

N° d'ordre 53

50.376
1966
12

50376
1966
12

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ
DE LILLE

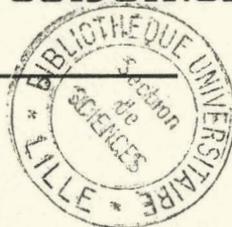
pour obtenir

LE TITRE DE DOCTEUR DE 3^me CYCLE

PAR

M^{me} YVELINE DELFOLIE-BOVE

Synthèse des Triméthyl - 2, 3, 4 Hexanes Diastéréoisomères



Thèse soutenue le 30 JUIN 1966.
devant la Commission d'examen.

Président : Monsieur J. E. GERMAIN

Examineurs { Monsieur M. BLANCHARD
Monsieur R. MAUREL

UNIVERSITE de LILLE
FACULTE des SCIENCES

DOYENS HONORAIRES :

MM. PRUVOST, LEFEBVRE, PARREAU.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ARNOULT, BEGHIN, CAU, CHAPELON, CHAUDRON,
CORDONNIER, DEHEUVELS, DEHORNE, DOLLE, FLEURY,
GERMAIN, KOURGANOFF, LAMOTTE, LELONG,
Mme LELONG, M. MAZET, MICHEL, NORMANT,
PARISELLE, PASCAL, PAUTHENIER, ROIG, ROSEAU,
ROUBINE, WIEMANN, ZAMANSKY, KAMPE de FERLET.

DOYEN :

Monsieur TILLIEU, Professeur de Physique

ASSESSEURS :

MM. DURCHON Professeur de Zoologie
HEUBEL Professeur de Chimie Minérale

PROFESSEURS :

MM. BACCHUS Astronomie Calcul Numérique
BECART Physique
BERKER Mécanique des Fluides
BLOCH Psychophysiologie
BONNEMAN-BEMIA Chimie et Physico-Chimie Industrielles
BONTE Géologie appliquée
BOUGHON Mathématiques
BOUISSET Physiologie animale
BOURIQUET Botanique
CELET Géologie
CORSIN Paléobotanique
DECUYPER Mathématiques
DEDEKER Professeur associé de Mathématiques
DEFRETIN Biologie Marine
DEHORS Physique Industrielle
DELATRE Géologie
DELEAU Géologie
DELHAYE Chimie Minérale
DESCOMBES Calcul différentiel et intégral
GABILLARD Radioélectricité et Electronique
GERMAIN Chimie Générale et Chimie Organique
GLACET Chimie
GONTIER Mécanique des Fluides
HEIM de BALZAC Zoologie
HOCQUETTE Botanique Générale et Appliquée
LEBEGUE Botanique
Mme LEBEGUE Physique

M. LEBRUN	Radioélectricité et Electronique
Mlle LENOBLE	Physique
MM. LIEBART	Radioélectricité
LINDER	Botanique
LUCQUIN	Chimie Minérale
MARION	Chimie
Mlle MARQUET	Mathématiques
MM. MARTINOT-LAGARDE	Mécanique des Fluides
MAUREL	Chimie
MENESSIER	Géologie
MONTREUIL	Chimie Biologie
PARREAU	Mathématiques
PEREZ	Physique Expérimentale
PHAM MAU QUAN	Mécanique Rationnelle et Expérimentale
POUZET	Calcul Numérique
PROUVOST	Géologie
SAVARD	Chimie Générale
SCHALLER	Zoologie
SCHILTZ	Physique
Mme SCHWARTZ	Analyse Supérieure
MM. TRIDOT	Chimie
VIVIER	Biologie animale
WATERLOT	Géologie et Minéralogie
WERTHEIMER	Physique

MAITRES de CONFERENCES :

MM. BEAUFILS	Chimie appliquée
BLANCHARD	Chimie Générale
BOILLET	Physique
BUI TRONG LIEU	Mathématiques
CHASTRETTE	Chimie Générale
COMBET	Mathématiques
CONSTANT	Physique
DERCOURT	Géologie & Minéralogie
DEVRAINNE	Chimie Minérale
Mme DRAN	Chimie appliquée
MM. FOATA	Mathématiques
FOURET	Physique
GAVORET	Physique
HERZ	Mathématiques
HUARD DE LA MARRE	Calcul Numérique
LACOMBE	Mathématiques
MAES	Physique
METTETAL	Zoologie
MONTARIOL	Chimie
MORIAMEZ	Physique
MOUVIER	Chimie
NGUYEN PHONG CHAU	Physique
PANET	Electromécanique
RAUZY	Mathématiques
SAADA	Physique

....

A Monsieur J. E. GERMAIN,
Professeur à la Faculté des Sciences de LILLE .

A Monsieur R. MAUREL,
Professeur à la Faculté des Sciences de POITIERS .

A mes Parents,
toute ma reconnaissance .

A mon mari,
qui m'a aidée par ses encouragements et
son attention et dont les conseils m'ont été si
souvent précieux .

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Chimie Générale de la Faculté des Sciences de LILLE .

J'exprime ma gratitude envers Monsieur le Professeur J.E. GERMAIN qui m'a permis de rentrer dans son service .

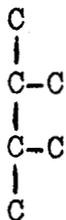
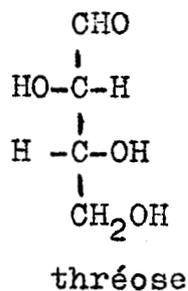
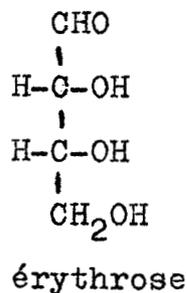
Je remercie Monsieur le Professeur R. MAUREL qui a inspiré ce travail et m'a constamment guidée dans mes recherches .

Je suis reconnaissante à Monsieur le Professeur H. BLANCHARD de s'être intéressé à mon travail et d'avoir accepté de faire partie du jury .

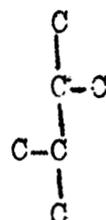
Je remercie également Monsieur PECQUE pour l'aide qu'il m'a apportée par son expérience et ses conseils, et mes camarades de Laboratoire pour l'amitié qu'ils m'ont toujours témoignée .

INTRODUCTION -

Les molécules comportant deux carbones asymétriques, contigus, différents ou identiques présentent un couple de diastéréoisomères, qui sont dénommés "érythro" et "thréo" par analogie avec les sucres de même structure, érythrose et thréose :



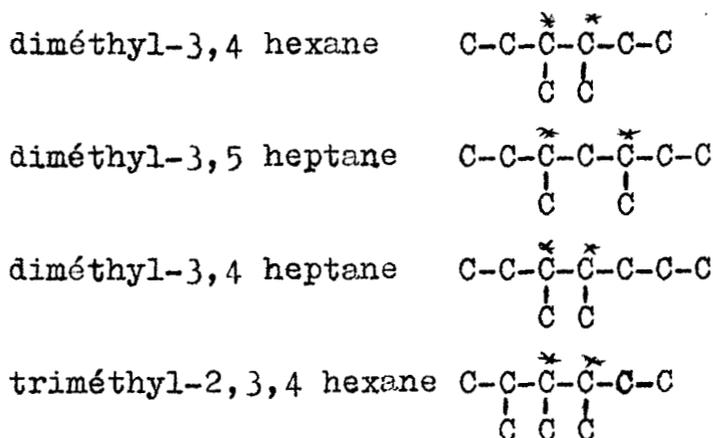
diastéréoisomère
"érythro"



diastéréoisomère
"thréo"

Comme les isomères géométriques cycliques cis et trans, les diastéréoisomères érythro et thréo différent par leurs propriétés physiques et chimiques; l'analyse immédiate permet de les séparer .

A. CHOQUE (1) a étudié les quatre premiers hydro carbures aliphatiques présentant ces cas de diastéréoisomérisie et a tenté de les séparer par la chromatographie en phase gaz .



Ses tentatives n'ont été couronnées de succès que dans le cas du triméthyl-2,3,4 hexane qui a donné un chromatogramme à deux pics . M. BECHET avait déjà signalé la possibilité de cette séparation .

Nous avons repris l'étude des triméthyl-2,3,4 hexanes dans le but de nous assurer que les deux pics du chromatogramme correspondaient bien à des diastéréoisomères et non à des isomères de squelette résultant de quelque transposition intempestive, et de déterminer lequel est l'isomère thréo et lequel est l'isomère érythro .

Dans la première partie, nous détaillerons la synthèse du mélange thréo érythro et montrerons qu'il ne doit pas y avoir d'isomérisation squelettale.

Dans la seconde partie, nous exposerons la préparation, par une suite de réactions stéréospécifiques, de l'isomère érythro et son identification à l'un des deux diastéréoisomères .

- CHAPITRE I -

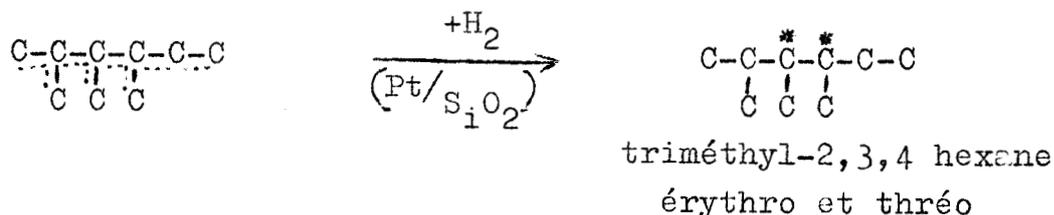
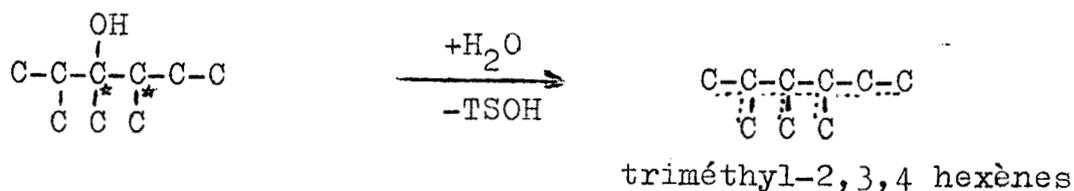
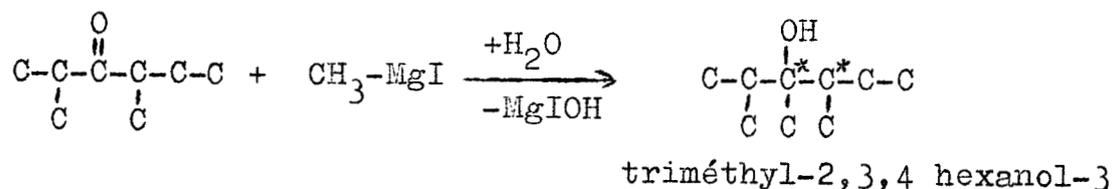
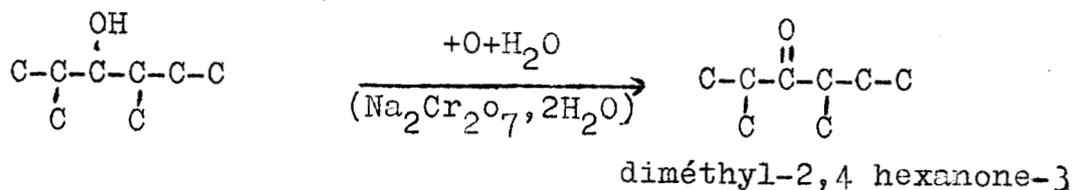
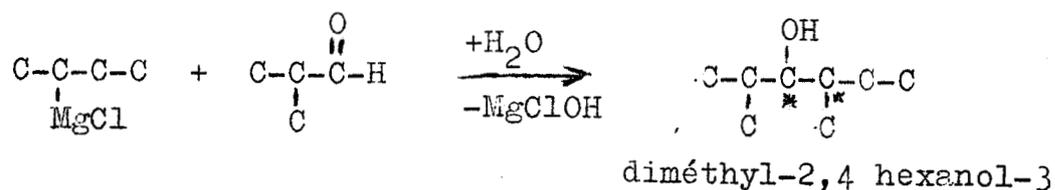
SYNTHESE DU MELANGE DES

TRIMETHYL-2,3,4 HEXANES DIASTEREOISOMERES

I- PARTIE THEORIQUE -

1) Schéma général de la synthèse :

Nous avons repris la même suite de réactions que A. CHOQUE (1) :



2) Diméthyl-2,4 hexanol-3 :

Les deux diastéréoisomères ont été séparés par chromatographie en phase gaz . On utilise un appareil PERKIN-ELMER F 20 à detection par ionisation

de flamme équipé d'une colonne capillaire squalane de 50 mètres de longueur et de 0,5 mm de diamètre

T : 68°C

PN₂ = 1 kg

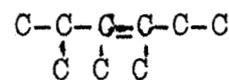
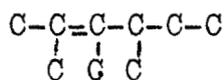
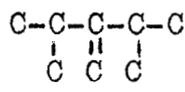
A. CHOQUE (1) a déjà signalé cette séparation .

3) Triméthyl-2,3,4 hexanol-3 :

Les deux diastéréoisomères prévus sont séparés sur colonne polypropylène glycol

4) Triméthyl-2,3,4 hexènes :

La déshydratation du triméthyl-2,3,4 hexanol-3 devrait nous donner un mélange de quatre oléfines .

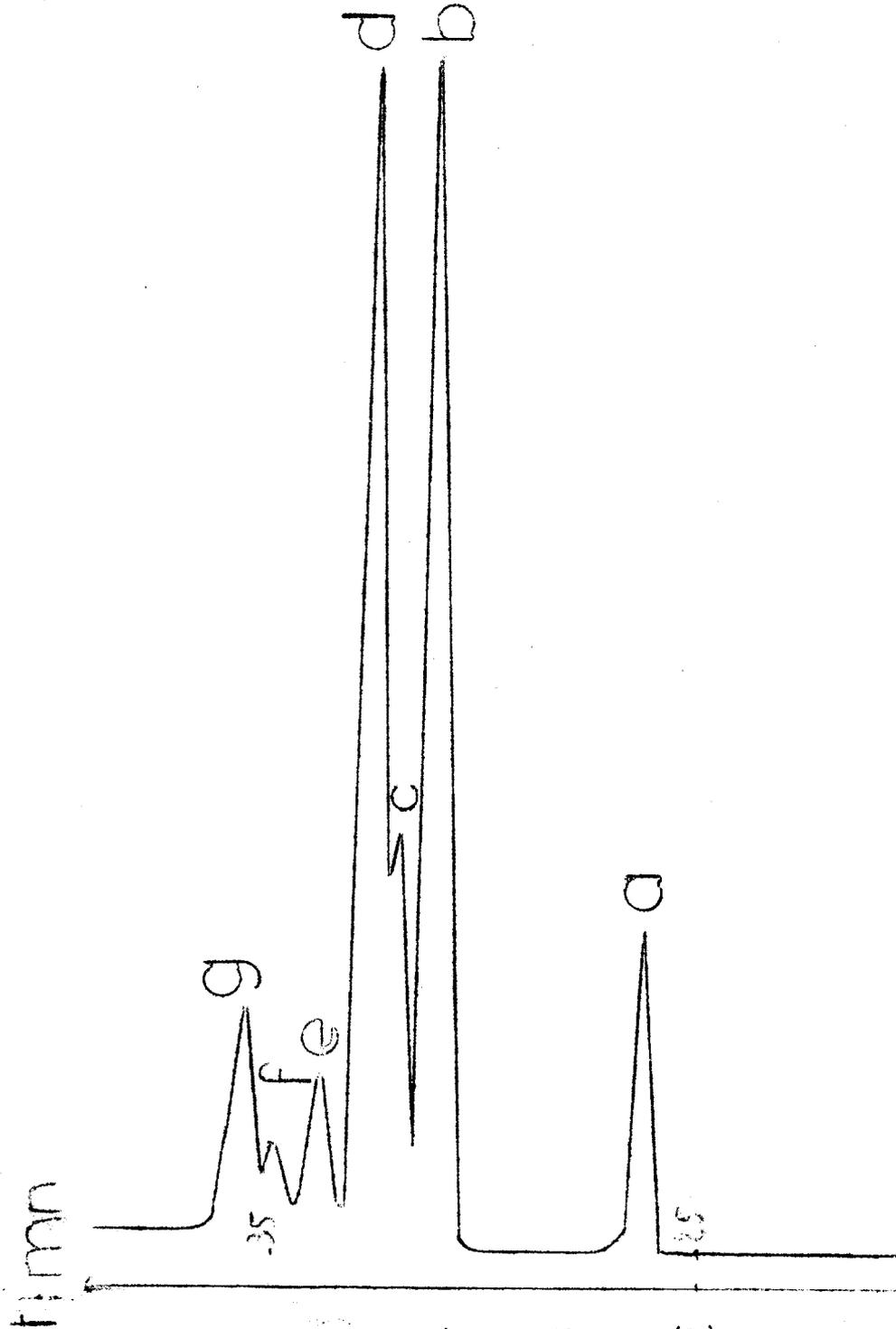


cis et trans

Mais en présence d'acide paratoluène sulfonique on observe une migration de la double liaison, et le chromatogramme présente sept pics correspondant à sept oléfines au moins . Nous les avons appelées : (a), (b), (c), (d), (e), (f) et (g) (figure (1)) dans l'ordre des points d'ébullition qui est aussi l'ordre de passage à la chromatographie sur squalane . Les pics (a) et (g) ont pu être isolés du mélange et obtenus purs à 97% par distillations des fractions enrichies suivies de chromatographie préparative .

Nous avons identifié la plupart de ces oléfines à l'aide de l'hydrogénation compétitive , et des spectres I.R. et de R.M.N. de deux d'entre elles.

- CHROMATOGRAPHIE DU MELANGE
DES TRIMETHYL-2,3,4 HEKENEES -



- Figure (1) -

BUS
FILE

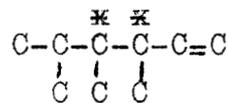
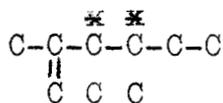
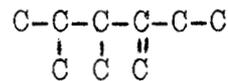
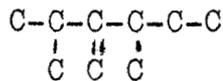
-a) L'hydrogénation compétitive de ce mélange a été faite sur platine sur silice, l'appareil utilisé est du type classique pour hydrogénation catalytique en phase liquide . Des échantillons sont prélevés régulièrement pour suivre l'évolution de l'hydrogénation .

La figure (2) représentant le pourcentage des oléfines en fonction du taux d'hydrogénation montre que (c) et (a) disparaissent les premières, puis (b) et (d), ensuite (g) (e) et (f) .

Selon J. TELLIER (3), les oléfines s'hydrogenent en compétition d'autant moins vite qu'elles sont plus substituées .

Nous avons donc déduit que :

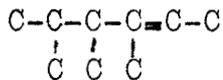
- les pics (c) et (a) représentent des oléfines méthyléniques correspondant à deux des formules ci-dessous ;



érythro et thréo

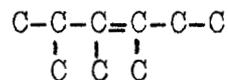
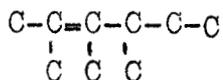
érythro et thréo

- les pics (b) et (d):les oléfines trisubstituées

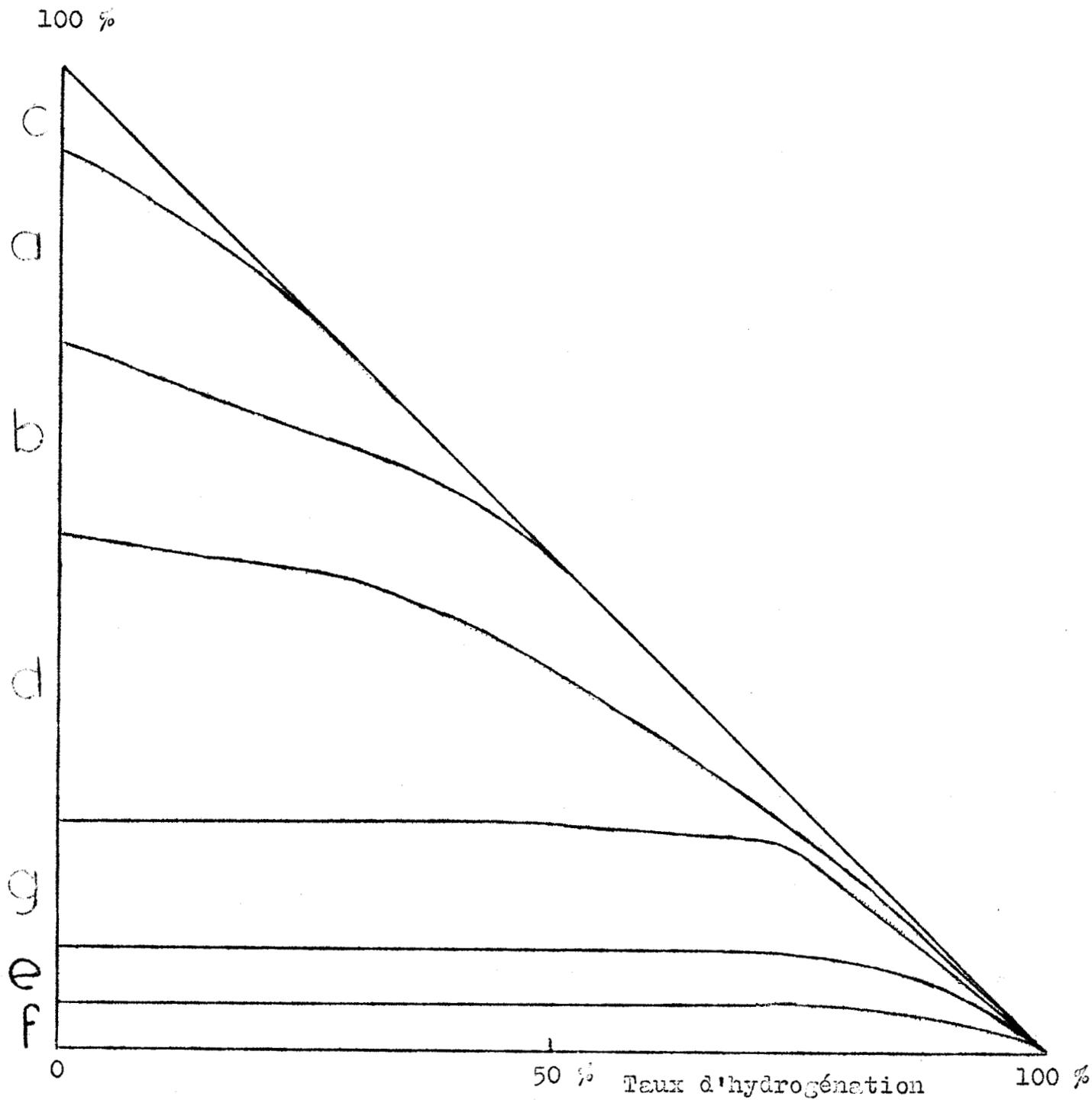


cis et trans

- les pics (g), (e) et (f) : les oléfines tétrasubstituées;



cis et trans



- figure (2) -



Le mélange brut de déshydratation du triméthyl-2,3,4 hexanol-3 comprend :

20% d'oléfines méthyléniques
50% d'oléfines trisubstituées
30% d'oléfines tétrasubstituées .

-b) Spectrographie Infra-Rouge .

Les spectres infra-rouge de (a) et (g) ont été tracés sur un appareil PERKIN-ELMER modèle 21 avec une épaisseur de film liquide de 2/100 mm. Ils ont été interprétés suivant BELLAMY (4), "Infra Red spectra of complex molecules " .

- Le spectre I.R. de (a) : figure (3) montre :

.-à 1645 cm^{-1} : la bande de valence ($\text{C}=\text{C}$) caractéristique des composés du type $\text{CR}_1\text{R}_2 = \text{CH}_2$

.-à 3080 cm^{-1} : la bande de valence des C-H FOX et MARTIN d'après BELLAMY (4) ont montré que les hydrocarbures contenant le groupement $= \text{CH}_2$ absorbent dans cette région .

.-à 890 cm^{-1} : une bande de déformation hors du plan des C-H éthyléniques, la position moyenne habituelle de cette raie est 890 cm^{-1} pour les composés du type $\text{CR}_1\text{R}_2 = \text{CH}_2$.

Nous considérons donc que ce spectre est caractéristique d'un composé méthylénique .

- Le Spectre I.R. de (g) : figure (4), ne présente aucune raie de valence de la double liaison carbone carbone et aucune bande caractéristique des H éthyléniques vers 3000 cm^{-1} ni de 600 à 1000 cm^{-1} .

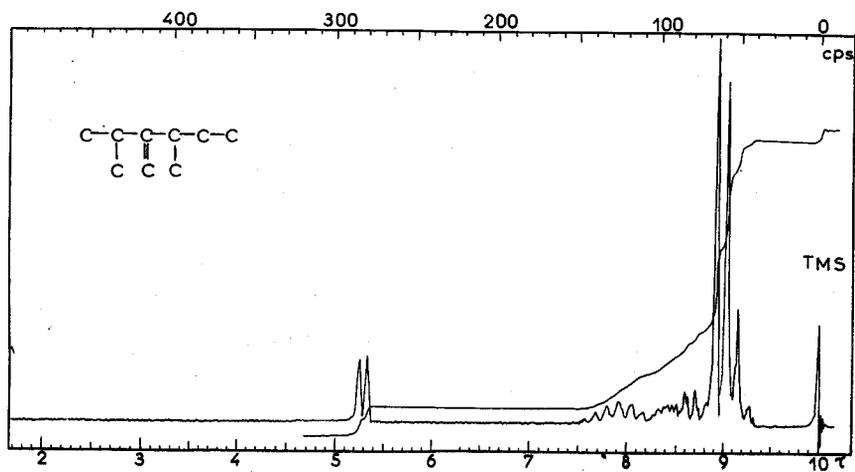
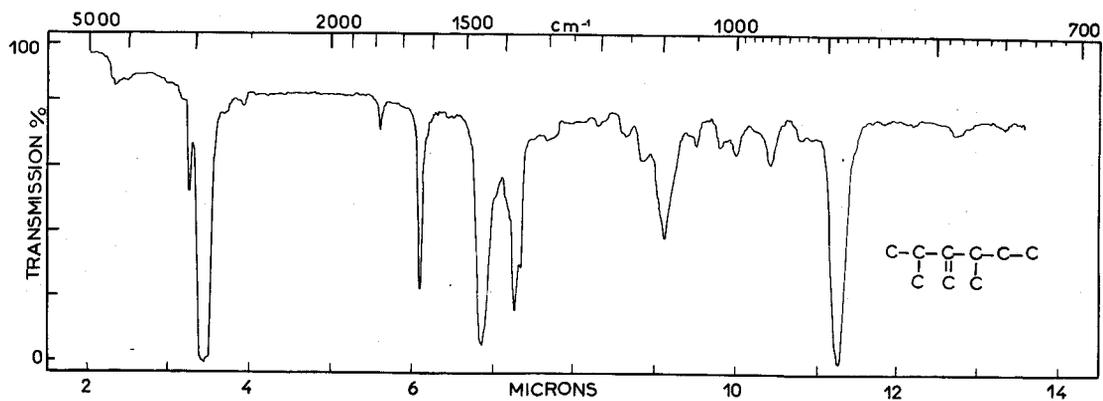


Figure (3).



La double liaison est donc tétrasubstituée . Les résultats confirment bien ceux de l'hydrogénation compétitive .

-c) Spectrographie de résonance magnétique nucléaire .*

Pour les spectres de R.M.N. de (a) et (g), l'intégrale du signal donne une valeur correcte du nombre de protons des molécules .

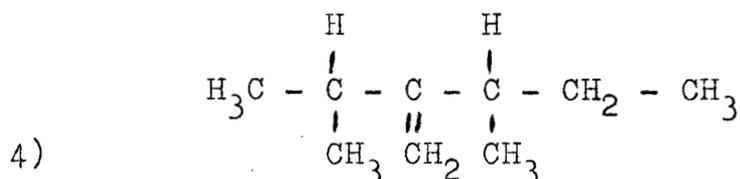
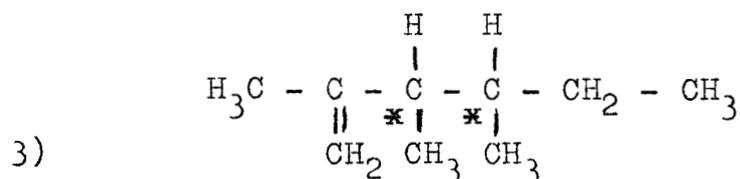
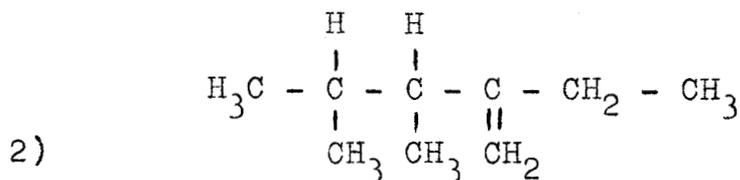
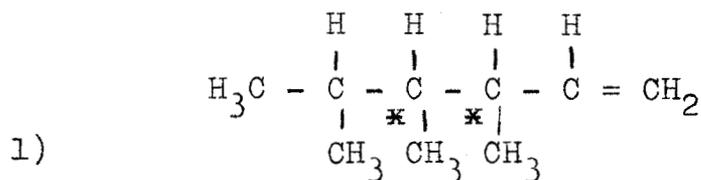
- Spectre de R.M.N. de (a) : figure (3)

Tableau (1) :

τ	intensité	structure fine	attributions
5,25 5,33	1 1	singulet singulet	2H éthyléniques
7,5 à 8,2	2	multiplet .	CH tertiaires allyliques
8,2 à 8,7	2	multiplet touffu	CH ₂ du groupe éthyle très complé
9	9	doublet	3 CH ₃
9,15	3	triplet	CH ₃ d'un groupe éthyle

* Nous adressons nos vifs remerciements à Monsieur A. THUILLIER Professeur à la Faculté des Sciences de CAEN, pour avoir fait effectuer nos spectres de R.M.N. .

Pour (a), nous avons le choix entre ces quatre structures :

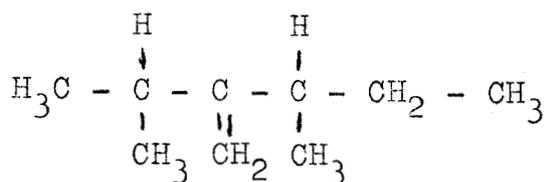


- La formule (1) est à éliminer, puisque nous n'avons pas 3H éthyléniques. D'autre part pour $\tau = 9$ nous avons un doublet d'intensité 9, c'est donc qu'il y a 3 groupements CH_3 , non allyliques, portés par un carbone tertiaire, ce qui élimine la formule (3). D'ailleurs à ces deux formules correspondent deux diastéréoisomères, et on devrait attendre pour chacune deux pics.

- Le multiplet d'intensité 2 pour $7,5 < \tau < 8,2$ peut être dû aux deux H tertiaires et allyliques de (4) tandis qu'il ne peut pas s'interpréter par la formule (2).

D'autre part, la préparation des oléfines par déshydratation du triméthyl-2,3,4 hexanol-3 donne le produit (4) sans isomérisation de position .

L'ensemble de ces arguments permet d'attribuer à (a) la formule :



- Spectre de R.M.N. de (g) : figure (4)

Tableau(2):

τ	intensité	structure fine	attribution
7,1 à 7,7	1	multiplet à nombre de composantes pair	1H tertiaire allylique
8,25 à 8,45	9	pas de structure fine	9 protons allyliques des CH ₃
8,45 à 8,95	2	multiplet touffu	CH ₂ du groupement éthyle
9 à 9,4	6	multiplet touffu	2CH ₃ du groupe isobutyle

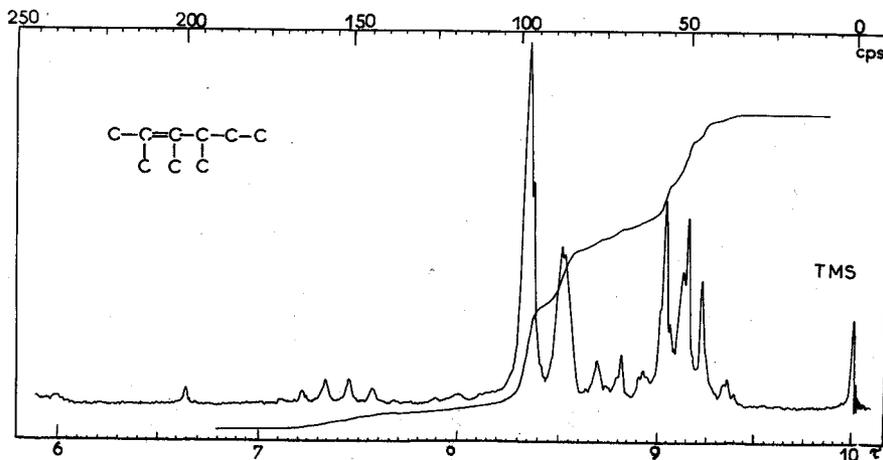
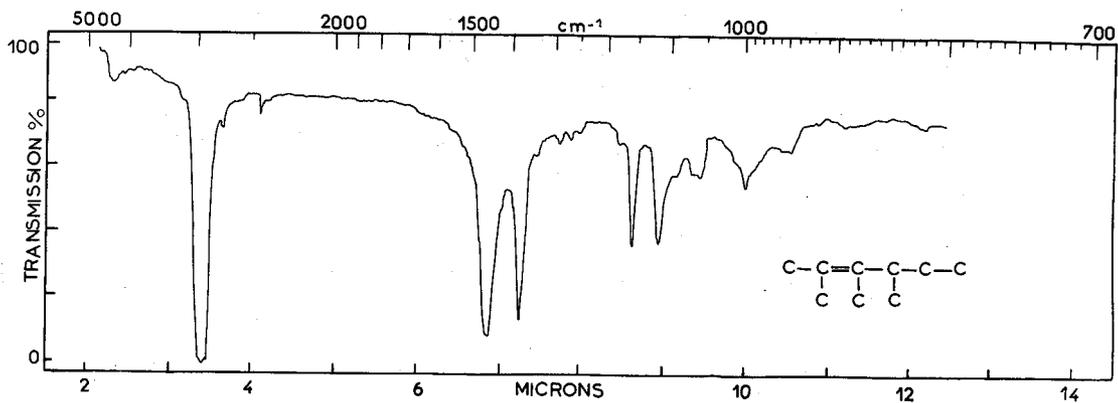
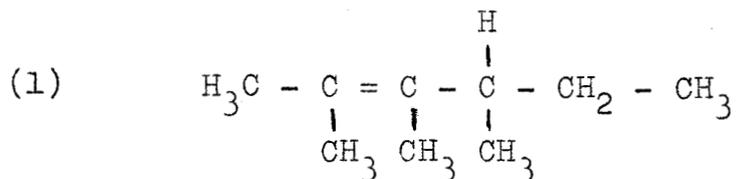


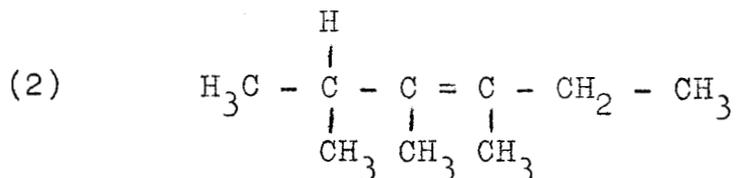
Figure (4).

BUS
LILLE

La double liaison étant tétrasubstituée, nous avons le choix entre ces deux structures :



et :

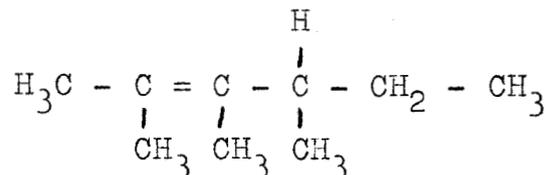


Les 9 protons pour $8,25 < \tau < 8,45$ peuvent être dus aux méthyles allyliques de la formule (1) mais ne se retrouvent pas dans la formule (2) .

D'autre part le multiplet à nombre pair de composantes d'intensité 1 pour $7,1 < \tau < 7,7$ peut correspondre à l'H du groupe isobutyle de (1) non à l'H du groupe isopropyle de (2) .

De plus, on doit attendre pour les composés (2) un doublet d'intensité 6, vers $\tau = 9$ dû au groupe isopropyle, ce qui n'apparaît pas sur le spectre .

Nous retenons donc pour (g) la formule :



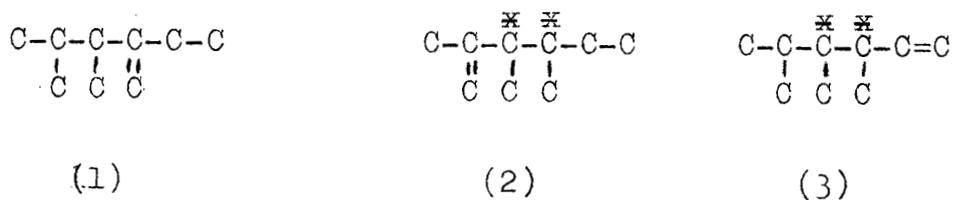
.Les oléfines (e) et (f) sont très substituées, car elles s'hydrogènent les dernières . Elles correspondent à l'une des deux structures tétrasubstituées autres que(g) :



.Les oléfines (b) et (d) s'hydrogènent moins vite, nous leur attribuons les structures trisubstituées :

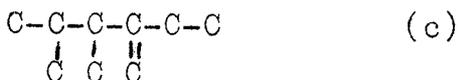
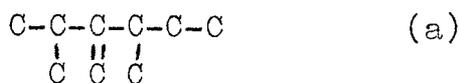


.L'oléfine (a) peut avoir l'une de ces trois structures :



Les composés (2) et (3) présentent chacun deux diastéréoisomères, si le pic (a) ne représente qu'une seule oléfine, la formule (1) est préférable .

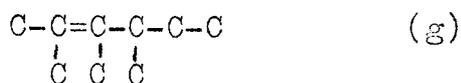
En résumé, nous attribuons aux diverses oléfines les structures suivantes :



cis et trans



cis et trans



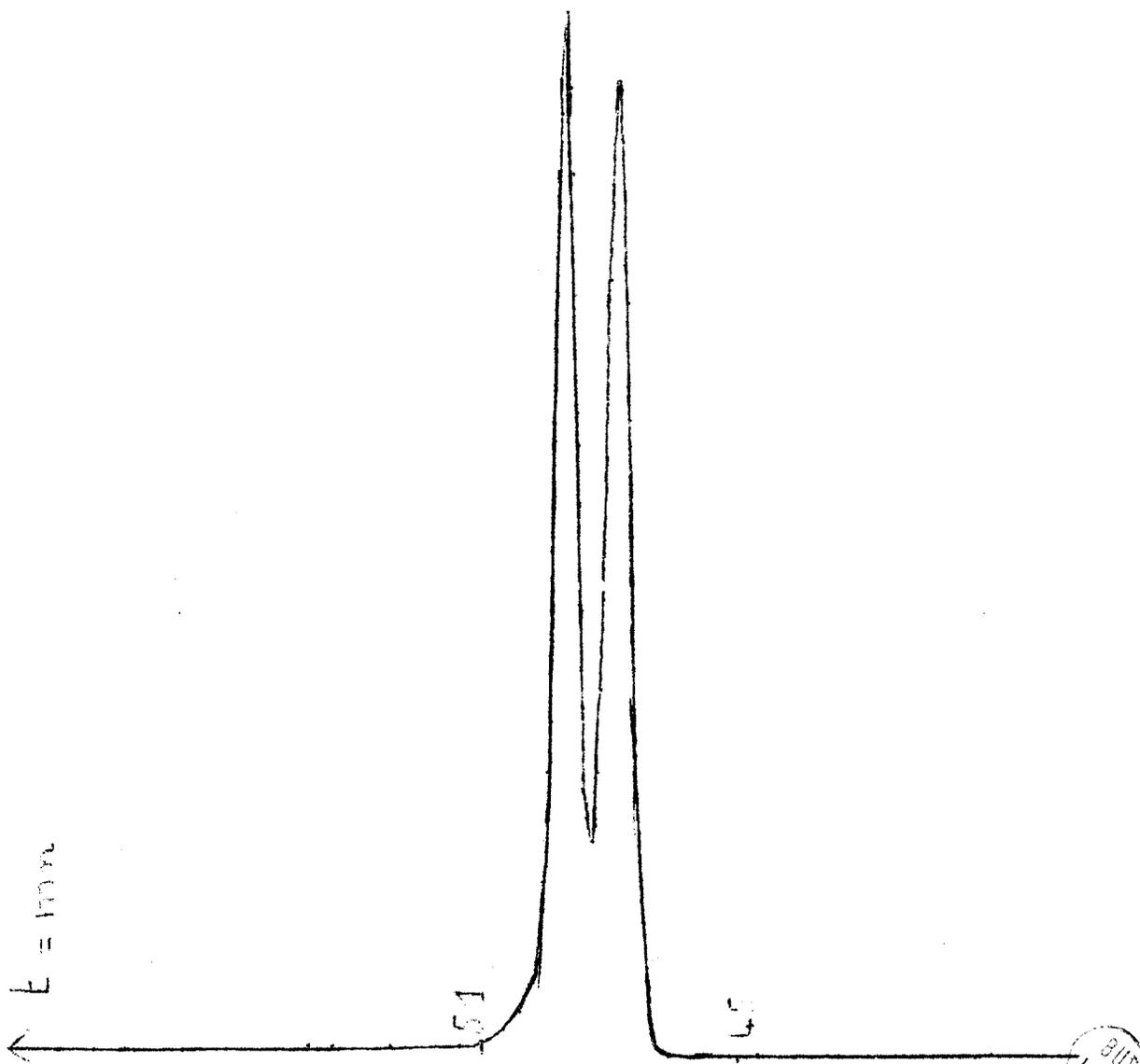
5) Triméthyl-2,3,4 hexane :

L'hydrogénation du mélange des oléfines sur Pt/SiO₂ dans l'acide acétique, donne deux pics à la chromatographie squalane : figure (5)

De même l'hydrogénation de l'oléfine (a) pure ainsi que celle de (g) pure, conduisent à un saturé dont le chromatogramme présente les deux mêmes pics et dans le même rapport .

- CHROMATOGRAPHIE DU MELANGE DES TRIMETHYL-2,3,4 HEXANES
DIASTEREOISOMERES ERYTHRO ET THREO -

- Colonne capillaire de squalane - T = 45°C .



- figure (5) -

805
LUD

Ceci prouve que les deux pics de saturé sont les diastéréoisomères du triméthyl-2,3,4 hexane et non pas des isomères de squelette . En effet, il est improbable que (a) représente deux oléfines isomères de squelette passant à la chromatographie en même temps, que (g) représente aussi deux autres oléfines de mêmes squelettos et également confondues en chromatographie, et que le mélange (a), le mélange (g) et le mélange global, où (a) et (g) sont minoritaires, donnent tous par hydrogénation les deux saturés dans la même proportion .

D'autre part les spectres de R.M.N. de (a) et (g) ont pu être interprétés en admettant qu'il s'agissait bien de corps purs .

Nous avons donc estimé que les deux pics obtenus en hydrogénant le mélange d'oléfines représentent bien les deux diastéréoisomères du triméthyl-2,3,4 hexane .

Nous avons isolé de ce mélange par chromatographie préparative, chacun des deux pics S_1 et S_2 correspondant aux diastéréoisomères érythro ou thréo .

S_1 et S_2 ont pu être obtenus purs à 85% .

Les spectres I.R. (figure(6) correspondent bien à des hydro carbures saturés, mais ne permettent pas de les différencier : ils sont quasiment superposables .

Par contre les spectres de R.M.N. présentent des différences (figure 7), sans doute difficilement interprétables, mais néanmoins suffisamment nettes pour servir de marque d'identification sûre .

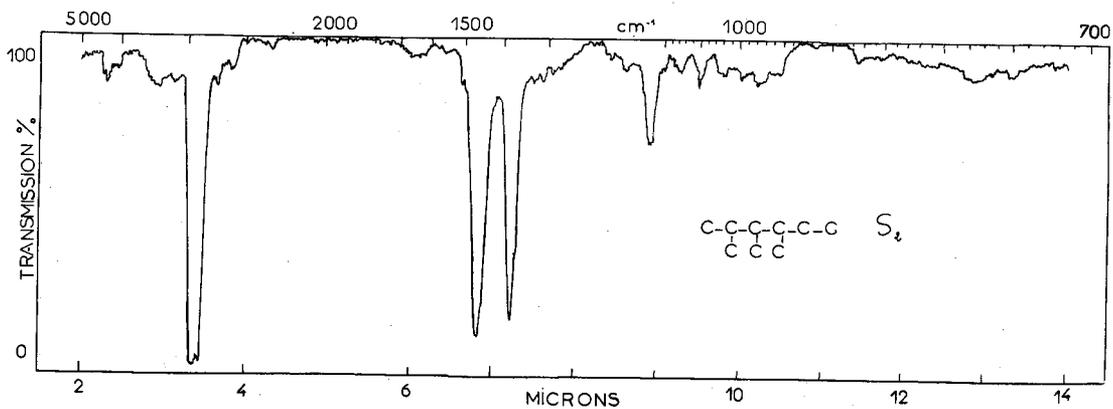
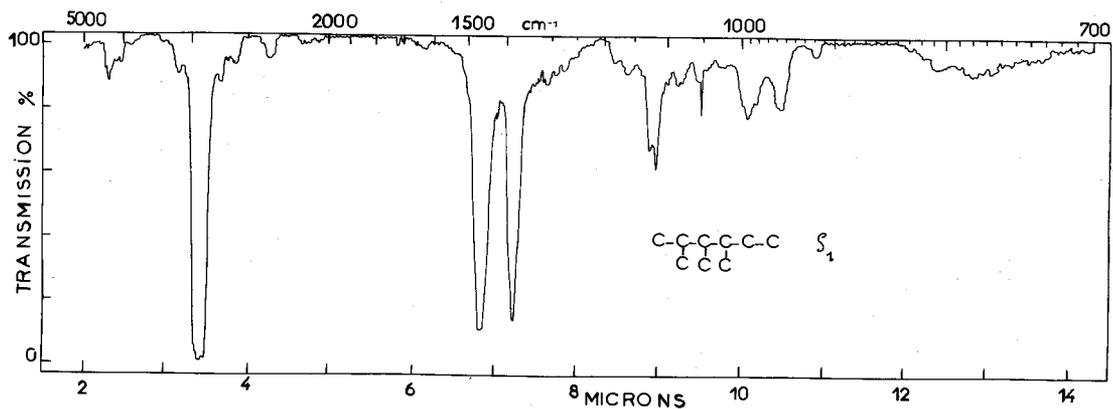


Figure (6).



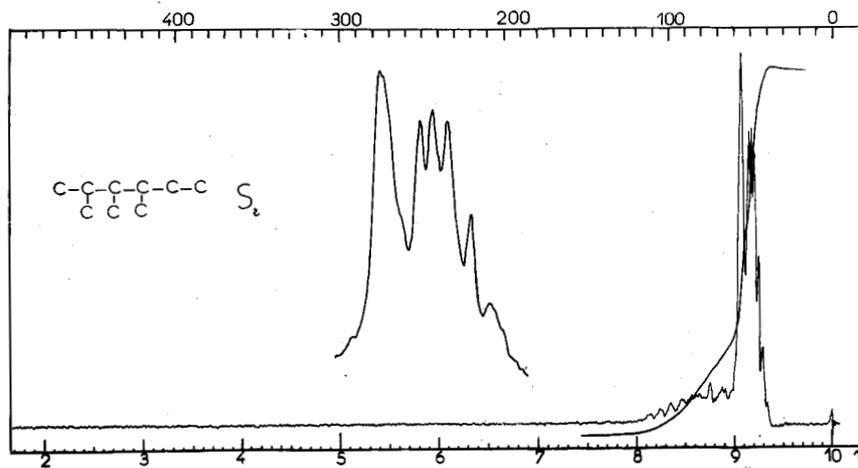
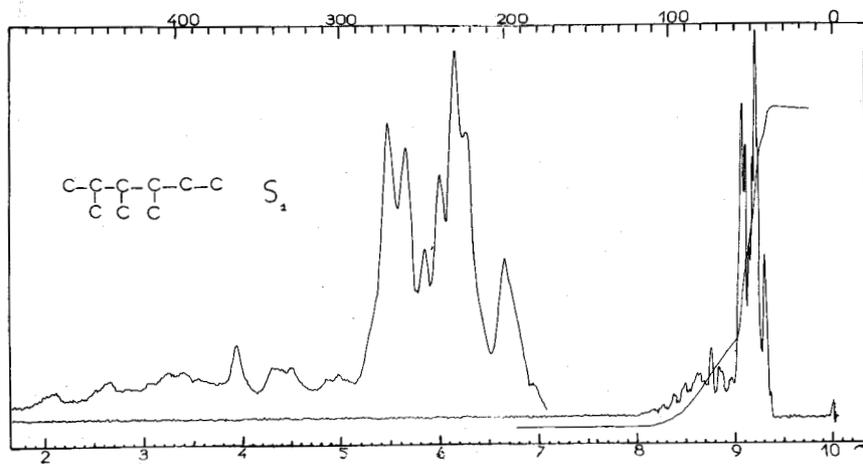


Figure (7).



II - PARTIE EXPERIMENTALE :

1) Diméthyl-2,4 hexanol-3

Dans un tricol de deux litres, on prépare le magnésien du chloro-2-butane à partir de 57 g de magnésium (2,28 atome-g) soit 14% d'excès, de 165 g de chloro-2 butane (2 moles) dans 1000 cc; d'éther anhydre . On ajoute une solution de 144 g d'aldéhyde isobutyrique (2 moles) dans 150 cc. d'éther anhydre.

Après l'addition d'aldéhyde, on chauffe le contenu du ballon de façon à établir le reflux d'éther, ceci sous agitation, pendant deux heures .

On hydrolyse par l'acide sulfurique dilué. Après extractions à l'éther, lavages à l'eau, séchage de la phase organique et évaporation du solvant, le produit de la réaction est distillé sous pression réduite . On obtient 107 g d'alcool (0,823 mole) Rdt. 41 % .

$Eb_{50mm} = 83^{\circ} C$ $Eb_{50mm} = 81^{\circ}9 C$
Litt.(5)

$n_D^{20} = 1,4290$ $n_D^{20} = 1,4325$

A partir de 504 g d'aldéhyde isobutyrique (7 moles), on a préparé 320 g de diméthyl-2,4 hexanol-3 (2,46 moles) en trois manipulations avec un rendement moyen de 35 %

2) Diméthyl-2,4 hexanone-3 :

130 g de diméthyl-2,4 hexanol-3 (1 mole) sont introduits dans un tricol d'un litre plongé dans un bain à circulation d'eau froide .

On ajoute goutte à goutte un mélange contenant :

115 g de bichromate de sodium ($\frac{1}{3}$ mole)
450 g d'eau permutée
90 cc d'acide sulfurique concentré (1,7 mole)

On agite encore pendant deux heures après l'addition . La couche organique est isolée, la phase aqueuse est extraite trois fois à l'éther, les fractions étherées sont lavées à l'eau puis séchées .

L'éther est évaporé puis le produit de la réaction est distillé sous pression réduite .

On obtient 112 g de cétone (0,875 mole) Rdt.:88% .

$E_{b50mm} = 69^{\circ} \rightarrow 70^{\circ} C$ $E_{b50mm} = 65^{\circ}5 C$
Litt.(6)

$n_D^{20} = 1,4080$ $n_D^{20} = 1,4080$

Son spectre I.R. montre la bande caractéristique très intense à $1710cm^{-1}$.

311 g de diméthyl-2,4 hexanol-3 (2,39 moles) ont été oxydés en quatre manipulations pour donner 266 g de diméthyl-2,4 hexanone-3 (2,08 moles) avec un rendement moyen de 87% .

3) Triméthyl-2,3,4 hexanol-3 :

L'iodure de méthyl magnésium est préparé dans un tricol d'un litre à partir de 14 g de magnésium (0,5 at.g) soit 12% d'excès et de 71 g. d'iodure de méthyle (0,5 mole) dans 75 cc d'éther anhydre . On ajoute 64 g de diméthyl-2,3,4 hexanone-3 (0,5 mole) dans 75 cc d'éther anhydre .

On maintient le reflux d'éther deux heures après l'addition de cétone, en chauffant et en agitant .

On hydrolyse avec un mélange réfrigérant, glace-chlorure d'ammonium, après extractions, lavages et évaporation du solvant, le résidu provenant de la réaction est distillé sous pression réduite :

On obtient 42 g d'alcool tertiaire (0,29 mole)
Rdt: 58 % .

$Eb_{50mm} = 96^{\circ} \rightarrow 97^{\circ} C$

$Eb_{760mm} = 179^{\circ} C$

litt.(1)

$n_D^{20} = 1,4407$

$n_D^{20} = 1,4397$

252 g de diméthyl-2,4 hexanone-3 (1,97 mole)
ont donné 171 g de triméthyl-2,3,4 hexanol-3 (1,18 mole)
en deux manipulations avec un rendement moyen de 60% .

4) Triméthyl-2,3,4 hexènes :

115 g de triméthyl-2,3,4 hexanol-3 (0,8 mole)
et 1 g d'acide paratoluène sulfonique sont chauffés à
ébullition sous une petite colonne à distiller à
reflux réglable . Les oléfines formées, entraînées
par l'eau, passent entre 80° et 130°C tandis que la
température du ballon monte progressivement de
110° à 215°C . On obtient 86,5 g de triméthyl-2,3,4
hexènes (0,678 mole) . Rdt. : 85 % .

Dans le but d'isoler les oléfines (a) et (g)
nous avons soumis le mélange à une série de distillations
systématiques sur colonne POBBIELNIAK MINI-CAL .

Nous avons obtenu finalement après huit distillations :

- des fractions de tête contenant 85% de (a)
- des fractions de queue contenant 80% de (g) .

La chromatographie préparative nous a permis d'améliorer la pureté de (a) et (g) .

Un appareil "AEROGRAF" (Modèle 190 P) a été utilisé avec l'hydrogène comme gaz éluant . Nous l'avons équipé d'une colonne RHEOPLEX ; la meilleure séparation a été obtenue pour une température de colonne de 85°C et pour des injections de 0,08 ml .

L'oléfine (a) est recueillie pure à 97,5%
L'oléfine (g) à 92% .

5) Triméthyl-2,3,4 hexane :

-a) 16 g de triméthyl-2,3,4 hexènes
(0,127 mole) sont hydrogénés avec 7,15 g de catalyseur platine sur silice 5% préalablement réduit, dans 71 cc d'acide acétique avec l'appareil à hydrogénation précédemment décrit .

Le produit de la réaction est neutralisé par une solution de soude, lavé et séché . On obtient 14,5 g de triméthyl-2,3,4 hexane (0,113 mole)
Rdt.:90% .

38,37 g de triméthyl-2,3,4 hexènes
(0,304 mole) sont hydrogénés en donnant 33 g de triméthyl-2,3,4 hexane (0,258 mole) en deux opérations avec un rendement global de 85% .

-b) Les deux diastéréoisomères du triméthyl-2,3,4 hexane ont été isolés du mélange par chromatographie préparative sur une colonne RHEOPLEX à 50°C avec un débit d'hydrogène de 75 cc/mm .

5 g de ce mélange (58% de S_1 et 42% de S_2) sont injectés à la main par quantités de 0,09 ml . On récupère 0,835 g (71% de S_1 et 29% de S_2), le recyclage par injections de 0,06 ml conduit à un produit enrichi à 85% en S_1 .

De même pour S_2 :

En injectant 3,83 g de mélange (48% de S_1 et 52% de S_2) par fractions de 0,09 ml chacune, on recueille 0,725 g (72% de S_2 et 28% de S_1), ceux-ci recyclés par injections de 0,035 ml à 0,05 ml donnent 0,185 g de produit contenant 85% de S_2 .

Les températures d'ébullition de S_1 et de S_2 sont prises par la méthode de SIWOLOBOFF d'après VOGEL (7) .

mélange	Eb_{760mm}	=	139°8 → 140°
S_1	Eb_{760mm}	=	139°
S_2	Eb_{760mm}	=	140°

Les spectres I.R. et R.M.N. ont été décrits dans la partie théorique .

- CHAPITRE II -

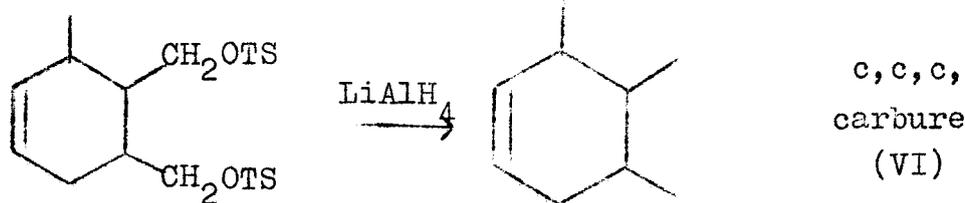
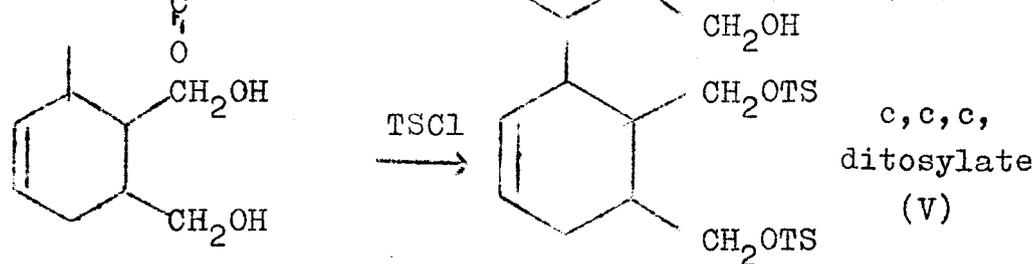
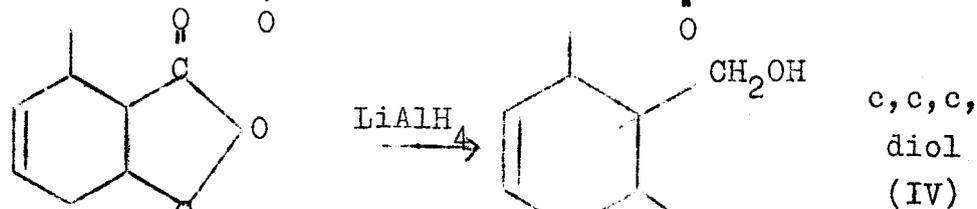
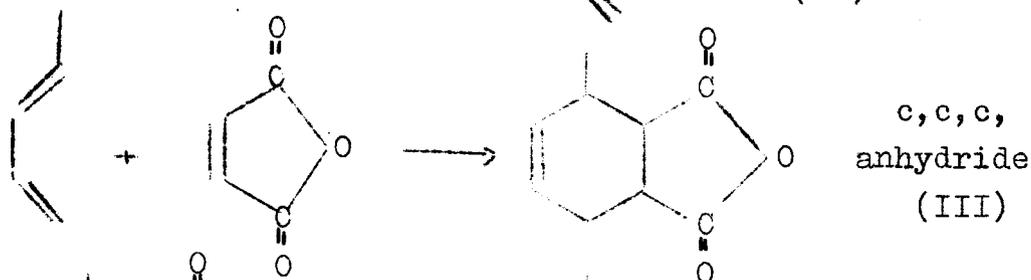
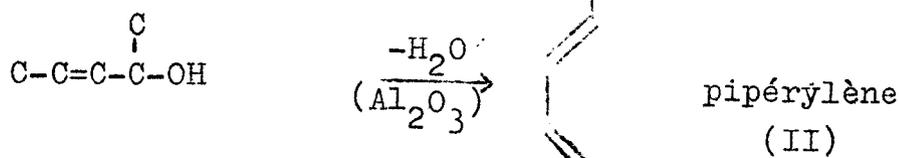
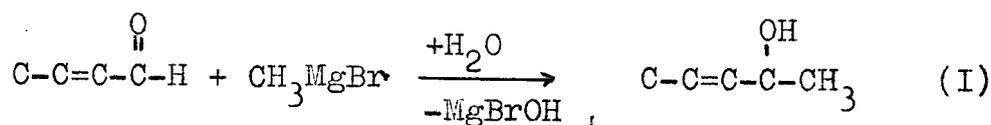
SYNTHÈSE DU TRIMÉTHYL-2,3,4 HEXANE

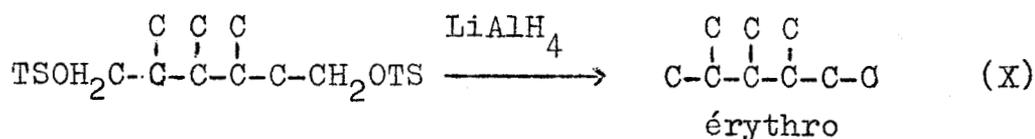
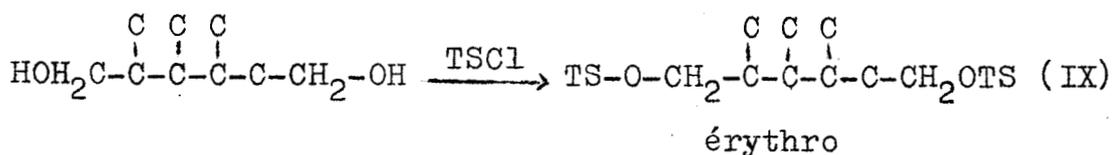
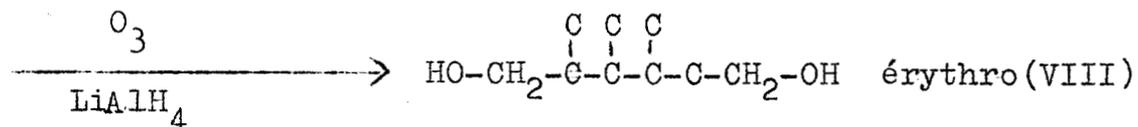
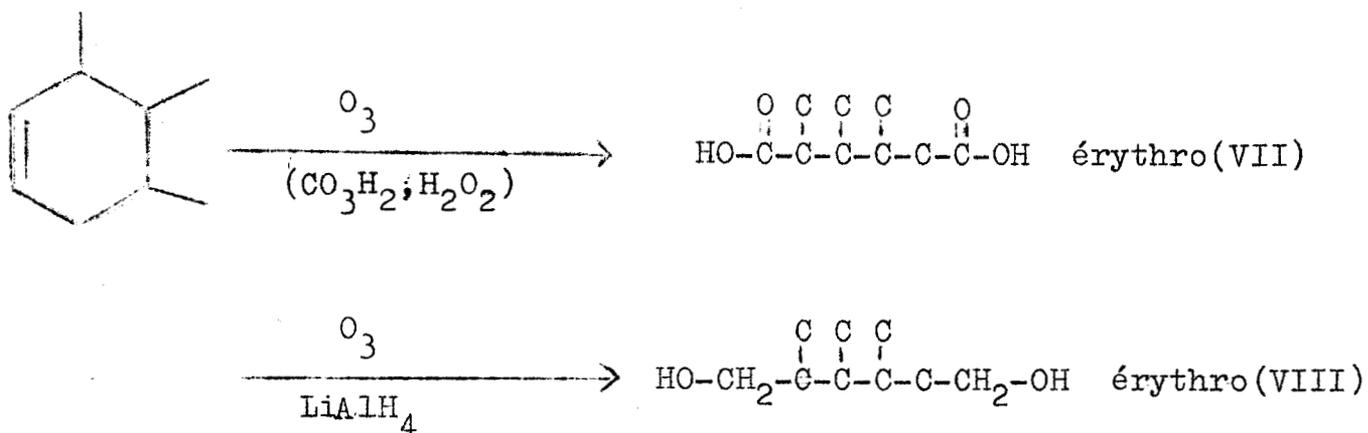
ERYTHRO

I - PARTIE THEORIQUE -

1) Plan général de Synthèse :

Le triméthyl-2,3,4 hexane érythro a été préparé par la suite des réactions suivantes, où les méthyles sont introduits en configuration cis, ou érythro, dans une synthèse diénique :





2) Pipérylène (II) :

D'après la chromatographie, le pipérylène préparé contient 96% de trans et 4% de cis .

Sa pureté varie de 95% à 99% .

3) Anhydride de l'acide méthyl-3 cis, cyclo hexène-4, dicarboxylique cis, cis, 1.2 (III)

Nous avons vérifié que seul le pipérylène trans réagit sur l'anhydride maléique, BUSSERT (8) a montré d'après les travaux de DIELS ALDER (9) et (10) et de D. CRAIG (11) que l'adduct obtenu à la configuration cis, cis, cis.

Le spectre I.R. pris en pastille dans le bromure de potassium est représenté sur la figure (8), l'anhydride est caractérisé par les bandes d'absorption dans les régions de 1760 cm^{-1} et de 1840 cm^{-1} .

Le spectre de R.M.N. figure (8) est parfaitement en accord avec la structure proposée : on y trouve pour :

- 4 τ (4,25 : 2 protons vinyliques
- 6,5 τ (6,8 : 2 protons en α des groupements carboxyliques
- 7,15 τ (7,8 : 3 protons allyliques
- 8,5 τ (8,8 : le doublet du méthyle .

4.) Méthyl-3 cis, diméthanol-1,2 cis,cis, cyclohexène-4 (IV)

Le produit de réduction de l'anhydride par l'alumino-hydrure de lithium est un liquide dense et visqueux . Nous l'avons purifié par distillation sous pression réduite et obtenu sous forme de cristaux incolores .

Le spectre I.R., figure (9), présente notamment les bandes suivantes :

- . 3200 à 3400 cm^{-1} : ν (O-H)
- . 3030 cm^{-1} : ν (C-H) éthylénique
- . 1650 cm^{-1} : ν (C=C)
- . 1010 à 1070 cm^{-1} : δ (O-H)

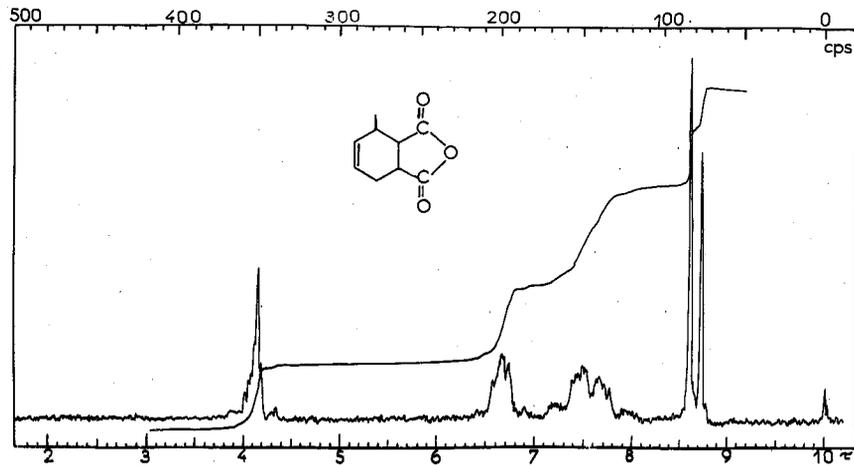
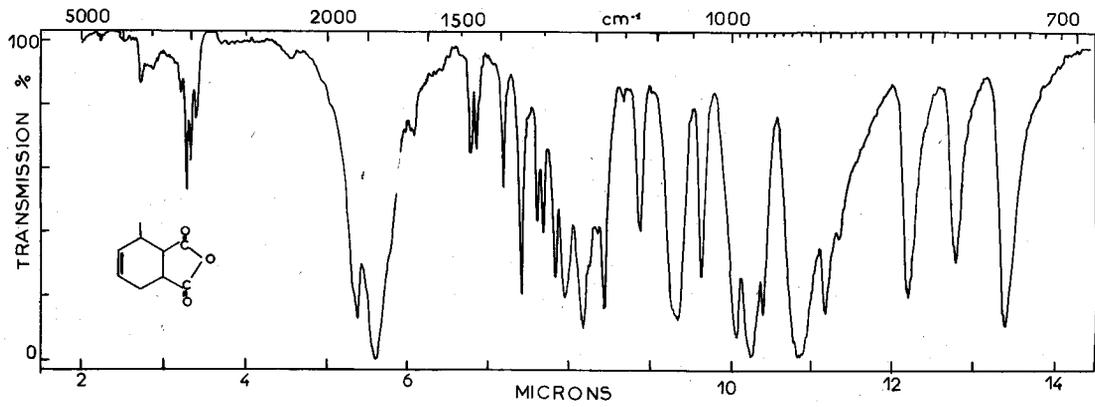


Figure (8).



Le spectre de R.M.N., figure (9), est également en accord avec la structure .

4,25 τ < 4,85 : 2 protons vinyliques
4,9 τ < 4,95 : 2 protons alcool
6,3 τ < 6,6 : 4 protons des CH₂ du
groupement CH₂OH
7,35 τ < 8,3 : 5 protons du cycle
8,9 τ < 9,05 : doublet du CH₃

L'analyse montre un léger défaut en carbone .

5) Diparatoluène sulfonate du méthyl cis, cyclo hexène-4, cis cis 1,2 diméthanol (V)

La réaction d'estérification du diol par le chlorure de tosyle (chlorure d'acide paratoluène sulfonique) a donné de mauvais rendements dans les premiers essais . Le rendement a pu être élevé à 95% en séchant parfaitement la pyridine et en purifiant le chlorure de tosyle .

Le ditosylate n'a pas été purifié .

6) Triméthyl-3,4,5 c, c, c, cyclo hexène (VI)

La littérature propose divers modes opératoires pour les réductions des tosylates en carbures par l'alumino hydrure de lithium . Nous avons choisi d'opérer dans le tetrahydrofuranne (T. H. F.) à reflux, en suivant l'exemple de C. DUHAMMEL (12) et de H. MAHMOUD et W. GREENLEE (13), puisque cette méthode semble donner des rendements supérieurs .

(46% d'après B.H. MAHMOUD (13) contre 29,5% d'après BUSSERT (8)).

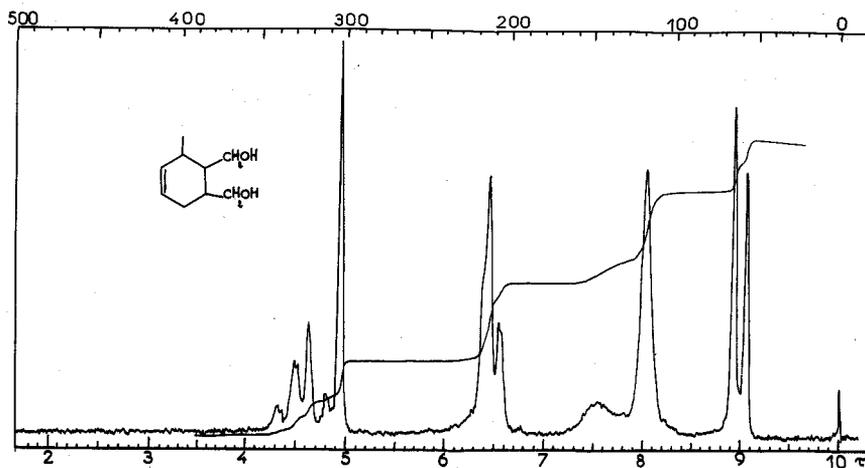
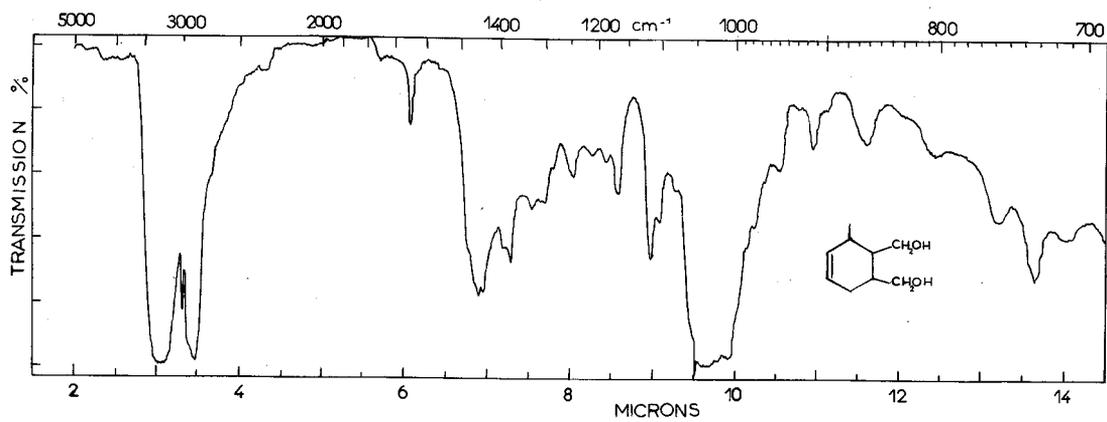


Figure (9).



Le produit de la réaction distille à pression normale dès 106° avec un palier vers 118° alors que le carbure attendu devrait avoir les constantes suivantes (13) :

$$Eb_{760 \text{ mm}} = 149^{\circ}42 \qquad n_D^{20} = 1,4524$$

C'est que notre produit brut est très impur . Il présente, en effet, en chromatographie sur colonne capillaire de squalane, ($PN_2 = 0,7 \text{ atm}$, $T = 100^{\circ}\text{C}$), trois pics ayant les temps de rétention suivants :

3mn 18 s , 9mn 59s , 3mn 19s.

Les produits correspondants ont été appelés provisoirement x, y, z .

.x a été identifié au T.H.F. par son temps de rétention

.y a été isolé par chromatographie préparative en petite quantité, ce serait le carbure attendu . En effet:

- il présente des constantes physiques convenables :

$$Eb_{760\text{mm}} = 152^{\circ} \qquad n_D^{20} = 1,4516$$

- Le spectre I.R. , figure (10), est celui d'un carbure .

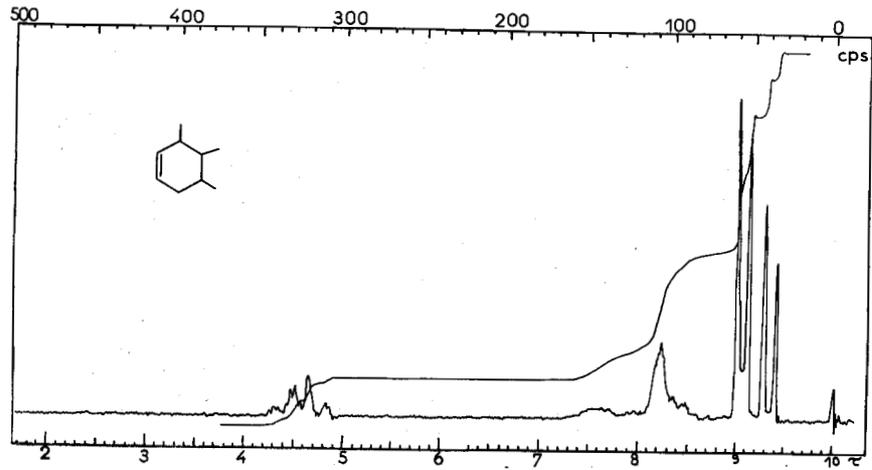
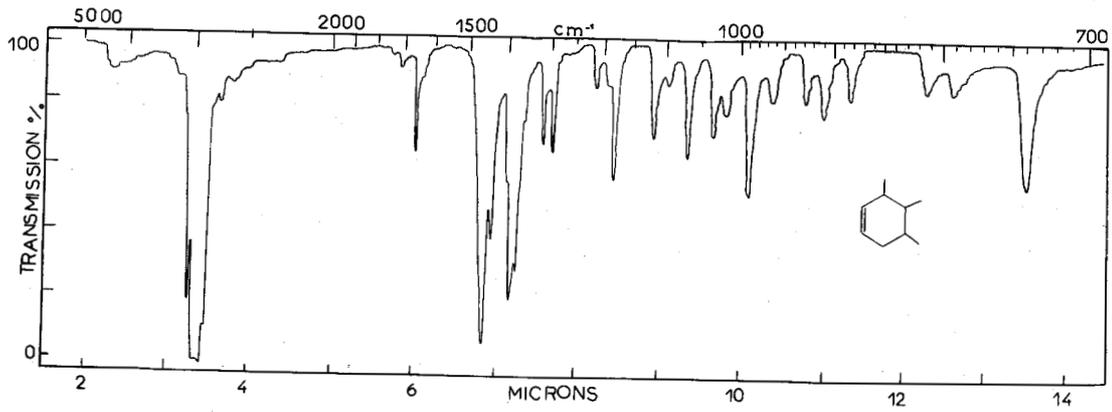


Figure (10).



- Le spectre de R.M.N., figure (10), présente pour

4,25 < τ < 4,85 : 2 protons vinyliques

7,4 < τ < 8,6 : 5 protons du cycle

8,9 < τ < 9,45 : 9 protons de méthyle

qui se groupent curieusement en deux doublets centrés à $\tau = 9$ (2 méthyles) et à $\tau = 9,3$ (1 méthyle).

.z a été également isolé par chromatographie préparative . Ses constantes physiques et ses spectres I.R. et de R.M.N. nous ont permis de l'identifier au butanol, vraisemblablement produit par réduction du T.H.F. au cours d'une ébullition prolongée .

Le butanol et le carbure s'entraînent mutuellement au cours de la distillation : le distillat contient environ 30% en poids de carbure par rapport au butanol .

Cette réaction secondaire ne paraît pas avoir été signalée auparavant .

7) Passage du triméthyl cyclo-hexène (VI) au triméthyl-2,3,4 hexane érythro (X)

Parmi les méthodes de coupure d'une double liaison carbone carbone, nous avons choisi de mettre en oeuvre l'ozonisation . Les différentes étapes de cette réaction sont décrites dans " Technique of organic chemistry " (14) .

Les solvants utilisés sont ceux qui ne réagissent pas à l'ozone, en particulier les alcools en dessous de -20°C . Dans notre cas particulier, cela permet de ne pas isoler le carbure(VI) du butanol qui l'accompagne .

La décomposition de l'ozonide peut se faire aussi suivant diverses méthodes; nous avons choisi :

- l'oxydation en diacide
- la réduction directe de l'ozonide en diol par LiAlH_4 .

Nous avons ainsi obtenu le triméthyl-2,3,4 hexane érythro par deux voies .

La mise au point du mode opératoire a été faite sur un carbure modèle, le diméthyl-4,5 cyclo hexène, en commun avec J. DEGRAVE (15), elle est relatée dans son mémoire de D.E.A. .

-a) L'ozonisation oxydante :

Nous avons suivi la méthode de ROBERT H. PERRY (16) .

- L'ozonolyse du carbure (VI) est faite au sein du butanol et du méthanol, l'ozonide est ensuite oxydé par un mélange d'acide formique et d'eau oxygénée .

On obtient ainsi un mélange pâteux contenant des cristaux que nous supposons être l'acide triméthyl-3,4,5 adipique érythro attendu .

Nous n'avons pas tenté de purifier ce produit .

- La réduction du diacide est faite par LiAlH_4 suivant BERNATEK (17) . BERNATEK a utilisé le méthylal comme solvant quand les produits à réduire n'étaient pas solubles dans l'éther , nous avons opéré dans le T.H.F. qui dissout notre diacide . Le diol obtenu a été utilisé brut dans l'étape suivante.

- La préparation du ditosylate et sa réduction en triméthyl-2,3,4 hexane sont effectuées de la même façon que pour l'obtention du carbure cyclique .

Le mélange ainsi obtenu comprend d'après l'analyse chromatographique, du butanol, des impuretés non identifiées, et un produit qui correspond au second des diastéréoisomères du triméthyl-2,3,4 hexane obtenu. dans la première partie .

Nous avons donc effectivement obtenu le carbure cherché par cette suite de réactions et montré que le diastéréoisomère érythro est celui qui passe le dernier en chromatographie sur squalane .

-b) L'ozonisation réductrice :

Les ozonides peuvent être réduits en alcools par le borohydrure de sodium ou l'alumino hydrure de lithium (18) .

Dans notre cas, le premier de ces réactifs eût été plus intéressant car il n'est pas décomposé par les alcools. Malheureusement nous n'en disposons pas .

Nous avons donc employé l'alumino hydrure de lithium, avec l'excès suffisant compte tenu de présence du butanol .

Le mode opératoire est plus intéressant que dans le cas de l'ozonisation oxydante car il évite d'isoler l'ozonide et l'acide .

Le diol obtenu a pu être isolé à l'état pur . Il ne semble pas avoir été décrit . Il présente les constantes suivantes :

$$E_{b_{1 \text{ mm}}} = 121^{\circ}\text{C}$$

$$n_D^{20} = 1,4685 .$$

Le spectre I.R., figure (11), présente les bandes d'absorption suivantes :

- . 3200 à 3400 cm^{-1} : $\left. \begin{array}{l} \text{ } \\ \text{ } \end{array} \right\} (\text{O-H})$
- . 1010 à 1070 cm^{-1} : $\left. \begin{array}{l} \text{ } \\ \text{ } \end{array} \right\} (\text{O-H})$

Le spectre de R.M.N., figure (11), est en accord avec la structure proposée :

- 6,2 < τ < 6,55 : 4 protons des CH_2 du groupement CH_2OH
- 6,55 < τ < 6,8 : 2 protons alcool
- 8 < τ < 8,9 : 5 protons du squelette
- 8,9 < τ < 10,3 : 9 protons des 3CH_3

La préparation du ditosylate (IX) et la réduction en carbure (X) se font comme précédemment .

Le produit finalement obtenu contient d'après la chromatographie du butanol et le second diastéréoisomère du triméthyl-2,3,4 hexane (S_2), de configuration érythro (figure 12).

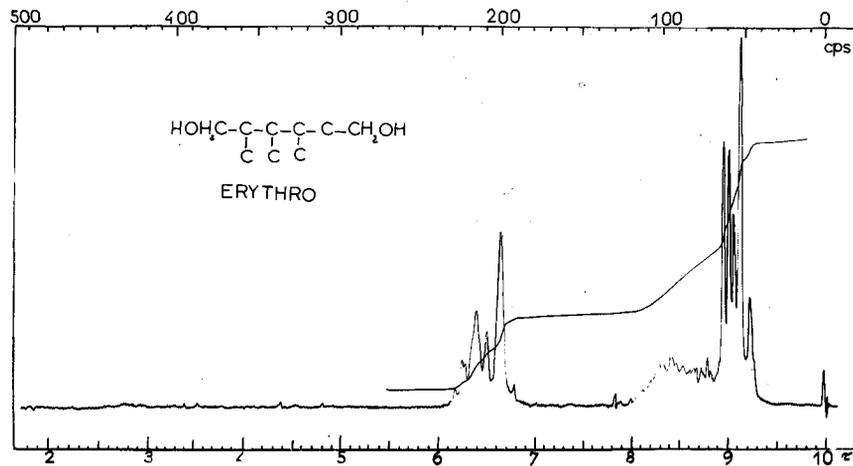
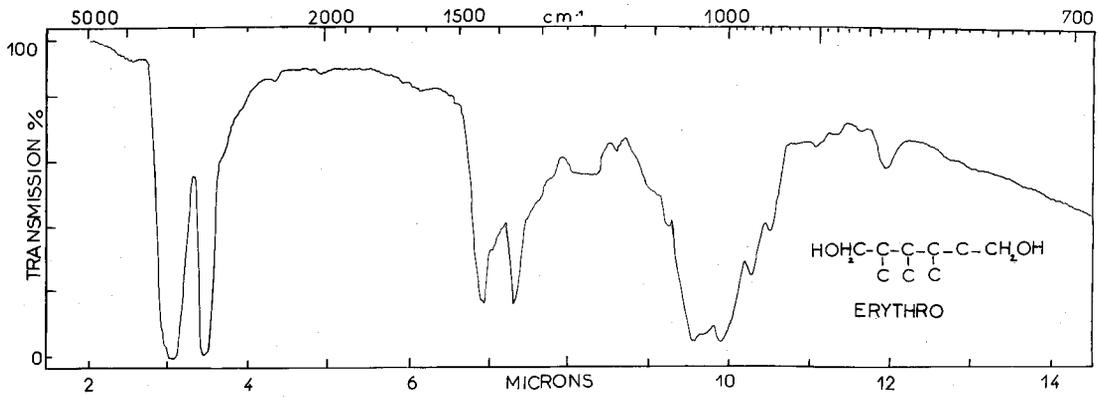


Figure (11).



Cette série de réactions conduit à un produit beaucoup plus pur que la précédente (I - 7 - a)

Le diastéréoisomère érythro a été isolé par chromatographie préparative en petites quantités et obtenu pur à 99% .

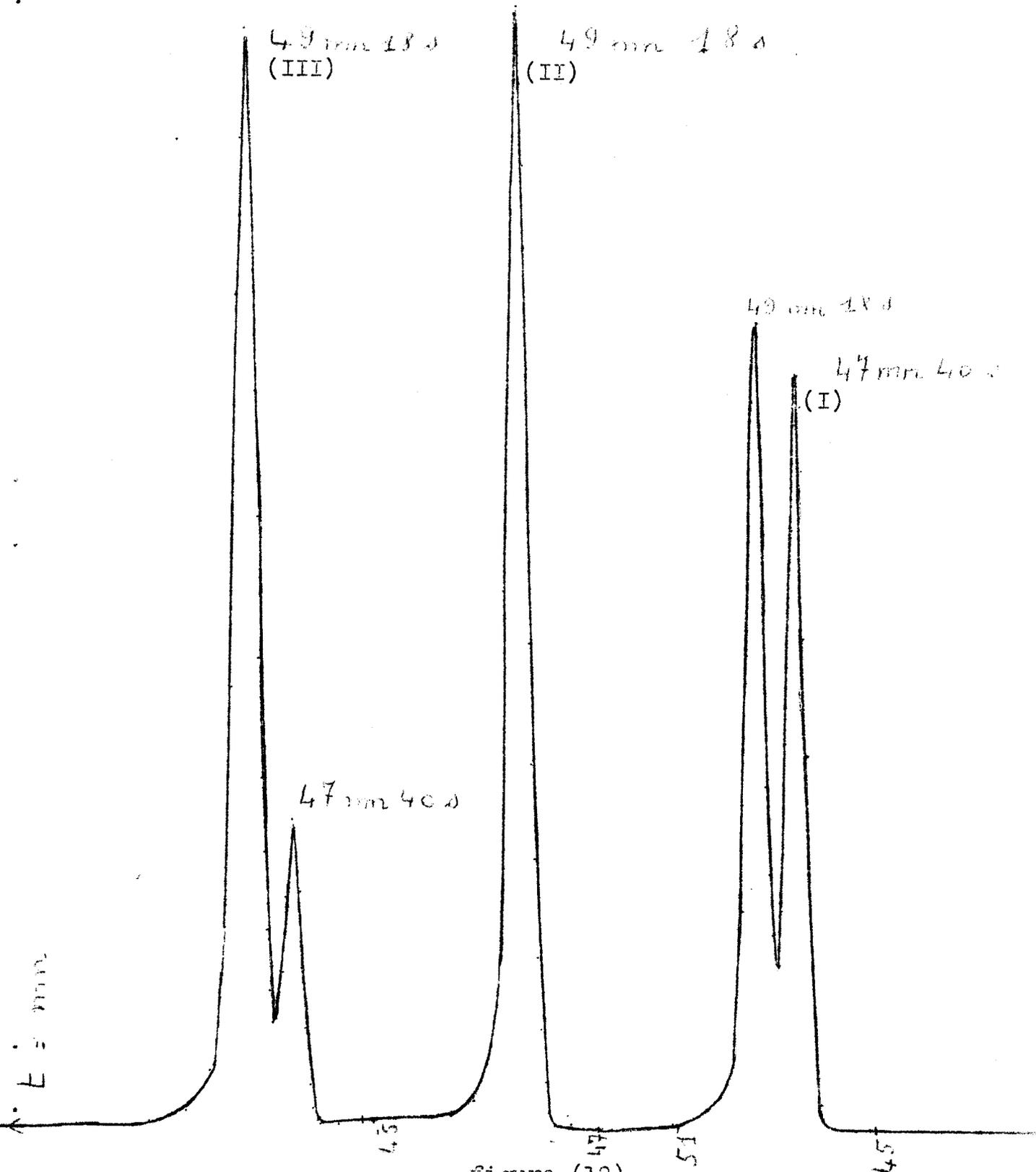
Il présente les constantes physiques suivantes :

$$E_{b_{760\text{mm}}} = 140^{\circ}\text{C} \quad n_{\text{D}}^{20} = 1,4145 .$$

Son spectre I.R. (figure 13) est superposable à ceux de S₁ et S₂ (figure 6) . On a déjà noté que l'I.R. ne permet pas de distinguer érythro et thréo .

Par contre, le spectre de R.M.N. de (X) est identique à celui de S₂ (figure 14) et différent de celui de S₁, ce qui prouve que S₂ est bien le carbure érythro .

- Chromatographie sur colonne capillaire de squalane - T = 45°C.
du mélange des diastéréoisomères érythro et thréo : (I)
du diastéréoisomère érythro : (II)
du mélange (I) et (II) : (III)



- figure (12) -



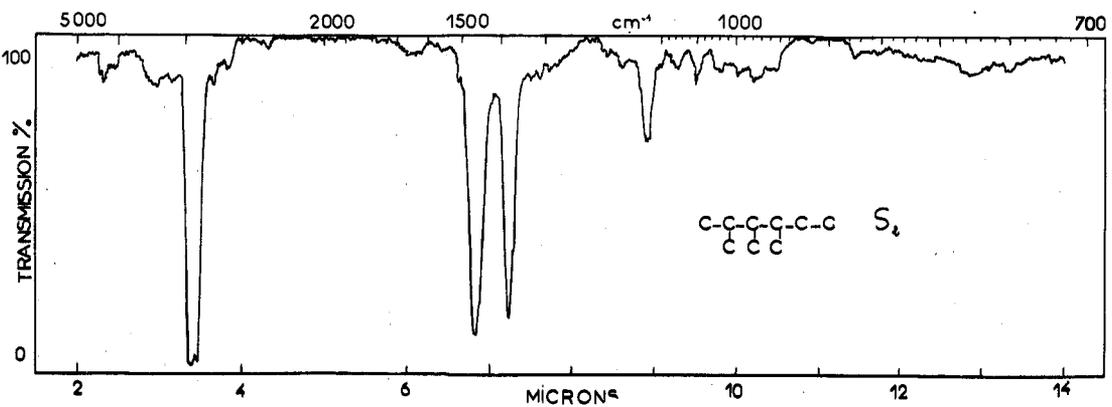
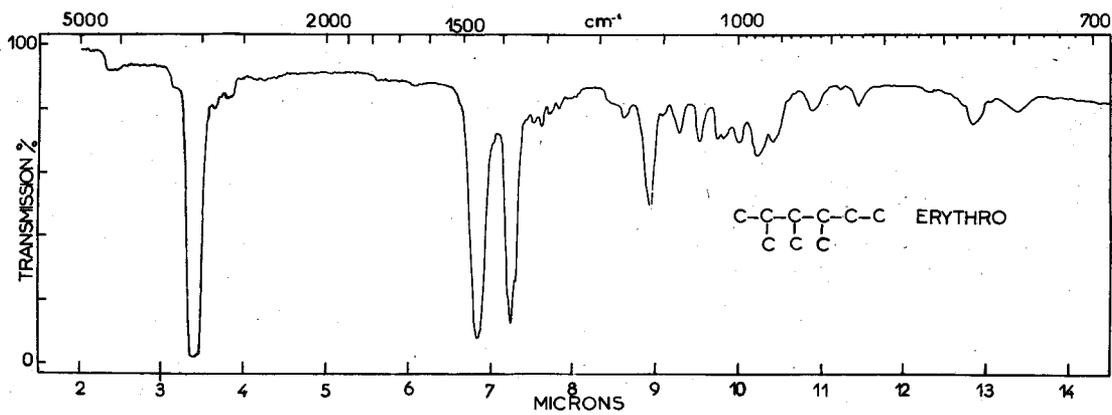
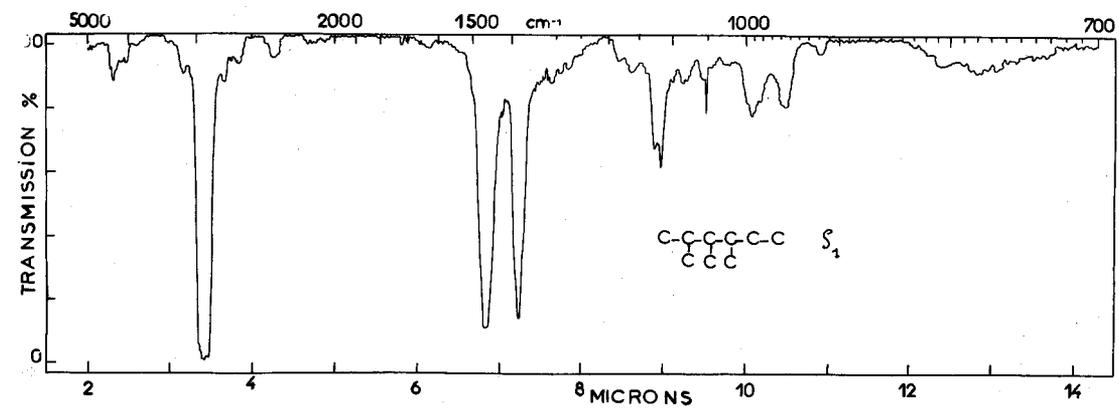


Figure (13).

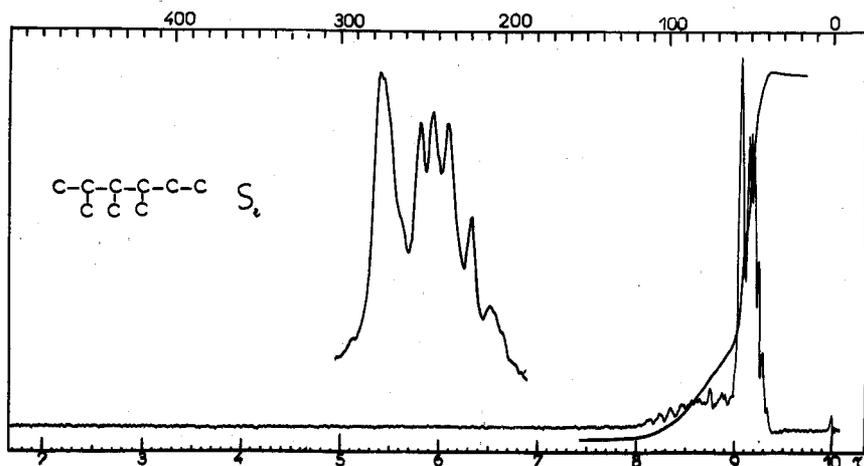
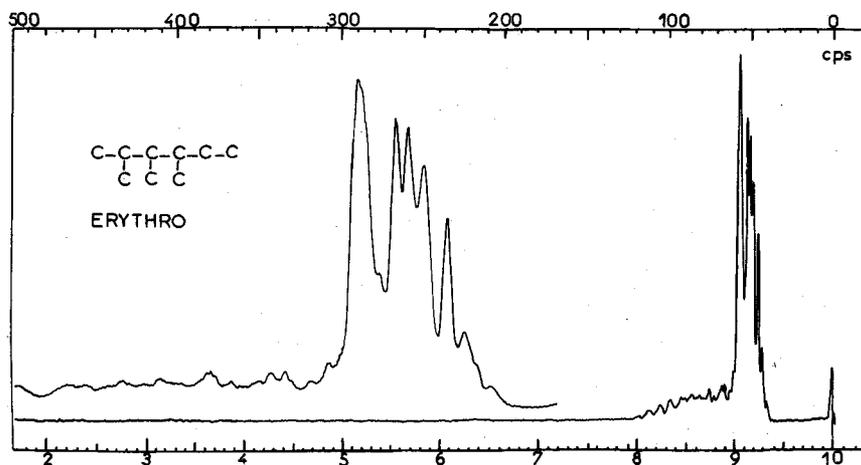
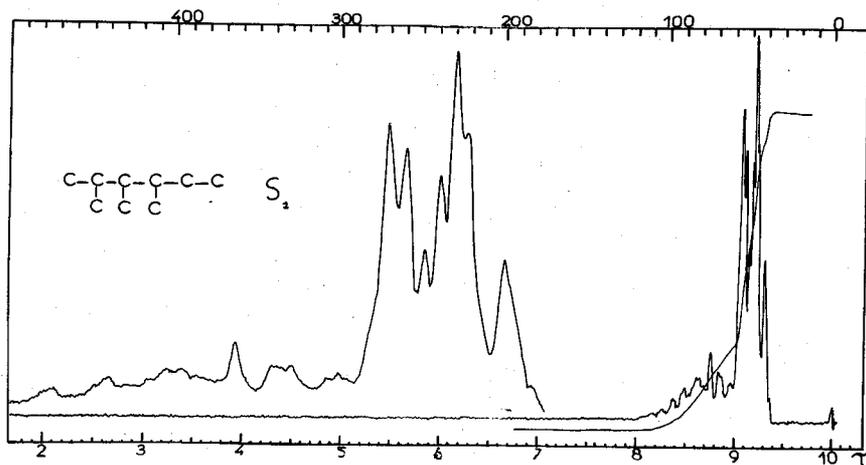


Figure (14).



II - PARTIE EXPERIMENTALE -

1) Pentène-2. ol 4 (I) :

Le bromure de méthyl magnésium est obtenu à partir de 52 g de magnésium (2,08 at.g) (soit 4% d'excès) et de bromure de méthyle gazeux dans 600 cc d'éther anhydre . On y ajoute une solution de 140 g d'aldéhyde crotonique (2 moles) dans 200 cc d'éther anhydre . On hydrolyse avec un mélange glace-chlorure d'ammonium . Après extractions à l'éther, la phase organique est séchée, le solvant est évaporé, le produit de la réaction est distillé sous pression réduite .

On obtient 134 g de pentène 2.ol 4 (1,555 mole)
Rdt: 77,5%

$Eb_{60mm} = 62^{\circ} C$	$Eb_{765mm} = 122^{\circ} C$
Litt.(19):	
$n_D^{20} = 1,4295$	$n_D^{20} = 1,4277$

A partir de 250 g de magnésium (10 moles) on a obtenu 676 g de pentène 2.ol 4 (7,87 moles) avec un rendement moyen de 78,5% en 6 manipulations .

BUSSERT (6) signale un rendement de 66% .

2) Pipérylène (II) :

Un réacteur en pyrex contenant 58 g d'alumine PECHINEY A, semoule (grains de 200 à 500 μ) est placé dans un four du type CULMAN de 65 cm de longueur dont la température est maintenue constante à 250°C par un régulateur associé à une thermo-résistance placée près du réacteur .

On y injecte l'alcool (I) à raison de 20 cc par heure .

670 g de pentène 2.01 4 (7,8 moles) ont été ainsi déshydratés pour donner 509 g de pipérylène (7,5 moles) avec un rendement de 96% .

BUSSERT (6) signale un rendement de 80%. Le rendement global du pipérylène par rapport au magnésium de départ est de 76% .

Le pipérylène a été obtenu pur de 95% à 99%, il n'a pas été distillé, mais seulement séché sur sulfate de magnésium .

3) Anhydride de l'acide, méthyl-3 cis, cyclo hexène-4, cis cis 1-2 dicarboxylique (III)

Dans un tricol de 2 litres, on met 315 g d'anhydride maléique (3,12 moles) avec 0,800 g d'acide picrique et 235 g de pipérylène (3,46 moles) soit 218 g de pipérylène trans (3,21 moles) dans 820 cc de benzène anhydre .

Le contenu du ballon est chauffé progressivement puis refroidi par de la glace aussitôt que la réaction démarre .

Après évaporation du benzène, le résidu obtenu cristallise lentement :

F: 60°5 → 61°C Litt.(13) F: 63° → 64°C
après recristallisation dans l'éther .

On obtient 320 g d'anhydride (1,925 mole)
Rdt.: 60% .

L'analyse donne une valeur correcte des pourcentages en carbone et hydrogène .

$C_9H_{10}O_3$	% calc	:	C: 65,05	H: 6,065
	% trouvé	:	C: 64,86	H: 6,17 .

Les spectres I.R. et de R.M.N. ont été décrits page 31 .

On a ainsi préparé à partir de 466 g de pipérylène (6,85 moles), 559 g d'anhydride (3,6 moles) avec un rendement de 53% .
BUSSERT (8) donne un rendement de 58 % .

4) Méthyl 3 cis, diméthanol-1,2 cis,cis, cyclo hexène 4 (IV)

Dans un tricol de 5 litres, à joint de mercure, muni d'une ampoule à brome garnie d'un cordon chauffant et d'un réfrigérant à eau surmonté d'un réfrigérant à carbo-glace, on dissout 36,4 g de $LiAlH_4$ (0,9565 mole) soit un excès de 25% dans 1,93 litre d'éther anhydre .

On additionne goutte à goutte à la suspension de LiAlH_4 , une solution de 127 g d'anhydride(III) . (0,765 mole) préalablement dissous dans 280 cc d'éther anhydre . Le reflux d'éther s'établit spontanément, le mélange est agité et chauffé à reflux pendant 12 heures.

L'hydrolyse est faite dans le ballon plongé dans la glace, avec de l'eau froide et de l'acide chlorhydrique à 10% .

Après extractions à l'éther, lavage des phases organiques à l'eau bicarbonatée puis à l'eau permutée, on sèche la phase organique sur sulfate de magnésium .

Le solvant est évaporé, puis le produit de la réaction est distillé sous pression réduite :

On obtient 68 g de produit (0,436 mole) Rdt. 57%



$$E_{b_1 \text{ mm}} = 124^\circ \rightarrow 126^\circ \text{ C}$$

$$n_D^{20} = 1,5018$$

$$F_{\text{éther}} = 51^\circ \rightarrow 52^\circ \text{ C} \quad \text{Litt(13): F } 51^\circ 5' \rightarrow 52^\circ \text{ C.}$$

Analyse $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2$: % calc : C:69,19 H:10,328
% trouvé : C:68,25 H:10,28

Les spectres I.R. et de R.M.N. ont été décrits
P. 31 et p. 33 .

A partir de 559 g d'anhydride (3,37 moles) on a préparé 315,5 g de diol (2,01 moles) avec un rendement global de 36,5% en produit pur .

La littérature (8) et (13) signale un rendement de 60 à 70 % .

5) Diparatoluène sulfonate du méthyl cis, cyclo-hexène-4, cis cis 1,2 diméthanol (V)

Le chlorure d'acide paratoluène sulfonique (TS - Cl) a été purifié par le chlorure de thionyle (SOCl_2) ainsi que le préconise VOGEL (20) pour les chlorures d'acide en général .

La pyridine utilisée comme solvant, a été distillée sur de la baryte anhydre ou sur potasse puis conservée sur anhydride phosphorique .

DANS un tricol de 500 cc, aux deux rodages latéraux hermétiquement bouchés, on introduit rapidement 88 g de TS-Cl (0,462 mole) et 55 g de SOCl_2 (0,462 mole) le ballon est placé sous une colonne à distiller à reflux réglable et chauffé progressivement jusqu'à dissolution de TS-Cl alors que les vapeurs de HCl et de SO_2 dégagées sont évacuées par une trompe à eau . SOCl_2 est laissé à reflux pendant une demi-heure à 58°C sous une pression de 330 mm . Puis on diminue la pression jusqu'à 10 mm de façon à évaporer tout SOCl_2 tandis que TS-Cl cristallise lentement . .

On récupère alors 82 g de TS-Cl purifié (0,430 mole).

Dans le même tricol, on dissout le chlorure de tosyle (12% d'excès) dans 92 g de pyridine (1,2 mole) en agitant énergiquement à température ambiante .

On ajoute goutte à goutte au contenu du ballon refroidi par un bain glace-sel à -15°C , 27,4 g de diol(IV) (0,1755 mole) .

La température du bain ne doit jamais dépasser -5°C tout au long de l'addition .

On agite ensuite vigoureusement pendant deux heures .

Le ballon est laissé au réfrigérateur la nuit, puis la suspension est versée dans un bécher contenant 262 g de glace et 150cc de HCl 12 N .

Le ditosylate apparait alors au fond du bécher sous forme d'une huile visqueuse, blanchâtre.

Le ditosylate et la phase aqueuse sont extraits en même temps 5 fois à l'éther, les fractions étherées sont lavées à l'eau puis avec une solution saturée de CO_3HNa .

Après séchage de la phase organique sur sulfate de magnésium, filtration et évaporation du solvant, on obtient ;

78 g de ditosylate(V) brut (0,168 mole) Rdt: 95 % sous forme de liquide huileux, dense, jaune clair .

Ce ditosylate(V) n'a pas été purifié .

A partir de 92 g de diol(IV) (0,589 mole), on a préparé 256 g de ditosylate(V) (0,55 mole) avec un rendement de 93,5% .

La littérature (8) signale un rendement de 93 % .

6) Triméthyl-3,4,5 cyclo hexène- c, c, c: (VI)

58,3 g de LiAlH_4 (1,53 mole) (à raison de 4 moles de LiAlH_4 par mole de ditosylate à réduire) sont introduits rapidement dans un tricol de 5 litres, et dissous dans 1680 cc. de T.H.F. anhydre (distillé et conservé sur Na) .

On chauffe à reflux pendant trois quart d'heure .

On ajoute goutte à goutte à cette suspension 178 g. de ditosylate(V) (0,384 mole) dissous dans le même volume de T.H.F. anhydre .

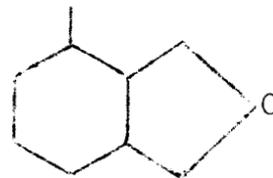
Le mélange est laissé à reflux 10 heures après l'addition .

L'hydrolyse est faite dans le ballon plongé dans la glace avec 97 g d'eau (5,38 moles) additionnée très lentement car le dégagement d'hydrogène est très violent . On ajoute ensuite 710 cc d'éther puis une solution d'acide chlorhydrique à 10% (7 moles) .

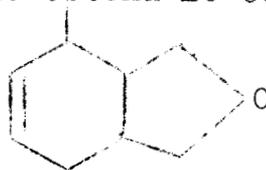
Après extractions de la phase aqueuse, lavage de la phase organique (à l'eau puis avec une solution de CO_3HNa à 5%), et séchage sur sulfate de magnésium, le solvant est éliminé par distillation puis le produit de la réaction est distillé à pression normale, on recueille un mélange de butanol et de carbure passant dès 106°C avec un palier vers 118°C .

Un étalonnage chromatographique a permis de calculer les proportions : environ 30% de carbure et 70% de butanol en poids .

BUSSERT (8) signale, lors de la préparation du triméthyl-1,2,3 cyclo hexane, la formation d'un éther-oxyde interne, de formule :



Au cours de la distillation du carbure (VI), nous avons également obtenu le composé insaturé correspondant sous-produit



de la réduction du ditosylate (27% par rapport au diol (IV)) .

Nous avons pris ses constantes physiques :

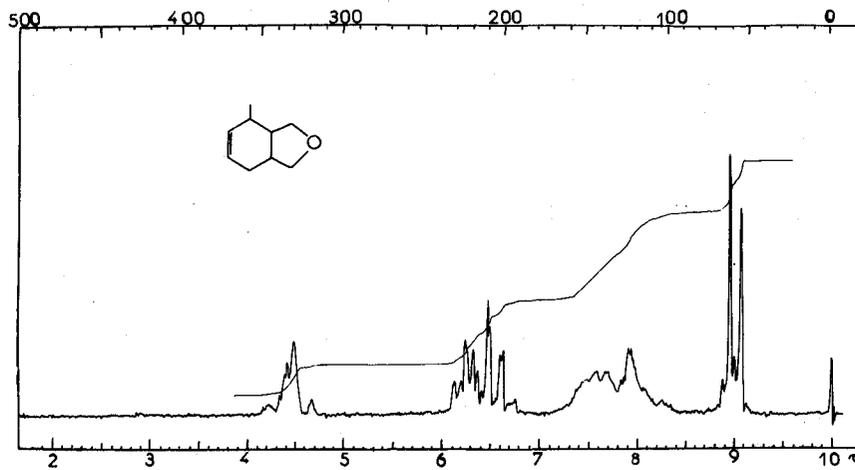
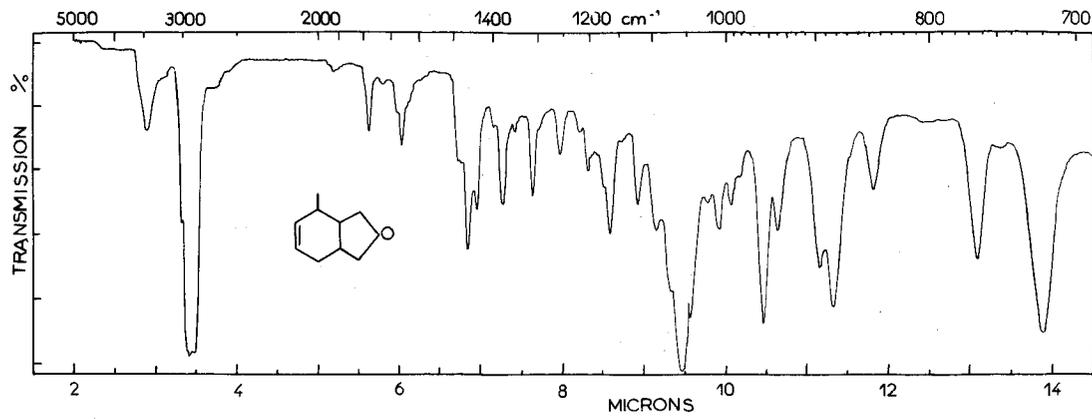
$$Eb_{2 \text{ mm}} = 52^{\circ} \rightarrow 58^{\circ} \quad n_D^{20} = 1,4865$$

Son spectre I.R. présente les bandes d'absorption suivantes :

$$\begin{aligned} \text{à } 3030 \text{ cm}^{-1} &= \nu (\text{C-H}) \text{ éthylénique} \\ \text{à } 1630 \text{ cm}^{-1} &= \nu (\text{C=C}) \\ \text{de } 1050 \text{ à } 1100 \text{ cm}^{-1} &= \text{CH}_2\text{-O-CH}_2 \end{aligned}$$

Son spectre de R.M.N. est en accord avec la structure proposée :

$$\begin{aligned} 4,2 < \tau < 4,75 &: 2 \text{ protons vinyliques} \\ 6,1 < \tau < 6,8 &: 4 \text{ protons en } \alpha \text{ de l'O} \\ 7,3 < \tau < 8,4 &: 5 \text{ protons du cycle} \\ 8,85 < \tau < 10,15 &: 3 \text{ protons du CH}_3 \end{aligned}$$



BUS
LILL

Figure (15).

7) Acide triméthyl-2,3,4 adipique érythro : (VII)

6 g d'un mélange butanol carbure comprenant 31,5% en poids de carbure(VI) soit 1,9 g (0,0152 mole) et 68,5 % en poids de butanol soit 4,1 g (0,0555 mole) sont dissous dans 20 cc de méthanol .

L'ozone passe dans cette solution à la vitesse de 0,055 mole/heure .

On arrête après le temps nécessaire au passage de la quantité théorique d'ozone .

Le méthanol et le butanol sont éliminés sur évaporateur rotatif, l'ozonide restant est dissous dans 13,65 cc d'acide formique à 90% .

On ajoute 7,8 cc d' H_2O_2 à 30 volumes, le ballon est adapté à un réfrigérant efficace et chauffé lentement pour démarrer la réaction toujours très brutale .

La température dans le ballon passe alors de 75° à 105°C .

On entretient ensuite l'ébullition en surveillant de près le produit , car traité sans précautions, il jaunit puis brunit rapidement .

Après élimination de l'acide formique à l'évaporateur rotatif vers 30°C, on obtient 2,425 g de produit (0,0129 mole) pâteux contenant des cristaux .

Le rendement en produit brut du diacide est de 85% .

A partir de 12 g de mélange butanol carbure(VI) contenant 3,8 g de carbure(VI)(0,0304 mole) on obtient 4,775 g de diacide(VII)brut (0,0254 mole) avec un rendement de 83,5 % .

8) Triméthyl-2,3,4 hexane diol 1-6
érythro (VIII) : à partir du diacide précédent

Dans un tricol de 500 cc, à joint de mercure et agitateur surmonté d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome, on met 2,13 g de LiAlH_4 (0,056 mole) soit un excès de 50%, en solution dans 150 cc de T.H.F. anhydre .

Le T.H.F. est porté à reflux pendant $\frac{3}{4}$ d'heure
Une solution de 4,775 g de diacide (VII) (0,0254 mole) dans le T.H.F. anhydre est additionnée goutte à goutte .

Le contenu du ballon est laissé à reflux du T.H.F. pendant la nuit .

L'hydrolyse est faite dans le ballon refroidi dans la glace, avec 5,5 g d'eau (0,3 mole) et une solution d'acide chlorhydrique à 10% (0,304 mole)
On fait l'extraction de la phase aqueuse 4 fois à l'éther, les fractions organiques, réunies, sont lavées puis séchées sur sulfate de magnésium .

Après évaporation du solvant, le résidu obtenu 5,6 g (0,035 mole) a été utilisé brut .

Le rendement en diol par rapport au diacide est supérieur à 100% ; c'est que le produit contient encore du butanol non éliminé .

9) Ditosylate du triméthyl-2,3,4
hexane. diol-1-6 érythro (IX):

Dans un ballon de 100 cc, 15 g de TSCl (0,079 mole) sont introduits avec 36 g de SOCl₂ (0,302 mole). SOCl₂ est mis à reflux sous une colonne à distiller à 58°C sous 330 mm, après évaporation totale de SOCl₂, on récupère 14,5 g de TSCl (0,076 mole) .

Le même ballon de 100 cc. est surmonté d'un candélabre à trois branches, avec joint de mercure, agitateur à boucles très efficace et ampoule à brome .

On dissout 14,5 g de TS-Cl (0,076 mole) dans 20 g de pyridine (0,25 mole) . On ajoute au contenu du ballon refroidi par un bain glace-sel à -15°C 5,6 g de diol(VIII) brut (0,035 mole) dissous dans 16 g de pyridine (0,2 mole) .

Après 2 heures d'une agitation efficace, le ballon est laissé au réfrigérateur . L'hydrolyse est faite dans un béccher avec 83 cc d'HCl R.P. et 100 cc d'eau .

La masse huileuse blanchâtre qu'on suppose être le ditosylate est extraite en même temps que la phase aqueuse 5 fois à l'éther .

Les fractions étherées sont lavées à l'eau, puis avec une solution saturée de CO₃HNa , et séchées sur sulfate de magnésium .

Après évaporation du solvant, on obtient 13 g de ditosylate brut(IX)(0,0278 mole) que nous n'avons pas cherché à purifier , soit un rendement de 91,5% par rapport au carbure(VI).

10) Triméthyl-2,3,4 hexane érythro (X)

Dans un tricol d'1 litre, on met 2,85 g de LiAlH_4 (0,075 mole) dans 200 cc de T.H.F. .

Le T.H.F. est porté à reflux $\frac{3}{4}$ d'heure .
On ajoute goutte à goutte a la suspension obtenue 13 g de ditosylate(IX) (0,0278 mole) .

Le contenu du ballon est laissé à reflux la nuit en agitant énergiquement .L'hydrolyse est faite dans le ballon plongé dans la glace avec 6 g d'eau (0,33 mole) et 0,406 mole d'une solution de HCl 12 N. à 10% .

On ajoute ensuite 80 cc d'éther; après agitation, on transvase le contenu du ballon dans une ampoule à décanter, on extrait 4 fois la phase aqueuse à l'éther, les fractions étherées sont réunies et lavées . Après séchage de la phase organique sur sulfate de magnésium, le solvant est éliminé sur une colonne à distiller efficace .

Le résidu obtenu est rectifié .
D'après l'analyse chromatographique, les diverses fractions du distillat contiennent beaucoup d'impuretés non identifiées, du butanol et du triméthyl-2,3,4 hexane érythro correspondant au pic S_2 .

Le rendement en hydrocarbure saturé (X) par rapport au carbure (VI) est d'environ 10%.

11) Triméthyl-2,3,4 hexane diol-1,6
érythro (VIII) par ozonolyse réductrice :

11,4 g de mélange butanol-carbure contenant 0,15% en mole de carbure soit 2,62 g (0,0211 mole) et 85% en mole de butanol soit 8,78 g (0,118 mole) sont mis à ozonolysé (le pourcentage d'ozone par volume est de 3%), avec 20 cc de T.H.F. comme solvant, pendant le temps théorique déterminé par un dosage d'ozone .

Cette solution d'ozonide est additionnée lentement à une suspension de, 4,55 g de LiAlH_4 (0,12 mole) dans 200cc de T.H.F..L'excès de LiAlH_4 est suffisant compte tenu du fait que le butanol en détruit une partie .

On hydrolyse par l'eau et l'acide chlorhydrique à 10% .

Après extractions à l'éther et évaporation du solvant, on obtient 4,52 g de diol (VIII) brut (0,0282 mole) .

Le rendement est supérieur à 100% .

Dans le but de caractériser ce diol (VIII) nous avons mis à ozonolysé 23 g de mélange butanol carbure contenant 5,28 g de carbure (0,0426 mole) .

Le produit de la réaction est distillé sous pression réduite, on obtient 4,3 g de diol (VIII) (0,0269 mole) Rdt.: 63% .

$$Eb_{1 \text{ mm}} = 121^\circ\text{C}$$

$$n_D^{20} = 1,4685$$

Les spectres I.R. et de R.M.N. ont été décrits p. 40 .

12) Ditosylate du triméthyl-2,3,4 hexane diol-1,6 érythro (IX) :

Dans un ballon de 100 cc, 14 g de TSCl (0,0733 mole) sont purifiés de la façon habituelle avec 34 g de SOCl_2 (0,285 mole) .

On récupère 14 g de TSCl (0,0733 mole) . Le contenu du ballon surmonté d'un candélabre à trois branches et muni d'une ampoule à brome et d'un agitateur à joint de mercure est additionné de 23 g de pyridine (0,29 mole) .

A cette solution claire, on ajoute à -15°C 4,5 g de diol(VIII)brut (0,0282 mole) .

Après agitation pendant deux heures, le ballon est mis au réfrigérateur .

L'hydrolyse est faite dans un bécher avec 35 cc de HCl R.P. (0,4 mole) et 70 g de glace .

Le ditosylate sous forme d'une huile dense, blanchâtre, est extrait avec la phase aqueuse plusieurs fois à l'éther .

Après lavage des fractions étherées et séchage, le solvant est éliminé, on obtient un résidu de 11 g de ditosylate (0,0235 mole) .
Rdt. 100% .

13) Triméthyl-2,3,4 hexane érythro (X)

Dans un tricol d'1 litre, 4,3 g de LiAlH_4 (0,1128 mole) sont dissous dans 226 cc de T.H.F.. On ajoute à reflux du T.H.F. 11 g de ditosylate(IX)brut (0,0235 mole), le contenu du ballon est laissé à reflux pendant 17 heures .

L'hydrolyse est faite dans le ballon avec 8,1 g d'eau et 0,45 mole de HCl 10% .

Après extractions de la phase aqueuse, réunion des phases éthérées, lavage puis séchage avec du sulfate de magnésium, le solvant est distillé et le produit de la réaction est rectifié .

Le produit passe dès 106° avec un palier vers 115°-116° .

Des étalonnages précis de la chromatographie permettent de calculer les proportions d'hydrocarbure saturé dans le butanol .

On obtient 2,2 g de triméthyl-2,3,4 hexane érythro (0,0172 mole) .

Soit un rendement de 82 % par rapport au carbure (VI) .

Le triméthyl-2,3,4 hexane érythro est isolé à la chromatographie préparative, avec une pureté de 99% sur colonne " RHEOPLEX " :

T = 120°C débit d'hydrogène : 150 ml/mn .

injections : 0,3 ml .

Nous avons pris les constantes suivantes :

$$E_{b_{760 \text{ mm}}} = 140^{\circ}\text{C} \quad n_D^{20} = 1,4145$$

Les spectres I.R. et de R.M.N. sont décrits p. 42 .

- CONCLUSION -

Nous avons repris et précisé la préparation du mélange des diastéréoisomères thréo et érythro du triméthyl-2,3,4 hexane précédemment réalisée par A. CHOQUE (1) .

Nous avons isolé et caractérisé deux des sept triméthyl-2,3,4 hexènes obtenus par déshydratation du triméthyl-2,3,4 hexanol-3, ce qui nous a permis de préciser la formule des cinq autres et de prouver que les deux saturés obtenus par CHOQUE (1) sont bien des diastéréoisomères et non des isomères de squelette .

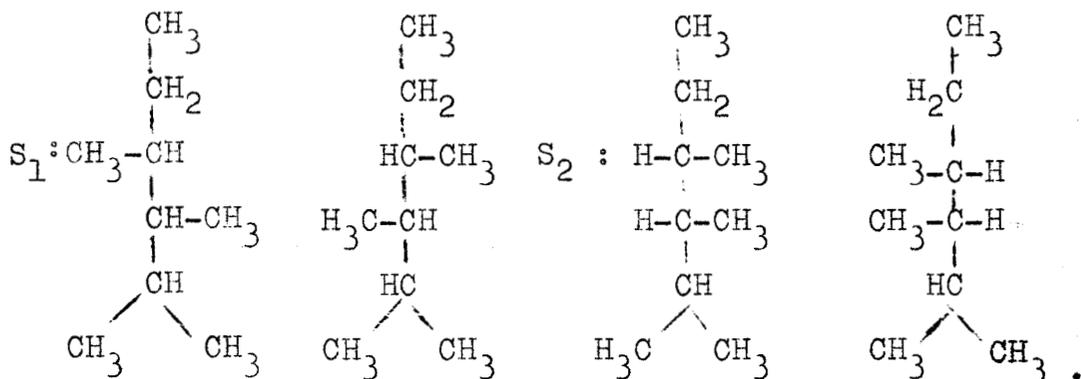
Nous avons isolé, ces deux diastéréoisomères S_1 et S_2 . Leurs spectres I. R. sont identiques mais ils présentent des températures d'ébullition et des spectres de R.M.N. légèrement différents .

Par une longue série de réactions stéréospécifiques, nous avons donc fait la synthèse du triméthyl-2,3,4 hexane érythro .

Le produit obtenu est identique par son comportement chromatographique et son spectre de R.M.N. au second des diastéréoisomères précédents S_2 .

Nous avons donc établi, pour les triméthyl-2,3,4 hexanes, que :

- le plus volatil, celui dont le temps de rétention sur squalane est le plus faible (S_1), a la configuration thréo .
- le moins volatil, celui dont le temps de rétention sur squalane est le plus grand (S_2), a la configuration érythro .



- BIBLIOGRAPHIE -

- (1) - A. CHOQUE . Diplôme . LILLE . 1964 .
- (2) - M. BECHET . Thèse . LILLE . 1962 .
- (3) - J. TELLIER . Thèse . LILLE . 1965 .
- (4) - L.J. BELLAMY, The infra red spectra of complex
molécules, 2ème. édition J. WILLEY and SONS,
NEW-YORK, 1959 p. 43, p. 44, p. 51 .
- (5) - YOUNGS et ROBERTS, J. AMER . Chem. Soc., 1945,
67, 1040 .
- (6) - YOUNGS et ROBERTS, J. AMER . Chem. Soc., 1945,
67, 321 .
- (7) -A.I. VOGEL, Practical Organic Chemistry,
3ème. édition, LONGMANS GREEN and CO, LONDRES,
1956, p. 85 .
- (8) - J.F. BUSSERT et K. W. GREENLEE, J. AMER .
Chem. Soc., 1956, 78, 6076 .
- (9) - DIELS-ALDER, M. SCHUMACHER et OI WOLFF,
ANN., 1950 . 570 . 230 .
- (10) - DIELS-ALDER, M. SCHUMACHER O. WOLFF, Ann.
1959, 534, 79 .
- (11) - D. CRAIG, J. AMER . Chem. Soc., 1950, 72, 1678 .
- (12) - Meme. DUHAMEL, Bulletin de la Société Chimique,
Février 1965, p. 100 .
- (13) - B. H. MAHMOUD et K.W. GREENLEE, J. AMER .
Chem. Soc. , 1962, 27, 2369 .
- (14) - Technique of Organic Chemistry . Vol. XI .
Elucidation of structures by physical and
chemical méthodes .Part two . Interscience
Publishers 1963 . p. 875 .
- (15) - J. DEGRAVE, mémoire de D.E.A. . LILLE . 1966 .

- (16) - ROBERT H. PERRY, J. Org. Chem. , 1959,
24, 829-33 .
- (17) - ERLING BERNATEK . Acta . Chem. Scand. .
1954, 8, 8745 .
- (18) - J.A. SOUSA et A.L. BLUHM; J. Org. Chem. ,
1960, 25, 108-11 .
- (19) - V. AUWERS, WESTERMANN, Berichte der Deutschen
Chemischen Gessellschaft 54 . 2996 .
- (20) - A.I. VOGEL, Practical Organic Chemistry,
3ème. édition LONGMANS, GREEN CO, LONDRES,
1956, p. 367 .



TITRE DE LA THESE DE 3ème CYCLE "Mention Chimie Organique Physique"

SYNTHESE DES TRIMETHYL-2, 3, 4 HEXANES DIASTEREOISOMERES.

Vu et approuvé

Lille, le 22 Juin 1966

Le Doyen de la Faculté des Sciences
de Lille,

Pour le Doyen empêché
L'Assesseur.

J. HEUBEL

Vu et permis d'imprimer,

Le Recteur de l'Académie de Lille,

G. DEBEYRE

