

## Préparation de l'acide succinique ( $^{14}\text{C}$ -1) par oxydation de l'acide allylacétique (Carboxyle $^{14}\text{C}$ )

M. HERBERT, L. PICHAT, M<sup>lle</sup> C. FABIGNON

Service des Molécules Marquées — C.E.N. Saclay, B. P. n° 2  
(91) Gif-sur-Yvette, France

Reçu le 29 mars 1968

### SUMMARY

*Allylacetic acid  $1\text{-}^{14}\text{C}$  prepared by carbonation of 3-butenylmagnesium bromide is oxidized into succinic acid  $1\text{-}^{14}\text{C}$  by periodic acid and a catalytic amount of  $\text{K MnO}_4$ . After purification by chromatography on a column of Dowex  $1 \times 10 \text{ Cl}^-$ , succinic acid  $1\text{-}^{14}\text{C}$  is secured with an over all yield of 66 % based on  $\text{Ba }^{14}\text{CO}_3$  specific activity 37.4 mCi /mM. This method is more convenient than those of the literature because it avoids the preparation of  $\text{K }^{14}\text{CN}$  and affords a better yield.*

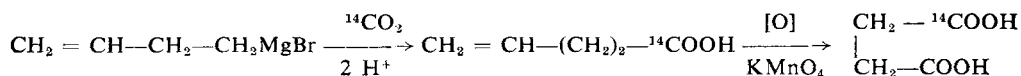
### RÉSUMÉ

*L'acide allylacétique (carboxyl  $^{14}\text{C}$ ) obtenu par carbonatation du bromure de butène-3 ylmagnésium est oxydé en acide succinique ( $^{14}\text{C}$ -1) par l'acide periodique en présence de quantités catalytiques de permanganate de potassium. Après purification par chromatographie sur résine échangeuse Dowex  $1 \times 10 \text{ Cl}^-$ , l'acide succinique ( $^{14}\text{C}$ -1) est obtenu avec un rendement global de 66 % calculé sur  $^{14}\text{CO}_3\text{Ba}$ ; activité spécifique 37,4 mCi/mM. Les avantages de cette méthode sur celles de la littérature sont d'éviter la préparation du cyanure de potassium ( $^{14}\text{C}$ ) et un meilleur rendement global.*

Les préparations classiques de l'acide succinique ( $^{14}\text{C}$ -1-4) résumées dans <sup>(1,2)</sup> consistent en la condensation du  $\text{K}^{14}\text{CN}$  sur le dibromo-1-2 éthane, suivie de l'hydrolyse du succinonitrile. Cette méthode présente l'inconvénient d'utiliser le  $\text{K}^{14}\text{CN}$  qui est d'une préparation et d'une manipulation délicate <sup>(3)</sup>. Ce procédé a donné un rendement global, basé sur le  $^{14}\text{CO}_3\text{Ba}$  qui n'a pas dépassé 30 %. De plus, le produit obtenu est difficile à purifier.

La méthode de Topper <sup>(4)</sup> évite bien l'emploi de K<sup>14</sup>CN, puisqu'elle utilise l'hydrogénation catalytique de l'acide acétylène-carboxylique <sup>14</sup>C, lequel est obtenu par action de <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> sur l'acétylure de lithium, mais le faible rendement radioactif (11 %) de cette carbonatation, rend cette méthode peu attrayante.

Récemment, deux d'entre nous, ont synthétisé de l'acide allylacétique (<sup>14</sup>C-1) <sup>(5)</sup>, puis étudié l'oxydation de la liaison éthylénique de la phtalimido-1 hexène-5 one-2 <sup>(4)</sup>. Cela nous a amenés à étudier alors l'oxydation de l'acide allylacétique. Nous avons constaté que dans ce cas l'oxydation par le mélange periodate de sodium-permanganate de potassium selon <sup>(6,7)</sup> donne de l'acide succinique (<sup>14</sup>C-1) d'une manière pratique. Nous utilisons donc la suite de réactions :



Cette oxydation doit être conduite en milieu très dilué, à la température ambiante et à un pH compris entre 6 et 9 <sup>(7)</sup>.

Après acidification et réduction de l'iode à l'état d'iodure, l'acide succinique est extrait à l'éther, en continu.

La chromatographie du produit brut montre la présence d'impuretés. Il est purifié par chromatographie sur résine Dowex 1 × 10 sous forme de chlorure.

La pureté radiochimique est contrôlée par chromatographie sur papier dans trois systèmes de solvants. La pureté chimique est déterminée par dosage colorimétrique <sup>(8)</sup>.

Le rendement en produit purifié est de 66 % par rapport à Ba<sup>14</sup>CO<sub>3</sub> mis en jeu.

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

TABLEAU I

— Chromatographie ascendante sur papier de l'acide succinique.

N°	solvants vol : vol	Papier	R <sub>F</sub>
1	<i>n</i> -butanol : 75; acide formique : 10; eau : 15.	Whatmann n°1	0,86
2	<i>n</i> -propanol : 70; ammoniacque : 30.	<i>Idem</i>	0,17
3	Pyridine : 80; alcool isoamylique : 40; acide acétique : 10; eau : 40.	<i>Idem</i>	0,75

— *Acide allylacétique* (<sup>14</sup>C-1)

Préparé selon <sup>(5)</sup> au départ de 100 mCi de Ba<sup>14</sup>CO<sub>3</sub> (2,68 mM — activité spécifique : 37,4 mCi/mM).

L'allylacétate de sodium obtenu : 306 mg (2,5 mM) activité totale 93,5 mCi, correspond à un rendement de 93,5 %.

— *Oxydation en acide succinique* (<sup>14</sup>C-1)

L'allylacétate de sodium précédent est mis en solution dans 250 ml d'eau, 691 mg de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 mM) y sont ajoutés, puis une solution de 4 171 mg (19,5 mM) de NaIO<sub>4</sub>, et enfin 5 ml d'une solution 0,1 M de KMnO<sub>4</sub>. Le mélange est laissé 24 heures à la température ambiante, sous agitation.

Sous refroidissement, la solution est acidifiée par addition de 20 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> à 25 %, puis l'iode libérée est réduit par addition de la quantité nécessaire d'une solution de bisulfite de sodium à 28° Be.

La solution aqueuse est extraite en continu à l'éther pendant 24 heures. L'éther est chassé sous vide partiel. Le produit brut est légèrement jaune.

La chromatographie sur papier avec les solvants du tableau 1 montre la présence de plusieurs impuretés.

La mesure de l'activité sur le produit brut donne 87,7 mCi, soit 94 % par rapport à l'allyl acétate de sodium.

— *Purification*

Le produit en solution aqueuse concentrée est placé sur une colonne de résine échangeuse Dowex 1 × 10 (100-200 mesh) sous forme de chlorure. La colonne utilisée a un diamètre décroissant selon <sup>(9)</sup>. L'élution est faite d'abord à l'eau (500 ml) puis avec HCl 0,01 N.

Les fractions pures sont réunies et décolorées par traitement au charbon actif L2S. Le produit sec est blanc. Par radiochromatographie dans les systèmes de solvant du tableau 1 on vérifie que le produit est radiochimiquement pur. Le poids de produit 209 mg (1,77mM) est en accord avec le dosage colorimétrique. L'activité totale 66 mCi, correspond à une activité spécifique de 37.4 mCi/mM ce qui concorde avec l'activité spécifique du Ba<sup>14</sup>CO<sub>3</sub> utilisé.

Rendement radioactif et chimique : 66 %.

## BIBLIOGRAPHIE

1. MURRAY, A. and WILLIAM, D. L. — Organic syntheses with isotopes. Interscience Publishers, N. Y., vol. 1, p. 129 (1958).
2. SCHÜTTE, M. R. — *Radioaktive Isotope*, D-V-W Berlin (1966).
3. CATCH, J. R. — Carbon-14 Compounds. Butterworth, London 1961.
4. TOPPER, J. — *J. Biol. Chem.*, **177** : 303 (1949).
5. PICHAT, L., LOHEAC, J. and HERBERT, M. — *Bull. Soc. Chim. Fr.*, p. 3268 (1966).
6. LEMIEUX, R. U. and VON RUDLOFF, E. — *Canad. J. Chem.*, **33** : 1701 (1955).
7. VON RUDLOFF, E. — *J. Amer. Oil Chem. Soc.*, **33** : 126 (1956).
8. MONTGOMERY, M. A. C., DYMOCH, J. F. et THOM, N. S. — *Analyst*, **87** : 949 (1962).
9. PICHAT, L., BARET, C., Mlle BAGUE, A. — *Bull. Soc. Chim.*, 1236 (1964).