

74. Recherches en vue de la synthèse de barbiturates organostanniques

par **Jean-Claude Maire**¹⁾ et **Jurphaas van Rietschoten**²⁾

Laboratoire des Organométalliques
Faculté des Sciences de Marseille-St-Jérôme – 13-Marseille (13^e)

(9 I 71)

Summary. Triphenyl and tributyltin hydrides have been found to add to the terminal double bond of unsaturated ethyl malonates to give organotin substituted ethyl malonates. Attempted cyclisation of the latter into barbituric compounds failed.

Il y a deux façons de modifier les molécules organiques dont les propriétés pharmacodynamiques sont connues:

- Soit modifier les substituants portés par la chaîne principale en gardant la structure de base intacte. Par exemple, sur la molécule de cortisone la substitution des hydrogènes en position 6 et 9 par du fluor, accroît l'activité.
- Soit modifier légèrement la structure du motif actif en introduisant une double liaison, un groupe carbonyle ou autre chose.

Dans ces deux optiques, on peut penser à introduire sur la chaîne un substituant organométallique comme le silicium ou l'étain, ou même remplacer un atome de carbone par un de ces deux atomes, ce qui à notre connaissance n'a encore jamais été fait.

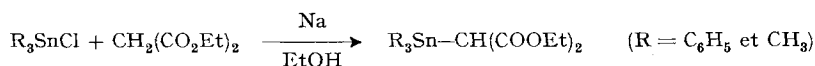
Nous avons commencé par la première solution, en cherchant à greffer des radicaux organostanniques sur le cycle barbiturique.

A. Synthèse de malonates organostanniques. – Nos recherches dans ce domaine comportent deux parties:

a) Divers essais qui ont échoué: synthèse malonique directe sur un halogénure stannique, action d'un lithien stannique sur le bromomalonate, action du magnésien du bromomalonate sur un halogénure stannique, et un essai de transmétallation pour obtenir l' α -bromoparatolyl-triméthyl-étain.

b) Additions d'hydrures de triphényl- et tributylétain sur des malonates éthyléniques, méthode qui nous a permis d'obtenir des malonates organostanniques, mais dont la cyclisation par l'urée n'a pu se faire, les liaisons stanniques n'ayant pas résisté au milieu nucléophile exigé par la réaction.

1. *Essai de synthèse des triphénylstannyl- et triméthylstannyl-malonates d'éthyle à partir du chlorure de triphénylétain et du bromure de triméthylétain, selon:*



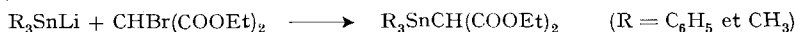
¹⁾ A qui doit être adressée toute correspondance.

²⁾ Ce mémoire constitue une partie de la thèse d'Ingénieur-Docteur de *J. Van Rietschoten* (Marseille, Juin 1970).

Il y eut bien précipité de NaBr et de NaCl, mais à la fin de la réaction, on récupérait le malonate de départ en totalité.

Il se forme donc uniquement l'éthylate de triphénylétain et l'éthylate de triméthylétain qui, par hydrolyse basique, donnent les hydroxydes correspondants.

2. *Action des lithiens du triméthylétain et du triphénylétain sur le bromomalonate d'éthyle, selon:*



On verse la solution contenant le lithien sur une solution de bromomalonate dans le tétrahydrofurane. Après quelques heures d'agitation, évaporation et reprise par l'éther, le seul produit non volatil est un solide mal défini qui ne présente en RMN. que des groupes éthyle. Le lithien n'a sans doute pas attaqué le brome mais l'hydrogène en α des carbonyles conduisant à la formation de polymères.

3. *Action du magnésien du bromomalonate d'éthyle sur le bromure de triméthylétain et le chlorure de triphénylétain.* Nous avons fait réagir le magnésien du bromomalonate d'éthyle (préparé selon Gaudemar [1]) avec le bromure de triméthylétain et le chlorure de triphénylétain pendant 48 heures dans le tétrahydrofurane à 15°, mais nous ne retrouvons, après hydrolyse, que le malonate d'éthyle et les halogénures stanniques de départ.

4. *Transmétallation.* En série organosiliciée, il est possible [2] d'obtenir des barbituriques par une synthèse malonique classique à partir de l' α -bromoparatolyl-triméthylsilane, obtenu par action du N-bromosuccinimide sur le paratolyl-triméthylsilane. En série organostannique toutefois, l'action du N-bromosuccinimide provoquant exclusivement la rupture de la liaison entre le noyau aromatique et le métal [3], nous avons essayé d'obtenir l' α -bromoparatolyl-triméthylstannane par la réaction d'échange suivante:

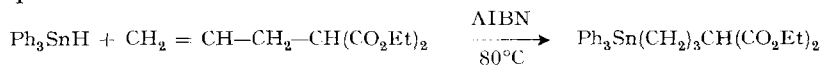


Mais même par chauffage prolongé (200 h à 200°C) d'un mélange d' α -bromoparatolyl-triméthylsilane et de bromure de triméthylétain, aucune réaction, décelable par chromatographie en phase vapeurs, ne se produit.

B. Synthèse de malonates organostanniques par addition d'hydrure de triphénylétain et d'hydrure de tributylétain sur des malonates éthyléniques. – Pour obtenir un composé organostannique fonctionnel, la méthode la plus usuelle, quand la fonction de la molécule de départ n'est pas trop sensible est de faire l'addition d'un hydrure stannique sur un composé contenant la fonction considérée et une double liaison éthylénique.

En ce qui concerne les malonates d'éthyle, on pouvait craindre une réaction des hydrures sur les carbonyles, mais Péreyre [4] a montré que quand la double liaison est en bout de chaîne, c'est elle qui réagit la première, laissant les carbonyles intacts.

La première réaction:



était exécutée suivant un processus connu et d'application relativement facile, mis au point par Van der Kerk et ses collaborateurs [5]. L'allylmalonate était obtenu par

Cette réaction est une substitution électrophile sur le carbone; celui-ci retient les électrons de la liaison C–Sn. Mais, la facilité relative de cette coupure provient de l'attaque nucléophile de l'ion méthoxide sur l'atome d'étain; l'attaque électrophile du solvant sur le carbone est de seconde importance et n'a lieu probablement que dans l'étape finale, rapide.

Selon *Eaborn*, il y a deux mécanismes possibles pour cette réaction: a) attaque de l'ion MeO^\ominus sur l'étain et rupture de la liaison Sn-aryle en synchronisme; b) formation rapide de l'intermédiaire stannique pentacoordiné $(\text{MeOMe}_3\text{SnPh})^\ominus$, puis rupture de la liaison Sn-aryle, la deuxième étape déterminant la vitesse de réaction.

Il n'est pas possible de choisir entre ces deux possibilités, mais il est à remarquer que dans la solution contenant le malonate et l'éthylate de sodium dans l'éthanol, après addition de l'urée, il se forme du benzène avec les malonates triphénylstannylés et un gaz, probablement du butane, avec les malonates tributylstannylés. Il est probable qu'il y a attaque nucléophile de $\text{NH}_2\text{--CO--NH}^\ominus$ sur l'étain avec éventuellement formation d'un anion stannique pentacoordiné, et dégradation de la molécule de malonate de départ. Nous n'avons pu analyser complètement le mélange de produits obtenus dont la composition paraît dépendre du temps de réaction. De toute façon, le résultat brutal est que les malonates contenant des groupes triphénylstannyle et tributylstannyle ne peuvent être cyclisés en barbiturates par l'urée en présence d'éthylate de sodium.

Les groupements triméthylstannyle ayant souvent des propriétés différentes et s'avérant plus stables que les groupements triphényl- et tributylstannyle, nous avons orienté nos recherches vers la formation de malonates triméthylstannylés afin de les cycliser en barbiturates. Ce travail fera l'objet d'une publication ultérieure.

Partie expérimentale. – I. *Spectres de RMN. et IR.* Les spectres de RMN. ont été enregistrés sur un spectromètre *JEOL C6OH*³⁾. Le solvant était le tétrachlorure de carbone et le tétraméthylsilane était utilisé comme référence interne. Dans leur description, nous indiquons le déplacement chimique δ en 10^{-6} et entre parenthèses le nombre de protons intégré. Les spectres IR. ont été enregistrés sur *Perkin Elmer 337*.

II. *Analyses.* L'étain dans les composés stanniques a été dosé par transformation en SnO_2 , par attaque par le brome, puis par HNO_3 dilué et H_2SO_4 [13]. L'oxyde était amené à poids constant par calcination à 800°C pendant 4 h. Les dosages carbone-hydrogène ont été effectués au laboratoire du Professeur *Traynard* par une méthode chromatographique.

III. *Synthèses des produits de départ.* – 1. *Malonates d'éthyle insaturés.* Les malonates insaturés avaient déjà été décrits [6] [10] [11] à l'exception du (butène-3-yle-1)-malonate d'éthyle, qui a été synthétisé comme suit:

Dans une solution de 9,2 g (0,4 mole) de sodium dans 200 ml d'alcool absolu, on verse à 20° , 64 g (0,4 mole) de malonate d'éthyle et on ajoute en une heure 64 g (0,4 mole) de bromo-1-butène-3. La solution s'échauffe. On agite pendant 4 h et on laisse reposer une nuit. Traité selon les procédés habituels, le produit réactionnel fournit après distillation 53,5 g (59,5% de la th.) de (butène-3-yle-1)-malonate d'éthyle.

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{OH}$ (224) Calc. C 58,5 H 8,05% Tr. C 58,0 H 8,0%

Le produit obtenu contient un peu de malonate d'éthyle et de di-butényl-malonate d'éthyle, que nous n'avons pas cherché à éliminer. L'analyse a été faite sur un échantillon séparé par CPV.

2. *Hydrures d'étain.* Ph_3SnH et Bu_3SnH ont été préparés respectivement par réduction par LiAlH_4 du chlorure [7] et de l'oxyde [8] correspondant.

³⁾ Nous remercions vivement les opérateurs de spectromètre *JEOL C6OH* (installé au Laboratoire des Organométalliques), grâce à qui ce travail a pu être réalisé rapidement.

IV. *Addition des hydrures stanniques sur les malonates d'éthyle insaturés.* - Le mode opératoire est à peu près le même dans tous les cas et il ne sera décrit en détail que pour l'addition de Ph_3SnH sur l'allylmalonate d'éthyle. La réaction se fait dans un tricol, sous azote. Après avoir bien séché le montage à 100° , en y faisant passer un courant d'azote séché dans H_2SO_4 , on verse 40 g (0,2 mole) d'allylmalonate d'éthyle, puis 49 g (0,137 mole) d'hydrure de triphénylétain pesé tiède (F. 29°). On chauffe le mélange à 97° , puis on verse deux pincées d'azobisisobutyronitrile. On constate un léger dégagement gazeux au moment du mélange. On laisse 2 h à 97° . Un précipité grisâtre d'hexa-

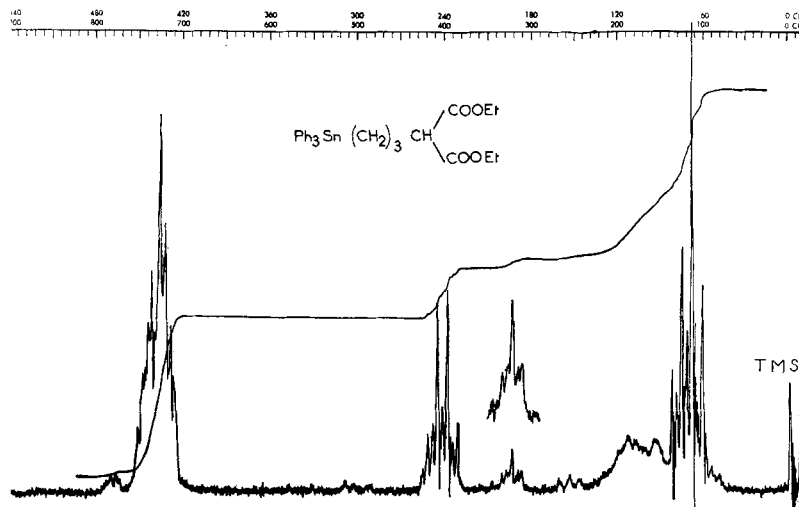


Fig. 1. Spectre de RMN. du (triphénylstannyl-3-propyl)-malonate d'éthyle (1)

phényldistannane s'est déposé. L'évolution de la réaction est suivie par infrarouge. En effet, la bande Sn-H sort vers 1830 cm^{-1} . On extrait les malonates par l'éthanol à chaud, on filtre après refroidissement et on distille. Après élimination de l'allylmalonate d'éthyle à $110^\circ/0,5\text{ Torr}$, il reste le (triphénylstannyl-3-propyl)-malonate d'éthyle (1) (solide déliquescent, rdt: 90%) qui, à $200^\circ/0,5\text{ Torr}$, se décompose sans distiller. Son spectre de RMN. (figure 1) nous montre: de 7 à $7,5 \cdot 10^{-6}$ (15 H) $(\text{C}_6\text{H}_5)_3$, de $3,1$ à $3,3 \cdot 10^{-6}$ (1 H) $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CO}_2\text{Et})_2$, de $3,8$ à $4,2 \cdot 10^{-6}$ (4 H) $(\text{COO-CH}_2\text{-CH}_3)_2$, de $0,8$ à $2,5 \cdot 10^{-6}$ (12 H) $\text{Sn-(CH}_2)_3\text{-CH}$ et $(\text{COO-CH}_2\text{-CH}_3)_2$. Le spectre IR. (figure 2) nous montre les carbonyles à $1740\text{-}1760\text{ cm}^{-1}$ et les pics dus au groupement Ph_3Sn à $405, 705$ et 735 cm^{-1} .

$\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Sn}$ (550,7) Calc. C 60,9 H 5,8 Sn 21,6% Tr. C 61,2 H 5,8 Sn 21,5%

Les autres malonates organostanniques sont obtenus à partir de l'hydrure stannique et du malonate convenables dans les mêmes conditions de réaction.

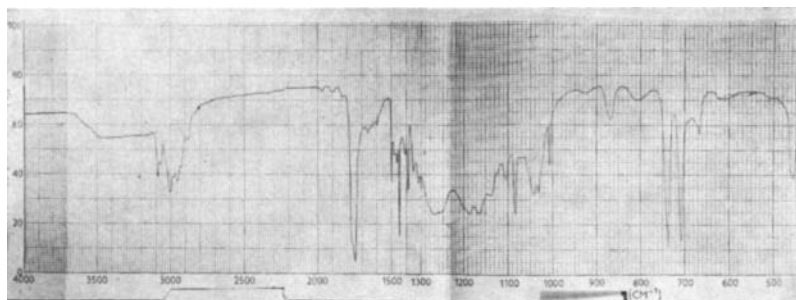


Fig. 2. Spectre IR. du (triphénylstannyl-3-propyl)-malonate d'éthyle (1)

Aucun des malonates synthétisés n'a pu être distillé, mais on les purifie en éliminant les malonates non stanniques par distillation. Les malonates **2**, **3**, **4**, **5** obtenus, présentent les propriétés suivantes:

Analyses:

		%C		%H		%Sn	
		Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.
$\text{Ph}_3\text{Sn}-(\text{CH}_2)_3-\overset{\text{C}}{\text{C}}(\text{CO}_2\text{Et})_2$ (2)	$\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Sn}$ (564,7)	61,6	61,8	6,01	5,99	21,15	20,90
$\text{Ph}_3\text{Sn}-(\text{CH}_2)_3-\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}(\text{CO}_2\text{Et})_2$ (3)	$\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Sn}$ (576,7)	62,2	62,0	6,22	6,20	20,6	18,75
$\text{Ph}_3\text{Sn}-(\text{CH}_2)_4-\overset{\text{CH}_2\text{CH}_3}{\text{C}}(\text{CO}_2\text{Et})_2$ (4)	$\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Sn}$ (564,7)	61,6	61,0	6,01	6,04	21,15	20,95
$\text{Bu}_3\text{Sn}-(\text{CH}_2)_3-\overset{\text{CH}_2\text{CH}_3}{\text{C}}(\text{CO}_2\text{Et})_2$ (5)	$\text{C}_{22}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{Sn}$ (504,7)	53,8	53,9	8,96	8,9	24,1	23,9

Propriétés spectroscopiques. - $\text{Ph}_3\text{Sn}-(\text{CH}_2)_3-\overset{\text{C}}{\text{C}}(\text{CO}_2\text{Et})_2$ (**2**). - RMN.: de 7,1 à $7,8 \cdot 10^{-6}$ (15 H)

$(\text{C}_6\text{H}_5)_3$; de 3,9 à $4,2 \cdot 10^{-6}$ (4 H) $(\text{COO}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\text{C}})_2$; de 0,8 à $2,6 \cdot 10^{-6}$ (15 H) $\text{Sn}-(\text{CH}_2)_3$, $(\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$ et CH_3 . - IR.: Bandes à 1740 et 1760 cm^{-1} (C=O); 455, 705 et 735 cm^{-1} (Ph_3Sn).

$\text{Ph}_3\text{Sn}-(\text{CH}_2)_3-\overset{\text{CH}_2\text{CH}_3}{\text{C}}(\text{CO}_2\text{Et})_2$ (**3**). - RMN.: de 7 à $7,7 \cdot 10^{-6}$ (15 H) $(\text{C}_6\text{H}_5)_3$; de 3,9 à $4,4 \cdot 10^{-6}$ (4 H)

$\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$; à $1,8 \cdot 10^{-6}$, de 1,1 à $1,4 \cdot 10^{-6}$, de 0,6 à $1 \cdot 10^{-6}$ et de $0,4$ à $2,3 \cdot 10^{-6}$ (17 H) $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$, $(\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$ et $\text{Sn}-(\text{CH}_2)_3-\text{C}$. - IR.: Bandes à 1740 et 1760 cm^{-1} (C=O); 455, 705 et 735 cm^{-1} (Ph_3Sn).

$\text{Ph}_3\text{Sn}-(\text{CH}_2)_4-\overset{\text{CH}_2\text{CH}_3}{\text{C}}(\text{CO}_2\text{Et})_2$ (**4**). - RMN.: de 7 à $7,6 \cdot 10^{-6}$ (15 H) $(\text{C}_6\text{H}_5)_3$; de 3,9 à $4,4 \cdot 10^{-6}$ (4 H) $(\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$; de 2,9 à $3,2 \cdot 10^{-6}$ (1 H) $(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})_2$; de 0,7 à $2,4 \cdot 10^{-6}$ (14 H) $(\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$ et $\text{Sn}-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}$. - IR.: Bandes à 1750 et 1770 cm^{-1} (C=O); 455, 710 et 770 cm^{-1} (Ph_3Sn).

$\text{Bu}_3\text{Sn}-(\text{CH}_2)_3-\overset{\text{CH}_2\text{CH}_3}{\text{C}}(\text{CO}_2\text{Et})_2$ (**5**). - RMN.: de 3,9 à $4,4 \cdot 10^{-6}$ (4 H) $(\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$; de 3 à $3,3 \cdot 10^{-6}$ (1 H) $(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})_2$; de 0,4 à $2,7 \cdot 10^{-6}$ (39 H) Bu_3Sn , $\text{Sn}(\text{CH}_2)_3-\text{CH}$ et $(\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$. - IR.: Bandes à 1760 cm^{-1} (C=O); 680 et 510 cm^{-1} (Bu_3Sn).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] F. Gaudemar-Bardone & M. Gaudemar, Bull. Soc. chim. France 1968, 3065.
- [2] M. Frankel, I. Belsky, D. Gertner & A. Zilkha, J. Chem. Soc. (C) 1966, 493.
- [3] J. C. Maire, R. Prosperini & J. Van Rietschoten, J. Organometal Chemistry 21, P41 (1970).
- [4] M. Pereyre & J. Valade, C. r. hebdom. Séances Acad. Sc. 358, 4785 (1964).
- [5] G. J. M. Van der Kerk & J. G. Noltes, J. appl. Chemistry 9, 179 (1959); A. J. Leusink, «Hydrostannation, a Mechanistic Study», Schotanus et Jens Utrecht N. V., Utrecht 1966.
- [6] R. P. Linstead & H. N. Rydon, J. chem. Soc. 1933, 582.
- [7] H. G. Kuivila & D. F. Beumel, J. Amer. chem. Soc., 83, 1246 (1961).
- [8] W. J. Considine & J. J. Ventura, Chemistry and Ind. 1962, 1683.
- [9] M. Delmas, J. C. Maire & R. Pinzelli, J. Organometal Chemistry 16, 83 (1969).
- [10] S. Stallberg-Stenhagen, Ark. Khemi 23 A, 5 (1947).
- [11] G. S. Skinner & R. de V. Huber, J. Amer. chem. Soc., 83, 1246 (1968).
- [12] C. Eaborn, H. L. Hornfeld & D. R. M. Walton, J. chem. Soc. (B), 1967, 1036.
- [13] J. C. Maire, Ann. Chim. 1961, 1010.