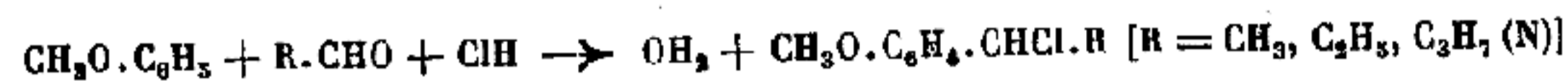


N° 18. — Sur la chloroalcoylation des éthers oxydes phénoliques. Synthèse des méthoxystyrolènes (Mémoire n° 1); par Raymond QUELET.

(5.7.1939.)

L'anisol et ses homologues se condensent avec les premiers termes des aldéhydes aliphatiques, sous l'influence de l'acide chlorhydrique, d'après la réaction :

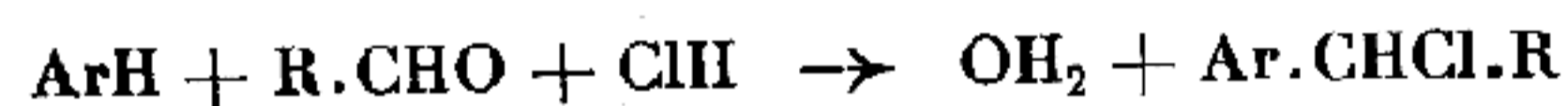


On obtient ainsi des α -chloroalcoylanisols, composés très actifs, ayant une grande tendance à se condenser sur eux-mêmes et qui ne peuvent être isolés à l'état pur.

Traités par la pyridine, ils perdent ClH en donnant les méthoxystyrolènes correspondants.

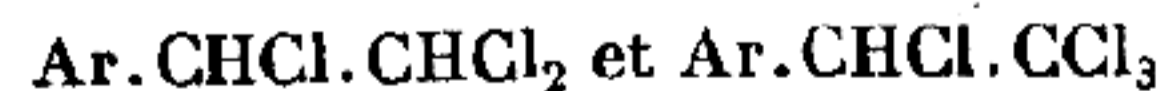
Dans ce premier mémoire, on étudiera plus spécialement la condensation de l'anisol avec l'éthanal, le propanal et les butanals, ainsi que l'utilisation des chlorures obtenus pour la préparation synthétique des vinylanisols qui en dérivent par élimination de ClH.

Si la littérature chimique est relativement riche en travaux sur la chlorométhylation des composés benzéniques, il ne semble pas qu'il ait été fait mention, avant la publication de mes premiers résultats (1), d'essais positifs ayant permis de réaliser directement la synthèse des dérivés α -chloroalcoylés par mise en œuvre de la réaction :



La condensation de l'aldéhyde acétique avec divers composés benzéniques a fait l'objet de quelques notes (2); mais dans tous ces travaux, la réaction, effectuée en présence d'acide chlorhydrique concentré ou d'acide sulfurique, ne conduit qu'à des dérivés de l' α -méthyldiphénylméthane.

Assez récemment, Chattaway et Calvet (3), Chattaway et Farinbolt (4) ont étudié la condensation des aldéhydes dichloracétique et trichloracétique avec quelques composés phénoliques. En opérant en présence d'acide chlorhydrique, ils ont obtenu des chlorures des types :



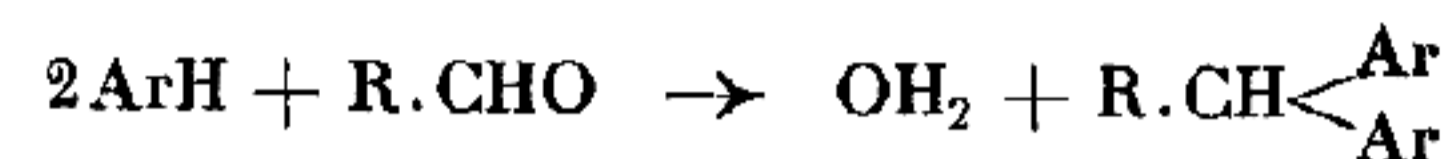
(1) R. QUELET, *Bull. Soc. Chim.*, 1934, 1, 905; *C. R.*, 1934, 199, 150 et 1936, 202, 956.

(2) CLAUSS et TRAINER, *Ber.*, 1896, 19, 3009. — LUNJAK, *J. Phys. Chim. Russe*, 1904, 36, 301. — ZINGKE, *Ann.*, 1889, 255, 363. — FISCHER et CASTNER, *J. prakt. Chem.*, 1910, 80, 280.

(3) CHATTAWAY et CALVET *J. Chem. Soc.*, 1928, 433, 2913.

(4) CHATTAWAY et FARINBOLT, *J. Chem. Soc.*, 1931, 11 1828.

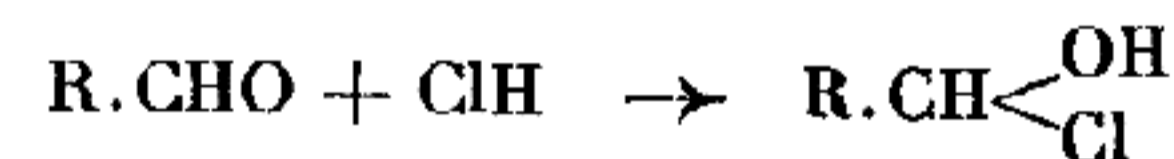
La méthode utilisée par ces auteurs consiste à chauffer le mélange renfermant l'aldéhyde chloré avec l'acide chlorhydrique concentré. Dans ces conditions, seuls les aldéhydes dichloracétique ou trichloracétique, qui ont une activité très fortement atténuée par la présence en α de deux ou de trois atomes de chlore, peuvent conduire à la réaction envisagée. Les aldéhydes simples, par contre, se résinifient ou fournissent des dérivés du diphénylméthane par une réaction de déshydratation :



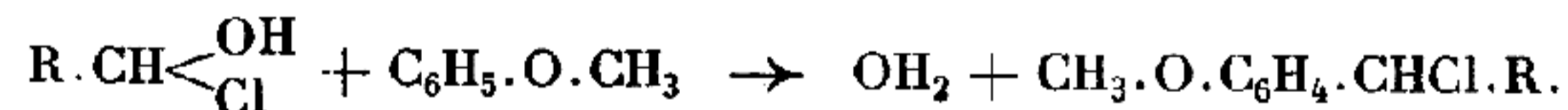
Dans le cas particulier des éthers-oxydes phénoliques, j'ai pu généraliser la réaction de chloro-alcoylation en saturant par le gaz chlorhydrique, un mélange d'éther phénolique et d'aldéhyde par un courant de gaz chlorhydrique, en présence ou sans catalyseur de déshydratation.

Les essais, qui ont porté sur les aldéhydes acétique, propionique et butyrique, montrent que la substitution s'effectue surtout en para par rapport au radical OCH₃, ou en ortho, lorsque la position para est déjà occupée par un premier substituant.

Pour expliquer le mécanisme de la réaction, on peut admettre que, dans une première phase, il y a d'abord fixation d'une molécule d'acide chlorhydrique sur la fonction aldéhyde et formation d'un alcool chloré :



Ce dernier, étant très instable (5), se condense aussitôt avec l'éther-oxyde phénolique, par exemple avec l'anisol, pour donner le dérivé α -chloroalcoylé :



Cette condensation est plus rapide si on ajoute un catalyseur de déshydratation : chlorure de zinc ou acide phosphorique; mais, dans ces conditions, il apparaît toujours des proportions importantes de diméthoxy- α -alcoyldiphénylméthane qui résulte de l'élimination d'une molécule d'acide chlorhydrique entre le chlorure initialement formé et l'anisol non transformé :



La préparation est assez délicate à conduire, en raison de l'extrême activité des chlorures formés et les conditions à réaliser pour obtenir un rendement notable sont variables suivant la nature de

(5) Celui qui dérive de l'aldéhyde acétique : $\text{CH}_3\text{-CH} \begin{array}{l} \text{OH} \\ \text{Cl} \end{array}$ a pu être isolé : HANRIOT, *Ann. Chim.*, 1882, 22, 220.

d'aldéhyde envisagé et dépendent, d'autre part, pour un aldéhyde donné, de la constitution de l'éther-oxyde phénolique mis en œuvre.

L'aldéhyde acétique peut être utilisé avantageusement pour chloroétyler l'anisol et ses homologues; les rendements sont en général de l'ordre de 40 0/0. La saturation par ClH doit, dans tous les cas, être effectuée à une température inférieure à 30°, car à partir de 35° l'aldéhyde acétique se résinifie rapidement sous l'action de l'acide chlorhydrique.

Le propanal donne de moins bons résultats; la réaction, toutes choses égales d'ailleurs, est beaucoup plus lente qu'avec l'éthanal et, d'autre part, les chlorures qui prennent naissance sont plus actifs encore que les dérivés α -chloro-éthylés et se transforment rapidement en produits supérieurs.

Le butanal normal, par contre, se comporte très bien dans la réaction de chloroalcoylation. Il ne se résinifie pas comme l'éthanal lorsque la température s'élève et on peut prévoir qu'il sera possible de généraliser largement son emploi; je pense qu'on doit pouvoir l'employer pour préparer synthétiquement les dérivés α -chlorobutylés de certains carbures aromatiques.

L'isobutanal, avec lequel j'ai fait un certain nombre d'essais ne semble pas convenir pour réaliser la synthèse des méthoxy α -chloroisobutylbenzènes. Traité par l'acide chlorhydrique, il donne des produits de condensation complexes dont l'étude complète n'a pas encore été faite.

L'aldéhyde isoamylique semble susceptible de se prêter à la condensation envisagée, mais n'ayant pas fait jusqu'alors l'étude systématique de la réaction, il ne m'est pas possible de donner des précisions à son sujet.

Les composés α -chloroalcoylés dérivant des éthers-oxydes phénoliques sont peu stables et se condensent sur eux-mêmes avec une extrême facilité. Il importe d'effectuer tous les lavages à l'eau glacée et de ne pas les abandonner à eux-mêmes surtout en milieu anhydre.

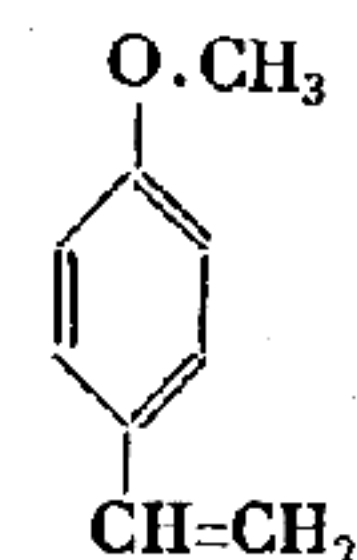
Ils ne peuvent être distillés même sous pression réduite; ils perdent ClH en donnant une faible proportion de vinyanisols et surtout des résines.

Cette instabilité, si elle rend impossible la purification de ces chlorures, n'est pas un obstacle à leur utilisation. Employés immédiatement, à l'état brut, après un lavage convenable, ils constituent des matières premières très actives pouvant être utilisées avantageusement pour la réalisation d'un certain nombre de synthèses. En particulier, par simple déchlorhydratation, ils conduisent aux vinyanisols :



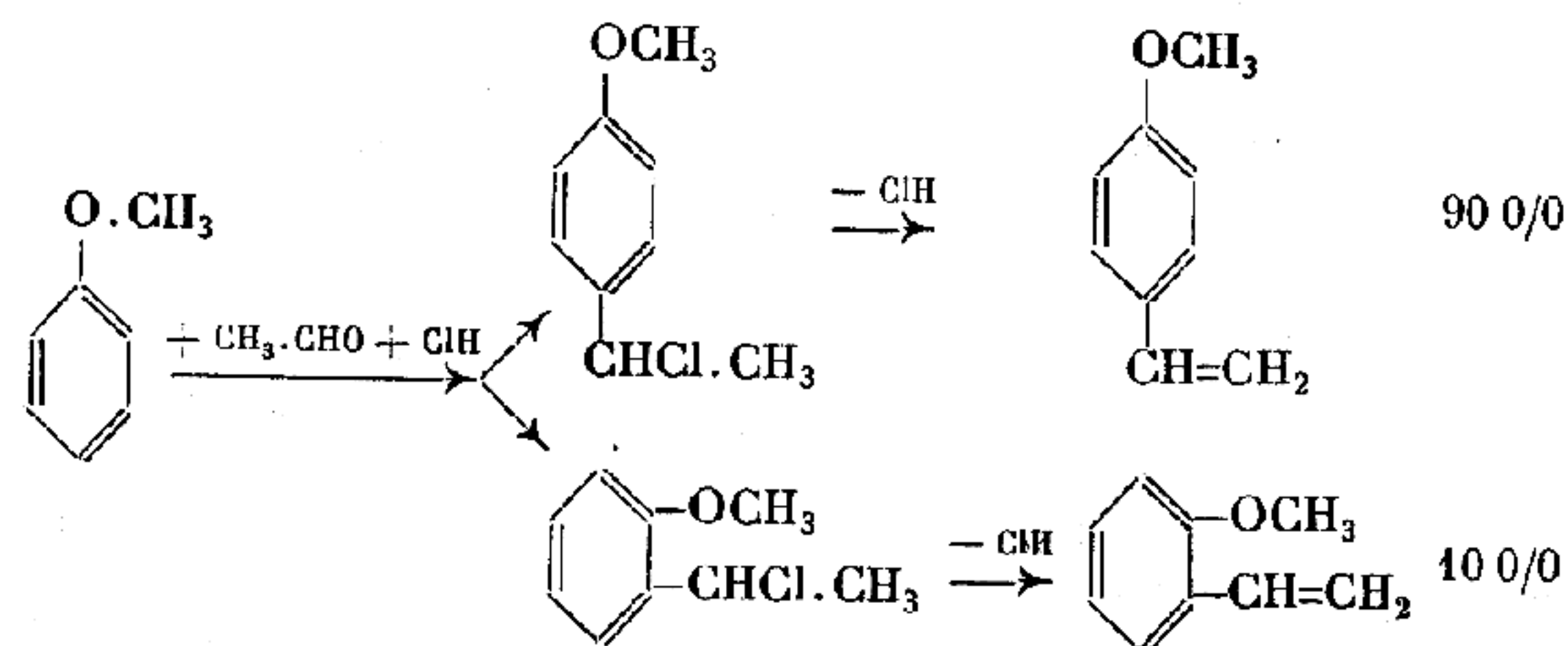
Dans le présent mémoire, j'envisagerai successivement la chloroétylation, la chloropropylation et la chlorobutylation de l'anisol et je montrerai l'utilisation des chlorures obtenus pour la synthèse du para-vinyanisol, de l'anéthol et du para-méthoxy Δ_1 -buténylbenzène.

I. — Chloroétylation de l'anisol :
Synthèse du para-méthoxystyrolène ($\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}$).



La chloroétylation de l'anisol fournit un mélange renfermant environ 90 0/0 de para-méthoxy α -chloroéthylbenzène et 10 0/0 de l'isomère ortho. La déchlorhydratation, qui s'effectue très facilement par la méthode de Klages (6), par action de la pyridine à une température voisine de 115°, fournit du para-méthoxystyrolène souillé d'une faible proportion d'ortho-méthoxystyrolène. Une série de cristallisations à basse température permet d'isoler le paravinyanisol pur.

La série des transformations effectuées est la suivante :



a) Chloroétylation de l'anisol. — Dans un mode opératoire indiqué précédemment, la chloroétylation avait été effectuée en présence de chlorure de zinc, au sein d'un diluant inerte, tel que l'éther de pétrole (7). Depuis lors, j'ai amélioré notablement les rendements en supprimant le chlorure de zinc et le diluant.

Dans une fiole conique (Erlenmeyer) en pyrex, de 1 litre, muni d'un agitateur, on introduit 220 g. (2 molécules) d'anisol, 88 g. (2 molécules) de paraldehyde acétique et 150 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. On refroidit extérieurement le mélange, et, l'agitateur étant mis en marche, on sature par un courant de gaz chlorhydrique. La température est maintenue au voisinage de 5° pendant toute la saturation dont la durée est de deux heures et demie environ.

Le produit obtenu est traité par la glace, extrait à l'éther de

(6) KLAGES, *Ber.*, 1903, 36, 3592.

(7) R. QUELET, *C. R.*, 1934, 199, 150; *Bull. Soc. Chim.*, 1934, 3, 905.

pétrole et lavé à plusieurs reprises à l'eau glacée. La solution éthérée, après sa séparation des eaux de lavage, doit être utilisée sans délai, après avoir été séchée rapidement par agitation avec du sulfate de sodium anhydre si les transformations ultérieures l'exigent.

b) *Passage au vinylanisol* ($C_9H_{10}O$). — La solution précédente est séchée sommairement, puis mélangée à 200 g. de pyridine dans un ballon muni d'un thermomètre plongeant dans le liquide et d'un réfrigérant descendant. On chauffe ensuite doucement au bain d'huile de façon à chasser d'abord l'éther de pétrole et à porter finalement la température du mélange au voisinage de 115° . On maintient le chauffage à cette température pendant 6 heures.

Le produit est ensuite traité par l'acide chlorhydrique étendu, jusqu'à réaction acide, lavé à l'eau, extrait à l'éther et fractionné par distillation sous pression réduite.

On obtient environ 55 g. d'anisol n'ayant pas réagi, puis 100 g. d'une fraction Eb_{16} : $91-94^\circ$ qui renferme le vinylanisol ; il reste 70 g. de produits supérieurs passant à $203-204^\circ$ sous 10 mm.

La fraction principale est constituée par un mélange renfermant environ 90 0/0 de para-vinylanisol et 10 0/0 d'ortho.

90 g. de ce produit, soumis à une nouvelle distillation, ont fourni les fractions suivantes :

Eb_{17} , mm.	Poids	n_D^{18}	d_4^{19}	Point de fusion
(1) $90^\circ-92^\circ$	5 g.	1,560		
(2) $92^\circ-92^\circ,5$	12	1,5620	0,9998	-15°
(3) $92^\circ,5-93^\circ$	38	1,5622	0,9992	-10°
(4) $93^\circ-94^\circ$	30	1,5623	0,9990	-6°

Oxydées à la température ordinaire par le permanganate, les trois premières fractions fournissent un mélange d'acides ortho et para-méthoxybenzoïques ; la dernière ne fournit que de l'acide para-méthoxybenzoïque.

La séparation des deux isomères s'effectue dans de meilleures conditions par une série de cristallisations et d'essorages à basse température. On isole ainsi, à partir des trois dernières fractions, 60 g. de para-vinylanisol pur (8). Il présente les constantes suivantes :

$$F. : 2^\circ \quad Eb_{17} : 94^\circ \quad n_D^{15} = 1,5640 \quad d_4^{15} = 1,002$$

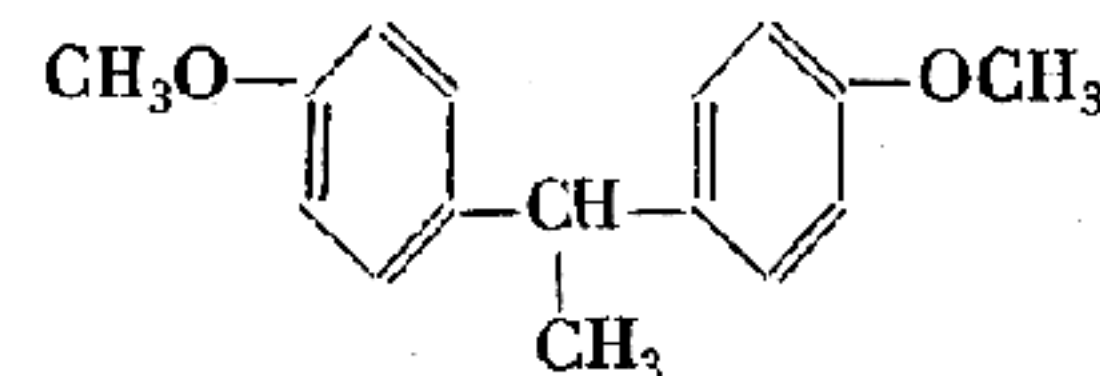
Comme la plupart des vinylbenzènes, il est peu stable et se polymérise spontanément à la température ordinaire ; très fluide lorsqu'il est fraîchement distillé, il devient rapidement visqueux et au bout de quelques mois il est complètement solidifié en une masse vitreuse.

Le liquide incristallisable obtenu après séparation du paravinylanisol est un mélange qui renferme encore une proportion importante de ce corps. En effet, l'analyse est bien en accord avec la

(8) Ce corps a été décrit par plusieurs auteurs : PERKIN, *J. Chem. Soc.*, 1878, 33, 214. — KLAGES, *loc. cit.* — TIFENEAU, *Ann. Chim.*, 1907, 10, 349.

formule $C_9H_{10}O$ et, d'autre part, l'oxydation conduit à un mélange d'acides renfermant 75 0/0 environ d'acide anisique pour 25 0/0 d'acide ortho-méthoxybenzoïque.

Fraction Eb_{10} : $203-204^\circ$. Cette fraction se solidifie par refroidissement. Après recristallisation dans l'alcool, on obtient un produit F. 72° constitué par du diméthoxy-4.4' α -méthyldiphénylméthane ($C_{16}H_{18}O_2$) :



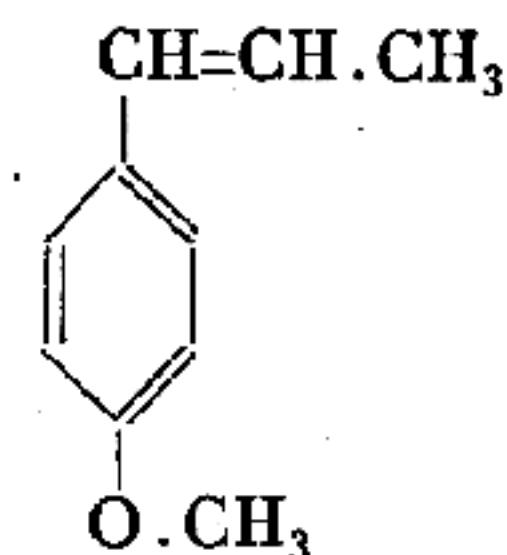
qui a pris naissance lors de la chloroéthylation.

Analyse. Trouvé C 78,95 H 7,47 Calculé pour $C_{16}H_{18}O_2$ C 79,33 H 7,43

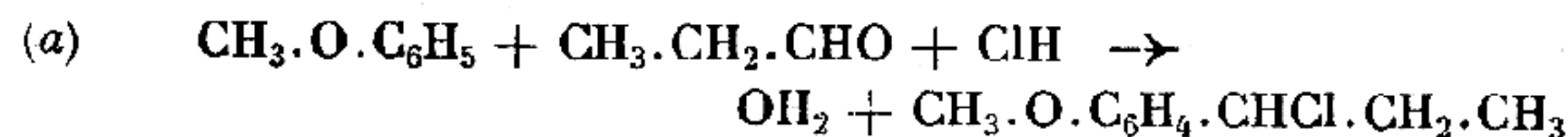
Sa constitution est vérifiée par l'oxydation chromique (bichromate de sodium en solution acétique). Celle-ci, en effet, fournit un mélange dans lequel on a pu isoler les composés suivants : acide para-méthoxybenzoïque, diméthoxy-4.4' benzophénone, para-méthoxyacétylanisol.

Lunjak (9) qui signale la formation de ce corps dans la méthylation du diphenol correspondant indique comme point de fusion $59^\circ,4$.

II. — Chloropropylation de l'anisol ; Synthèse de l'anéthol ($C_{10}H_{12}O$).



L'aldéhyde propionique est susceptible de se condenser avec l'anisol, sous l'influence de l'acide chlorhydrique pour donner surtout le dérivé para- α -chloropropylylé :



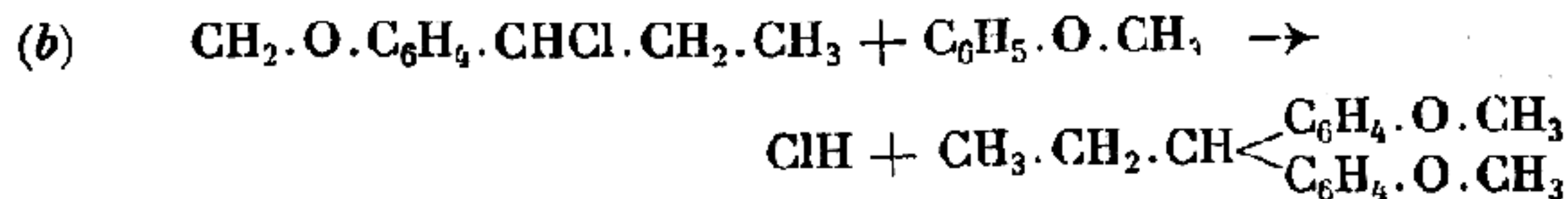
Mais il résulte de nombreuses expériences que cette réaction est beaucoup plus difficile à réaliser que la chloroéthylation.

Sous l'influence de l'acide chlorhydrique seul, la condensation est lente. Par exemple, en saturant, à 15° , par le gaz chlorhydrique, un mélange de 135 g. (1 mol. 1/4), 58 g. (1 mol.) d'aldéhyde propionique et de 150 g. d'acide chlorhydrique concentré, il se forme, après trois heures, 15 0/0 de dérivé chloropropylylé.

Ce rendement n'augmente pas sensiblement lorsqu'on prolonge

(9) LUNJAK, *loc. cit.*

le contact, car le chlorure formé tend à réagir sur l'anisol non transformé pour donner le diméthoxy-4.4' α -éthylidiphénylméthane :



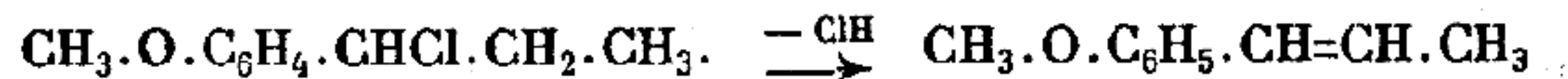
Le chlorure de zinc, ajouté en faibles proportions (2 à 5 0/0 du poids de l'anisol), accroît la vitesse de réaction et permet de porter le rendement à 18 0/0, mais il favorise également la réaction secondaire (b) et le diméthoxy-4.4' α -éthylidiphénylméthane, se forme presque quantitativement dès que la proportion de chlorure de zinc atteint 25 0/0.

L'addition d'un diluant tel que l'éther de pétrole ralentit les réactions mais n'améliore pas les rendements en chlorure.

De meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant comme catalyseur l'acide phosphorique et en effectuant la saturation par le gaz chlorhydrique au voisinage de 0°. Cependant, il ne m'a pas été possible jusqu'alors d'obtenir un rendement en chlorure supérieur à 25 0/0 du rendement théorique. Les meilleures conditions trouvées sont les suivantes : on sature à 5°, par un courant rapide de gaz chlorhydrique, un mélange bien agité de 220 g. (2 mol.) d'anisol, 116 g. (2 mol.) d'aldéhyde propionique, 200 g. d'acide chlorhydrique concentré et de 50 g. d'acide phosphorique à 60° B. Lorsque l'absorption ne se produit plus et après deux heures au moins d'agitation, le mélange est traité par la glace, extrait à l'éther de pétrole et lavé à l'eau glacée.

Le chlorure formé est plus instable encore que le dérivé chloroéthylé; il doit être utilisé dès son obtention.

Passage au paraméthoxy Δ_1 -propénylbenzène (Anéthol) :
($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}$).



Le produit provenant de la préparation précédente est traité par un excès de pyridine dans les conditions indiquées pour la synthèse du para-vinyanisol.

Par fractionnement sous pression réduite du mélange obtenu, on recueille d'abord de l'anisol non transformé, puis on isole deux fractions principales :

1° Eb ₄₆ : 105°-115°.....	60 g.
2° Eb ₆ : 197°-200°.....	60 g.

La fraction bouillant à 105-115° sous 16 mm. renferme surtout de l'anéthol accompagné d'une faible proportion d'ortho-méthoxy Δ_1 -propénylbenzène. 100 g. de ce produit, soumis à une nouvelle distillation, ont fourni :

Eb ₁₆	Poids	n _D ¹⁴
(1) 100°-106°	4 g.	1,5214
(2) 106°-107°	5	1,5390
(3) 107°-109°	5	1,5505
(4) 109°-110°	14	1,5543
(5) 110°-111°	20	1,5593
(6) 111°-112°	26	1,5610
(7) 112°	20	1,5612

Les fractions (5), (6) et (7) cristallisent vers 10° et sont très riches en anéthol; les autres, sauf la première, se solidifient entre -10° et 0° et après amorçage.

Par une série de cristallisations effectuées d'abord à froid, puis à la température ordinaire, on obtient finalement :

Anéthol pur. F. : 22°.....	60 g.
Liquide incristallisable.....	25 g.

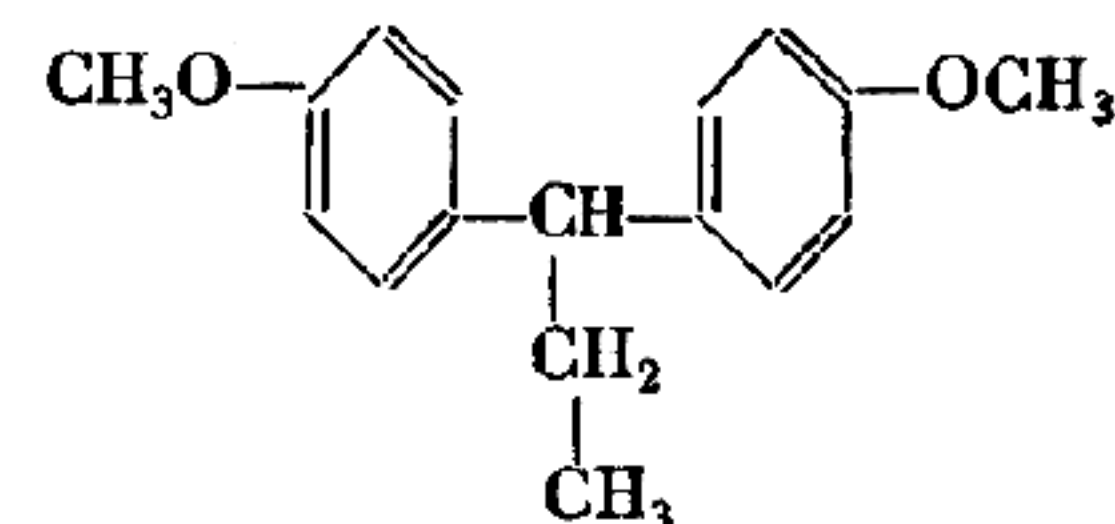
Ce dernier est un mélange d'anéthol et d'ortho-méthoxy Δ_1 -propénylbenzène. En effet, on a :

Analyse.	Trouvé	C 80,70	H 8,10	Calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}$	C 81,08	H 8,11
----------	--------	---------	--------	---------------------------------------------------	---------	--------

D'autre part, soumis à l'oxydation, il fournit surtout de l'acide anisique et un peu d'acide ortho-méthoxy-benzoïque.

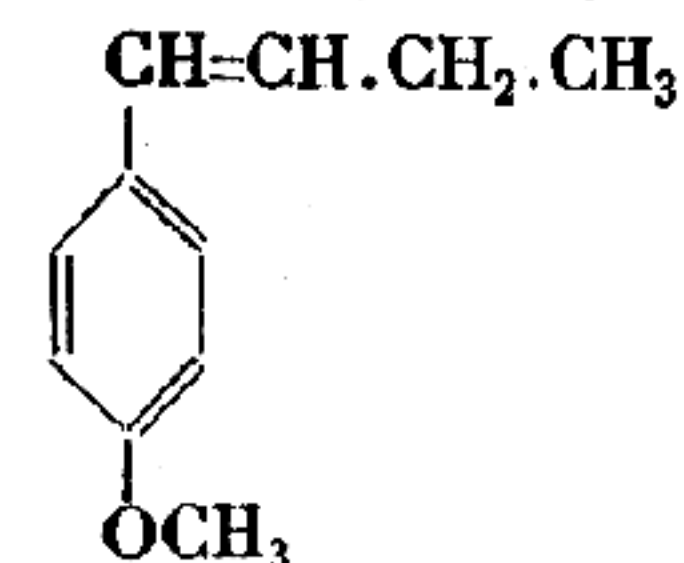
D'après ces résultats, on voit que la chloropropylation de l'anisol, suivie d'une déchlorhydratation au moyen de la pyridine, fournit un mélange renfermant surtout de l'anéthol et une faible proportion d'ortho-méthoxy- Δ_1 -propénylbenzène.

Etude du produit Eb₉ : 197-200°. — Abandonné à basse température, ce produit ne tarde pas à se solidifier et peut être facilement purifié par cristallisation dans l'alcool. Il se présente alors sous forme d'écaillés fondant à 44°. C'est le diméthoxy-4.4' α -éthylidiphénylméthane ($\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_2$) :



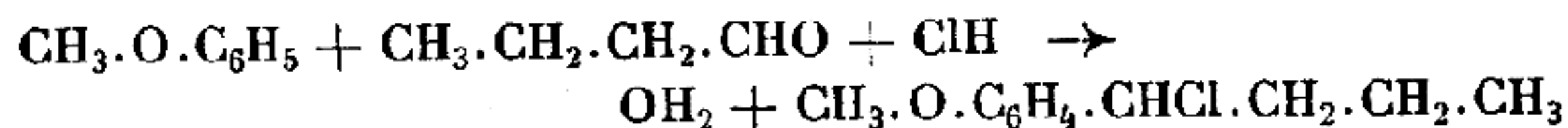
Ce corps a déjà été obtenu par Lunjak par méthylation du diphenol correspondant (10).

III. — *Chlorobutylation de l'anisol :*
Synthèse du paraméthoxy Δ_1 -buténylbenzène ($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}$) :



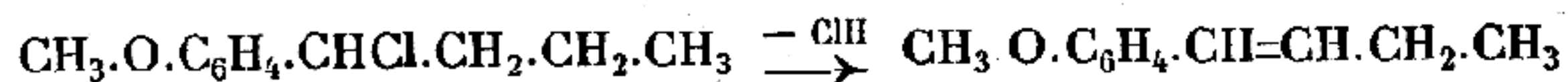
Beaucoup plus facilement accessible que le dérivé chloropropylé, le dérivé α -chlorobutylé de l'anisol se prépare avec un rendement de 30 0/0 en saturant par le gaz chlorhydrique un mélange d'anisol, de butanal et d'acide chlorhydrique concentré. Il se forme, dans ces conditions, très peu de dérivés du diphenylméthane. Les rendements sont meilleurs et atteignent 50 0/0 en opérant en présence d'acide phosphorique. Comme dans les chloroalcoylations précédentes, on obtient un produit constitué surtout par l'isomère para.

Préparation du para-méthoxy- α -chlorobutylbenzène.



Un mélange bien agité de 220 g. d'anisol, 144 g. de butanal, 150 g. d'acide chlorhydrique concentré et 50 g. d'acide phosphorique à 60° B est saturé à 5° par un courant de gaz chlorhydrique. Le produit est ensuite traité par la glace, extrait à l'éther de pétrole, lavé soigneusement à l'eau glacée et séché rapidement par agitation avec du sulfate de sodium.

Déchlorhydratation, passage au para-méthoxy Δ_1 -buténylbenzène (C₁₁H₁₄O):



Traité par la pyridine suivant la technique déjà indiquée, le produit obtenu dans la préparation précédente fournit 120 g. de buténylanisol brut bouillant de 120 à 130° sous 16 mm.

215 g. de ce produit, soumis à une distillation fractionnée, ont donné les fractions suivantes :

	Eb ₁₆	Poids	n _D ¹⁸
(1)	120°-124°	14 g.	1,5450
(2)	124°-125°	65	1,5516
(3)	125°-126°	24	1,5528
(4)	126°-127°	33	1,5528
(5)	127°-127°,5	65	1,5528
(6)	128°-129°	4	1,5510

Les fractions (3), (4) et (5) sont constituées par du para-méthoxy- Δ_1 -buténylbenzène sensiblement pur et se solidifiant vers 10°. Par oxydation, elles fournissent seulement de l'acide anisique.

La deuxième fraction ne se solidifie qu'au-dessous de 0° et, de même que la première, elle donne par oxydation un mélange d'acide anisique et d'acide ortho-méthoxybenzoïque.

Par cristallisations successives, on arrive à extraire de la totalité du produit environ 140 g. de para-méthoxy Δ_1 -buténylbenzène pur qui présente les constantes suivantes :

$$F. : 19°,5 \quad \text{Eb}_{16} : 127° \quad n_{\text{D}}^{20} = 1,5530 \quad d_4^{20} = 0,972 \quad (11)$$

(11) MOUREU et CHAUVET qui ont préparé ce corps à partir de l'aldéhyde anisique indiquent comme point de fusion 17°, C. R., 1897, 124. 405.

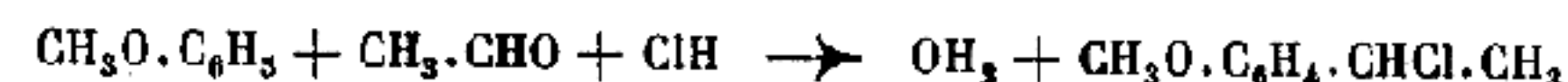
Il fixe le brome pour donner un dérivé dibromé : C₁₁H₁₄OBr₂, fondant à 75-76°.

Analyse du dérivé dibrome. Trouvé Br 51,80 Calculé pour C₁₁H₁₄OBr₂ Br 51,94

N° 19. — Sur la chloroalcoylation des éthers-oxydes phénoliques (2° mémoire). Synthèses de vinylanisols et de dérivés des méthoxy-(α -hydroxy)-éthylbenzènes ; par Raymond QUELET.

(5.7.1939.)

La réaction de chloroéthylation de l'anisol :



s'applique aux éthers-oxydes dérivant des phénols homologues. Réalisée avec les crésolates de méthyle et avec l'éther méthylique de thymol, elle fournit les α -chloroéthylanisols correspondants avec des rendements variant de 30 à 50 0/0.

Dans ce mémoire, on étudie quelques propriétés de ces chlorures et leur utilisation pour la synthèse d'homologues du vinylanisol, d'esters acétiques et d'éthers-oxydes dérivant des méthoxy-(α -hydroxy)éthylbenzènes.

J'ai déjà signalé dans de courtes notes (1) qu'il était possible de préparer synthétiquement les dérivés chloroéthylés des homologues de l'anisol en condensant ceux-ci avec l'éthanal en milieu chlorhydrique. La méthode utilisée, consistant à saturer par le gaz chlorhydrique un mélange d'éther-oxyde phénolique, de paraldehyde acétique, de chlorure de zinc en solution aqueuse et d'éther de pétrole, est d'une application très délicate. Le chlorure de zinc, s'il augmente la vitesse de la réaction favorise aussi les condensations supérieures et, en particulier, la formation de dérivés du diméthoxy α -méthyl diphenylméthane. Les résultats obtenus sont, par suite, très irréguliers et seul un opérateur ayant une grande expérience de ces condensations est capable de réaliser la préparation dans de bonnes conditions.

L'addition de chlorure de zinc est donc nuisible et la meilleure méthode de réalisation de la condensation envisagée est celle qui a été décrite dans le précédent mémoire au sujet de la chloroéthylation de l'anisol et consistant à saturer par le gaz chlorhydrique, à une température assez basse, un mélange d'éther-oxyde phénolique, de paraldehyde et d'acide chlorhydrique ordinaire.

La réaction, appliquée ainsi aux crésolates de méthyle et à l'éther méthylique du thymol engendre les dérivés chloroéthylés correspondants avec des rendements variant de 30 à 60 0/0. La substitution s'effectue en para ou, à défaut, en ortho de la fonction éther-oxyde ; on obtient, à partir de l'ortho-crésolate de méthyle : le méthoxy-4 méthyl-3 α -chloroéthylbenzène (I) ; à partir du méta-

(1) R. QUELET. C. R., 1934, 199, 150 ; Bull. Soc. Chim., 1934, 1, 905.