) ; R.G. Johnson and R.K. Ingham, *Chem. Rev.*, **56** : 219, (1956).
- (19) C.V. Wilson, *Org. Reactions*, **9** : 332, (1957).
- (20) C.W. Shoppee and R.J. Stephenson, *J. Chem. Soc.*, 2230, (1954).
- (21) S.J. Cristol and W.C. Firth, Jr., *J. Org. Chem.*, **26**:280, (1961).
- (22) S.J. Cristol, J.R. Douglass, W.C. Firth Jr., and R.E. Krall, *J. Am. Chem. Soc.*, **82** : 1829, (1960).
- (23) J.A. Davis, J. Herynk, S. Carroll, J. Bunds and D. Johnson, *J. Org. Chem.*, **30** : 415, (1965).
- (24) R.A. Dombro, *Brevet Américain*, **3** :515, 759, 2 juin 1970.