

PREPARATION D'ACROLEINE TRITIÉE OU DEUTÉRIÉE SUR LE CARBONE 1.

Michel Golfier et Thierry Prangé.

Laboratoire de Synthèse Organique,
Ecole Polytechnique,
17, rue Descartes,
75 Paris 5e.
France

Reçu le 28 mars, 1972.

SUMMARY

The synthesis of C-1 tritiated or deuterated acrolein is described. The oxidation of allylic alcohol with the silver carbonate on Celite reagent shows an important isotopic effect. One can take advantage of this effect for a simple preparation of tritiated aldehydes. The NMR spectrum of deuterated acrolein is analysed and calculated.

RESUME

La synthèse d'acroléine tritiée ou deutériée sur le carbone 1 est décrite. Un effet isotopique important existe pour l'oxydation de l'alcool allylique par le carbonate d'argent sur Célite. Cet effet peut être utilisé pour une synthèse simple des aldéhydes tritiés. Le spectre de RMN de l'acroléine deutériée est analysé et calculé.

En relation avec une étude des effets biologiques de l'acroléine, qui nécessitait la préparation d'échantillons tritiés, on a développé une synthèse simple de ce produit, tritié ou deutérié sur le carbone 1, et dont, à notre connaissance, il n'existait aucune préparation.

Compte tenu de la sensibilité de l'acroléine aux conditions acides ou basiques, il est apparu que la meilleure voie de synthèse était l'oxydation d'un alcool allylique, convenablement tritié ou deutérié, à l'aide d'un oxydant neutre : le carbonate d'argent déposé sur Célite, qui transforme, avec d'excellents rendements, les alcools primaires en aldéhydes (1).

La méthode utilisée comporte essentiellement deux étapes :

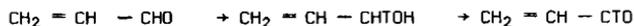
- Formation d'alcool allylique tritié ou deutérié, par réduction d'acroléine ou d'acrylate de méthyle.
- Oxydation de cet alcool par le carbonate d'argent.

Toutefois, les conditions exigées par la préparation de l'alcool allylique marqué sont différentes selon l'isotope. Pour le tritium, seule une partie des molécules est marquée et le réducteur disponible est le NaBT₄, commercial. Pour le deutérium, le marquage de l'alcool allylique sur le carbone 1 doit être total et le réducteur disponible est LiAD₄. On a donc développé deux synthèses différentes. Celle qui permet la préparation d'acroléine deutériée est toutefois plus générale et peut être utilisée pour obtenir l'acroléine tritiée.

Préparation de l'acroléine tritiée.

La synthèse comporte deux étapes :

- préparation de l'alcool allylique tritié, par réduction d'acroléine ordinaire par le borohydrure de sodium tritié.
- oxydation de l'alcool allylique tritié, par le carbonate d'argent sur Célite.



Alcool allylique tritié.

Selon CHAIKIN et BROWN (2), la réduction de l'acroléine par le borohydrure de sodium conduirait exclusivement à l'alcool allylique, sans réduction parasite de la double liaison. En fait, ce résultat s'est révélé inexact : la réduction d'une solution aqueuse d'acroléine par le borohydrure de sodium tritié, à température ordinaire, fournit 15 % de propanol, à côté de l'alcool allylique cherché. Un résultat identique a été observé par JOHNSON et RICKBORN pour la réduction du même produit par NaBH₄, dans l'éthanol à 50 % (3).

Pour éviter les pertes de produit tritié dues à de trop nombreuses séparations, la purification est effectuée sur le produit final, l'acroléine tritiée. Il est donc intéressant d'oxyder des solutions d'alcool allylique contenant des quantités aussi faibles que possible de propanol : en opérant la réduction de l'acroléine à 0°, la quantité de propanol formé tombe à 3-4 %.

Acroléine tritiée.

L'alcool allylique tritié est isolé par distillation azeotropique de sa solution aqueuse ; l'azeotrope contient 25 % d'eau et les tentatives faites pour l'oxyder directement ne se sont pas révélées satisfaisantes. Après trois jours de reflux dans le chlorobenzène, en présence de carbonate d'argent, l'oxydation est encore incomplète.

On purifie donc l'alcool allylique par chromatographie en phase vapeur (dans ces conditions, l'eau est éliminée, mais l'alcool allylique n'est pas séparé du propanol qu'il peut contenir). L'oxydation de l'alcool allylique sec par le carbonate d'argent sur Célite, dans le chlorobenzène à reflux, est très rapide. L'acroléine obtenue est purifiée par chromatographie préparative en phase vapeur. Suivant le mode opératoire adopté, on peut obtenir une acroléine d'activité faible (80 μ C/m mole) ou moyenne (2,5 mC/m mole). Cette dernière est recueillie directement dans le milieu d'utilisation.

La position du tritium sur le carbone 1 est confirmée par l'oxydation de l'acroléine par l'oxyde d'argent : le sel de sodium de l'acide acrylique obtenu contient moins de 3 % de la radioactivité de l'acroléine.

L'oxydation, par le carbonate d'argent sur Célite, de l'alcool allylique tritié met en évidence un effet isotopique important : l'acroléine formée retient environ 95 % du tritium de l'alcool allylique de départ. Les alcools tritiés étant facilement accessibles (4) cette méthode d'oxydation permet une synthèse simple des aldéhydes tritiés. Ses applications, ainsi que la discussion des effets isotopiques observés lors de l'oxydation, par le carbonate d'argent sur Célite, d'alcools tritiés ou deutériés, feront l'objet d'une publication ultérieure.

Préparation de l'acroléine deutériée.

Acroléine partiellement deutériée sur le carbone 1

La préparation de l'alcool allylique monodeutéié, et son oxydation en acroléine ont été réalisés par la même méthode que la préparation de l'acroléine tritiée, en remplaçant NaBT_4 par NaBD_4 . L'acroléine obtenue retient environ 81 % du deutérium de l'alcool allylique.

Acroléine complètement deutériée sur le carbone 1.

La méthode précédente ne permet pas de préparer l'acroléine complètement deutériée sur le carbone 1. Pour obtenir ce produit, il est nécessaire de partir d'un alcool dideutérié provenant de la réduction d'un ester par AlLiD_4 (5).

La réduction directe de l'acrylate de méthyle **2** (fig. 1) par AlLiD_4 n'est pas possible car elle conduit à des quantités importantes de propanol. La méthode de BARTLETT et TATE (6) permet de protéger temporairement la double liaison de l'acrylate de méthyle, en condensant celui-ci avec l'anthracène **1**, par réaction de Diels-Alder. L'ester **3** est réduit en alcool **4** par AlLiD_4 . L'alcool allylique dideutérié **6** est régénéré par chauffage à 350° , pendant quelques minutes (rendement 85 %). Cet alcool peut être oxydé, par la même méthode que pour l'alcool tritié, en acroléine deutériée **7**.

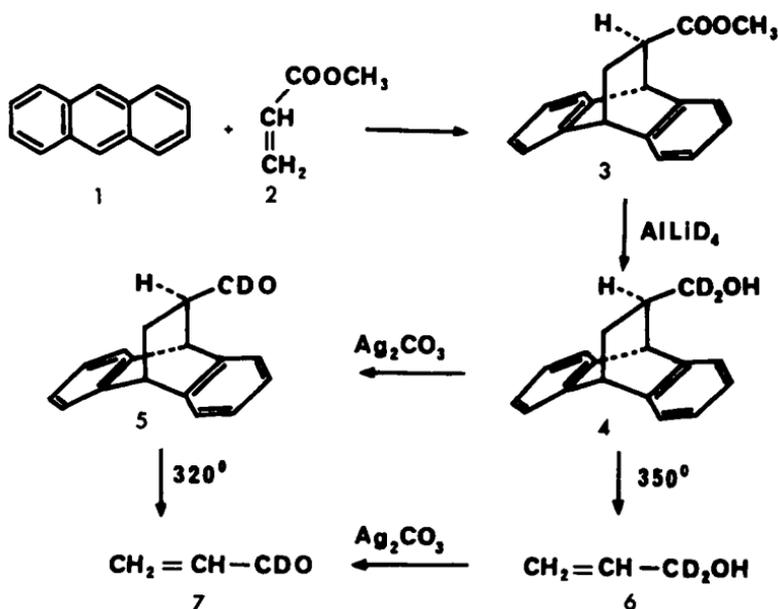


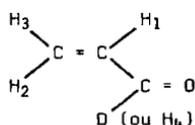
Figure 1

L'oxydation directe de l'alcool **4** par le carbonate d'argent sur Célite, fournit l'aldéhyde **5** avec un rendement supérieur à 95 %. cette oxydation exige des quantités de carbonate d'argent plus importantes (20 à 30 équivalents) que pour l'oxydation de l'alcool allylique, et une durée d'oxydation plus grande. Mais l'aldéhyde **5** est un excellent précurseur d'acroléine deutériée, que l'on peut régénérer juste avant emploi : les conditions de la réaction de retro-Diels-Alder sont d'ailleurs plus douces que pour l'alcool **4** : une température de 300-320° est suffisante.

Spectres de RMN de l'acroléine deutériée.

Le spectre de RMN de l'acroléine deutériée a été enregistré à 100 MHz (figure 2, courbe supérieure). Son spectre théorique a été calculé par itération, à l'aide du programme DECHAMIT (x) sur calculateur IBM 360/65. Le tracé théorique a été fait par un traceur de courbes BENSON, relié au calculateur ; on a donné à chaque transition un profil de courbe de Lorentz, de temps de relaxation convenable. Selon l'approximation utilisée pour l'analyse du spectre, on a obtenu deux courbes théoriques :

- en considérant le système des protons H_1 , H_2 et H_3 comme un système ABC, et en négligeant tous les couplages J_{H-D} , on obtient la courbe inférieure de la figure 2.



- en assimilant le deutérium à deux noyaux équivalents, de spin 1/2, et en analysant le système H_1, H_2, H_3, D comme un système $ABCX_2$ pour lequel X serait couplé à A seul (c'est-à-dire $J_{H_4-H_2} = J_{H_4-H_3} = 0$), on obtient la courbe intermédiaire de la figure 2.

Les déplacements chimiques calculés dans chaque cas sont identiques. Toutefois l'aspect du spectre théorique, dans l'approximation $ABCX_2$, est plus proche du tracé réel que dans le cas de l'approximation ABC, notamment pour les couples de raies 7-11 et 14-5. Cependant, l'assimilation du deutérium à deux atomes de spin 1/2 se traduit par une différence dans les intensités de raies : en particulier la raie 5, qui devrait apparaître comme un ensemble de trois

(x) Le programme complet (en Fortran IV) est disponible auprès des auteurs.

bandes de même intensité, est sur la courbe théorique, un triplet dont les intensités sont dans les rapports 1/2/1.

Les valeurs des déplacements chimiques et des constantes de couplage de l'acroléine deutériée sont en bon accord avec les valeurs trouvées par DAVIES pour l'acroléine ordinaire (7) (tableau).

Le spectre de R.M.N. de l'alcool dideutério-1,1 allylique a été analysé à l'aide du même programme, en utilisant l'approximation ABC. Le tracé théorique est en très bon accord avec le spectre expérimental (enregistré à 60 MHz) (voir partie expérimentale).

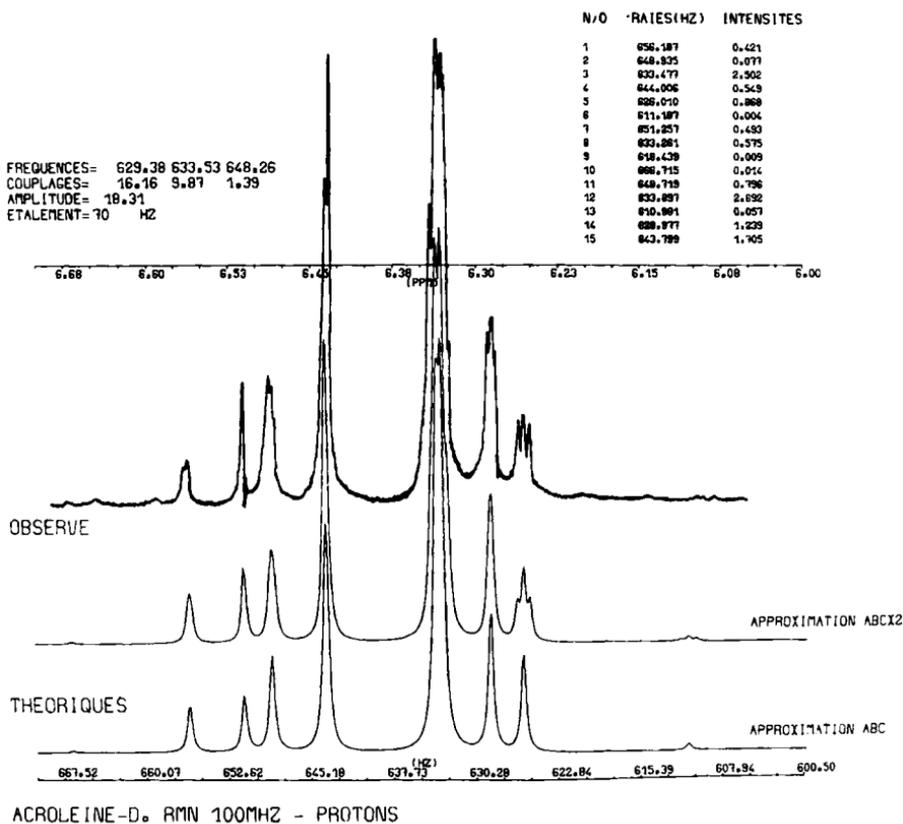
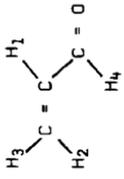
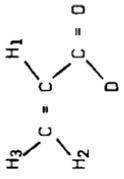
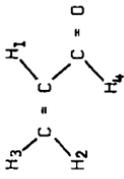


Figure 2

Spectras de RMN expérimental et théoriques de l'acroléine (à 100 MHz)

TABLEAU

Déplacements chimiques (en Hz à 100 MHz) (par rapport au TMS) et constantes de couplage des protons de l'acroléine.

	δ_{H_1}	δ_{H_2}	δ_{H_3}	δ_{H_4}	J_{12} (trans)	J_{13} (cis)	J_{23} (gem)	J_{1-4}	remarques
									
	629,36	633,53	646,26	-	16,16	9,67	1,39	1,1	a
	633,00	636,74	650,30	957,98	17,40	9,98	0,82	7,87	b

a) Solution à 20 % dans CCl_4 . Spectre enregistré à 100 MHz. Présent travail.
 b) D'après DAUTES (7). Solution à 8 % dans le cyclohexane. Spectre enregistré à 100 MHz.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres infrarouge des liquides purs ont été enregistrés sur un appareil Shimadzu IR 27 G, et sur un appareil Perkin-Elmer 337, dans une cellule en NaCl de 0,05 mm d'épaisseur.

Les spectres de R.M.N. ont été enregistrés sur des appareils Varian T 60 et A 60 et sur un appareil Jéol 4 H 100, en solution dans CCl_4 . La précision du dosage de l'hydrogène aldéhydique, par cette méthode, est d'environ 5 %.

Les chromatographies en phase vapeur (CPV) ont été faites à l'aide d'un appareil Aérogaph 90 P 3 ; dans les conditions suivantes :

- *CPV analytique* : colonne de 4 m remplie de Ucon Polar à 20 % ; température : 125° ; gaz vecteur : hydrogène, 0,7 ml/s. Les produits apparaissent dans l'ordre : acroléine (3 mn) ; propanol (9 mn) ; propanal (12 mn).

- *CPV préparative* : colonne de 6,5 m et 3/8", remplie de SE 30 à 30 % ; température : 105° ; gaz vecteur : hydrogène 1 ml/s. Les produits apparaissent dans l'ordre : eau (1 mn 30) ; acroléine (6 mn) ; propanal (8 mn 30) ; propanol et alcool allylique (8 mn 45).

Les dosages de tritium, effectués avec un compteur à scintillation Cary, présentent un écart moyen de 1 à 2 %.

Le borohydrure de sodium tritié (provenance : C.E.A.) de forte activité spécifique (1 C/mole) en solution dans le tétrahydrofurane, est dilué avant son emploi par du borohydrure de sodium ordinaire (α). L'acroléine est redistillée en présence d'hydroquinone, quelques heures avant l'emploi, et utilisée sans aucun additif. Le carbonate d'argent sur Célite est préparé selon (1) ; suivant les proportions de Célite utilisées il contient soit 0,80 soit 0,57 mmoles de Ag_2CO_3 par gramme. Il est séché sous vide, à température ordinaire et à l'obscurité, en présence de P_2O_5 , pendant plusieurs jours.

Préparation de l'acroléine tritiée.

Alcool allylique tritié.

Un ballon de 25 ml, muni d'un agitateur magnétique, et possédant une tubulure latérale bouchée par un diaphragme de caoutchouc, est surmonté d'une microcolonne à distiller de CADIOD, à bande tournante. On introduit successivement dans le ballon, 1 ml de THF anhydre, 300 mg de borohydrure de sodium

(*) Nous remercions le Professeur S. PUISEUX-DAD pour un échantillon de $NaBT_4$, ainsi que pour la prise en charge des dosages de tritium.

ordinaire, puis 1 ml (5 mc) de la solution de borohydrure tritié. On agite 30 mn et distille le solvant. Le ballon est placé dans un bain de glace et à l'aide d'une seringue on introduit dans le ballon, à travers le diaphragme, 5 ml d'eau, puis rapidement, mais par petites portions, 2,5 ml d'acroléine fraîchement distillée. On remplace ensuite le bain de glace par un bain d'huile et distille l'azéotrope eau-alcool allylique, qui bout à 85 °. Le liquide obtenu est débarassé de l'eau et de l'acroléine restante, par CPV préparative. L'alcool allylique tritié ainsi obtenu contient 3-4 % de propanol. En effectuant la réduction à température ordinaire, le pourcentage de propanol s'élève à 15 %.

Acroléine tritiée, de faible activité.

1,6 ml d'alcool allylique précédent (d'activité spécifique 85 $\mu\text{C}/\text{mmole}$; environ 2mC d'activité totale) et 20 g de carbonate d'argent sur Célite (0,80 mmoles Ag_2CO_3 par gramme), sont chauffés dans 25 ml de chlorobenzène à 80°, avec agitation magnétique, dans le ballon A de l'appareil ci-dessous.

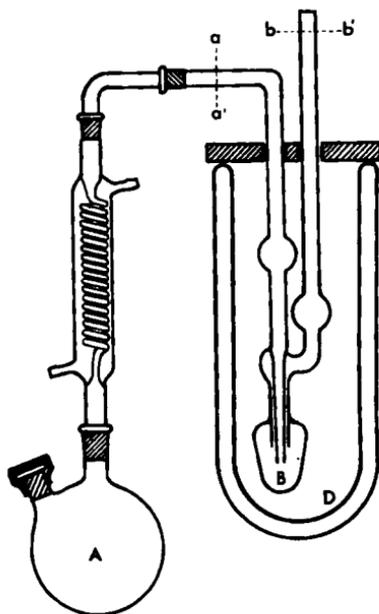


Figure 3

L'oxydation est rapide, et pratiquement terminée en 3 heures. On poursuit néanmoins le chauffage pendant 24 heures, en élevant la température du bain de chauffage jusqu'à 130°, vers la fin de l'expérience. L'acroléine est recueillie dans le piège B, refroidi par un mélange acétone/neige carbonique, placé dans le vase Dewar D. Le piège B est ensuite soudé en aa' et bb', et l'acroléine est conservée à -20°. Le produit ainsi obtenu contient (d'après l'analyse par CPV) environ 5 % d'eau, 5 % d'alcool allylique, 1 à 2 % de propanal, et au moins 0,2 % de solvant. Par CPV préparative, on obtient environ 1 ml d'acroléine, d'activité spécifique 80 $\mu\text{C}/\text{mmole}$ et contenant encore 1 à 2 % de propanal.

Localisation du tritium.

120 μl de l'échantillon d'acroléine précédent sont agités pendant 24 h à 40°, dans 100 ml d'eau, avec 4,7 g d'oxyde d'argent fraîchement préparé. Le filtrat est soigneusement neutralisé par la soude 0,01 N, traité au Norit et évaporé à sec. Le sel de sodium de l'acide acrylique (rendement 30 %) contient 3 % de la radio activité spécifique de l'acroléine. La radioactivité spécifique du sel de sodium de l'acide acrylique est 3 % de la radioactivité spécifique de l'acroléine. La majeure partie de cette radioactivité résiduelle provient probablement de l'acide propionique issu de l'oxydation des 1 ou 2 % de propanal que contenait l'acroléine utilisée. Ce propanal provenait lui-même de l'oxydation du propanol formé par double réduction de l'acroléine : cette réduction introduit du tritium sur d'autres atomes que le carbone 1 (vraisemblablement, sinon exclusivement, sur le carbone 3 (8)) mais seul le tritium du carbone 1 est éliminé lors de la formation de l'acide propionique, celui du carbone 3 (environ 1 à 2 % de la radioactivité spécifique initiale) étant, au contraire, conservé.

Acroléine tritiée, d'activité moyenne.

Dans un ballon du type A utilisé dans le montage précédent, on place 10 mg de NaBH_4 ordinaire, dans 1 ml de THF, et on ajoute 2 ml d'une solution de borohydrure de sodium tritié dans le THF (10 mc). On ajoute un excès (100 μl) d'acroléine. Après 1/4 d'heure, on évapore le solvant au bain d'huile. Le ballon est adapté au montage du schéma 1. On introduit dans ce ballon 5 ml de chlorobenzène et 3 g de carbonate d'argent sur Célite, et chauffe à 130°, sous courant d'azote. L'acroléine qui distille en 5 heures est recueillie :
- soit dans 1 ml d'eau placé dans le ballon B, refroidi à 0° ; la solution est utilisée immédiatement.

- soit dans 1 ml d'un solvant peu volatil (diglyme par exemple). Le rendement a été déterminé dans ce dernier cas, par CPV : on obtient 20 à 40 μ l d'acroléine, d'activité spécifique 1,8 à 2,5 mc/mole.

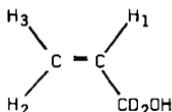
Préparation de l'acroléine deutériée.

Alcool dideutério-1,1 allylique 4

12 g de l'alcool dideutérié 4 (préparé selon la méthode de BARTLETT et TATE (6) ; F = 112°) sont placés dans un ballon à distiller de 50 ml, muni d'une courte colonne de distillation et d'un ballon récepteur refroidi par un mélange de glace et de sel. L'ensemble est balayé par un courant d'azote. Le ballon à distiller est rapidement plongé dans un bain métallique à 350°. L'alcool allylique distille en une dizaine de minutes et l'antracène sublimé se dépose sur les parois de la colonne. Après une heure, on récupère 2,6 ml d'alcool dideutério-1,1 allylique 5.

Spectre IR (CCl₄) : 2190 et 2090 cm⁻¹ (ν_{C-D})

Spectre de RMN (à 60 MHz) :



: 332.32 Hz (H₁ ; quadruplet)

280,93 (H₂ ; quadruplet) ; 271,80 (H₃ quadruplet). J₁₂ = 17,23 Hz ;

J₁₃ = 10,72 Hz ; J₂₃ = 1,84 Hz.

Ces résultats ont été obtenus en analysant le spectre dans l'approximation ABC et en négligeant les couplages H-D. Le tracé du spectre théorique est en excellent accord avec le spectre expérimental.

Aldéhyde 5

1,5 g d'alcool deutérié 4 et 50 g de carbonate d'argent sur Célite, sont chauffés à reflux dans 200 ml de benzène, pendant 48 heures. Après filtration à chaud et évaporation du solvant, on récupère 1,35 g d'aldéhyde 5, sous forme d'une huile visqueuse qui cristallise dans un mélange méthanol/éther. On recristallise dans un mélange éther-éther de pétrole.

F = 97-97,5° (Litt. F = 100° pour le produit non deutérié (6))

Spectre IR (CCl₄) : 2055 cm⁻¹ (ν_{C-D}) ; 1705 cm⁻¹ ($\nu_{C=O}$)

Deutério-1 acroléine 7

a) par oxydation de l'alcool dideutério-1,1 allylique.

L'alcool 6 est oxydé par quatre équivalents de carbonate d'argent sur Célite à 0,57 mmole de Ag_2CO_3 par gramme, dans le chlorobenzène à 120° , sous faible courant d'azote, comme dans le cas de la préparation de l'acroléine tritiée. Après 12 heures, on récupère 1,8 ml de deutério-1 acroléine 7.

b) Par pyrolyse de l'aldéhyde 5

Le chauffage de l'aldéhyde 5, dans les mêmes conditions que pour l'alcool 4 mais à une température de 320° seulement, fournit l'acroléine deutériée 7 avec un rendement de 75-80 %.

Dans les deux cas, l'acroléine est ensuite purifiée par CPV préparative.

Spectre IR (CCl_4) : 2112 et 2066 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-D}}$) ; 1685 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$).

Acroléine partiellement deutériée.

Sa préparation est la même que celle de l'acroléine faiblement tritiée.

Alcool allylique $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CHO}-\text{OD}$

Il est obtenu par réduction de l'acroléine par NaBD_4 dans D_2O :

Spectre IR (liquide pur) : 3370 cm^{-1} ($\nu_{\text{O-H}}$; faible intensité) ; 2450 cm^{-1} ($\nu_{\text{O-D}}$; bande large) ; 2130 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-D}}$) ; 1650 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$)

Spectre de RMN : 240 Hz (multiplet mal résolu de 1 H : $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CHO}-\text{OD}$) ; 307 Hz (multiplet de 2 H : $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CHO}-\text{OD}$) ; 360 Hz (octuplet de 1 H : $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CHO}-\text{OD}$).

Alcool allylique $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CHO}-\text{OH}$

Il est obtenu à partir de l'alcool précédent par échange du deutérium dans H_2O .

Spectre IR (liquide pur) : large bande vers 3350 cm^{-1} ($\nu_{\text{O-H}}$) et disparition de la bande à 2450 cm^{-1} .

Cet alcool contient 98,5 % de D, d'après son spectre de masse.

Deutério-1 acroléine :

L'acroléine obtenu par oxydation de l'alcool allylique monodeutérié contient 81 ± 2 % de deutérium, d'après son spectre de masse. Le rapport des intensités des signaux de RMN à 577 Hz ($-\text{C}-\text{H}$) à 378 Hz ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CDO}$) conduit à une valeur

de 82 ± 5 % de deutério-1 acroléine.

Bibliographie

1. - M. FETIZON et M. GOLFIER, C.R.Acad.Sc. Paris, 267, 900, (1968).
2. - S.W. CHAIKIN et W.G. BROWN, J.Amer.Chem.Soc., 71, 122, (1949).
3. - M.R. JOHNSON et B. RICKBORN, J.Org.Chem., 35, 1041, (1970).
4. - R.H. CORNFORTH, Tetrahedron, 26, 4635, (1970)
5. - M. FETIZON et al. - Résultats non publiés.
6. - P.D. BARTLETT et F.A. TATE, J.Amer. Chem.Soc., 75, 91, (1953)
7. - J.E. D. DAVIES, J.Mol. Spectroscopy, 29, 499, (1959)
8. - W.R. JACKSON et A. ZURQUIYAH, J.Chem.Soc., 5280, (1965)