

# APPLICATION DE LA CHLOROMÉTHYLATION A LA SYNTHÈSE D'ACIDES POLYALCOXY-PHÉNYLACÉTIQUES

par RAYMOND QUELET

Bull. Soc. Chim. France [5] 20, C46-C48 (1953)

Le but initial de ces recherches était la mise au point d'une méthode pratique de synthèse de l'acide homovératrique. Par la suite, la méthode utilisée a pu être étendue à la synthèse d'acides phénylacétiques dérivant des éthers-oxydes de l'hydroquinone et du pyrogallol. Enfin, ces recherches ont fourni, également, une nouvelle voie d'accès à l'homovératrylamine et aux bases analogues (1).

Les méthodes d'obtention de l'acide homovératrique utilisent comme produits intermédiaires soit l'aldéhyde vératrique, soit l'alcool vératrylique qui se préparent, tous les deux, à partir de la vanilline.

Dans le premier cas, les rendements sont peu satisfaisants et je ne reviendrai pas sur la suite bien connue des réactions utilisées.

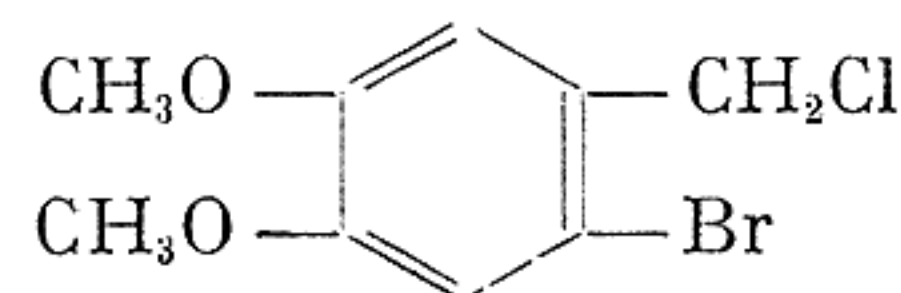
Si l'on passe par l'intermédiaire de l'alcool vératrylique, les résultats ne valent pas mieux. On peut, par action de l'acide chlorhydrique, obtenir avec un bon rendement, le chlorure de vératryle, à partir duquel il est possible de passer au nitrile, puis à l'acide homovératrique. Mais, le chlorure de vératryle est un corps d'une très grande activité chimique, capable de se condenser sur lui-même en présence de traces d'impuretés et sa mise en œuvre sur le plan industriel est extrêmement délicate.

Du fait de sa grande activité, le chlorure de vératryle ne peut s'obtenir aisément par la méthode habituelle de chlorométhylation (action du formol et

de l'acide chlorhydrique); il se forme, dans ces conditions, du dihydro-9,10 tétraméthoxy-3,4,6,7 anthracène (2). On peut, cependant, chlorométhyliser le vératrole par action de l'oxyde de méthyle chloré en milieu acétique (3).

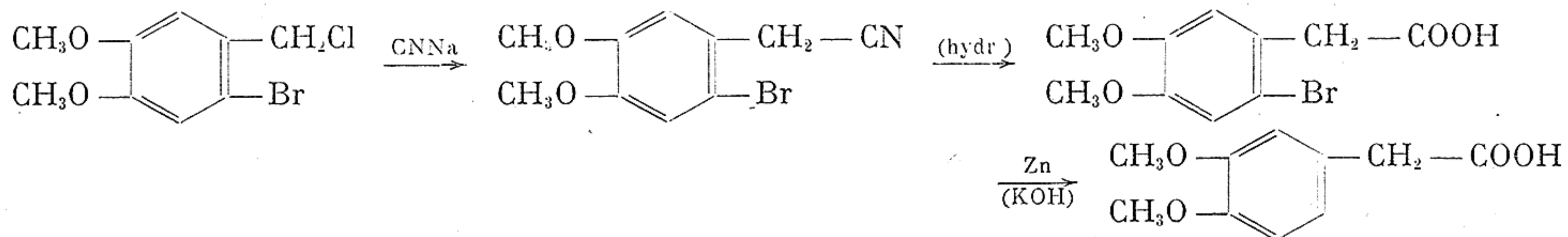
Ayant remarqué que la mobilité du chlore des chlorométhyl alcoxybenzènes était très fortement atténuée par la présence, sur le noyau, d'un atome halogène, j'avais pensé que le bromo- ou le chloro-vératrole se prêteraient à la réaction de chlorométhylation.

L'expérience a pleinement vérifié cette hypothèse. En traitant par le gaz chlorhydrique un mélange de bromo-4 vératrole et de formol, à une température voisine de 80°, on obtient quantitativement le chlorométhyl-1 bromo-2 diméthoxy-4,5 benzène :



Le chloro-4 vératrole se comporte d'une façon analogue, mais le rendement en dérivé chlorométhylé n'est pas aussi satisfaisant.

Ayant le chlorométhyl bromovératrole, on passe à l'acide homovératrique en effectuant une cyanuration, suivie d'une hydrolyse qui fournit l'acide bromo homovératrique, lequel se laisse facilement débromer par la poudre de zinc en milieu alcalin.



Les rendements sont assez satisfaisants et, partant d'un kilogramme de vératrole, on obtient en moyenne, 500 g d'acide homovératrique.

Voici quelques détails sur la technique de ces diverses transformations.

**Bromovératrole.** — Le bromo-4 vératrole s'obtient facilement par bromation directe du vératrole. La littérature chimique ne fournit que très peu de renseignements sur cette réaction et, d'après les travaux de GASPARI (4) qui l'a réalisée en faisant agir les vapeurs de brome sur la solution acétique de vératrole, on s'attendrait à rencontrer des difficultés dans l'application de la technique ordinaire. Il n'en est rien cependant et, si on opère à 0°, en solution acétique, ou dans le sulfure de carbone, le brome réagit normalement en donnant le bromo-4 vératrole avec un rendement de 75 % du rendement théorique. Le produit obtenu est liquide et bout à 136-137° sous 16 mm.

**Chlorométhylation du bromovératrole.** — Dans un ballon muni d'un agitateur à joint de mercure, on introduit, par exemple, 325 g de bromovératrole et 175 g de formol à 35 % (excès de 50 %). Ce mélange étant agité énergiquement, on traite par un rapide courant de gaz chlorhydrique. La température doit monter rapidement et atteindre 70° au bout de 10 mn; elle atteint finalement 85°, puis baisse lentement; la réaction est terminée au bout de 2 h.

Après refroidissement, on verse dans beaucoup d'eau, en agitant pour éviter une prise en masse compacte. Le produit cristallisé est, ensuite, essoré, lavé abondamment à l'eau et séché à la température ordinaire.

Le chlorure de bromovératryle est un composé très actif; il s'hydrolyse très facilement et réagit, dès la température ordinaire, sur l'alcool en donnant l'éther-oxyde de l'alcool bromovératrylique.

Pour l'obtenir parfaitement pur et anhydre, on peut le dissoudre à chaud dans le tétrachlorure de carbone, sécher et filtrer à chaud la solution obtenue. Il cristallise en fines aiguilles feutrées, retenant énergiquement le solvant, qui fondent à 65°.

Par oxydation permanganique, il fournit l'acide bromo-2 diméthoxy-4,5 benzoïque F = 184° (5).

**Cyanuration du chlorure, passage au nitrile bromo-2 diméthoxy-4,5 phénylacétique.** — Le chlorure brut, sec, provenant de la chlorométhylation de 325 g de bromovératrole est dissous dans l'acétone et la solution obtenue est versée peu à peu dans un mélange bouillant renfermant : cyanure de sodium : 80 g, eau : 80 g, alcool : 600 cm<sup>3</sup>.

Lorsque l'addition est terminée, on chauffe pendant 2 h, puis, après avoir chassé la majeure partie des solvants, on verse dans l'eau glacée. Le nitrile recueilli à l'état solide peut être purifié par cristallisation dans l'alcool. Il se présente sous forme d'aiguilles prismatiques fondant à 89°,5.

**Hydrolyse du nitrile; acide bromo-2 diméthoxy-4,5 phénylacétique.** — L'hydrolyse s'effectue quantitativement

par chauffage du nitrile avec une solution hydro-alcoolique de potasse. Il y a d'abord apparition d'un abondant précipité blanc constitué par l'amide. Ce précipité disparaît progressivement et au bout de 10 h, on peut arrêter le chauffage et isoler l'acide par les procédés habituels.

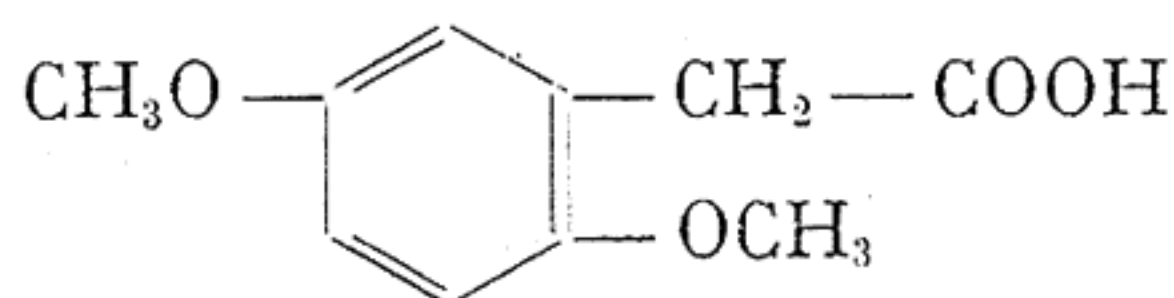
L'acide bromo-2 diméthoxy-4,5 phénylacétique cristallise avec une molécule d'eau par refroidissement de sa solution aqueuse bouillante; il subit la fusion aqueuse vers 80°; l'acide anhydre fond à 118° (6).

**Déshalogénéation de l'acide bromé.** — La réduction fournissant l'acide homovératrique s'effectue par traitement à la poudre de zinc, en milieu alcalin, à la température ordinaire. Le rendement peut être quantitatif lorsqu'on opère avec une solution de l'acide bromé dans la potasse concentrée.

L'acide homovératrique que l'on isole par neutralisation de la solution alcaline et cristallisation dans l'eau, se présente sous forme de longues aiguilles renfermant une molécule d'eau de cristallisation. On l'obtient anhydre en le recristallisant dans le benzène chaud; il fond alors à 99°.

Les mêmes transformations peuvent être effectuées en utilisant le dérivé chlorométhylé du chlorovératrole, mais l'élimination de l'atome de chlore de l'acide chloro-homovératrique, auquel on aboutit tout d'abord, s'effectue difficilement et nécessite l'emploi de l'hydrogène sous pression, en présence de catalyseurs.

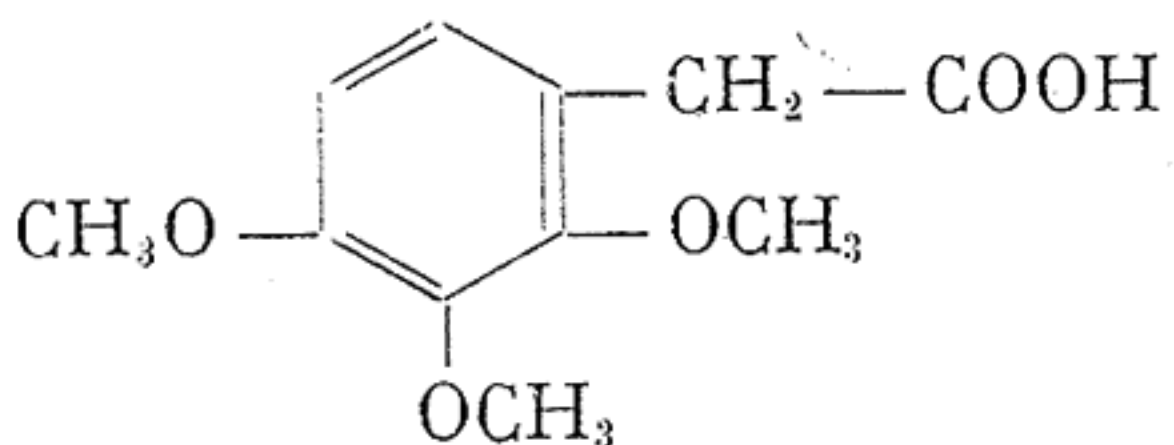
#### Synthèse de l'acide diméthoxy-2,5 phénylacétique



Cet acide a été obtenu dans de bonnes conditions, par un processus analogue, en partant du dérivé bromé de l'éther diméthylé de l'hydroquinone.

La chlorométhylation fournit le bromo-4 diméthoxy-2,5 *o*-chloro toluène, F = 110°, à partir duquel on passe, comme précédemment, à l'acide bromo-4 diméthoxy-2,5 phénylacétique, F = 129° qui, par action de la poudre de zinc en milieu alcalin, donne l'acide sans brome, fondant à 122°.

#### Synthèse de l'acide triméthoxy-2,3,4 phénylacétique



La méthode a été également appliquée avec succès pour obtenir l'acide triméthoxy-2,3,4 phénylacétique, en utilisant, comme produit intermédiaire, le dérivé chlorométhylé préparé à partir du bromo-triméthoxybenzène résultant lui-même de la bromation de l'éther triméthylé du pyrocatechol.

Cet acide fond à 103° et se distingue ainsi de l'autre isomère possible, l'acide triméthoxy-3,4,5 phényl acétique, préparé par de LAIRE et TIEMANN (7); dont le point de fusion est 120°.

#### BIBLIOGRAPHIE.

- (1) R. QUELET, brevet français n° 977613 (27 janvier 1942).
- (2) CARRÉ et LIBERMANN, *C. R.*, 1934, 199, 791.
- (3) GAWRON, *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, 71, 744.
- (4) GASPARI, *Gazz. Chim. Ital.*, 1896, 26 (II), 230.
- (5) MATSMOTO, *Ber. Dtsch. chem. Ges.*, 1878, 11, 136; DECKER et GIRARD, *ibid.*, 1904, 37, 3814.
- (6) PSCHORR, *Ann.*, 1912, 391, 35.
- (7) DE LAIRE et TIEMANN, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 1893, 26, 2018.

#### DISCUSSION

M. H. Wahl demande si M. Quelet a eu l'occasion d'étudier une méthode de chlorométhylation du vératrolc proposée en 1945 par Bide et Wilkinson, qui consiste essentiellement à opérer à très basse température (— 10° à — 15°).

M. Quelet répond qu'il ne s'est livré à aucune expérimentation à ce sujet

M. Rumpf signale qu'après une mise au point assez délicate, une de ses collaboratrices, M<sup>lle</sup> A.-M. Barbieri st parvenue à préparer, par cette méthode, une quantité notable d'homovératrylamine [*Recherches sur des composés comparables à l'émétine*; mémoire en cours d'impression au *Bulletin de la Société chimique*(\*)] Il est néanmoins hors de doute que le procédé de M. Quelet se prête beaucoup mieux à une réalisation industrielle.

M. A. Funke, rappelant que, par chlorométhylation du diméthoxy-1,4 benzène, on obtient presque exclusivement le dérivé dichlorométhylé, demande à M. Quelet s'il n'a pu isoler, à côté de son dérivé monochlorométhylé, un dérivé dichlorométhylé.

M. Quelet précise qu'il n'a pas observé la formation de ce dernier dérivé.

M. P. Mastagli appuie le fait signalé par M. Quelet que, pour obtenir de bons rendements à la chlorométhylation, il était nécessaire d'assurer une très bonne agitation vive du mélange réactionnel. Il a personnellement obtenu de très bons résultats en faisant barboter de l'air comprimé dans le mélange formol-hydrocarbure, cette technique présentant l'avantage de répartir efficacement l'acide chlorhydrique gazeux à travers la masse.

(\*) 1953, 293-296.