

Initialement, Meinel¹⁾ fit simplement agir le brome sur les alcènes au sein du méthanol, il obtint un mélange de méthoxybromures et de vic.dibromures. Petrov²⁾ montra ultérieurement que la formation de dibromures est inévitable, mais que son importance décroît avec le degré de substitution de la liaison éthylénique. Chrétien et al.³⁾ démontrèrent néanmoins que la proportion de dibromures ne peut, dans les conditions opératoires utilisées, descendre en dessous de 40%.

L'emploi de brome ne donnant pas satisfaction, Titov et Maklaiev⁴⁾ eurent recours avec succès au réactif classique de Wohl-Ziegler, le N-bromosuccinimide (NBS). La faible solubilité de celui-ci dans les milieux réactionnels est néanmoins un obstacle au bon déroulement de la réaction, et très rapidement on substitua au NBS les hypohalites de t.butyle, parfaitement miscibles aux alcools.

Kergomard et Geneste⁵⁾ firent réagir au sein de différents alcools l'hypobromite de t.butyle (HBBT) d'abord sur le cyclohexène puis sur d'autres oléfines. Ils obtinrent, généralement après distillation, de nombreux bromoéthers purs. Ils constatèrent dans certains cas la formation parallèle de cétones⁶⁾. Une étude stéréochimique des bromoéthers obtenus à partir des deux isomères du butène-2 montra que l'isomère *cis* conduit au dérivé thréo et l'isomère *trans* au dérivé érythro⁶⁾, ce qui est en bon accord avec le mécanisme postulé.

En chimie des dérivés aliphatiques supérieurs et en particulier en chimie des acides gras, les halogénoéthers sont peu connus. En dehors de leur intérêt propre ils paraissent susceptibles d'être des intermédiaires intéressants pour la préparation de dérivés des acides gras hydroxylés. A ce titre les bromoéthers paraissent plus intéressants que les chloroéthers.

L'action du NBS sur les acides octadécène-9-oïque, octadécène-6-oïque et docosène-13-oïque ou leurs esters, au sein de l'acide acétique, permit à Jovstcheff⁷⁾ de montrer que la réaction se déroule sur une base équimoléculaire et est quantitative. La saponification des acétoxybromures* obtenus à partir des isomères *cis* et *trans* de l'acide octadécène-9-oïque conduisit cet auteur respectivement aux acides thréo- et érythro- dihydroxy-9-10-octadécanoïques⁸⁾. Malheureusement des purifications intermédiaires, entraînant des pertes d'environ 30%, minimisent la signification des conclusions qu'on peut tirer de cette observation.

Substituant le méthanol à l'acide acétique, Jovstcheff⁹⁾ prépara les méthoxybromures correspondants, mais ne les purifia pas. L'emploi de l'hypo-

* Il faut noter ici que la position médiane de la liaison éthylénique et l'absence de tout effet orienteur conduit inéluctablement à la formation d'un mélange de deux isomères dus aux positions relatives de l'halogène et du reste alcoolique, ces deux isomères étant formés probablement en proportions égales.

chlorite de t.butyle permet à Teeter et al.¹⁰⁾ d'accéder avec un bon rendement aux chlorométhoxyoctadécanoates de méthyle.

A notre connaissance aucun autre halogénoéther n'a été synthétisé à partir d'acides gras éthyléniques. Ayant mis au point¹¹⁾ une technique aisée de préparation de l'HBBT très pur, nous avons entrepris l'étude de l'alcoxybromuration des acides gras éthyléniques au sein d'alcools variés, et celle des principales transformations de ces composés. Le présent mémoire, qui constitue la première partie de notre étude, est consacré à l'étude générale de la réaction et à la synthèse, à partir de l'octadécène-9-*cis*-oate de méthyle de divers bromoéthers et éthers.

II. Obtention des bromoéthers

A. Conditions opératoires générales

Des essais préliminaires mettant en jeu le méthanol ont permis de déterminer les conditions opératoires. L'HBBT préparé¹¹⁾ est très pur et ne nécessite aucune purification. Il doit être utilisé sans délai.

La réaction conduite dans les conditions indiquées dans la partie expérimentale est terminée lorsqu'un test à l'iodure indique la disparition totale de l'HBBT. Le bromoéther est ensuite isolé par les techniques classiques.

B. Etude d'un produit de méthoxybromuration

Les expériences de mise au point ont été réalisées au sein du méthanol avec un rapport alcool/substrat/réactif 75/1/1. L'étude du produit isolé conduit aux observations suivantes :

Le produit brut est liquide.

Le résultat du dosage du brome par solvolysé à la potasse glycolique¹²⁾ est identique à celui du dosage par minéralisation selon Parr. Le transfert de brome est total.

L'insaturation est très faible si ce n'est négligeable.

Aucune trace de brome solvolysable par le nitrate d'argent alcoolique à froid ne peut être décelée, ce qui indique l'absence de brome substitué en position allylique¹³⁾.

L'examen par CCM sur couche de silicagel G avec développement par le mélange hexane 95/oxyde d'éthyle 5 met en évidence la présence de trois composés. A côté du produit principal de la réaction (R_f : 0.38) deux produits secondaires présents en très faibles quantités, de R_f respectifs 0.62 et 0.50, ont été identifiés par comparaison avec des échantillons authentiques d'octadécénoate de méthyle et de dibromooctadécanoate de méthyle.

Le produit principal a été isolé. Il est liquide. Ses caractéristiques analytiques :

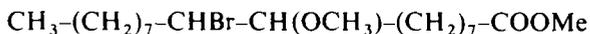
C%: 59.5 (calculé pour $C_{20}H_{39}O_3Br$: 59.4)

H%: 9.4 (calculé pour $C_{20}H_{39}O_3Br$: 9.5)

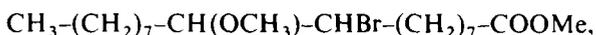
Br%: 19.5 (calculé pour $C_{20}H_{39}O_3Br$: 19.5)

l'absence d'insaturation, et la présence dans le spectre IR d'une bande intense à 1090 cm^{-1} (ν C-O-C-éther) indiquent qu'il s'agit bien du méthoxy-bromooctadécanoate de méthyle.

Etant donné l'absence d'effets d'orientation sur la double liaison médiane de l'oléate de méthyle, le produit isolé est certainement un mélange en proportions probablement égales des deux isomères thréo



et



qui ne peuvent être séparés par chromatographie.

Le brome de ce composé est totalement solvolysable par $AgNO_3$ alcoolique à $50^\circ C$. Bien que selon Naudet et Ucciani¹³) 10% du brome des vic. dibromures soit solvolysé dans ces conditions, on peut utiliser ce dosage, étant donné la proportion faible des dibromures, pour estimer le rendement des réactions d'alcoxybromuration.

C. Influence du rapport alcool/substrat et de la présence d'un tiers solvant

Dans l'essai précédent la proportion molaire d'alcool par rapport au réactif et au substrat est très élevée. Cette proportion peut être réduite notablement sans que le rendement en méthoxybromure soit significativement diminué; par contre la durée de réaction augmente sensiblement (1ère partie du tableau 1).

Une diminution massive (essai 6) entraîne une baisse de rendement qui

TABLEAU 1
Influence du rapport alcool/substrat et de la présence d'un tiers solvant
(substrat: octadécénoate de méthyle-alcool: méthanol)

Essai no.	Rapport alcool/substrat	Tiers solvant et rapport alcool/solvant	Durée de la réaction (min)	Transfert de brome (%)	Rendement en bromoéther %
1	75/1	-	30	99.9	98.5
2	60/1	-	30	99.7	98.5
3	45/1	-	35	99.7	98.0
4	30/1	-	40	99.9	97.5
5	15/1	-	45	99.9	97.0
6	7.5/1	-	60	99.3	86.0
8	7/1	+ (1/3)	75	99.3	85.4
9	15/1	+ (1/1)	55	99.8	92.1

est peut-être attribuable à une solubilisation incomplète du substrat par l'alcool. L'homogénéisation du milieu par un tiers solvant - CHCl_3 -THF et surtout oxyde d'éthyle (2ième partie du tableau 1) n'apporte aucune amélioration. Il est donc inutile de travailler au sein d'un solvant. Le rapport alcool/substrat ne peut en aucun cas être réduit en dessous de la valeur minimale 7 moles/1 mole.

D. Influence de la nature de l'alcool

L'octadécénoate de méthyle a été opposé à l'HBBT au sein d'alcools divers, le rapport alcool/substrat/réactif étant dans tous les cas 15/1/1. La durée de la réaction et le rendement en bromoéther sont liés à la nature de l'alcool (tableau 2).

La durée de la réaction, relativement courte pour les termes inférieurs des alcools primaires à chaîne droite, croît lorsqu'on passe à des alcools primaires à chaîne encombrée, à des alcools secondaires et à des alcools tertiaires.

Le rendement en bromoéther, très élevé pour les termes inférieurs des alcools primaires, élevé pour ceux des alcools secondaires, est très faible pour l'heptanol-4 et le cyclohexanol, et nul pour le t.butanol.

Les résultats trouvés dans le cas de l'heptanol-4 et du cyclohexanol pourraient être attribués à la faible nucléophilie de ces alcools, mais la non-formation de bromoéther à partir de l'alcool t.butylique infirme cette hypothèse.

Il faut par suite imputer ces résultats à des effets stériques, ce qui est en bon accord avec le résultat trouvé pour l'alcool primaire encombré. D'ailleurs, la construction des modèles moléculaires montre que dans le cas où les rendements sont faibles, les structures obtenues sont trop rigides pour être stables. Signalons d'ailleurs ici qu'un essai de préparation de t.butoxy-12-octadécénoate de méthyle par condensation selon Williamson du chlorure de t.butyle avec l'hydroxy-12-octadécénoate de méthyle a été infructueux¹⁴).

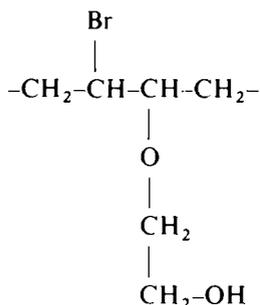
Les méthoxy-, éthoxy-, propoxy- et isopropoxybromo-octadécénoates de méthyle ont été isolés. Tous sont liquides. En IR la bande ν C-O-C éther à 1091 cm^{-1} s'élargit au fur et à mesure que la condensation en carbone augmente. Parallèlement, en CCM, le R_f croît.

Le produit de réaction au sein du glycol a mérité une attention particulière de notre part. En effet l'examen par CCM révéla la présence non pas de trois mais de quatre constituants. On peut distinguer, en développant avec le mélange hexane90/oxyde d'éthyle 10, à côté des taches dues à l'octadécénoate de méthyle et au dibromo-octadécénoate de méthyle, deux taches de R_f respectifs 0.27 et 0.10.

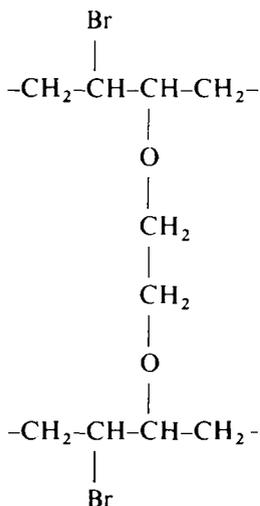
Les deux composés correspondants ont été isolés, puis examinés par IR.

Dans le spectre du composé de R_f : 0.10 on note la présence des bandes ν C-O-C à 1100 cm^{-1} , δ C-OH à 1050 cm^{-1} et ν OH à 3400 cm^{-1} , tandis que dans celui de l'autre composé ($R_f=0.27$) est seule présente la bande attribuable à la liaison éther, à l'exclusion de toute bande alcool.

Ceci nous incita à conclure que le composé de $R_f=0.10$ est le monoéther du diol de structure :



tandis que celui de $R_f=0.27$ est le diéther de ce même diol :



Ces structures sont confirmées par les résultats de l'analyse élémentaire qui sont les suivants :

(1) Pour le produit de R_f : 0,10

C: 57.6% (calculé pour $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{O}_4\text{Br}$: 57.6)

H: 9.1% (calculé pour $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{O}_4\text{Br}$: 9.4)

Br: 18.3% (calculé pour $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{O}_4\text{Br}$: 18.3)

TABLEAU 2
Influence de la nature de l'alcool
(substrat: octadécénoate de méthyle. Rapport alcool/substrat/réactif: 15/1/1)

Nature de l'alcool	Température d'expérience (°C)	Durée de la réaction (min)	Transfert de brome (%)	Rendement en bromoéther (%)
Méthanol	0	45	99.9	97.0
Ethanol	0	45	99.8	97.5
n Propanol	0	45	99.9	96.0
2.2.4 Triméthyl- pentanol	0	70	99.7	80.0
iso Propanol	0	60	99.9	90.0
sec Butanol	0	70	99.8	70.0
Heptanol-4	20	90	99.8	10.0
Cyclohexanol	20	90	99.7	15.0
t. Butanol	25	120	99.6	0.0
Ethane diol	0	45	99.9	96.5

(2) Pour le produit de R_f : 0.27

C: 59.1% (calculé pour $C_{40}H_{76}O_6Br_2$: 59.1)

H: 9.2% (calculé pour $C_{40}H_{76}O_6Br_2$: 9.4)

Br: 19.6% (calculé pour $C_{40}H_{76}O_6Br_2$: 19.7)

Au cours de la réaction il se forme deux fois plus de monoéther que de diéther. L'élévation du rapport glycol/réactif augmente la proportion relative de monoéther, mais sans que jamais la formation de diéther puisse être totalement annulée.

III. Réduction des bromoéthers

Toute méthode de réduction faisant appel à un milieu acide est à exclure en raison de la fragilité des liaisons éthers; le couple zinc-cuivre mis en oeuvre au sein de l'éthanol ne nous a pas permis, quelles qu'aient été les conditions opératoires, d'aboutir à des résultats valables, en raison des difficultés de débromuration et de l'apparition de systèmes insaturés. Par suite nous avons fait appel à l'action de l'alliage nickel-aluminium en milieu alcalin¹⁵). Etant donné l'alcalinité du milieu nécessaire à l'attaque de l'alliage de Raney, les liaisons esters sont immédiatement saponifiées. Le dégagement d'hydrogène provoque la formation d'une mousse abondante et gênante. Cette formation de mousse est liée à la structure micellaire de la solution de savon. Nous avons tenté de supprimer cette structure en opérant en solution alcoolique. Une série d'essais systématiques¹⁶) montra que le méthanol est le solvant le

plus convenable; la débromuration est quasi totale et une réaction limitée d'élimination constitue le principal phénomène parasite.

En effet un produit brut de réduction du méthoxybromooctadécanoate de méthyle pur a les caractéristiques suivantes:

brome %: 0

indice d'iode: 11.0

indice d'acide: 177 (calculé pour $C_{19}H_{38}O_3$: 178).

L'examen par CCM (développement par hexane 50/oxyde d'éthyle 50/acide acétique 1) montre la présence de nombreux composés secondaires mineurs à côté d'une tache principale nettement prépondérante.

Une hydrogénation en présence de platine d'Adams au sein de l'éthanol absolu fait disparaître l'insaturation. La chromatoplaque est alors beaucoup plus simple puisqu'elle ne comporte plus que trois taches:

(1) L'une de $R_f=0.68$ attribuée par identité de R_f à l'acide octadécanoïque.

(2) L'autre de $R_f=0.55$ très intense et attribuable par suite à l'acide méthoxyoctadécanoïque.

(3) La dernière enfin de $R_f=0.25$ très faible et attribuable à un acide probablement hydroxylé.

L'acide-éther peut être isolé avec un rendement pondéral de l'ordre de 85%.

Les caractéristiques essentielles des acides-éthers correspondant aux bromoéthers précédemment préparés sont reportées sur le tableau 3.

TABLEAU 3

Caractéristiques des alcoxybromooctadécanoates de méthyle et des acides alcoxyoctadécanoïques purs

Nature de l'alcool	Ester alcoxybromé		$F(^{\circ}C)$	Acide-éther	
	n_D^{18}	R_f		n_D^{18}	R_f
Méthanol	1.4679	0.38 ^a	28.0	1.4545	0.56 ^c
Ethanol	1.4656	0.41 ^a	30.4	1.4487	0.58 ^c
n Propanol	1.4543	0.44 ^a	31.5	1.4362	0.62 ^c
iso Propanol	1.4625	0.44 ^a	30.7	1.4413	0.60 ^c
Ethane diol					
monoéther	1.4737	0.16 ^b	26.0	1.4632	0.28 ^d
diéther	1.4624	0.27 ^b	36.5	1.4652	0.43 ^d

^a Hexane 95/oxyde d'éthyle 5.

^b Hexane 90/oxyde d'éthyle 10.

^c Hexane 50/oxyde d'éthyle 50/acide acétique 1.

^d Hexane 40/oxyde d'éthyle 60/acide acétique 1.

Etant donné que les vic.dibromures sont réduits dans les conditions opératoires utilisées, la réduction peut être conduite directement sur le produit brut d'alcoxybromuration. Après hydrogénation totale, les acides-éthers dérivés de monoalcools peuvent être obtenus quasiment purs simplement par deux cristallisations successives, d'abord de l'hexane à 0°, puis de l'acétone à -18°; par contre les acides-éthers dérivés de l'éthane diol (mono- et diéthers) ne peuvent être séparés l'un de l'autre que par une chromatographie préparative, qui est dans ce cas particulièrement laborieuse.

IV. Partie expérimentale

A. Préparation de l'HBTT

On dissout dans 110 cm³ d'une solution d'hypochlorite de sodium titrant au minimum 52° chlorométriques français (0.25 moles NaOCl) placée dans un erlenmeyer de 250 cm³ en verre inactinique 20g (0.2 mole) de NaBr, préalablement séché une nuit à 110°C. A cette solution refroidie par un bain de glace pilée placé sur un agitateur magnétique, on ajoute un mélange préalablement refroidi à 0°C de 14.8 g (0.2 mole) de t.butanol distillé et 12.5 g (0.2 mole) d'acide acétique distillé sur P₂O₅. On agite vigoureusement; une intense coloration rouge apparaît. Après 15 min on filtre rapidement sur verre fritté no. 4 en recueillant le filtrat dans une ampoule à décanter en verre inactinique. La phase inférieure rouge orangé est séparée, lavée deux fois par 5 cm³ d'eau glacée, puis séchée sur CaCl₂ fondu. On obtient 13.8 g de produit (Rdt 81%) dont les caractéristiques sont:

Br%: 52.1 calc.: 52.3
 n_D^{16} : 1.4494 litt. (17): 1.4488
 UV: $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ à 280 nm: 7.5 litt. (17): 7.8
 Pas d'épaulement à 262 nm (absence de Br₂ libre)
 IR: Pas d'accident à 1700 cm⁻¹ (absence de CH₃COOH).

B. Préparation des bromoéthers

Un ballon à fond plat de 250 cm³ à 3 tubulures équipé d'une ampoule à verser (en verre inactinique), d'une entrée et d'une sortie de gaz et d'un thermomètre, est placé dans un bain d'eau réglé à la température d'expérience, sur un agitateur magnétique. Il est souhaitable que l'ensemble soit à son tour placé dans une enceinte obscure ou tout au moins protégée des lumières naturelle ou artificielle directes. On introduit 5 g (17 m.moles) d'oléate de méthyle et le volume nécessaire de l'alcool choisi. On fait circuler un courant d'azote désoxygéné jusqu'à ce que le contenu du ballon soit parvenu à la température d'expérience. On place dans l'ampoule à verser également amenée à la tem-

pérature d'expérience 2.6 g (17 m. moles) d'HBBT. On fait couler lentement l'HBBT dans le ballon de façon à maintenir une coloration légère. Une fois l'addition terminée on agite quelque temps jusqu'à ce qu'une prise d'essai ne déplace plus l'iode d'une solution saturée d'IK. Si l'alcool est volatil, on l'évapore; sinon on dilue le mélange réactionnel par 3 à 4 volumes de NaCl saturé. On reprend par 50 cm³ d'oxyde d'éthyle qu'on lave par deux fois 5 cm³ de NaCl saturé. La solution étherée est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée sans dépasser 40°C.

C. Isolement des bromoéthers

80 g de silicagel G sont mis en suspension dans 100 cm³ d'oxyde d'éthyle par broyage dans un mortier puis transférés dans une colonne de 30 mm de diamètre. Après équilibrage la hauteur utile est de 20 cm. On dépose au sommet de la colonne 1 g de mélange à séparer en solution dans 5 cm³ d'un mélange hexane 90/oxyde d'éthyle 10. S'il s'agit d'éther de monoalcool, l'élution est faite par le même solvant recueilli par fractions de 10 cm³. Dans le cas des éthers d'éthane diol on élue successivement par

200 cm³ hexane 90/oxyde d'éthyle/10

200 cm³ hexane 60/oxyde d'éthyle/40

200 cm³ hexane 20/oxyde d'éthyle/80.

D. Réduction des bromoéthers

Dans un réacteur de 250 cm³ équipé d'un réfrigérant et d'une ampoule à verser on introduit 25 m.moles de bromoéther en solution dans 100 cm³ de méthanol. On chauffe au reflux sous agitation. On introduit en une seule fois 0.09 mole d'alliage de Raney puis lentement, par l'ampoule à verser, 0.21 mole de soude en solution dans 15 cm³ d'eau. On maintient 3 h au reflux, on filtre rapidement ensuite sur verre fritté et on rince par 250 cm³ d'eau bouillante. Le filtrat est refroidi à 0°C. S'il s'agit d'un éther de monoalcool on acidifie par 100 cm³ d'HCl 5 N glacé. S'il s'agit d'un éther de diol on ajoute préalablement 100 cm³ de NaCl saturé.

E. Hydrogénation des éthers bruts

Dans un ballon de 100 cm³ à fond plat on introduit 5 g de produit réduit en solution dans 50 cm³ de cyclohexane. Après avoir chassé l'air on introduit 50 mg de PtO₂ préparé selon Adams¹⁸⁾ et on agite pendant une nuit sous légère surpression d'hydrogène. Au bout de ce temps on filtre le catalyseur et on évapore le filtrat.

F. Isolement des acides-éthers

80 g de silicagel H Merck sont mis en suspension dans 160 cm³ d'eau par

broyage dans un mortier, puis étendus en couche de 2 mm d'épaisseur sur des plaques de verre. On sèche d'abord à l'air puis à 140°C pendant 1 h 30. Après refroidissement en exsiccateur on gratte la couche qui est mise en suspension dans 200 cm³ du mélange hexane 50/oxyde d'éthyle 50.1 g du mélange à purifier en solution dans 5 cm³ du mélange solvant, est déposé en haut de la colonne. L'élution est faite par le même mélange, l'éluat collecté par fractions de 10 cm³ et suivi par acidimétrie.

Bibliographie

- 1) K. Meinel, *Ann. Chem.* **516** (1935) 237
- 2) A. A. Petrov, *J. Gen. Chem. U.S.S.R.* **23** (1953) 2007
- 3) J. Chrétien, M. Durand et G. Mouvier, *Bull. Soc. Chim.* (1969) 1967
- 4) A. Titov et F. L. Maklaiev, *J. Gen. Chem. U.S.S.R.* **24** (1954) 1624
- 5) A. Kergomard et J. M. Geneste, *Bull. Soc. Chim.* (1963) 470
- 6) A. Bresson, G. Dauphin, J. M. Geneste, A. Kergomard et A. Lacourt, *Bull. Soc. Chim.* (1970) 2432
- 7) A. Jovstcheff, *J. Prakt. Chem.* **28** (1965) 186
- 8) A. Jovstcheff, *Chem. Ber.* **93** (1960) 2048
- 9) A. Jovstcheff, *J. Prakt. Chem.* **28** (1965) 199
- 10) H. M. Teeter, L. E. Gast, D. Raleigh et L. C. Wood, *J. Am. Chem. Soc.* **73** (1951) 2302
- 11) M. Naudet, P. Mariani et A. M. Siouffi, *Bull. Soc. Chim.* (1967) 1906
- 12) B. Bloury et C. Cerceau, *Bull. Soc. Chim.* (1961) 791
- 13) M. Naudet et E. Ucciani, *Bull. Soc. Chim.* (1959) 798
- 14) P. Mariani, Thèse doctorat spécialité chimie organique, Marseille (1966)
- 15) N. P. Buu Hoï et N. Dat Xuong, *Bull. Soc. Chim.* (1963) 2442
- 16) Y. Truphémus, Diplôme d'études supérieures sciences physiques, Marseille (1970)
- 17) C. Walling et A. Padwa, *J. Org. Chem.* **27** (1962) 2976
- 18) R. Adams, in: *Organic synthesis – collective volume no. 1*, 2nd ed. New York, John Wiley and Sons (1946) 463.