

METHODES GENERALES DE SYNTHESES DE COMPOSES LINEAIRES ω -TRIDEUTERIES

O. Bouloussa, J.P. Denhez, P. Dizabo

Laboratoire de Spectrochimie Moléculaire, Université Pierre et Marie Curie
4 Place Jussieu, 75230 Paris Cédex 05

SUMMARY :

Two general methods for synthesis of ω - $^2\text{H}_3$ compounds have been developed. In both cases, the first step of the synthetic scheme consists in hydrolysis with baryte of a diester. The so-formed acid-ester was converted i) into an aldehyde-ester and then, by means of Wittig reaction, to a vinyl-ester. This latter was reduced to the vinyl alcohol 1 - $^2\text{H}_2$ and, by way of the derived mesylate, to a ω - $^2\text{H}_3$ 1-alcene. Oxydation gave the ω - $^2\text{H}_3$ acid. ii) into an alcohol-ester. The hydroxyl group was protected as the tetrahydropyranyl ether and the ester group treated as above to give an ω - $^2\text{H}_3$ alcohol.

RESUME :

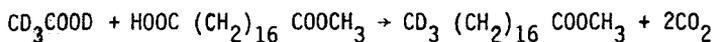
Nous proposons dans ce travail deux méthodes générales de synthèse de composés trideutériés sur le méthyle terminal d'une chaîne aliphatique. Dans les deux cas, l'hydrolyse de l'un des groupements esters constitue la première étape du schéma réactionnel. L'acide ester obtenu est transformé i) en aldéhyde ester ; une réaction de Wittig conduit au vinyl ester. Le groupement ester est réduit d'abord en alcool 1 - $^2\text{H}_2$, puis par l'intermédiaire du mésylate en ω - $^2\text{H}_3$ 1-alcène. L'oxydation de ce composé donne l'acide ω - $^2\text{H}_3$. ii) en alcool ester. La fonction alcool est protégée par le dihydropyranne et le groupement ester est traité comme ci-dessus. On obtient ainsi l'alcool ω - $^2\text{H}_3$.

KEY WORDS : Deuterium labelling ; ω - $^2\text{H}_3$ aliphatic acids ; ω - $^2\text{H}_3$ aliphatic alcohols ; ω - $^2\text{H}_2$ alkene

INTRODUCTION

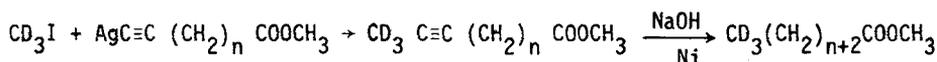
Certains acides gras spécifiquement deutériés ont été préparés

pour étudier l'organisation et la dynamique des membranes biologiques (1-4). L'acide stéarique $\text{CD}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$ a été synthétisé par couplage anodique de l'acide acétique perdeutéérié et du monométhylester de l'acide octadécanedioïque (5) :



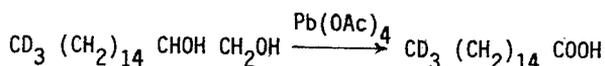
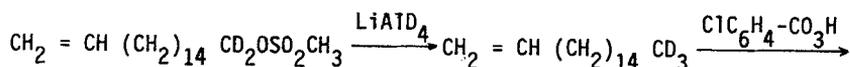
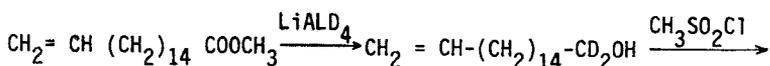
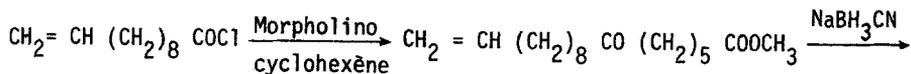
la méthode est simple mais un certain nombre de sous-produits résultant de toutes les combinaisons possibles des molécules engagées dans cette synthèse de Kolbe sont difficiles à éliminer.

Une autre façon d'introduire du deutérium au niveau du groupement méthyle consiste à faire réagir CD_3I sur le sel d'argent d'un ester ω -acétylénique puis à saturer la triple liaison (6).



les rendements de cette réaction sont modestes (<50%) étant donné qu'un grand excès de CD_3I par rapport à l'ester est nécessaire. D'autre part, il est connu qu'au cours de la réduction d'une triple liaison, par le nickel de Raney des réactions d'échange hydrogène-deutérium peuvent intervenir (5).

Enfin Tulloch (7) a proposé une synthèse de l'acide 16^2-H_3 hexadécanoïque : a) préparation de $\text{CH}_2 = \text{CH}(\text{CH}_2)_{14}\text{COOCH}_3$ à partir du 7-oxo-16-heptadécénoate de méthyle : b) obtention du radical CD_3 par réduction de la fonction ester. c) rupture oxydante de la double liaison pour former la fonction acide :



cette méthode appelle un certain nombre de remarques :

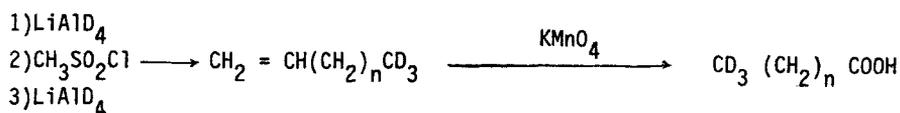
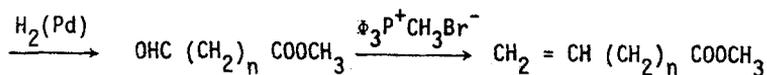
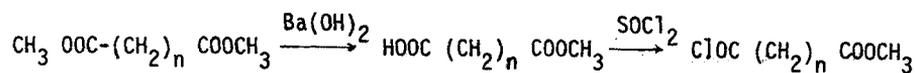
- a) L'auteur ne propose pas de méthode générale de préparation des esters ω -1 éthyléniques mais uniquement une synthèse de l'acide hexadécanoïque ω - $^2\text{H}_3$ pour laquelle les précurseurs sont commerciaux.
- b) L'étape de l'oxydation est laborieuse et la purification des produits de réaction est délicate et fastidieuse.
- c) La réduction de la fonction oxo par NaBH_3CN conduit à une saturation partielle de la double liaison (20%).

METHODE ET DISCUSSION.

Nous présentons deux méthodes générales de synthèse de composés ω -tridéutériés à partir de diesters. Le principe de ces synthèses consiste à bloquer l'un des groupements fonctionnels ester vis à vis des agents de réduction que l'on utilise pour réduire l'autre en méthyle- $^2\text{H}_3$. Nous proposons deux méthodes pour bloquer un groupement ester : a) sa transformation en alcène : b) sa transformation en tétrahydropyranyl-éther.

a) Synthèse par l'intermédiaire d'un alcène-ester.

Le schéma réactionnel adopté est le suivant :



Ce processus général reprend certaines étapes de la synthèse de Tulloch, mais évite la réduction d'une fonction oxo en présence d'une double liaison et simplifie la dernière étape en faisant appel à une réaction d'oxydation permanganique de la liaison éthylénique, par réaction en transfert de phase.

A partir d'un diester, nous préparons d'abord un alcène-ester :

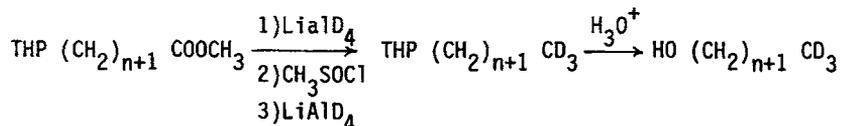
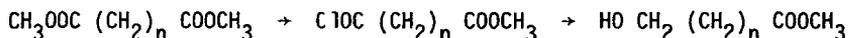
L'hydrolyse partielle par la baryte en milieu méthanolique d'un diester à longue chaîne conduit à l'ester-acide correspondant (8). Ce procédé est utilisable pour les diesters dont la chaîne principale comporte plus de 8 carbones ; quand cette chaîne est plus courte *, le sel de baryum a une solubilité non négligeable dans le méthanol, et l'on préfère alors utiliser la synthèse préconisée par Jones (9).

Le traitement de cet acide-ester par le chlorure de thionyle suivi d'une réduction ménagée conduit à l'aldéhyde-ester. (Cette étape a été étudiée de façon exhaustive car les aldéhydes-esters constituent les produits de départ de la synthèse des phéromones (10). L'aldéhyde-ester, traité par la méthode de Wittig (11), fournit l'alcène-ester correspondant.

La méthode de réduction de la fonction ester utilisée par Tulloch n'a pas été modifiée ; elle permet l'obtention du radical CD_3 . L'oxydation permanganique de la double liaison est réalisée en milieu dichlorométhane-acide acétique, en présence de bicyclohexano-18 couronne 6. (12).

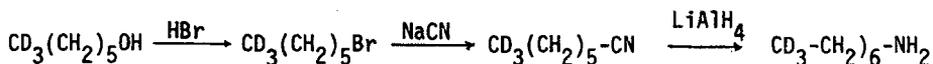
b) Synthèse par l'intermédiaire d'un alcool.

Les deux premières étapes de la réaction conduisent, comme dans la première méthode, au chlorure d'acide-ester. La réduction sélective du chlorure d'acide par le borohydrure de sodium conduit à un alcool-ester. Le dihydropyranne réagit sur la fonction alcool en milieu légèrement acide pour former un tétrahydropyranyl éther. Le groupement ester est alors réduit selon la méthode précédente ; la dernière étape, réalisée en milieu acide, conduit à un alcool ω deutérié :



* Certains de ces composés sont commerciaux, comme le monométhylester de l'acide adipique que nous avons utilisé pour préparer l'heptylamine ω - 2H_3 .

L'acide ω -déutérié peut être obtenu par oxydation de l'alcool mais cette méthode est évidemment applicable à la préparation à partir d'un alcool de n'importe quelle chaîne ω -CD₃ ; Nous l'avons en particulier employée pour la synthèse de l'hexanol-6²H₃, que nous décrivons dans la partie expérimentale et de l'heptylamine-7²H₃ :



PARTIE EXPERIMENTALE

Préparation de l'acide hexadécanoïque 16²H₃ :

Monométhyl ester de l'acide Hexadécanedioïque :

L'hexadécanedioate de méthyle (0,08 mole , 25,1 g) est dissous dans 200 ml de méthanol et traité avec 100 ml d'une solution méthanolique contenant 0,04 mole de baryte (Ba(OH)₂, 8H₂O). Aussitôt un solide épais se forme, le mélange est laissé à température ambiante pendant deux jours, le sel de baryum est isolé, lavé au méthanol et séché. Il est mis en suspension dans 1 l d'eau contenant 20 g de Na₂SO₄, le mélange est agité pendant 24 heures, filtré pour éliminer le sulfate de baryum et acidifié avec une solution de HCl 6N. Le précipité est isolé, lavé à l'eau et séché dans un dessiccateur sous vide pendant 48 heures.

pF : 68°C, Rdt : 62% (15,1g), IR : $\nu_{\text{C=O}}(\text{COOH}) = 1700 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C=O}}(\text{COOCH}_3) = 1740 \text{ cm}^{-1}$

Formyl-15-pendadécanoate de méthyl II :

15 g du monométhyl ester de l'acide hexadécanedioïque et 50 ml de SOCl₂ préalablement distillé sur quinoléïne sont chauffés 1 heure à reflux. Après refroidissement, on distille l'excès de chlorure de thionyle sous vide. On en chasse les dernières traces avec du benzène sec ; le résidu huileux obtenu, ($\nu_{\text{C=O}}(\text{COCl}) : 1800 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C=O}}(\text{COOCH}_3) : 1740 \text{ cm}^{-1}$) est dissous dans 150 ml de toluène contenant 5 g de Pd/BaSO₄ à 5% et de 1 ml de quinoléïne S (13). On fait barboter de l'hydrogène dans le mélange et on chauffe à reflux. Le gaz chlorhydrique formé est piégé dans de l'eau

contenant quelques gouttes de phénolphtaléine et dosé, ce qui permet de suivre l'évolution de la réaction ; on la poursuit jusqu'à formation de la quantité théorique d'acide chlorhydrique. Le mélange est alors filtré ; le catalyseur est récupéré, le résidu obtenu après élimination du toluène (14,1 g, 0,045 moles) est identifié par son spectre IR : $\underline{\text{CHO}}$: 2715 cm^{-1} ; $\underline{\text{CO}}(\text{CHO})$: 1724 cm^{-1} ; $\text{CO}(\text{COOCH}_3)$: 1745 et utilisé tel quel par la suite.

Heptadécène-16 oate de méthyle III :

Sous azote, on introduit dans un ballon 100 ml d'une solution étherée contenant 0,05 mole de phényl lithium et 0,06 mole (17,8 g) de bromure de triphényl méthyl phosphonium. La solution orangée est agitée à température ambiante pendant 4 heures. On ajoute alors 14 g de II dissous dans 70 ml d'éther. La solution devenue incolore, est chauffée pendant environ 20 heures. Le précipité formé est isolé et lavé à l'éther. Le résidu obtenu après évaporation du solvant est distillé sous vide et donne 7,4 g de produit.

Eb : $120-125^\circ$ sous 0,2 mm Hg, IR : C-H éthylénique : 3040 cm^{-1} , $\underline{\text{COOCH}_3}$: 1745 cm^{-1} , $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ = 1640 cm^{-1} .

Dideutério-1,1 heptadécène-16 ol-1 IV :

A une suspension de Li AlD_4 (1,2 g) dans 100 ml d'éther anhydre, on ajoute goutte à goutte 7,4 g de III dans 100 ml d'éther anhydre. Le mélange est chauffé à reflux pendant 18 heures. Un échantillon est hydrolysé pour vérifier que la réaction est totale par spectrométrie IR (disparition de la bande $\nu_{\text{C}=\text{O}}$). Après hydrolyse, on isole 6,6 g d'alcool.

pF : 43°C , Rdt : 98%

Dideutério-1,1 heptadécényl-16 méthane sulfonate V :

A une solution de 6,6 g de IV et 7,8 g de triéthylamine anhydre dans 200 ml de chlorure de méthylène refroidie à -10°C on ajoute, goutte à goutte une solution de 4,3 g de chlorure de mésityle ($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$) dans 30 ml de chlorure de méthylène. La solution est laissée pendant 24 heures

à + 4°C, puis lavée avec de l'eau glacée et séchée sur sulfate de sodium. Après élimination du solvant, le résidu est recristallisé dans le méthanol.

Rdt : 98% par rapport à IV.

Tridéutério-17 heptacédène-1 VI :

Le mésylate V dissous dans 100 ml d'éther anhydre est ajouté à 1,5 g de LiAlD_4 en suspension dans 100 ml d'éther. Après chauffage à reflux pendant 20 heures, le produit est isolé et distillé pour donner VI.

Eb : 163-165° sous 15 mm Hg, Rdt = 98% par rapport à V.

Acide tridéutério-16-hexadécanoïque VII :

On ajoute, en 2 heures, par petites portions, 12 g de permanganate de potassium finement pulvérisé à une solution (refroidie à + 10°C) de 5,4 g de VI et 1,5g de bicyclohexyl 18-couronne-6 dans 100 ml de chlorure de méthylène et 25 ml d'acide acétique. On retire alors le bain de glace et on poursuit l'agitation pendant 24 heures. Le mélange est dilué avec 50 ml d'eau distillée et on détruit l'excès de permanganate avec 4 g de sulfite de sodium. Le bioxyde de manganèse formé est alors dissous par addition de 40 ml d'acide sulfurique à 30% puis de 5 à 6 g de sulfite de sodium. La phase organique est isolée, lavée à l'eau et séchée sur Na_2SO_4 . Le résidu obtenu, après évaporation du solvant est chromatographié sur colonne de silicagel avec du diisopropyl éther. L'acide tridéutériométhyl hexadécanoïque obtenu avec un rendement de 83% par rapport à VI est identifié par spectrométrie de masse (M^+ = 259).

Préparation de l'hexanol 6^2H_3 .

Hydroxy-6 hexanoate d'éthyle :

Une solution de 0,1 mole du monoéthyl ester de l'acide hexanedioïque VIII (17,4 g) dans 40 ml de chlorure de thionyle est portée à reflux pendant une heure. On évapore le chlorure de thionyle en excès ; les dernières traces de SOCl_2 sont entraînées par du benzène sec (2 x 20 ml). On distille le chloroformyl-5 pentanoate d'éthyle IX sous pression réduite.

Eb : 132°C sous 15 mm Hg, Rdt = 97%

On ajoute 15,8 g de borohydrure de sodium à une solution des 18,6 g de IX dans 250 ml de dioxanne. Après avoir chauffé une heure à reflux et hydrolysé avec 100 ml d'eau, on extrait au chloroforme ; la phase organique est lavée à l'eau puis séchée ; après évaporation du solvant, on obtient 15,5 g de produit brut.

Tétrahydropyranyl-6 Hexanoate d'éthyle.

A un mélange d'hydroxy-6 hexanoate d'éthyle brut (11 g) et de 7 g (10% d'excès) de dihydropyranne, on ajoute 2 ou 3 gouttes d'acide chlorhydrique concentré. On agite pendant 2 heures le mélange réactionnel à température ambiante. On ajoute alors Na_2CO_3 pour neutraliser le mélange, et on extrait à l'éther. Après avoir séché sur MgSO_4 et évaporé le solvant, on distille sous pression réduite : Eb 92°C sous $5 \cdot 10^{-2}$ mmHg. Rdt : 95%.

Tétrahydropyranyl-6 hexanol²H₂

On ajoute 6 g de tétrahydropyranyl-6 hexanoate d'éthyle à une suspension de 0,6g de deutérium de lithium aluminium dans 100 ml d'éther anhydre. Le mélange est porté à reflux pendant 6 heures, puis hydrolysé avec une solution de tartrate double de sodium et de potassium. Par extraction à l'éther, on obtient 4,5 g de tétrahydropyranyl-6 hexanol. Rdt : 92%

Hexanol-6²H₃

A une solution de 4,5 g de tétrahydropyranyl-6 hexanol et de 4,5 g de triéthylamine anhydre dans 50 ml de chlorure de méthylène refroidie à -10°C, on ajoute goutte à goutte une solution de 5,1g de chlorure de mésityle dans 20 ml de chlorure de méthylène. Le mélange est laissé 24 heures à 4°C, puis lavée avec de l'eau glacée. La phase organique contenant le sulfonate est séchée sur sulfate de sodium et on évapore le solvant.

A une suspension de 0,25 g de deutérium d'aluminium lithium dans 20 ml d'éther sec, on ajoute goutte à goutte le sulfonate en solution dans

30 ml d'éther. On porte à reflux pendant 20 heures. Après hydrolyse avec HCl 1M, on chauffe le mélange à reflux de l'éther pendant 30 mn. Par distillation de la phase étherée préalablement séchée sur $MgSO_4$, on obtient 1,8g d'hexanol-6²H₃. Rdt : 78%.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - D. SKLAN, D. BUDOWKI, *Lipids* 12 193 (1977)
- 2 - N. MURANUSHI, N. TAGAKI, S. MURAMUSHI, H. SEKAKI, *Chem.Phys.Lipids* 28,269(1981)
- 3 - R. HORI, Y. YAGMIOTO, K. KAMIYA, K.I. INU, *Biochim.Biophys.Acta*, 509 510 (1978)
- 4 - S. MABREY, J.M. STURTEVANT, *Biochim.Biophys.Acta* 486 444 (1977)
- 5 - NGUYÊN, DINH, NGUYÊN, *Ark. Kemi* 22, 151 (1964)
- 6 - M.E. ISABELLE, L.C. LEITCH, *Can.J.Chem.* 36, 440 (1958)
- 7 - A.P. TULLOCH, *Chem.Phys.Lipids* 18,1 (1977)
- 8 - L.J. DURHAM, D.J. Mc LEOD, J. CASON, *Org.Synth.Coll.* 4,635 (1963)
- 9 - R.G. JONES, *J.Amer.Chem.Soc.* 69, 2350 (1947)
- 10 - H.J. BESTMANN, O. VOSTROWSKY, *Chem. and Phys. of Lipids* 24, 335(1979)
- 11 - G. WITTIG, U. SCHOELLKOFF, *Org. Synth.Coll. Vol.V*, 751(1973)
- 12 - A.P. KRAPCHO, J.R. LARSON, J.M. ELDRIDGE, *J.Org.Chem.* 42,3792 (1977)
- 13 - E. MOSETTIG, The Rosenmund reduction of acid chlorides. *Organic Reactions Vol.4*, 362, 193(1949)