

PREPARATIONS DU TRANS-P-METHOXYPHENYL-1-PROPENE-1-¹⁴C-3
(TRANS ANETHOLE ¹⁴C-3) ET DU TRANS-ANETHOLE (NOYAU ¹⁴C-U).

Michel Herbert, Louis Pichat*, Yves Langourieux.

• Service des Molécules Marquées C.E.N.- SACLAY
B.P.n° 2, 91 190 - GIF-SUR-YVETTE, France.

Received on October 19, 1973.

SUMMARY

Methyl iodide ¹⁴C is reacted with lithium p-methoxy phenylacetyle-
nide to give with a 85% yield 1-p-methoxy-phenyl-1-propyne-3-¹⁴C.
Reduction of the latter with LiAlH₄ leads to a mixture of trans anethole-
3-¹⁴C (85%) and cis anethole (15%) with a 55% yield. After preparative
gas chromatography pure trans anethole-3-¹⁴C is isolated with an overall
yield of 20% based on methyl iodide ¹⁴C.

Benzene ¹⁴C (U) is brominated into bromobenzene ¹⁴C (U) which by copper
catalysed alkaline hydrolysis gives phenol ¹⁴C (U). Methylation of the
latter leads to anisole ¹⁴C (U).

Gattermann reaction with the latter gives a mixture of o- and p-méthoxy-
benzaldehyde ¹⁴C (U) in a 80% yield from which pure para isomere is iso-
lated by column chromatography with a 42% yield based on anisole ¹⁴C (U).
Treated with ethyl magnesium iodide p-méthoxybenzaldehyde leads to 1-p-
methoxy-phenyl-1-propanol (ring ¹⁴C-U) the dehydration of which by
heating with Al₂O₃ gives a mixture of trans anethole (ring ¹⁴C-U) (80%)
and cis anethole (ring ¹⁴C-U) (20%). After preparative gas chromatography
pure trans anethole (ring ¹⁴C-U) is isolated with an overall yield of 5%
based on barium carbonate ¹⁴C.

L'anéthole ou p-propénylanisol, constituant principal de l'huile
essentielle d'anis est employé dans la préparation de liqueurs anisées et
d'arômes pour dentifrices, savons, produits pharmaceutiques, etc.

Il existe sous forme de deux stéréoisomères cis et trans. L'anéthole
préparé à partir d'essences naturelles contient presque uniquement la forme
trans, alors que le produit de synthèse renferme une forte proportion
d'isomère cis (1,2).

Le métabolisme de l'isomère trans était jusqu'ici mal connu. En vue d'une étude (14) destinée à l'Institut de Recherches Appliquées aux Boissons, 87, rue de Paris, 93 - Montreuil-sous-Bois (France), il nous a été demandé de synthétiser du trans anéthole marqué au carbone 14 :

- a) dans le noyau benzénique
- b) dans la chaîne propényle.

Chacune de ces deux synthèses a fourni un mélange de trans et cis anéthol qui ont été séparés par chromatographie gazeuse préparative.

I - Synthèse de l'anéthole marqué dans la chaîne propényle :

Nous avons utilisé le schéma I.

Le p-méthoxyphénylacétylène (1) est lithié par le butyl lithium en solution dans le T.H.F., puis méthylé par $^{14}\text{CH}_3\text{I}$ en présence de 8 % de H.M.P.T.

Ce solvant polaire, particulièrement basique, qui favorise les réactions d'alcylations (3), nous a permis d'obtenir un rendement de 85 % par rapport à CH_3I mis en jeu.

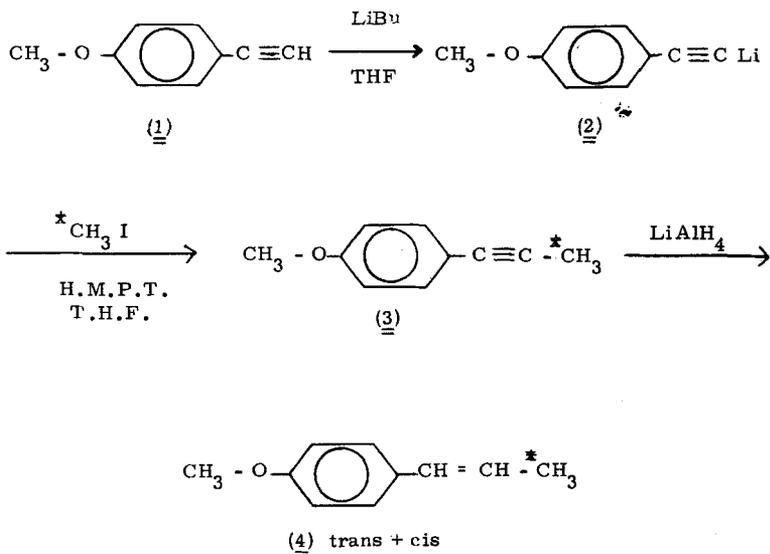
Le p-méthoxyphenyl-1 propyne-1 (3) est ensuite réduit en anéthole (4) par action de LiAlH_4 en solution dans le T.H.F. à reflux par application de la méthode décrite par (4). Cette réduction est assez stéréospécifique donnant préférentiellement du dérivé trans, mais elle est extrêmement lente. A la température ambiante, elle est nulle au bout de 24 heures. A la température de reflux du T.H.F., le taux de conversion, suivi par C.P.V., est de 10 % après 24 heures et de 87 % au bout de 7 jours. Après hydrolyse et extraction, le rendement radioactif en produit impur est de 55 %.

L'analyse par C.P.V. montre que l'anéthole obtenu contient 85 % de dérivé trans et 15 % de cis.

II - Synthèse de l'anéthole marqué dans le noyau :

Cette synthèse suit les étapes du schéma II. L'acétylène ^{14}C (5) préparé à partir de $\text{Ba } ^{14}\text{CO}_3$ selon (6) est trimérisé en benzène (6) à l'aide

SCHEMA I



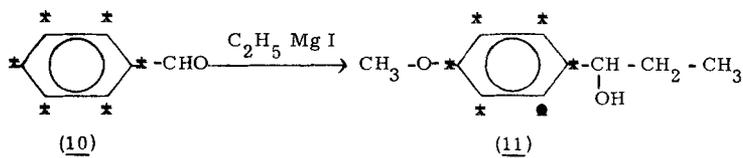
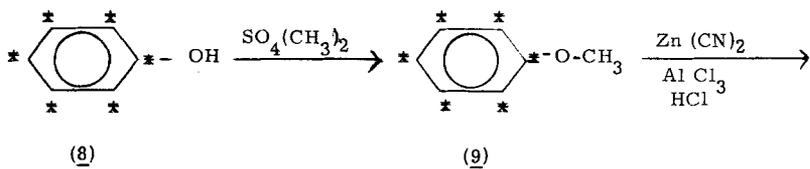
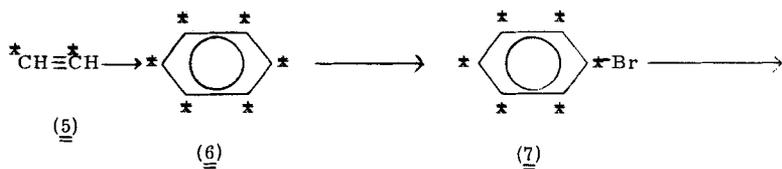
d'un catalyseur à base de silicate d'alumine activé par le chrome selon (7). Le rendement en benzène est de 80 % par rapport au carbonate de départ. Traité par l'acide hypobromeux en présence de sels de mercure selon (8), le benzène est bromé quantitativement, mais le bromobenzène obtenu contient environ 15 % de dibromo benzène. On peut soit séparer ces deux produits bromés, par C.P.V., soit utiliser le mélange pour l'étape suivante. Le rendement final est pratiquement le même dans les deux cas.

Par hydrolyse alcaline en présence de cuivre à 275° C, le bromobenzène (7) donne du phénol (8) avec un rendement de 80° C.

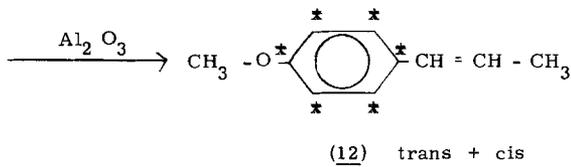
Le phénol (8), méthylé par action du sulfate de méthyle, en milieu alcalin selon (9) donne de l'anisol (9) avec un rendement de 89 %.

L'action du cyanure de zinc sur l'anisol en présence de chlorure d'aluminium et d'acide chlorhydrique anhydre selon Gatterman, a déjà permis l'obtention d'un mélange de ortho et para-méthoxy benzaldéhyde ¹⁴C-1 qui ont

SCHEMA II



isomères para et ortho



été séparés par C.C.M. (9). Nous avons appliqué la méthode à l'anisol ^{14}C (U) (9), et obtenu, avec un rendement de 80 % un mélange de p-méthoxybenzaldéhyde (10) (80 %) et son isomère ortho (15-20 %) ainsi qu'un produit très polaire

non identifié.

La séparation des isomères ortho et para par chromatographie sur colonne conduit à un rendement en p-méthoxybenzaldéhyde (10) de 42 % par rapport à l'anisol (9).

L'action de l'iodure d'éthylmagnésium transforme presque quantitativement (10) en p-méthoxyphényl-1 propanol-1 (11) utilisé sans purification pour l'étape suivante.

La littérature mentionne divers agents de déshydratation du carbinol (11) en anéthole (12) : l'acide sulfurique (10) ou l'alumine (11). Avec cette dernière (11), on obtiendrait moins de produits de polymérisation qu'avec l'acide sulfurique. C'est pourquoi nous avons utilisé l'alumine et obtenu l'anéthole avec un rendement de 50 % par rapport à (10). Le reste de l'activité est récupéré dans l'alumine ; mais cette fraction ne contient que peu d'anéthole.

L'analyse par C.P.V. montre que l'anéthole obtenu contient 80 % d'isomère trans, et 20 % d'isomère cis. Cette proportion est restée constante au cours de divers essais.

III - Séparation des isomères cis et trans de l'anéthole et contrôle de pureté :

Au stade analytique, la chromatographie gazeuse avec une colonne à base de silicones (1) permet de séparer les isomères cis et trans de l'anéthole, mais ne donne pas une séparation suffisante à l'échelle préparative.

Nous avons par contre obtenu de bons résultats avec une colonne de "Bentone 34" (15 %) sur support "Anaprep" dont l'emploi est recommandé pour la séparation d'isomères aromatiques (12). L'appareillage utilisé est celui mis au point dans notre laboratoire (13). Le rendement de séparation est de l'ordre de 60 %.

Lorsque l'anéthole est marqué dans la chaîne propényle, l'élimination du méthoxyphénylpropyne (3) non réduit nécessite une deuxième purification par chromatographie gazeuse sur phase silicone.

La pureté des trans anétholes a été contrôlée par C.C.M., C.P.V. et spectrographie U.V. dans l'éthanol à 96 %. Ces contrôles montrent que l'on obtient le trans anéthole ^{14}C -3 avec un rendement de 20 % par rapport au $^{14}\text{CH}_3$ I mis en oeuvre, et une activité spécifique de 5,2 mCi/mM.

Pour le trans anéthole marqué dans le noyau, le rendement est de 5 % par rapport au $\text{Ba } ^{14}\text{CO}_3$ de départ, et le produit obtenu a une activité spécifique de 7,5 mCi/mM.

PARTIE EXPERIMENTALE *

Pour les spectres U.V., on a utilisé un appareil Optica CF 4, et, pour la chromatographie en phase gazeuse (C.P.V.) un appareil "Microtek MT 220" équipé d'un détecteur à ionisation de flamme et d'un système de détection de radioactivité. Les chromatographies en couche mince (C.C.M.) ont été faits avec des plaques finies F 254 Merck.

- p-Méthoxyphénylacétylène (1) :

Préparé à partir d'acide p-méthoxycinnamique selon (5). On contrôle la structure du produit obtenu par R.M.N. et sa pureté par C.P.V. (tableau 1).

- (p-Méthoxyphényl)-1 propyne-1 ^{14}C -3 (3) :

Sous atmosphère d'azote sec, on dissout 800 mg de (1) dans 30 ml de T.H.F. fraîchement distillé, puis on ajoute 3,3 mM de butyllithium en solution 1,2 N dans l'hexane, et l'on agite 2 heures à température ambiante.

La solution est dégazée sous vide, gelée dans l'azote liquide, puis, sous courant d'azote sec, on y ajoute 2,5 ml de H.M.P.T. La solution, à nouveau gelée, est mise sous vide.

Dans cette solution, on transfère 0,78 mM de $^{14}\text{CH}_3$ I (40 mCi, activité spécifique : 51 mCi/mM), puis on agite 3 heures à température ambiante. Une coloration brune se développe rapidement.

* Avec la collaboration technique de G. ROCHAS.

Par distillation sous vide partiel, on élimine le T.H.F. et les produits volatils, puis on reprend le résidu brun par 30 ml d'éther. On lave la solution étherée à l'aide de 4 fois 5 ml d' HCl N, puis on la sèche. La radioactivité de la solution est de 34 mCi, soit 85 % de l'activité mise en jeu.

Le contrôle par C.P.V. montre que la pureté radioactive de (3) est de l'ordre de 98 %, mais il reste du produit (1) inactif en quantité importante.

Le produit (3) est utilisé sans purification pour l'étape suivante.

- (p-Méthoxyphényl)-1 propène-1 ¹⁴C-3 (Anéthole ¹⁴C-3) (4) :

A la solution étherée de (3) on ajoute 60 ml d'une solution 0,12 M de LiAlH₄ dans le T.H.F. (7,2 mM), puis on porte à reflux pendant une semaine. Après hydrolyse par HCl N à 0° C, on extrait à l'éther.

L'activité de cette solution étherée est de 18,5 mCi, soit un rendement de 55 %.

La détection de la radioactivité par C.P.V. sur silicone OV 1 à 145° C (Tableau I) montre que la solution contient :

(3) non réduit	4,5 mCi	≠	25 %
(4) trans	11,8 mCi	≠	65 %
(4) cis	1,85 mCi	≠	10 %

soit un rendement en transanéthole non purifié de 30 % par rapport à ¹⁴CH₃I. Avant de procéder à sa purification, on dilue le produit obtenu par du trans-anéthole pur.

→ Benzène ¹⁴C (U) :

4,75 mM de Ba ¹⁴CO₃ à 40 mCi/mM (190 mCi) servent à préparer l'acétylène selon (6). On le dilue avec de l'acétylène inactif pour ramener l'activité spécifique à environ 15 mCi/mM (12,5 mM) puis le trimérise selon (7), en utilisant 20 g de catalyseur "Perlkatalysator Neu" (Kali-Chemie, Hanovre).

On mesure, à l'état gazeux, le volume de benzène obtenu, et on en dilue une fraction dans 2 ml de benzène inactif pour le comptage et les contrôles.

L'activité spécifique est de 44 mCi/mM et l'activité totale de 150 mCi, soit un rendement de 80 % par rapport au carbonate de baryum.

La pureté contrôlée par C.P.V. est supérieure à 99 % (Tableau I).

- p-Bromobenzène ^{14}C (U) (7)

On prépare une solution d'acide hypobromeux et de sels mercuriques en ajoutant simultanément dans 100 ml d'eau, 3,3 ml de brome et 30 g d'oxyde jaune de mercure. On agite 10 minutes, puis on filtre.

On ajoute 15 ml de cette solution au benzène ^{14}C (U) et agite 14 heures à la vibreuse. On extrait à l'éther, lave la solution étherée avec une solution de Na_2CO_3 à 10 %, puis on la concentre après séchage.

On retrouve toute l'activité (150 mCi) dans cette solution. Le contrôle par C.P.V. (tableau I) montre qu'il s'est formé 85 % de bromobenzène (7) et 15 % de dibromobenzène. Le produit est utilisé sans purification.

- Phénol ^{14}C (U) (8) :

On place dans un autoclave de 12,5 ml 2,4 mM de bromobenzène ^{14}C (U) à 44 mCi/mM (105 mCi). On y ajoute 6,8 ml de soude 4 N et 50 mg de CuO. On chauffe 5 h à 275° C. Après refroidissement, on extrait à l'éther, d'abord en milieu alcalin, puis en milieu acide pour récupérer le phénol (8).

L'extrait en milieu acide a une activité de 84 mCi, soit 80 % de l'activité mise en jeu. Après distillation de l'éther avec une colonne Vigreux, on transfère sous vide statique le phénol dans un tube refroidi par l'azote liquide.

Le contrôle par C.P.V. et C.C.M. montre que le produit obtenu a une pureté de 97-98 % (Tableau I et II).

- Anisol (noyau ^{14}C U) (9) :

On agite 1,86 mM de phénol ^{14}C (U) (82 mCi) en solution étherée avec 10 ml de NaOH N. Après évaporation de l'éther, on ajoute du phénol inactif de façon à compléter à 10 mM.

TABLEAU I

Chromatographie en phase gazeuse.

Détection par ionisation de flamme et radioactivité

Colonnes h = 2 m., gaz vecteur : azote

Supports : A : Silicone "OV 1" à 10 % sur "Chromosorb"
 B : "Carbowax 20 M" à 10 % sur "Chromosorb"
 C : "Bentone 34" à 15 % sur "Anaprep"
 D : Silicone huile.

	Temps de rétention en secondes				
	A (140°)	B (100°)	C (200°)	D (85°)	
p-méthoxyphényl- acétylène	90				} Programmation de température de 85 à 160° à 10°/minute
p-méthoxyphényl- 1-propyne-1	190		160		
cis-anéthole	125		115		
trans anéthole	160		150		
Benzène		85		105	
Bromobenzène	320				
Dibromo-benzène	640				
Phénol	150				
Anisol	115				
Méthoxybenzal- déhyde	350				

On ajoute 10 mM de sulfate de méthyle fraîchement distillé, On agite le mélange 1 heure à température ambiante, puis on porte 5 heures à reflux.

TABLEAU II

Chromatographie en couche mince.

Plaques : silicagel Merck F 254

Détection : U.V. et radiochromatographie

Solvants	Benzène : 80 Acétate d'éthyle : 20	Hexane : 10 Acétate d'éthyle : 20
Phénol *	0,32	
Anisol *	0,72	0,46
p-Méthoxybenzaldéhyde	0,33	0,15
o-Méthoxybenzaldéhyde	0,42	0,19
p-Méthoxyphényléthyl- carbinol	0,05	0,00
Anéthole cis	0,66	0,47
Anéthole trans		

* Le phénol et l'anisol ayant une tension de vapeur importante, l'intensité des tâches ainsi que l'activité diminuent très rapidement sur la plaque.

Après refroidissement, on extrait au benzène, puis on lave la solution benzénique avec NaOH N pour éliminer le phénol (8) restant.

La solution benzénique d'anisol a une activité de 73 mCi (Rdt. = 89 %) . Il reste 1,5 mCi de phénol (8) non transformé dans la solution sodique.

La pureté radioactive de l'anisol (9), contrôlé par C.P.V., est de 99 % (Tableau I).

- O- et p-méthoxy benzaldéhyde (noyau ¹⁴C-U) :

On sèche sur tamis moléculaire 4 A à la solution benzénique d'anisol, puis on la filtre. On lui ajoute 1,8 g de Zn (CN)₂ séché sous vide. On refroidit à 0° C et on agite énergiquement pour mettre le cyanure en suspension.

On fait alors barboter un courant d'HCl sec. La suspension change d'aspect et prend une coloration rose. Après 1 heure, tout en maintenant le courant d'HCl sec, on ajoute 2 g d'AlCl₃ fraîchement sublimé, puis on porte à 50-55° C pendant 5 heures. La suspension se colore rapidement en rouge-violet et l'intensité de la coloration croît au cours de la réaction.

Après refroidissement, on ajoute lentement 20 ml de HCl à 10 %. La réaction est violente, et la coloration disparaît. On termine l'hydrolyse par chauffage à reflux pendant 1 heure, puis on extrait le o-p-méthoxybenzaldéhyde par le benzène.

L'activité est de 66,5 mCi, soit 82 % de l'activité mise en jeu. Le contrôle en C.P.V. montre que 10 à 15 % d'anisol n'ont pas réagi. Le mélange obtenu, contrôlé par C.C.M., contient 80-85 % d'isomère para, 10-15 % d'isomère ortho et une impureté très polaire correspondant à 5 % de l'activité (tableau II).

- Séparation de l'o- et p-méthoxybenzaldéhyde (noyau ¹⁴C-U) (10) :

On utilise une colonne (Ø = 2 cm, l = 100 cm) contenant 200 g de silicagel d'adsorption "Woelm". L'élution, au débit de 20 ml/heure, débute avec du benzène pur, puis, suivant un gradient linéaire, avec des mélanges benzène-acétate d'éthyle pour se terminer avec de l'acétate d'éthyle pur.

On récupère ainsi 9 mCi d'anisol, 3 mCi d'o-méthoxybenzaldéhyde pur, 13 mCi d'un mélange des isomères ortho et para, 31 mCi de p-méthoxybenzaldéhyde pur et 5 mCi d'impuretés polaires. Le rendement en isomère para est donc de 42 % par rapport à l'anisol.

- p-Méthoxyphényl-1 propanol-1 (11) :

Au p-méthoxybenzaldéhyde en solution dans 1 ml d'éther, on ajoute goutte à goutte 10 ml d'une solution étherée 0,8 N d'iodure éthyl magnésium.

La réaction débute rapidement, et un contrôle par C.C.M. montre qu'elle est complète après 2 heures d'agitation.

On hydrolyse l'excès de magnésien par addition de NH_4Cl , et élimine les sels minéraux par lavage à l'eau. On sèche ensuite la solution étherée sur tamis moléculaire 4 A .

Le contrôle par C.C.M. montre que le carbinol (11) obtenu est pur. l'activité est de l'ordre de 30 mCi (Tableau II).

- Anéthole (noyau ^{14}C -U) (12) - mélange cis et trans :

Après évaporation du solvant, le carbinol reste sous forme d'une huile brune très visqueuse, à laquelle on ajoute 4 g d'alumine Woelm neutre. Après agitation, on obtient une pâte qui, chauffée sous vide à 135°C , laisse distiller l'anéthole en 1 heure environ.

On reprend le distillat par l'éther. La solution contient 16 mCi d'anéthole pur, ainsi que le montre le contrôle par C.C.M. La proportion des isomères, déterminée par C.P.V. est de 80 % de trans et 20 % de cis. (Tableau I et II).

En lavant l'alumine avec un mélange éther-méthanol, on récupère les 14 mCi d'activité restante. Le contrôle par C.C.M. montre que ce résidu ne contient plus que 7-8 % d'anéthole, environ 50 % (7 mCi) de carbinol non déshydraté et un produit non identifié de polarité intermédiaire entre celles du carbinol et de l'anéthole.

- Séparation des isomères cis et trans de l'anéthole :

On effectue la séparation à 140°C à l'aide de l'appareil de chromatographie gazeuse préparative décrit en (13), avec une colonne de 15 % de "Bentone 34" (C.E.C.A.) sur support "Anaprep" (Analab - U.S.A.), de 8 cm de long préparée selon (12), et l'hélium à 3 kg/cm^2 comme gaz vecteur.

Dans le cas de l'anéthole ^{14}C -3 (4), il est nécessaire de faire une deuxième séparation par C.P.V. préparative sur silicone "OV 1" pour éliminer le p-méthoxyphényl-1 propyne-1 ^{14}C -3 (3) non réduit.

Après séparation, on distille les fractions purifiées dans un tube en té sous vide statique pour éliminer les traces de phases stationnaires

entraînés par le gaz vecteur.

En partant d'un mélange contenant 11,8 mCi d'anéthole ¹⁴C-3 (4), on obtient après séparation 7 mCi de dérivé trans pur, soit un rendement de 65 %.

Dans les mêmes conditions, 16 mCi d'anéthole (12) marqué dans le noyau donnent 9 mCi de dérivé trans pur, soit un rendement de séparation de 56 %.

Spectre U.V. (Solvant éthanol) λ max. : 259 nm - $\epsilon = 22,2 \cdot 10^3$
en accord avec les données de la littérature (1).

- BIBLIOGRAPHIE -

- (1) Y.R. NAVES, P. ARDIZIO, C. FAVRE
Bull. Soc. Chim. France 1958, p.566.
- (2) Y.R. NAVES, Helvetica Chim. Acta 1960, 43, 230.
- (3) H. NORMANT Bull. Soc. Chim. France 1968, p.791.
- (4) E.F. MAGOOV, L.H. SLAUGH
Tetrahedron 1967, 23, 4509.
- (5) E.E. SMISSMAN, R.H. JOHNSEN, A.W. CARLSON, B.F. AYCOCK
J. Amer. Chem. Soc. 1956, 78, 3395.
- (6) J.D. COX, R.J. WARNE
J. Chem. Soc. 1951, p.1893.
- (7) K. HAIDER J. of Labelled Compounds 1966, 2, 174.
- (8) A.A. EFREMOV Zh. Obshch. Khim. 1964, 34, 2622.
C.A. 1964, 61, 14703 c.
- (9) J.H. KIM, C.R. CREGER, J.R. COUCH
J. of Labelled Compounds 1969, 5, 34.
- (10) A. ESCORUELA Ann. Soc. Espan. 1946, 42, 219.

- (11) E. MULLER, G. RÖSCHEISEN
Berichte 1957, 90, 543.
- (12) J.M. VERGNAUD J. of Chromatography 1967, 27, 54.
- (13) C. BARET Microchemical Journal 1966, 11, 455.
- (14) M. STROLIN-BENEDETTI, B. LE BOURKIS
C.R. Acad. Sc. Paris 1972, 274, 2378.