

**MANIPULATION 25**

TYPE : OC ↓ CC  
(+ NC ↓ ↑ O + OC ↓ ↑ N)

**(S)-(-)-7-Hydroxy-3,7-diméthyl-octanal**  
**[(-)-Hydroxycitronellal]**

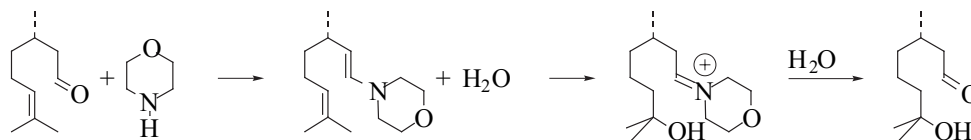
**Mots-clés** : addition électrophile, catalyse par les acides de Brønsted, odeur, protection temporaire

**Réaction** : hydratation

**Réactif** : eau

**Durée** : 2,5 h

**Exigence** : R 1 / O 2



| Réactifs                            | M. M.  | R. à S. | d    | n <sub>D</sub> <sup>20</sup> | Θ <sub>f</sub> (°C) | Θ <sub>éb</sub> (°C) | Sécurité                   |
|-------------------------------------|--------|---------|------|------------------------------|---------------------|----------------------|----------------------------|
| citronellal, 93 %                   | 154,25 | 1,0     | 0,86 | -                            | -                   | 89 <sup>11</sup>     | S 24/25                    |
| (-)-citronellal, 97 %               | 154,25 | 1,0     | 0,85 | 1,4488                       | -                   | 89 <sup>11</sup>     | S 24/25                    |
| morpholine                          | 87,12  | 1,2     | 1,00 | 1,4551                       | - 5                 | 129                  | R 10 20/21/22 34 ; S 23 36 |
| ether                               | 74,12  | solvant | 0,71 | 1,3506                       | - 116               | 34,6                 | R 12 19 ; S 9 16 29 33     |
| sulfuric acid, 98 %                 | 98,07  | 4       | 1,84 | -                            | 3                   | 280                  | R 35 ; S 2 26 30           |
| sodium hydroxyde, 35 % aq. solution | 40,00  | 1       | 1,53 | -                            | 12                  | 140                  | R 35<br>S 2 26 27 37/39    |

**Mode opératoire**

Dans un ballon bicol de 25 mL, peser 2,415 g (15,65 mmol) de (-)-citronellal (1) ; ajouter un barreau magnétique et un contrôle interne de température. A l'aide d'un bain-marie, refroidir le citronellal vers 10 °C, puis à l'aide d'une pipette graduée de 2 mL, prélever 1,65 mL (18,95 mmol ; 1,65 g) de morpholine et les additionner goutte à goutte en 2 à 3 min, sous agitation, au citronellal en veillant à ce que la température ne dépasse pas 20-25 °C. Maintenir l'agitation pendant 15 min à cette température (2).

Dans un ballon bicol de 25 mL muni d'un barreau magnétique et d'un contrôle interne de température (3), placer 2,45 mL d'eau prélevés à la pipette graduée (4). Refroidir le ballon à -18/-16 °C à l'aide d'un bain glace-sel (5) et additionner immédiatement, goutte à goutte en 1 à 2 min, sous agitation, 3,35 mL (62,6 mmol) d'une solution d'acide sulfurique concentré à 98 % prélevés à la pipette graduée. Dès que la température dans le ballon est redescendue à -18/-16 °C (3), prélever à l'aide d'une pipette le contenu du premier bicol et l'additionner goutte à goutte, en 3 à 6 min, sous vigoureuse agitation, à la solution d'acide de façon à ce que la température interne du milieu réactionnel ne s'élève pas au-dessus de -10/-5 °C (6). Dès que l'addition est terminée, remonter la température interne du ballon à 29/31 °C et agiter vigoureusement le mélange réactionnel pendant 5 min (7), puis l'additionner goutte à goutte, en 4 à 6 min, dans un ballon tricol de 500 mL contenant un mélange de 100 mL d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (saumure), 50 g de glace, 5,50 mL (62,6 mmol, d = 1,33) d'une solution aqueuse de soude à 35 % en masse et 20 mL d'éther agité vigoureusement (8), de façon à ce que la température interne du milieu réactionnel ne s'élève pas au-dessus de 10/15 °C. Rincer le bicol avec 5 mL d'éther. Contrôler le pH et l'ajuster à 5 à l'aide d'une solution de soude à 35 %. Verser le contenu du ballon dans

une ampoule à décanter et collecter la phase organique. Extraire la phase aqueuse avec deux fois 10 mL d'éther et laver les phases organiques réunies avec deux fois 4 mL d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (saumure). Sécher sur sulfate de sodium anhydre, puis éliminer le solvant à l'évaporateur rotatif, sous pression réduite, à l'aide d'un bain-marie à température ambiante.

### Résultats

Masse de produit brut de réaction :  $m = 2,56$  g, soit 95 % de la masse théorique (2,70 g) (liquide jaune clair) ;  $n_D^{20} = 1,4533$  ; CCM : éluant éther/méthanol 99/1, révélation : acide phosphomolybdique, Rf(citronellal) : 0,93, Rf(isopulégol) : 0,56, Rf(hydroxycitronellal) : 0,50, Rf(menthoglycols) : 0,17, Rf(impuretés) : 0.

### Purification (durée : 60 min)

Chromatographie sur colonne de silice : 10 g/1 g de produit brut ; volume des fractions : 10 mL ; éluant *n*-pentane/éther : 1° *n*-pentane/éther 75/25 (50 mL), 2° *n*-pentane/éther 50/50 (50 mL), 3° *n*-pentane/éther 25/75 (50 mL), 4° éther (20 mL). Les fractions 4 à 12 contiennent le produit,  $m = 0,905$  g, Rdt = 86 % (10) ;  $n_D^{20,5} = 1,4503$  (10).

### Caractéristiques spectrales

IR : 3400(FF) ; 2710(m) ; 1715(FF).

RMN : 0,95(d,  $J = 6,6$  Hz ; 3 H) ; 1,15-2,0(m ; 13 H, dont 1,20(s)) ; 2,0-2,6(m ; 3 H) ; 9,75(t,  $J = 2,2$  Hz ; 1 H) (11).

### Notes expérimentales

(1) Cet énantiomère, de prix élevé, peut être remplacé par le racémique. Toutefois, ce dernier est généralement beaucoup moins pur. S'il contient déjà les alcools (pulégols) issus de sa cyclisation par transfert-1,5 d'hydrogène (oxo-ène réaction, voir « la réaction »), l'hydroxycitronellal sera souillé par les produits hydratés correspondants (menthoglycols). De plus, seul l'hydroxycitronellal lévogyre possède « une fine odeur de tilleul »<sup>1</sup>.

(2) A ce point, il est aisé de contrôler la disparition de l'aldéhyde et sa conversion totale en ènamine en soumettant 1 goutte du milieu réactionnel à l'analyse par infrarouge ( $\nu_{C=C}$  intense à  $1645\text{ cm}^{-1}$ , quasi absence de  $\nu_{C=O}$  à  $1715\text{ cm}^{-1}$ ).

(3) Rendement et pureté dépendent largement du respect des températures internes dont le contrôle est indispensable.

(4) On notera que l'ènamine contient 15,65 mmol d'eau soit 0,282 mL. La concentration de la solution acide est un paramètre essentiel (voir manipulation n° 110) ; si elle est insuffisante la vitesse d'hydratation s'en trouve diminuée, tandis que la vitesse d'hydrolyse s'en trouve accrue.

(5) Mélange intime de 300 g de glace pilée refroidie à  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  et de 100 g de sel.

(6) Pour des températures internes supérieures à  $-5\text{ }^\circ\text{C}$ , la chute de rendement peut dépasser 10 %, tandis que la proportion des menthoglycols double.

(7) Le rendement est légèrement amélioré lorsque l'hydratation est réalisée à  $25/27\text{ }^\circ\text{C}$  pendant 20 min.

(8) A ce stade, une agitation mécanique est plus commode qu'une agitation magnétique.

(9) En dépit de ce que laisse supposer la réf. 2, le pH final du milieu réactionnel en fin d'hydrolyse influe sensiblement sur le rendement. Il est préférable qu'il soit acide.

(10) La littérature donne : Rdt = 88 %, menthoglycols : 11 %<sup>2</sup> et  $n_D^{20} = 1,4770$  à  $1,4500$ <sup>1</sup> ;  $n_D^{24,5}$  des menthoglycols : 1,4670.

(11) Impuretés identifiées : menthoglycol dérivé de l'isopulégol :  $\delta = 3,75$  ppm (dxt), menthoglycol dérivé du néoisopulégol :  $\delta = 4,4$  ppm (m), proportion 1:1,75 ; au total, le produit contient 7 % de menthoglycols dont 2 % sont issus des impuretés du citronellal.

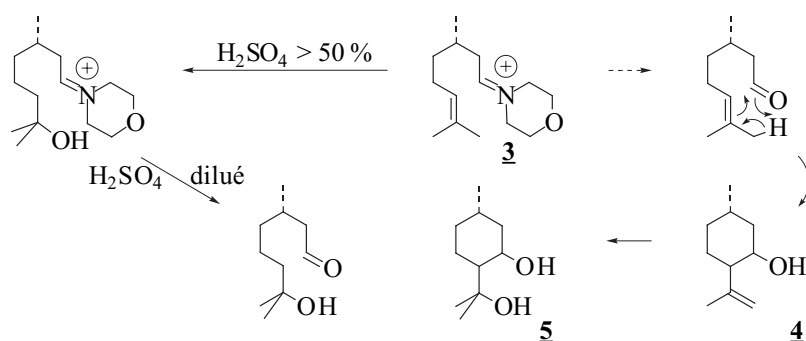
### Le produit

La comparaison des spectres IR du produit et du citronellal ne laisse aucun doute sur les fonctions chimiques présentes : les signatures du groupement aldéhyde sont là ( $1715$  et  $2700$   $\text{cm}^{-1}$ ) et celle d'une fonction alcool à  $3400$   $\text{cm}^{-1}$  est très intense. La RMN confirme la disparition de la fonction éthylénique. Les deux énantiomères de l'hydroxycitronellal suscitent une impression olfactive agréable et fleurie, tantôt décrite comme rappelant le muguet<sup>3</sup> ou la fleur de tilleul<sup>1</sup>, mais leurs qualités olfactives diffèrent sensiblement. Le (*S*)-(-)- possède une note vigoureusement douceâtre, beaucoup moins marquée dans le (*R*)-(+)- qui, au contraire, possède une note fraîche, rappelant les feuilles vertes avec une pointe de menthe<sup>3</sup>. L'emploi de l'énantiomère *S* pur est conseillé en parfumerie pour sa tonalité pure<sup>4</sup>, le caractère mentholé de l'énantiomère *R* étant encore nettement perceptible dans le mélange racémique (par ailleurs, l'énantiomère *R* est cinq fois plus irritant pour la peau que le *S* et présente des propriétés allergisantes beaucoup plus marquées). Les menthoglycols, dont la formation est inévitable durant l'hydratation, sont pourvus d'une note mentholée affirmée et doivent être soigneusement éliminés, ce qui peut être réalisé au cours de la synthèse, par extraction de la solution aqueuse de l'iminium de l'hydroxycitronellal, **3**, à l'aide de *n*-hexane<sup>5</sup>. L'énantiomère *S* est abondamment utilisé en parfumerie dans les compositions florales typées lilas, jacinthe, magnolia, narcisse ou jasmin ; il est surtout la *base* des parfums typés muguet ou tilleul. Il parfume efficacement les savons<sup>1</sup>.

### La réaction

« La formation des alcools par hydratation acido-catalysée des alcènes est une réaction fondamentale en chimie organique »<sup>6</sup>. De nombreuses études mécanistiques ont démontré qu'elle est soumise à une catalyse acide générale, en accord avec une étape cinétiquement déterminante de protonation de l'alcène, suivie d'une rapide capture du carbocation résultant par l'eau. Les deux étapes étant réversibles, il est souhaitable de conduire l'hydratation en présence d'un excès d'eau. La protonation d'une double liaison étant d'autant plus rapide que celle-ci est plus riche en électrons, celle du citronellal, qui est trisubstituée, y est particulièrement sensible ; sa vitesse d'hydratation est  $10^{12}$  fois plus élevée que celle de l'éthène<sup>6</sup>. Le citronellal s'isomérisant aisément en pulégols en milieu acide (voir la manipulation n° 34) par transfert-1,5 d'un hydrogène allylique vers le carbonyle, il est indispensable de protéger ce dernier. Ceci a longtemps été réalisé à l'aide de la combinaison bisulfite, mais avec un bilan fort médiocre. Le procédé décrit ici<sup>5</sup> utilise une énamine, qui bien qu'instantanément protonée, n'est rapidement hydrolysée que dans les solutions acides aqueuses diluées. Dans le cas présent, l'hydratation de la double liaison éthylénique est plus rapide que l'hydrolyse de l'iminium, mais cette dernière n'est pas totalement absente et si elle régénère du citronellal, celui-ci se cyclise très rapidement en pulégols<sup>7</sup> **4**, dont la double liaison s'hydrate 1,7 fois plus vite que celle de l'iminium **3**<sup>6</sup>, conduisant à des menthoglycols **5**. La détermination des conditions expérimentales employées est exposée dans le chapitre 10, « procédés d'optimisation des réactions », manipulation n° 110.

L'hydratation est parfaitement régiosélective, l'hydroxyle se retrouvant exclusivement sur le carbone 7 ; il n'en est pas toujours de même avec les oléfines terminales<sup>8</sup>.



### Bibliographie et notes

1. *The Givaudan Index. Specification of Synthetic and Isolates for Perfumery*. Givaudan-Delawanna Inc. New York, 1961, 2<sup>e</sup> éd. p. 189.
2. R. Ishino et Ju Kumanotani, *J. Org. Chem.* 1974, 39, 108.
3. W. Skorianetz, H. Giger et G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta*, 1971, 54, 1797.
4. Il est commercialisé sous la marque déposée *l-Laurinal*.
5. M. Vilkas et G. Sénéchal, Brevet Français 2,064,534 (1971) ; *CA* : 74, P 125873w.
6. F. A. Carey et R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*, Plenum Press, New York, 3<sup>e</sup> éd., 1990, vol. A, p. 348.
7. Isopulégol : 1e, 2e, 5e ; néoisopulégol : 1a, 2e, 5e. Les deux autres stéréoisomères n'ont pas été détectés.
8. K. M. Touchette, H. M. Weiss et D. Rosenberg, *J. Chem. Educ.* 1994, 71, 534.