

PREPARATION D'ALDEHYDES DEUTERIES OU TRITIÉS AU CARBONYLE

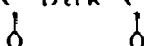
M. FETIZON, Y. HENRY, N. MOREAU et G. MOREAU
Laboratoire de stéréochimie, Université de Paris-Sud - 91400 Orsay

et

M. GOLLEIER et I. PRANGE
Laboratoire de Synthèse Organique - Ecole polytechnique - 17, rue Descartes 75005 Paris

(Received in France 21 September 1972; Received in the UK for publication 13 November 1972)

Résumé - L'oxydation d'alcools primaires deutérés, RCD_2OH et tritiés RCHTOH par le carbonate d'argent conduit aux aldéhydes $\text{R}-\overset{\text{I}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{D}$ et $\text{R}-\overset{\text{I}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{T}$ avec un rendement élevé



Abstract - The use of silver carbonate on celite in the oxidation of deuterated or tritiated primary alcohols (RCD_2OH , RCHTOH) gives the corresponding formyl labeled aldehydes in high yields

INTRODUCTION

Les aldéhydes marqués du type $\text{R}-\overset{\text{I}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{H}^*$

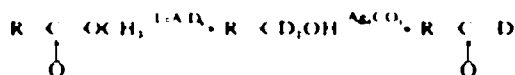
sont habituellement préparés par des méthodes très particulières, qui ne semblent pas avoir toujours un très vaste champ d'application.^{1, 2}

Une étude antérieure de conformation d'un aldéhyde en série terpénique, qui avait nécessité la synthèse du composé deutéré correspondant,³ a conduit à envisager le problème d'une manière plus générale, en utilisant la réaction d'oxydation des alcools primaires par le carbonate d'argent déposé sur célite

La méthode a également été appliquée à la préparation d'aldéhydes spécifiquement tritiés au carbonyle

Principe de la méthode

(i) La préparation des aldéhydes deutérés a été mise au point dans le cas du méthoxy-podocarpinal-1.⁴ Le principe en est schématisé ci-dessous



L'ester est réduit en alcool RCD_2OH par le deutérum de lithium et d'aluminium⁵ dosé selon la méthode de Felkin.⁶ L'alcool est oxydé en aldéhyde $\text{R}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{D}$ au moyen du carbonate d'argent

sur célite⁷ par ébullition dans le benzène. Les rendements sont d'au moins 80% en aldéhyde deutéré isotopiquement pur

Au cours des premiers essais,⁴ on prenait soin

de traiter par de l'eau lourde l'alcool RCD_2OH et le carbonate d'argent, avant oxydation, afin de remplacer tous les protons échangeables par du deutérium. Il semble que ce traitement puisse être omis sans affecter la pureté isotopique de l'aldéhyde obtenu.⁸

La pureté isotopique de l'aldéhyde RCD_2O obtenu est vérifiée par IR (pas de bande vers 2720, mais 2060 cm^{-1}), RMN (pas de signal de proton aldéhyde vers 9 ppm), et spectrométrie de masse.

Les aldéhydes représentés Tableau I, ont été préparés de cette façon

Il convient de faire une remarque à propos de la préparation du composé 3b. De récents travaux¹⁰ ont montré que les fonctions phénol donnent lieu à des couplages oxydatifs en présence de carbonate d'argent. Le composé 3b, qui n'avait pu être obtenu par la méthode exposée ci-dessus lors de la synthèse de l'alcool coniférylique¹¹ a été préparé après protection de la fonction phénol par l'éther chlorométhylque

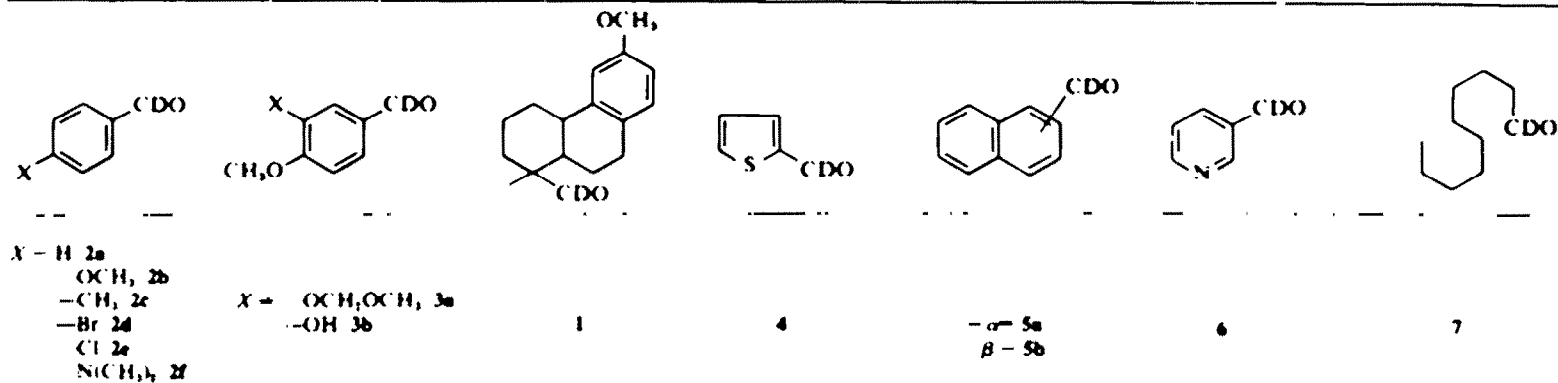
(ii) Les aldéhydes tritiés sont préparés de manière plus avantageuse à partir de l'aldéhyde non tritié correspondant. La première étape est une réduction quasi quantitative en alcool, par le borohydrure de sodium tritié; la méthode de Cornforth,¹² (emploi du borohydrure de lithium dans l'eau tritiée) peut être avantageusement employée

L'alcool tritié récupéré est oxydé par le carbonate d'argent. En raison d'un très fort effet isotopique la presque totalité du tritium (environ 95%) est retenue dans l'aldéhyde



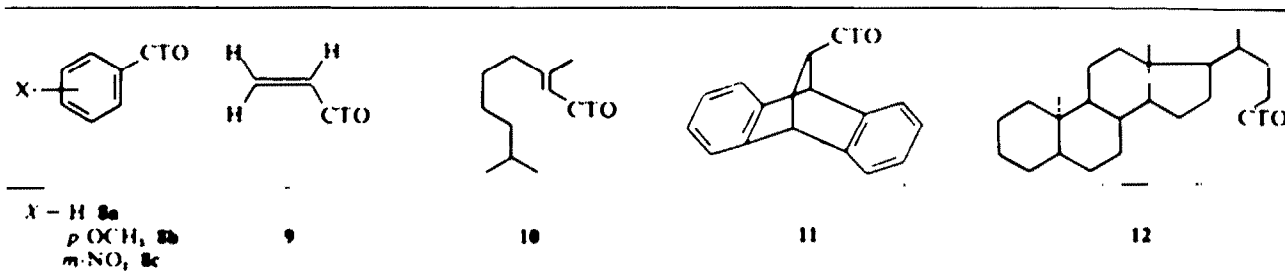
Les conditions expérimentales adoptées sont compatibles avec celles de la microchimie. Les deux

Tableau 1. Aldehydes deutérés



Les alcools correspondants RCD₂OH sont indiqués en chiffres romains dans le texte

Tableau 2. Aldehydes tritérés



Les alcools correspondants RCHTOH sont indiqués en chiffres romains dans le texte

étapes peuvent aisément être effectuées dans le même flacon, sans purification de l'alcool intermédiaire. L'activité spécifique de l'aldéhyde marqué bien que faible dans les essais effectués, peut être très élevée du fait de la facilité de préparation d'un borohydrure d'activité 5 à 9 Ci/mM.

Le cycle réduction-oxydation peut d'ailleurs être répété, puisque le rendement global est élevé, ce qui permet d'augmenter l'activité spécifique de l'aldéhyde. Ceci a été effectué en deutérium sur l'aldéhyde anisique marqué à 82% par oxydation de l'alcool mono-deutérioré correspondant. Le deuxième cycle de réduction-oxydation conduit à un aldéhyde marqué à 96%.

La sélectivité de l'introduction du tritium a été vérifiée par oxydation complète des aldéhydes tritiés en acides correspondants, à l'aide de l'oxyde d'argent en milieu alcalin, dans le cas des benzaldéhydes l'activité résiduelle est négligeable.

Les composés étudiés sont réunis dans le Tableau 2.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été pris sur un bloc Kofler et ne sont pas corrigés. Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 457, les spectres RMN sur un appareil Jeol JNM C 60 H, à 60 MHz en solution 10% dans le CCl₄ (s = singulet, d = doublet...), et les spectres de masse sur un appareil CEC 21490. Les chromatographies analytiques ont été effectuées sur plaque de silice Merck à 10% de nitrate d'argent. Les chromatographies préparatives en phase vapeur ont été faites sur un Aérogaph A 90 P 3 (colonne SE-30, gaz helium) et les comptages en tritium sur un compteur Packard modèle 3003 Tricarb en scintillation liquide dans le mélange toluène-POPOP, l'extinction des échantillons étant déterminée par source externe.

Introduction du deutérium

Reduction des esters méthyliques, procédure générale
L'ester, en solution dans l'éther, est ajouté à un excès (de 2 à 4 fois) d'une solution éthérée de deutériure de lithium et d'aluminium²⁻⁴. La réaction est effectuée sous azote,

dans les conditions réunies Tableau 3. L'hydrolyse est effectuée par de l'eau acidulée (HCl) ou par de la soude.⁵ L'évaporation de la phase organique après séchage sur Na₂SO₄ anhydre conduit aux alcools R-CD₂OH.

Introduction du tritium

Produits employés. NaBT₃. Origine CEA - Préalablement dilué par du NaBH₄ dans du THF anhydre à la concentration de 1 g/l.

Aldéhydes. Les benzaldéhydes, le citral et l'acroléine sont commerciaux. Le cholanal est le produit d'oxydation du cholanol par le Ag₂CO₃/Célite et le formyl-éthano-9,10 anthracène le produit de Diels-Alder de l'acroléine sur l'antracène.¹⁰ F = 95°.

La méthode générale, à l'exception de l'acroléine,¹⁰ est la suivante: Les aldéhydes correspondants (10 mM) sont mis à reflux dans 100 ml de THF anhydre sous azote. Par un septum on introduit, à l'aide d'une seringue, 10 ml de solution de NaBT₃ dilué (activité réduite à 50 μCi/mM). Puis au bout d'un quart d'heure, 35 mg de NaBH₄ en poudre. Le reflux est conservé 24 hr. Le ballon est alors évaporé à sec, repris par 4 ml d'eau chaude et après refroidissement, par 150 ml d'éther. Après un repos de 2 hr sur Na₂CO₃ anhydre, l'éther est évaporé sous vide. La purification des alcools bruts n'est pas effectuée à ce stade, sauf pour des échantillons analytiques (ccm sur plaques 20 × 20 cm, ou cpv).

Les activités obtenues sont comprises entre 25 et 30 μCi/mM.

Oxydation des alcools deutérés

L'alcool deutérié est dissous dans du benzène sec (environ 100 ml pour 1 g). On y ajoute du carbonate d'argent sur célite.⁷ Le mélange est mis à reflux dans le ballon équipé d'un Dean-Stark. La réaction est suivie par chromatographie sur plaques. Lorsque tout l'alcool a disparu, on filtre, lave la célite à l'éther et évapore. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 4.

Oxydation des alcools tritiés

Le mode opératoire est très voisin de celui décrit ci-dessus, selon que les alcools sont aromatiques, allyliques ou saturés, les quantités de Ag₂CO₃ sont respectivement de 6, de 5 ou de 30 équivalents. Le solvant choisi et l'alcool brut sont mis à reflux avec le réactif dans les conditions décrites dans le Tableau 5.

Tableau 3 Préparation des alcools R-CD₂OH

N°	Poids d'ester de départ	durée de réaction	température	Poids d'alcool	
					F°
I	2.9 g	1 h	ambiante	2.7 g	91°
IIa	3 g	1 h	ambiante	2.7 g	non crist
IIb	1.4 g	1 h	reflux	0.92 g	25°
IIc	1 g	1 h	ambiante	0.78 g	58°
IId	1.3 g	2 h	ambiante	0.69 g	75°
IIe	0.98 g	2 h	reflux	0.77 g	74°
IIIf	3.2 g	1 h	ambiante	3.1 g	non crist
IIIa	2.45 g	2 h	reflux	2.1 g	non crist
IV	0.78 g	2 h	ambiante	0.57 g	non crist
Va	0.93 g	1 h	reflux	0.73 g	60°
Vb	0.93 g	2 h	reflux	0.63 g	
VI	1.5 g	1 h	ambiante	1.1 g	
VII	1 g	2 h	reflux	0.75 g	non crist

Tableau 4. Aldéhydes deutérés, conditions d'oxydation

N°	Poids d'alcool	équivalents de Ag ₂ CO ₃	durée de réaction	Poids d'aldéhyde	F ou F*	IR ν(C=O) cm ⁻¹ (CS ₂)	% de D en masse
1	0.5 g	15	3 h	0.4 g	F 135*	2060	98
2a	2.5 g	6	3 h	2 g	F, 18 - 78*	-	- 97.5
2b	0.9 g	30	½ h	0.85 g	F, 18 - 165*	2040, 2090	100
2c	0.78 g	25	4 h	0.69 g	F, 20 - 130*	2040, 2060	- 97
2d	0.63 g	30	24 h	0.53 g	F 57*	2040, 2050, 2090	100
2e	0.83 g	15	41 h	0.61 g	F 47*	2050, 2060, 2100	- 96
2f	0.71 g	10	½ h	0.7 g	F 74*	2030, 2050, 2090	98
3a	1 g	20	1 h	0.94 g	-	2040	98
3b*	-	-	-	-	F 78*	2040, 2080	100
4	0.28 g	10	24 h	0.27 g	-	2060 (film)	- 98
5a	2 g	10	2 h	1.2 g	F 32*	-	98
5b	0.36 g	10	3 jours	0.34 g	F 58*	2060	- 97
6	1.5 g	10	2 h	1.35 g	-	2100 (film)	96
7	0.37 g	20	1 sem	0.30 g	-	2060	98

* Obtenus par hydrolyse acide de 3a

Tableau 5. Aldéhydes trités, conditions d'oxydation

N°	Solvant	durée de réaction	% de T retenu	Activité spécifique ¹ (μCi/mM)	Rdt global du cycle red/ox	F ² , ν(C=O) IR et δ(H ald) RMN
8a	benzène	18 h	92	28	80-85	1710 cm ⁻¹ , 600 Hz
8b	benzène	18 h	90	31	80	, 592 Hz
8c	benzène	18 h	90	26	70-75	F - 57*, 1708 cm ⁻¹ , 614 Hz
9	chlorobenzène	10 h	95	-	65*	1680 cm ⁻¹ , 574 Hz
10	benzène	15 h	93	30	65-70	1670 cm ⁻¹
11	heptane	3 jours	90	30	80	F - 94*, 1715 cm ⁻¹ , 566 Hz
12	heptane	3 jours	92	27	85	F - 99*, 1730 cm ⁻¹ , 587 Hz

¹ Avec séparation *cpv* intermédiaire de l'alcool allylique et de son azéotrope avec l'eau² Dans le cas des benzaldéhydes, l'extinction (quenching) en scintillation liquide est très importante. Les comptages ont été effectués après réduction en alcool par NaBH₄, incertitude et correction de l'effet isotopique, à faibles dilutions

Après évaporation complète du solvant, la purification est effectuée comme pour les alcools, soit en *cpv* pour les aldéhydes benzoylés et l'acroléine, soit sur plaque de silice avec agent fluorescent (étuant éther-pentane 1/4) pour le citral, le cholanal et le formyl-anthracène trités.

La volatilité de l'acroléine nécessite une technique particulière (distillation en continu et préageage cryogénique). Dans ce cas, les rendements de l'oxydation seule obtenus sont d'environ 80% en produit pur.¹⁰

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ M. Fétizon et J. C. Gramain, *Bull. Soc. Chim.* 651 (1969)
² A. Horeau, H. Lapin, D. Mea et A. Nouaille, *Journée de la Soc. Chim.*, Paris 22, 4 (1966).
³ A. I. Meyers, A. Nabeya, H. Wayne Adickes et I. R. Politzer, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 763 (1969)
⁴ M. Fétizon, G. Moreau et N. Moreau, *Bull. Soc. Chim.* 3295 (1968)
⁵ J. Jullien et A. Paillous, *Ibid.* 2236 (1965)
⁶ H. Felkin, *Ibid.* 347 (1951)
⁷ M. Fétizon et M. Golfer, *C. R. Acad. Sci.* 267, 900 (1968)
⁸ J. P. Bégué, Thèse de Doctorat Orsay (1968)
⁹ V. M. Micovic et M. I. Mihailovic, *J. Org. Chem.* 18, 1190 (1953)
¹⁰ V. Balogh, M. Fétizon et M. Golfer, *Angewandte Chemie, Int. Ed. (Eng.)*, 8, 444 (1969)
¹¹ D. Gagnaire, C. Lacoste et D. Robert, *Bull. Soc. Chim.* 1067 (1970)
¹² R. Stern, J. English et H. G. Cassidy, *J. Am. Chem. Soc.* 79, 579* (1957)
¹³ *Organic syntheses*, Coll. Vol. 1, 377
¹⁴ R. M. Cornforth, *Tetrahedron* 26, 4635 (1970)
¹⁵ S. Murahashi, H. Yuki et K. Kosai, *Bull. Chem. Soc. Jap.* 39 (8), 1734 (1966)
¹⁶ M. Golfer et T. Prangé, *J. Label Comp.*, à paraître