

SYNTHESE DE PHENYL-1 PROPENOLS SPECIFIQUEMENT DEUTERIES

Jean-Pierre Denhez; Gisèle Girault; Pierre Dizabo

Laboratoire de Spectrochimie Moléculaire

Université Pierre et Marie Curie

4 place Jussieu, 75230 Paris Cédex 05

SUMMARY

The synthesis of deuterated 1-phenylpropenols is reported. The methods involve either Grignard reactions or selective reduction of  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturated ketones. These ketones are obtained by degradation of ammonium salts of the Mannich bases.

Key words : 1-phenylpropenol, deuterium labelling, selective reduction of  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturated ketones, Meerwein Verley Ponndorf reduction.

Le marquage spécifique au deutérium de chacune des positions du phényl-1 propénol a été entrepris dans le but d'étudier le comportement des hydrogènes au cours de la dégradation sous impact électronique et de proposer éventuellement des réactions d'équilibre entre différentes formes limites de l'ion moléculaire et des ions-fragments obtenus.

La synthèse des variétés marquées de cet alcool secondaire  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturé a été réalisée soit par réactions organomagnésiennes, soit par réduction sélective de la cétone insaturée correspondante.

REACTIONS MAGNESIENNES

On peut utiliser :

- soit la réaction du bromure de phénylmagnésium sur l'acroléïne
- soit celle du bromure de vinylmagnésium sur le benzaldéhyde.

La première méthode permet, en partant du bromure de phényle pentadeuté-rié, de préparer  $C_6D_5-CHOH-CH=CH_2$ . La seconde aboutit, à partir de  $C_6H_5-CDO$ , au deutério-1 phényl-1 propénol.

Aucune de ces deux synthèses magnésiennes ne nous a permis d'obtenir les variétés marquées sur les carbones vinyliques. En effet, la préparation des acroléïnes spécifiquement deutériées, décrite par Renaud (1) est d'une mise en oeuvre

complexe. De même la synthèse des bromures de vinyle spécifiquement marqués s'est révélée délicate (2).

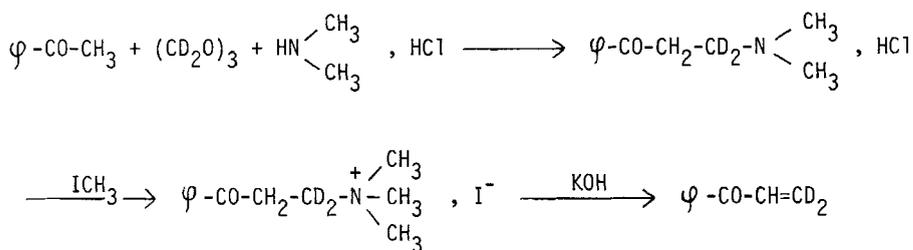
### REDUCTION DE CETONES INSATUREES

La réduction sélective de la fonction cétone de la phénylvinylcétone est également un moyen d'accéder au phényl-1 propéno1. Cette cétone est fragile et se polymérise en quelques heures, beaucoup plus lentement si l'on manipule, comme nous l'avons toujours fait, en présence d'hydroquinone.

### Préparation de la vinylcétone deutériée

Les variétés marquées sur l'un ou l'autre des carbones vinyliques peuvent être obtenues, en principe, par dégradation d'une base de Mannich.

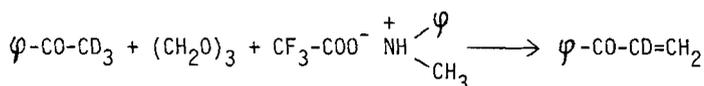
L'utilisation du formaldéhyde deutérié a permis de préparer la cétone  $\varphi\text{-CO-CH=CD}_2$  selon la suite réactionnelle :



Selon Mannich et Heilner (3), l'entraînement à la vapeur du chlorhydrate doit donner la phénylvinylcétone; en fait, nous avons toujours obtenu ce composé mélangé à de l'acétophénone. C'est pourquoi nous avons préféré dégrader l'intermédiaire N-iodométhylé de la base de Mannich selon la méthode de Dienys et Steponavicius (4). Le traitement par une solution de potasse en présence de benzène donne très facilement la phénylvinylcétone-d<sub>2</sub>.

Par contre, le marquage sur l'autre carbone vinylique n'est pas satisfaisant lorsqu'on part de l'acétophénone  $\varphi\text{-CO-CD}_3$ , le deutérium lié à ce carbone étant partiellement perdu par échange au cours de la dernière étape qui s'effectue en milieu alcalin.

Pour éviter cet échange, nous avons cherché à travailler en milieu aprotique; nous avons utilisé la synthèse en milieu dioxanne récemment mise au point par Gras (5) pour le produit non marqué :



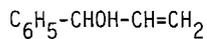
Selon cet auteur, nous aurions dû obtenir la phénylvinylcétone avec un rendement de 91%; en fait le produit contient encore un peu d'acétophénone et le rendement en cétone vinylique n'a jamais dépassé 65%.

#### Réduction de la phénylvinylcétone

La réduction de ces cétones à l'aide d'aluminohydrure de lithium n'a pas donné de résultats satisfaisants puisque l'on constate la présence d'alcool saturé.

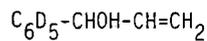
Par contre la réduction selon la méthode de Meerwein Verley Ponndorf s'est révélée sélective et utilisable sans purification préalable de la vinylcétone. Cependant, cette réaction doit être menée avec beaucoup de précautions. En effet, au cours de plusieurs expériences, nous avons obtenu en proportions variables un autre composé de masse moléculaire 194 (produit non marqué) qui correspond à l'addition d'une molécule d'alcool isopropylique sur le phényl-1 propénol. La nature de ce composé d'addition est en cours d'étude.

### PARTIE EXPERIMENTALE



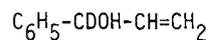
L'alcool non deutérié a été préparé par réaction de l'acroléïne avec le bromure de phénylmagnésium dans l'éther selon Braude, Jones et Stern (6).  
Eb = 53-54°C sous 0,15 mm de Hg, 106-109°C sous 15 mm de Hg.  
Rdt = 30%.

L'alcool contient des traces de biphényle dont on peut se débarrasser par chromatographie sur couche mince (alumine neutre avec indicateur de fluorescence Prolabo; éluant benzène 50% cyclohexane 50%).



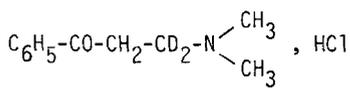
La même méthode est employée pour préparer le produit perdeutérié sur le noyau aromatique en partant de  $C_6D_5Br$  (CEA, enrichissement isotopique : 99,5%).

Le spectre de RMN ne comporte aucun signal attribuable à des protons aromatiques.

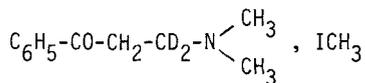


L' $\alpha$ -deutériobenzaldéhyde a été préparé en réduisant du benzonitrile par le chlorure stanneux en milieu DCl selon la technique de C. Beguin (7). Le spectre de RMN montre que le taux de deutérioration est au moins de 97%. Le

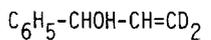
bromure de vinyle est obtenu à partir du dibromo-1,2 éthane par élimination d'une mole d'acide bromhydrique: à 0,5 mole de dibromoéthane chauffé à reflux, on ajoute goutte à goutte, en une heure environ, une solution alcoolique d'éthylate de sodium (11,5 g de Na dans 250 ml d'alcool éthylique). Le gaz produit par cette réaction traverse un flacon laveur à eau, puis une colonne de  $\text{CaCl}_2$  et est enfin piégé dans du tétrahydrofurane sec à  $-20^\circ\text{C}$ . On ajoute goutte à goutte la solution ainsi obtenue à 12 g de magnésium en tournures recouvert de THF, dans un tricol refroidi à  $-40^\circ\text{C}$ . Après avoir agité une heure, on ajoute peu à peu la solution de benzaldéhyde marqué; on laisse le mélange revenir à température ambiante avant de l'hydrolyser par une solution saturée de chlorure d'ammonium; le composé  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CDOH-CH=CH}_2$  est extrait par la méthode habituelle.



40g d'acétophénone, 10g de perdeutérioparaformaldéhyde (Merck, 99% de D), 27,5g de  $\text{NH}(\text{CH}_3)_2$ , HCl dans 50 ml d'alcool sont portés au reflux. Après dissolution complète du paraformaldéhyde, on évapore l'alcool. Le mélange est refroidi dans la glace puis filtré. Le filtrat est lavé à l'acétone.  
Rdt = 63% (45g) ; F =  $156^\circ\text{C}$  .



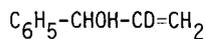
Le chlorhydrate (10,7g) est décomposé par la potasse, la base extraite rapidement et traitée par  $\text{ICH}_3$  selon le mode opératoire de Dienys et Steponavicius (4).  
Rdt = 72% (23g).



On agite vigoureusement pendant 15 minutes un mélange de 500 ml de potasse 0,2M, 300 ml de benzène, 32 g d'iodométhylate et un peu d'hydroquinone. Les phases sont séparées; la phase aqueuse est extraite par 100 ml de benzène. On sèche les phases benzéniques qui contiennent la phénylvinylcétone sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Le benzène est évaporé. On ajoute le produit brut à une solution d'isopropylate d'aluminium (20g) dans 100ml d'alcool isopropylique sec; on distille de façon à obtenir 3 à 5 gouttes de distillat par minute. La réaction est finie quand le distillat donne un test à l'acétone négatif. On hydrolyse par HCl 2N, extrait

à l'éther et sèche sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ .

Le produit (28g) est distillé sous 0,05 mm Hg. Le phényl-1 propénol passe à 52°C; la deuxième fraction, passant à 78°C sous la même pression, est constituée du composé d'addition de l'alcool isopropylique sur le phényl-1 propénol.



Quatre échanges successifs avec une solution de NaOD à 5% dans  $\text{D}_2\text{O}$  en présence de bromure de tétrabutylammonium (8) conduisent à l'acétophénone- $\text{d}_3$  (taux de deutériation > 99% en produit  $\text{d}_3$  mesuré par spectrométrie de masse).

16g d'acétophénone- $\text{d}_3$ , 26g de trifluoroacétate de N-méthylanilinium (5), 14g de paraformaldéhyde, une trace d'hydroquinone, sont chauffés à reflux pendant 3 heures dans 150 ml de dioxanne. Après refroidissement, on ajoute 15,5g de trifluoroacétate de N-méthylanilinium, 7,2g de paraformaldéhyde et 50 ml de dioxanne; on poursuit la réaction pendant 2 heures. Après extraction selon les méthodes classiques, on réduit la cétone brute et on purifie comme précédemment.

L'identification des différents phényl-1 propénols a été faite en comparant les chromatogrammes sur couche mince et en phase vapeur du produit non marqué obtenu par voie magnésienne et ceux des différents produits marqués.

#### REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 - R.N. RENAUD, J. Labelled Compounds, 8, 509 (1972)
- 2 - J.C. JUNGERS et J. VERHULZT, Mém. Acad. Roy. Belg. (Cl. Sci) 23, 3 (1949)
- 3 - C. MANNICH et G. HEILNER, Chem. Ber., 55, 356 (1922)
- 4 - G. DIENYS et J. STEPONAVICIUS, J. Zh. Org. Khim., 4, 1391 (1968)
- 5 - J.L. GRAS, Tetrahedron Letters, 2111 (1978); *ibid.* 2955 (1978)
- 6 - E.A. BRAUDE, E.R.H. JONES et E.S. STERN, J. Chem. Soc., 396 (1946)
- 7 - C. BEGUIN, Bull. Soc. Chim. Fr., 372 (1969)
- 8 - C.M. STRAKS, J. Am. Chem. Soc., 93, 195 (1971)