



FORMATION DE BLOCS POUR LES REACTIONS DE WITTIG♦

Sorin-Nicolae Sauca¹, Marinela Irimia²

¹*Université Politechnique, Faculté de Chimie Industrielle, Département de Chimie Organique, 01900, Timisoara, Roumanie; saucasorin@yahoo.com*

²*Université Technique "Gh. Asachi", Faculté de Chimie Industrielle, Département de Chimie Physique, D. Mangeron, no. 71, 700050 Iasi, Roumanie; irimia_marinela@yahoo.com*

Abstract: In this paper, the synthesis of each necessary components for the Wittig coupling reaction, aldehydes and phosphonium salts, is presented. In the last years the Wittig reactions began to have a crucial role in the field of retinoids' chemistry.

The diversity of possible reactants brought a specific interest on these compounds. Obtaining of the anhydride by using a protective group TBDPSiCl and the 4-oxo- β -ionone through the oxidation of the β -ionone with PCC is presented.

The *tert*-BDPSi group offers a unique and novel device that represents a significant improvement concerning the existing groups: the primary alcohol groups are preferentially transformed into secondary siloxane groups. This group has unique stability properties compared with other protective groups, being not affected by the hydrogenolysis conditions, unlike siliconed ethers, sensitive to hydrogenolysis.

The DMSO was activated by oxalyl chloride (Swern oxidation) at about -60°C, by losing CO₂ and CO in order to form a sulfonium chloride salt. The resulting agent is better than the DMSO- anhydrous trifluoroacetic acid.

♦ Paper presented at **COFrRoCA 2006: Quatrième Colloque Franco-Roumain de Chimie Appliquée**, 28 June – 2 July, Clermont-Ferrand, France

The following analyzing techniques have been used: plates and column chromatographical separation, melting point measurement, RMN, IR and mass spectroscopy.

Keywords: *Wittig reaction, protective group, tert-BDPSi, hydrogenolysis, retinoids chemistry*

Résumé: Dans ce papier, les synthèses de chacun des composés nécessaire à la réaction de couplage de Wittig sont présentées : aldéhydes et sels de phosphonium. Ces dernières années, les réactions de Wittig ont commencé à avoir un rôle crucial dans le domaine de la chimie des rétinoïdes.

La diversité des composés qui peuvent réagir apporte un important intérêt à ces composés. L'obtention des aldéhydes est présentée, par utilisation d'un groupe protecteur TBDPSiCl et du 4-oxo- β -ionone par oxydation de la β -ionone avec PCC.

Le *tert*-BDPSi groupe offre un unique et nouveau dispositif qui constitue une amélioration significative concernant les groupements existants : des groupements alcools primaires sont transformés en groupements siloxanes secondaires préférentiellement. Ce groupe offre des propriétés uniques de stabilité par comparaison aux autres groupements protecteurs, il n'est pas affecté par des conditions d'hydrogénolyse contrairement aux autres groupements éthers silylés, qui sont sensibles à l'hydrogénolyse.

Le DMSO a été activé par le chlorure d'oxalyl (Oxydation de Swern) à température d'environ -60°C , par perte de dioxyde de carbone et monoxyde de carbone pour former un sel de chlorure de sulfonium. L'agent résultant est meilleur que le réactif DMSO-trifluoroacetic anhydre.

Les analyses utilisées sont : Séparation par chromatographie sur plaque de silice et colonne, détermination du point de fusion, RMN, IR et spectroscopie de masse.

Mots clés: *réaction du Wittig, groupement protectrice, tert-BDPSi, hydrogénolyse, chimie des rétinoïdes*

INTRODUCTION

Cet ouvrage traite de la synthèse des substances qui peuvent être utilisées pour la synthèse de nouvelles classes de rétinoïdes. Dans leurs ouvrages précédents, Staudinger et Hauser [1] ont établi le fait que les phosphazines, au chaud, produisent $\text{RP}=\text{CR}$ et ont examiné quelques aspects de ces ylures de phosphore, mais Wittig a découvert que celles-ci réagissent avec les aldéhydes et les cétones afin de former des produits alcènes. Dans les dernières années, les réactions Wittig ont commencé à jouer un rôle fondamental dans la chimie des rétinoïdes et dans celle des composés naturels. La diversité des possibles réactants qui peuvent réagir suscite un vif intérêt pour ces composés. Le groupe *tert*-BDPSi présente des avantages uniques, offrant une série

d'améliorations par rapport aux autres groupes existants. Les groupes hydroxyle primaires sont silylés préférentiellement à ceux secondaires. Ce groupe a des propriétés de stabilité uniques par rapport à d'autres groupes protecteurs [2]. Le groupe *tert*-BDPSi n'est pas affecté par les conditions d'hydrogénolyse, à la différence d'autres éthers silylés qui sont susceptibles à l'hydrogénolyse.

INSTRUMENTATION ET METHODES D'ANALYSE

Chromatographie sur couche mince: gel de silice (SiO₂) : "Polygram Sil G/UV254", Macherey_Nagel et Co. (Düren).

Chromatographie sur colonne: gel de silice (SiO₂) ; gel de silice 60 (70-230 nm), Merk (Darmstadt).

Pointes de fonte: les mesurages ont été effectués à l'aide de l'appareil Büchi 510 et l'appareil MEL-TEMP II.

Les spectres RMN: les spectres ¹H et ¹³C ont été enregistrés sur les spectromètres suivants : Bruker AC-200 ¹H RMN (200.1 MHz), ¹³C RMN (50.3 Mhz) ;

Bruker DRX-400 ¹H RMN (400.1 MHz), ¹³C RMN (100.6 Mhz) ;

CDCl₃ a été utilisé comme solvant en RMN. La multiplicité de spin a été indiquée par les symboles suivants : s, d, t, m.

Spectrométrie de masse: les spectres de masse ont été enregistrés sur un spectromètre Finnigan MAT 8430, à ionisation électronique (EI, eV 70).

RESULTATS ET DISCUSSIONS

EXPERIMENT n° 1

1- *tert*- tbutildiphenylsiloxy- propan- 2,3- dioxolan

A une solution froide de chlorure de *t*-butyldiphenylsilyl et DMAP dans le THF, agité à l'aide d'un agitateur mécanique, on a ajouté, par égouttement, une solution de solketal et triéthylamine dans le THF, pendant 40 minutes. Pendant la nuit, la réaction a été laissée sous agitation, à la température ambiante. Le produit a été filtré et le solide blanc a été lavé (5 fois) avec de l'hexane. Les filtrats combinés ont été concentrés sous vide et on a obtenu 1- *tert*- tbutyldiphenylsiloxy- propan- 2, 3- dioxolan sous forme d'huile visqueux [3].

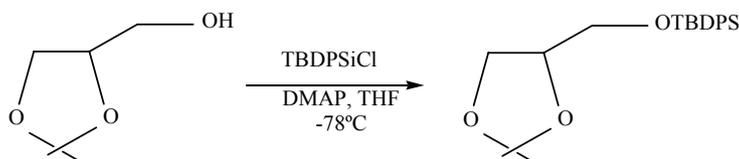


Figure 1. Protection du groupe hydroxyle

EXPERIMENT n° 2

1- tert-butylidiphenylsiloxy- propan- 2, 3 - propandiol

Sans une purification avancée, on a agité une solution d'éther silyle produit plus tôt et HCl dans le THF, pendant la nuit, à la température ambiante. Le mélange résultant a été concentré sous vide afin d'écartier la plupart du THF. Le résidu a été dilué avec de l'acétal d'éthyle et lavé successivement avec du sel. L'extrait organique a été séché, filtré, concentré sous vide, trituré avec de l'hexane et refroidit à 0°C. Le solide blanc a été filtré, lavé avec de l'hexane refroidit, afin de produire 11 g de 1-tert-butylidiphenylsiloxy- propan- 2, 3- propandiol analytique pur [3].

¹H RMN (CDCl₃) : δ = 7.67 (m, 4H, ArH), 7.40 (m, 6H, ArH), 3.70 (m, 5H), 2.57 (brs, OH), 1.95 (brs, OH), 1.07 (s, C(CH₃)₃).

¹³C RMN (CDCl₃) : δ = 135.5 (ArH), 135.5 (Ar), 129.9 (ArH), 127.9 (ArH), 71.8 (CH), 65.3 (CH₂), 26.9 (CH₃), 19.2 (C(CH₃)₃).

IR (Diamant-ATR) : ν = 3367.49 cm⁻¹ (m), 3285.13 (m), 3072.29 (w), 3047.16 (w), 2958.90 (m), 2928.84 (m), 2981.46 (m), 2856.32 (m), 1587.98 (w), 1467.16 (m), 1453.27 (m), 1425.89 (m), 1390.55 (m), 1361.09 (w), 1337.02 (w), 1260.36 (w), 1191.44 (w), 1109.95 (s), 1078.94 (s), 1048.40 (s), 960.39 (s), 913.65 (m), 860.12 (m), 819.14 (m), 778.49 (m), 737.15 (m), 698.52 (s), 597.68 (s), 576.27 (m), 551.86 (w).

UV (CHCl₃) : λ_{max} (lg ε) = 272 nm (2.76), 266 (2.89), 262 (2.84), 254 (2.69), 240 (2.69), 234 (2.50), 230 (2.33).

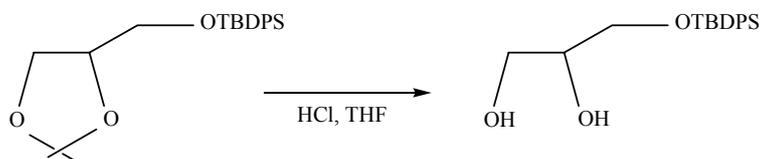


Figure 2. Ouverture de l'anneau dioxolan

EXPERIMENT n° 3

tert-butylidiphenylsilyloxyacetaldehyde

Au composé précédent dans du dichlorméthane, on a ajouté du métaperiodate dans 50 mL d'eau. Cette solution de deux phases a été agitée pendant la nuit. La couche organique a été séparée et concentrée sous vide afin d'obtenir du tert-butylidiphenylsilyloxyacetaldehyde [3].

¹H RMN (CDCl₃) : δ = 7.68 (m, 4H, ArH), 7.42 (m, 6H, ArH), 4.22 (s, 2H, CH₂), 1.10 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C RMN (CDCl₃) : δ = 201.6 (CHO), 135.5 (q, Ar), 134.8 (t, ArH), 130.0 (t, ArH), 127.9 (t, Ar), 65.3 (CH₂), 127.7 (t, Ar), 70.0 (s, CH₂), 26.7 (s, C(CH₃)₃), 19.2 (q, C(CH₃)₃).

IR (Diamant-ATR) : ν = 3462 cm⁻¹ (w), 3071 (w), 3049 (w), 2960 (w), 2931 (w), 2891 (w), 2857 (w), 2710 (w), 1737 (m), 1589 (w), 1470 (w), 1427 (w), 1391 (m), 1362 (w), 1261 (w), 1107 (s), 1000 (w), 937 (w), 898 (w), 821 (m), 739 (m), 697 (s), 608 (s), 553 (w).

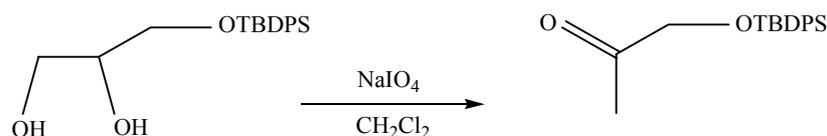


Figure 3. Oxydation du diol a l'aldéhyde correspondante

EXPERIMENT n° 4

4- (tert- butyldiphenylsilyloxy)- 2- méthyle- butène

On a ajouté une solution de chlorure de *tert*-butyldiphenylsilyl dans le DMF à une solution de 3- méthyle- 3- butène- 1- ol et imidazole dans le DMF, à la température ambiante. Au bout de 10 heures, la solution a été introduite dans de l'eau et puis extraite à l'aide du diethyl éther. La purification par chromatographie rapide a donné 4- (*tert*-butyldiphenylsilyloxy)- 2- méthyle- butène sous forme d'huile incolore.

R_f (pentane) = 0.458.

$^1\text{H RMN (CDCl}_3)$: δ = 7.67 (m, 4H, ArH), 7.5 (m, 6H, ArH), 4.71 (d, 2H, $J = 23.8$ Hz, $\text{CH}_2=$), 3.76 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz, CH_2O), 2.28 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz, CH_2), 3.78 (s, 3H, CH_3), 1.00 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C RMN (CDCl}_3)$: δ = 142.6 (q, $=\text{C}-$), 135.5 (t, Ar), 133.7 (q, ArH), 129.2 (t, ArH), 127.3 (t, ArH), 111.4 (d, $\text{CH}_2=$), 62.5 (d, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 40.6 (d, $-\text{CH}_2-$), 26.5 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 22.0 (s, CH_3-C), 18.9 (q, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

IR (Diamant-ATR) : $\nu = 3076$ cm^{-1} (w), 2955 (w), 2930 (w), 2887 (w), 2858 (w), 1650 (w), 1468 (w), 1386 (m), 1253 (w), 1098 (s), 1069 (w), 1005 (w), 917 (w), 887 (w), 830 (s), 773 (s), 662 (w).

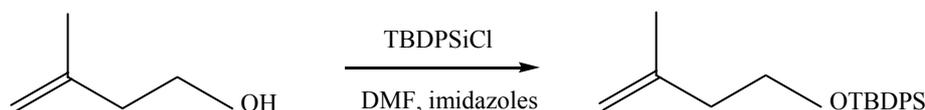


Figure 4. Protection du groupe hydroxyle avec DMF et imidazoles

EXPERIMENT n° 5

4- (tert- butyldiphenylsilyloxy)- 2- méthyle-1- butanol

On a ajouté une solution de 4- (*tert*- butyldiphenylsilyloxy)- 2- méthyle- butène dans le THF, à une solution de complexe boran THF, a 0°C. La solution a été laissée sous agitation pendant 20 heures, à la température ambiante. Apres, on a ajouté de l'éthanol, et puis du NaOH. Apres le refroidissement, on a ajouté du peroxyde; le mélange a été laissé reposer pendant 10 heures, à la température ambiante. La purification a été faite par chromatographie rapide, afin de donner 4- (*tert*- butyldiphenylsilyloxy)- 2- méthyle- 1- butanol [4].

R_f (pentane/ diethyleter : 10/1) = 0.06.

¹H RMN (CDCl₃) : δ = 7.7 (dd, 4H, ArH, J₁ = 1.47, J₂ = 7.67 Hz), 7.4 (m, 6H, ArH), 3.74 (m, 2H, CH₂O), 3.5 (m, 2H, CH₂OH), 1.8 (m, 1H, CH), 1.6 (m, 1H, CH₂), 1.5 (m, 1H, CH₂), 1.06 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 0.9 (d, 3H, J = 6.8 Hz).

¹³C RMN (CDCl₃) : δ = 137.9 (t, ArH), 133.5 (q, Ar), 127.8 (t, ArH), 127.5 (t, ArH), 68.2 (t, CH₂OH), 62.5 (CH₂O), 36.7 (s, CH₂), 33.8 (t, CH), 26.8 (C(CH₃)₃), 19.1 (q, C(CH₃)₃), 18.9 (CH₃).

IR (Diamant-ATR) : ν = 3357 cm⁻¹ (w), 3071 (w), 3049 (w), 3015 (w), 2958 (m), 2929 (m), 2857 (m), 1589 (m), 1471 (m), 1427 (m), 1389 (w), 1361 (w), 1189 (w), 1107 (s), 1086 (s), 1039 (m), 995 (m), 938 (w), 888 (w), 822 (m), 736 (m), 699 (s), 609 (s).

UV (CHCl₃) : λ_{max} (lg ε) = 272 nm (2.71), 266 (2.85), 262 (2.80), 260 (2.79), 254 (2.62), 240 (2.53), 232 (2.28).

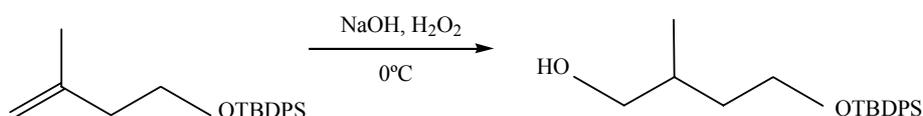


Figure 5. Hydrolyse de la double liaison avec la formation du dérivé hydroxyle

EXPERIMENT n° 6

4- (tert- butyldiphenylsilyloxy)- 2- méthyle-1- butanal

On a ajouté du DMSO à une solution de chlorure d'oxalyl récemment distillée dans du dichlorméthane. Après l'agitation, on a ajouté, par égouttement, une solution de 4- (t- butyldiphenylsilyloxy)- 2- méthyle-1- butanol pendant 10 minutes. Après 1 heure d'agitation à -78°C, on a ajouté de la triéthylamine. Après 30 minutes, on a augmenté la température à 0°C pour 30 minutes et puis, à celle ambiante pour encore une heure. L'aldéhyde brute a été purifiée par chromatographie sur colonne afin de donner 4- (t- butyldiphenylsilyloxy)- 2- méthyle-1- butanal [4].

R_f (pentane:éter = 99.1) = 0.35.

¹H RMN (CDCl₃) : δ = 9.65 (s, 1H, CHO), 7.65 (m, 4H, ArH), 7.4 (m, 6H, ArH), 3.73 (m, 2H, CH₂O), 2.55 (m, 1H, CH₂), 2.00 (m, 1H, CH₂), 1.62 (m, 1, CH), 1.08 (d, 3H, CH₃, J = 7.0), 1.04 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C RMN (CDCl₃) : δ = 204.8 (CHO), 135.5 (t, ArH), 133.5 (q, Ar), 129.7 (t, ArH), 127.7 (t, ArH), 61.2 (CH₂O), 43.5 (t, CH), 33.4 (s, CH₂), 26.8 (s, C(CH₃)₃), 19.1 (q, C(CH₃)₃), 13.1 (s, CH₃).

IR (Diamant-ATR) : ν = 3071 cm⁻¹ (w), 3049 (w), 2960 (w), 2931 (w), 2857 (w), 2806 (w), 2713 (w), 1726 (m), 1589 (w), 1471 (w), 1427 (m), 1390 (w), 1361 (w), 1261 (w), 1106 (s), 1085 (s), 1049 (m), 998 (m), 882 (w), 822 (w), 736 (s), 700 (s), 610 (s).

SM[SM, m/z (%)] : 341 [M⁺], 283 (51), 205 (58), 199 (100), 175 (55).

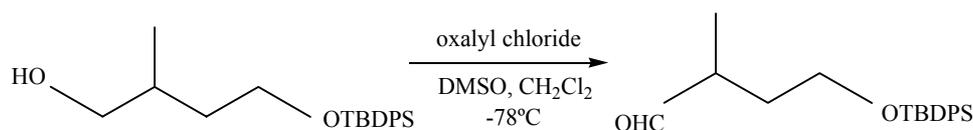


Figure 6. Oxydation de Swern

EXPERIMENT n° 7

4- oxo- β- ionone

On a introduit du DMSO dans un ballon à trois cols et on l'a chauffé à 100°C sous agitation. Après l'égouttement, on a ajouté, pendant 3 heures, de la β- ionone et une solution de chlorochromate de pyridine dans le DMSO; le mélange a été agité pendant encore 2 heures, à une température de 40°C ; le mélange de couleur noire a été versé sur le diethyl éther. La phase etherique a été séparée et mélangée avec de la glace, du NaCl et du HCl. Après des lavages avec du NaCl et le séchage, on a obtenu un produit jaune-brun qui a été dissolu dans de l'hexane afin de donner des cristaux jaunes (-10°C). Le mélange a été purifié et séché afin de donner 4- oxo- β- ionone [5].

¹H RMN (CDCl₃) : δ = 7.24 (dd, 1H, J₁ = 1.1, J₂ = 16.5, COCH=), 6.19 (d, 1H, J = 16.5, =CCH), 2.54 (t, 2H, J = 6.8, 2.35 (s, 3H, CH₃CO), 1.89 (t, 2H, J = 6.8, CH₂CO), 1.80 (d, 3H, J = 1.05, =CCH₃), 1.19 (s, 6H, C(CH₃)₃).

¹³C RMN (CDCl₃) : δ = 198.5 (q, CH₂CO), 197.3 (q, CO), 157.7 (q, C(CH₃)₃), 140.3 (s, CH₃C), 133.5 (t, CHC), 131.4 (q), 37.3 (d, CH₂CO), 35.5 (t, CCH), 34.2 (C(CH₃)₂CH₂), 27.9 (s, CH₃C), 27.3 (s, C(CH₃)₂), 13.4 (t, CHCO).

IR (Diamant-ATR) : ν = 3305.37 cm⁻¹ (w), 2956.40 (w), 2920.70 (w), 2869.96 (w), 1660.36 (s), 1620.13 (m), 1598.76 (w), 1470.16 (w), 1448.24 (w), 1365.18 (m), 1350.88 (m), 1334.43 (m), 1316.75 (m), 1293.41 (m), 1247.51 (s), 1205.88 (m), 1176 (w), 1141.51 (w), 1093.87 (w), 1011.53 (m), 976.41 (s), 882.28 (w), 844.96 (w), 767.46 (w), 690.87 (w), 632.38 (w), 581.10 (w), 568.46 (m), 542.22 (m).

UV (CHCl₃) : λ_{max} (lg ε) = 280 nm (4.04), 242 (3.92), 230 (3.73).

SM[SM, m/z (%)] : 206 (55) [M⁺], 163 (100), 122 [C₈H₁₀O⁺] (38).

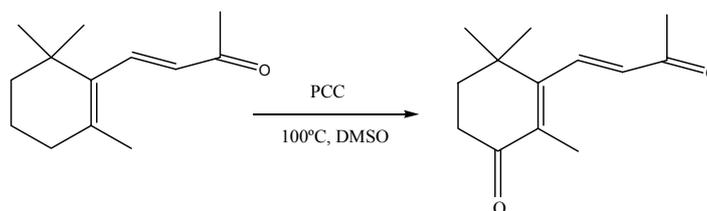


Figure 7. Oxydation de la β- ionone avec PCC et DMSO

EXPERIMENT n° 8

bromure de 1, 3- dioxan- 2- ilmethyletriphenylphosphonium

On a chauffé le dioxolan et la triphenyl phosphine dans du benzol. Le solide résultant de la recristallisation a été séché afin de donner le produit sous forme de poudre blanche (point de fonte = 191°C) [5].

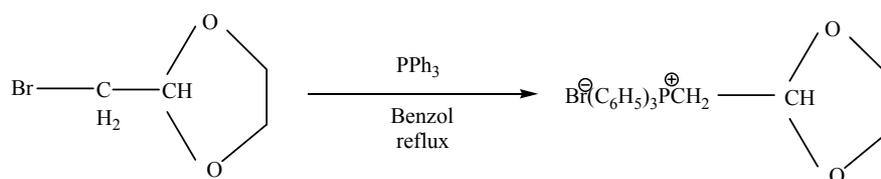


Figure 8. Obtention du sel de phosphone

CONCLUSIONS

Même si les études réalisés ci-dessus ne sont pas innovatrices, se serait bien de les approfondir serait bénéfique pour améliorer les synthèses et les méthodes d'analyse. Ces composés sont utilisés plus loin, principalement dans la synthèse des nouvelles classes de rétinoides.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Staudinger, H., Hauser, E.: *Helvetica Chimica Acta*, **1921**, 4, 861.
2. Hanessian, S., Lavallee, P.: *Can. J. Chem.*, **1975**, 53, 2975.
3. Yan, J., Jin, Z., Matasi, J.J.: *J. Org. Chem.*, Yan jo 982144 q, **1998**.
4. Becher, E., Albrecht, R., Bernard, K., Leuenberger, H.G., Mayer, H., Müller, R.K., Schüep, W., Wagner, H.P.: *Helvetica Chimica Acta*, 1981, 64(7), 238, 2426.
5. Cresp, T.M., Sargent, M.V.: *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1973**, 2961.