

Synthèses du Phénol marqué en positions spécifiques par le Tritium et le Carbone 14

B. BETTENS et J. M. GONZE

Université libre de Bruxelles, Laboratoire de Radioactivation
(Dir. : Prof. R. Cypres), Faculté des Sciences Appliquées.

Reçu le 22 juin 1970.

SUMMARY

The synthesis of tritiated phenols in o, p and hydroxyl positions have been realized. The tritiated phenol in m position will be obtained by similar process.

The synthesis of phenols 1-¹⁴C and 2,6-¹⁴C has been made by basic condensation of acetone on nitromalonaldehyde.

For each compounds :

The different synthesis from inactive products were realized to obtain the best yields and the selected scheme has been applied to labelled derivatives.

The purity of the products was determined by gas-liquid chromatography.

Their activity was measured by liquid scintillation.

RÉSUMÉ

Les synthèses des phénols tritiés ont été réalisées pour les positions ortho et para, ainsi que pour celle de la fonction hydroxyle. La position méta n'a pas encore été synthétisée, mais elle sera obtenue par un procédé analogue.

Les phénols 1-¹⁴C et 2,6-¹⁴C ont été synthétisés par condensation basique de l'acétone et du nitromalonaldehyde.

Les phénols 3-¹⁴C, 4-¹⁴C et 5-¹⁴C n'ont pas été pris en considération.

Pour chacun des composés on a :

— *réalisé différentes synthèses à partir de composés inactifs, en vue de dégager les plus favorables.*

— *effectué l'analyse des produits obtenus par chromatographie en phase gazeuse, afin de déterminer leur degré de pureté.*

— *réalisé les synthèses choisies au moyen du tritium et du carbone 14. Les mesures d'activité ont été réalisées par scintillation liquide.*

I. — TRAVAUX ANTÉRIEURS

1. — PHÉNOL ^{14}C .

M. Fields et M. A. Leaffer obtiennent le phénol 1- ^{14}C au départ d'acétate d'éthyle ^(1, 2).

Le phénol 2- ^{14}C est le résultat d'un réarrangement du cycle. ⁽⁴⁾ Kilner et Turner ont réalisé le phénol 1,4- ^{14}C ⁽⁵⁾.

2. — PHÉNOL- ^3H .

La méthode de Wilbach ⁽⁶⁾ consistant en un échange isotopique du tritium avec les molécules organiques, ne permet aucune sélectivité. Certaines modifications de cet échange isotopique ont été apportées mais sans grand résultat quant à l'obtention d'une molécule marquée spécifiquement.

II. — RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

A. — MARQUAGE AU ^{14}C .(1) *Au départ d'acétone 2- ^{14}C .*

Cette synthèse suggérée par R. Martin*, consiste à faire la condensation basique du nitromalonaldéhyde avec l'acétone ^(7, 8).

L'acétone marqué soit en 2, soit en 1-3, a été fourni par les laboratoires du C.E.A. de Saclay. Il permet d'obtenir des phénols marqués d'une part sur le carbone porteur de la fonction hydroxyle et d'autre part sur les positions ortho.

(a) *Préparation du nitromalonaldéhyde* ⁽⁷⁾.

Le nitromalonaldéhyde est obtenu avec un rendement de 34 %, mais cela n'est pas très important étant donné que sa préparation précède la synthèse radioactive.

(b) *Condensation avec l'acétone* ⁽⁸⁾.

Trois essais ont été effectués en faisant varier les concentrations respectives d'eau et d'acétone. Les résultats sont rassemblés dans le tableau I. Il apparaît que pour augmenter le rendement, il faut travailler en milieu basique concentré et non aqueux.

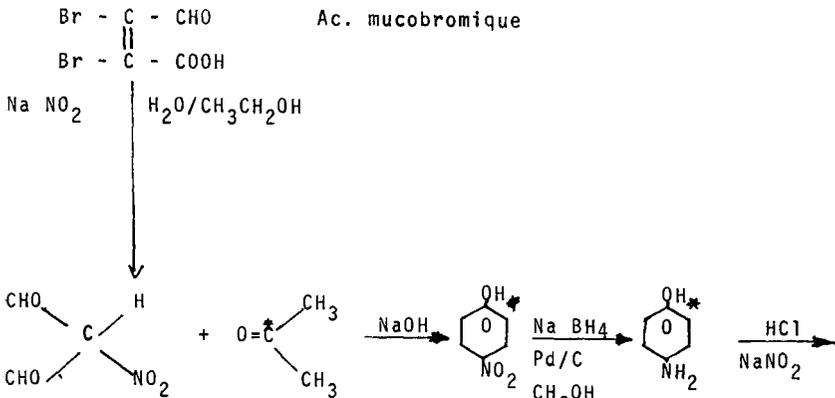
Le faible rendement radiochimique est dû à la nécessité d'opérer en présence d'un large excès d'acétone. Cet inconvénient est particulièrement compensé par la récupération relativement aisée de l'acétone n'ayant pas réagi.

* R. Martin, Professeur : communication verbale, Directeur du Service de Chimie Organique — Faculté des Sciences U. L. B.

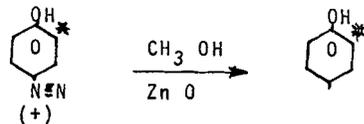
TABLEAU 1. Condensation basique du nitromalonaldéhyde et de l'acétone.

Composants et propriétés	Essai sur produit inactif	1 ^{er} essai sur produit actif	2 ^e essai sur produit actif
Nitromalonaldéhyde (gr)	1,43	9,01	4,42
Eau (ml)	3	35	3
Acétone (ml)	7	15	15
Solution NaOH	0,4 g/5 ml	1,55 g/5 ml	4 g/6 ml
NaOH solide (gr)	1,5 g	5 g	—
Point de fusion (Litt : 114° C)	111,5-112	—	109-111
Point de fusion mixte (°C)	112	—	111-112
Rendement chimique %	26	—	31
Activité spécifique de l'acétone ($\mu\text{ci}/\text{millimole}$)	—	0,92	0,92
Activité de départ (μci)	—	187,5	187,5
Activité spécifique du p. nitrophénol ($\mu\text{ci}/\text{millimole}$)	—	—	0,82
Activité du p. nitrophénol (μci)	—	—	7,24
Rendement radiochimique sans purification (%)	—	—	3,85

SCHÉMA DE LA SYNTHÈSE



Nitromalonaldéhyde



(c) Réduction du 1-¹⁴C p.nitrophénol en 1-¹⁴C p. aminophénol ⁽⁹⁾.

Le rendement chimique est de 63 % avec du Pd/C à 10 % et de 27 % avec du Pd/C à 5 %.

Le rendement radiochimique dans le cas du Pd/C à 10 % est de 48,3 %, soit 3,5 μ ci et 0,65 μ ci/millimole de para-aminophénol.

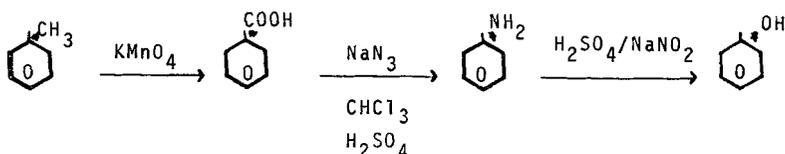
(d) Formation du sel de diazonium et décomposition de celui-ci par le méthanol ⁽¹⁰⁾.

La faible quantité de produit ne permet pas d'envisager l'entraînement à la vapeur. Nous avons pratiqué trois extractions successives à l'éther.

Le rendement chimique est de 61 % (phénol + H₂O), après séchage complet. On a isolé 0,175 grammes de phénol, ce qui représente un rendement de 33 %. Le rendement radiochimique est également de 33 %.

(2) Au départ de toluène 1-¹⁴C.

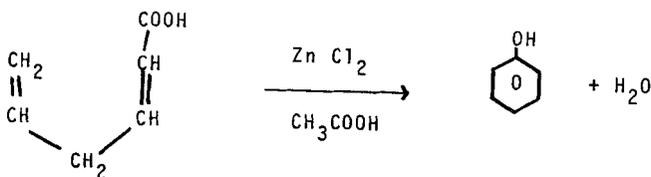
On peut obtenir le phénol 1-¹⁴C au départ de toluène 1-¹⁴C suivant le schéma :



Les rendements chimiques respectifs sont de 78,93 et 60 %.

(3) Au départ d'acide hexadiène 2,5.

Au départ d'acide hexadiène 2,5 ⁽¹¹⁾ nous avons avec un rendement de 97 %.



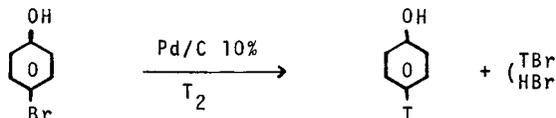
Le problème consiste à marquer l'acide hexadiène 2,5. Ce dernier est synthétisé au départ d'alcool allylique, d'acétylène et de monoxyde de carbone en présence de nickel tricarbonyle ⁽¹²⁾.

Vu le rendement élevé, il serait très intéressant d'étudier la répartition des atomes des composants de synthèse dans l'acide. En marquant par exemple le monoxyde de carbone (¹⁴CO) et en dégradant après synthèse l'acide hexadiène 2,5, nous pourrions déterminer la répartition de l'activité sur les différents carbones de cet acide et de là du phénol.

B. — MARQUAGE AU TRITIUM.

1) *Marquage du cycle.*(a) *Réduction catalytique.*

Le principe de la méthode choisie est le suivant : on part d'un halogène (brome ou chlore) et l'on réalise une réduction catalytique avec le tritium gazeux ⁽¹³⁾.



Les conditions expérimentales pour la réduction du 2-bromophénol et du 4-bromophénol sont données par le tableau 2.

Le choix du dioxane comme solvant et de la triéthylamine comme base s'impose pour éviter tout échange entre hydrogènes labiles (ex. : méthanol et NaOH).

L'évolution de la réaction peut être suivie par l'étude de l'hydrogène consommé au cours du temps (fig. 1). Ces courbes correspondent à des réductions par l'hydrogène normal. On constate une période d'induction au cours de laquelle il n'y a pas d'hydrogène consommé. Vient ensuite une section très brève qui correspond à une adsorption irréversible de l'hydrogène sur le catalyseur, suivie de la réduction proprement dite.

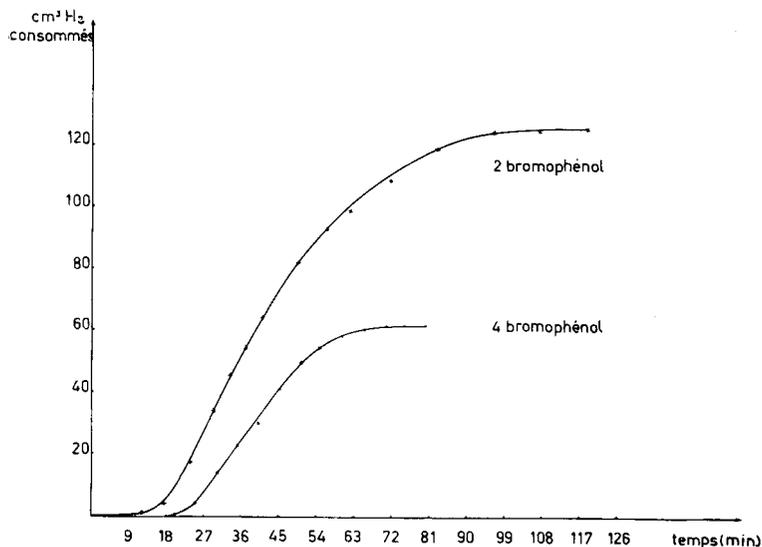


FIG. 1. Etude de la réduction des bromophénols

TABLEAU 2. Réduction du 2 et du 4 bromophénol par le tritium.

Produits	Quantité	Catalyseur	Solvant	Base	T°	Temps	Pression T ₂
2 bromo	0,5036 g	0,1 g Pd/C 10 %	1,5 ml dioxane	2 ml Triéthyl amine	ambiante	2 heures	≈ 1 atm.
4 bromo	0,2505 g	0,1 g Pd/C 10 %	1 ml dioxane	1 ml Triéthyl amine	léger chauffage puis ambiante	1 heures 30'	≈ 1 atm.

TABLEAU 3. Rendement de réduction.

Produits	Poids	Moles × 10 ²	Moles T ₂ × 10 ² nécessaires	Volume T ₂ à 25 °C et 1 atm. (CC)	Volume H ₂ consommé	Poids catalyseur (gr)	H ₂ adsorbé (CC)
2 bromo phénol	0,8334	4,82	4,82	116,6	124,8	0,1857	8,2
4 bromo phénol	0,4195	2,42	2,42	58,6	61,6	0,1	3

Ces courbes permettent en outre de prévoir approximativement le rendement de cette réduction. Le nombre de moles de dérivés bromés étant connu, on peut calculer le nombre de mole d'hydrogène nécessaire à une réduction complète.

Les valeurs sont données par le tableau 3.

On voit donc que la réduction est quasi complète. Ceci est confirmé par le chromatogramme du produit réduit : le pic du dérivé bromé a complètement disparu.

Une chromatographie sur couche mince (avec le benzène comme éluant) combinée à un dosage par scanner permet d'évaluer la pureté chimique et radioactive du phénol (fig. 2).

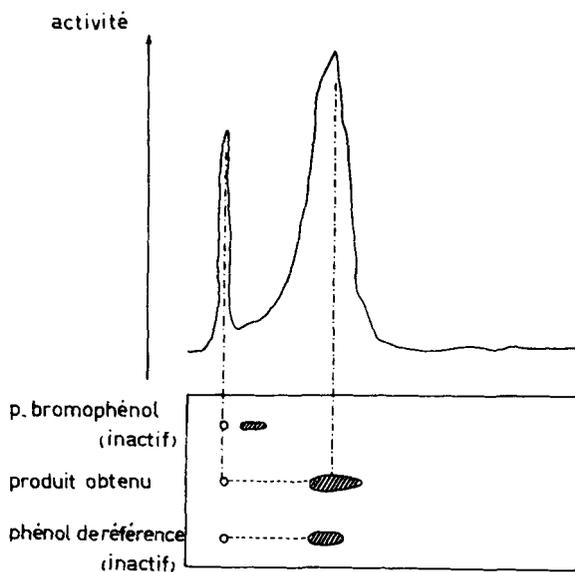
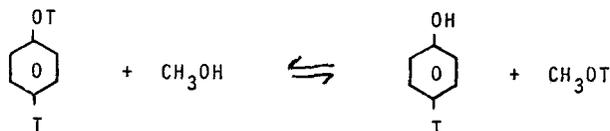


FIG. 2. Chromatographie sur couche mince et dosage par scanner

L'impureté radioactive à l'origine est due à une absorption irréversible du phénol.

Les produits de réduction sont traités par 2 fois 50 ml de méthanol, afin d'éliminer le tritium fixé sur la fonction hydroxyle, par échange isotopique.



La pureté finale du produit est obtenue par dilution dans le phénol inactif et distillation sous vide avec élimination des fractions de tête et de queue.

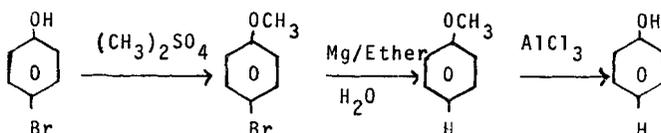
(b) *Réaction de Grignard.*

Tous les essais ont été effectués sur le p.bromophénol, au départ de réactifs inactifs.

En absence d'éther. — Selon la littérature ⁽¹⁴⁾, le chauffage du mélange magnésium — p.bromophénol devrait conduire rapidement à l'organo magnésien correspondant. Cependant, l'utilisation de ce mode opératoire n'a conduit qu'à un emballement de la réaction et à une carbonisation des produits.

Si l'on ajoute progressivement la poudre de magnésium, on évite l'inflammation. L'hydrolyse de l'organo-magnésien ainsi obtenu, ne donne malheureusement qu'un rendement de 15 % en phénol.

En présence d'éther. — Aucune réaction n'est observée entre le p.bromophénol et le magnésium. On peut alors envisager le blocage de la fonction hydroxyle.



Notons que ce passage par l'anisol permet d'éviter le marquage de l'hydrogène labile de la fonction hydroxyle.

Les rendements sont respectivement de 82, 29 et 58 %.

Les difficultés opératoires ainsi que la perte de produit nous ont fait abandonner cette voie.

(2) *Marquage de la fonction hydroxyle.*

Il est obtenu par un échange à température ambiante et en l'absence de catalyseur, entre le phénol et l'eau tritiée. L'échange est poursuivi durant 30 minutes et le produit résultant distillé sous vide avec élimination de l'azéotrope eau-phénol (à 90 % d'eau).

La spécificité du marquage est prouvée par un traitement au méthanol. L'activité du phénol résultant est inférieure à 1 % de sa valeur de départ. On aurait également pu envisager un passage par le phénolate, mais l'introduction fatale de solution aqueuse nous a fait abandonner cette voie.

III. — CONCLUSIONS

Les résultats obtenus ont permis de mettre au point diverses synthèses du phénol marqué spécifiquement tant en tritium qu'en carbone 14.

Le marquage en ¹⁴C a été réalisé pour le phénol 1-¹⁴C et 2,6-¹⁴C. Ils sont obtenus par condensation basique de l'acétone (2-¹⁴C ou 1-3 ¹⁴C) et du nitromalonalaldéhyde.

Le rendement global chimique est de 4,2 % et le rendement radiochimique global est de 0,61 %.

Le grand écart entre ces deux rendements s'explique par le fait qu'on est obligé de partir d'un grand excès d'acétone marqué; cet inconvénient peut être partiellement comblé par la récupération de l'acétone n'ayant pas réagi lors de la condensation basique.

Ces deux rendements pourraient être augmentés dans de grandes proportions en travaillant en milieu fortement basique et non aqueux lors de la condensation basique.

A partir du toluène, le rendement global en phénol a été de 43,5 % mais l'obtention du toluène marqué spécifiquement à partir d'acétate d'éthyle se ferait, selon la littérature, avec un rendement de 30 % soit, au total, un rendement en phénol de 13 %.

C'est pourquoi, on peut affirmer que la condensation basique est un mode de synthèse valable sur le plan des rendements et d'une réalisation plus aisée, et permet de plus la synthèse de 2,6 ^{14}C phénol.

Pour les marquages spécifiques au tritium, le seul problème qui se pose est de disposer des dérivés halogénés correspondants.

La réduction de ces molécules par le tritium se fait à l'aide d'un catalyseur (Pd/C à 10 %), en présence d'un solvant sans H labile (dioxane) et d'une base (triéthylamine) qui déplace l'équilibre.

La réduction du 2 bromophénol est totale après 2 heures, celle du 4 bromophénol après 1 h 30. Toutes deux ont été effectuées sous une pression d'une atmosphère de tritium.

La pureté chimique des produits est obtenue par dilution (plus de 100 fois) et par distillation sous vide avec élimination de la fraction de tête et de queue.

Le traitement au méthanol permet d'éliminer les tritiums labiles et donne un produit radiochimiquement pur.

Le phénol OT est obtenu par échange isotopique entre le phénol et T_2O .

Nous remercions vivement le département des radioisotopes du C.E.N. à Mol qui a permis la réalisation de ce travail en mettant ses laboratoires à notre disposition et en nous éclairant de ses nombreux conseils.

Nous tenons à remercier M. Constant, Directeur du Service ainsi que M. Winand pour l'aide qu'ils nous ont apportée.

RÉFÉRENCES

1. FIELDS, M., LEAFFER, M. A., ROTHCHILD, S. and ROHAN, J. — *J. amer. chem. Soc.*, **74** : 5498 (1952).
2. FIELDS, M., LEAFFER, M. A. and ROHAN, J. — *Science*, **109** : 35 (1949).
3. FIELDS, M., GIBBS, J. and NALZ, D. E. — *Science*, **112** : 591 (1950).
4. ROBERTS, J. D., SIMMONS, H. E., Jr, CARLSMITH, L. A. and VAUGHAN, C. W. — *J. amer. chem. soc.*, **75** : 3290 (1953).

5. KILNER, A. E. H., TURNER, H. S. and WARNE, R. J. — Académic Press, New-York Radioisotope conference 1954, Vol. II, p. 23.
6. ANTHONY EVANS, F. — Tritium and its compounds, London (1966), p. 101.
7. HILL, H. B. and TORREY, J., Jr. — *Amer. chem. J.*, **22** : 95 (1896).
8. HILL, H. B. and TORREY, J., Jr. — *Amer. Chem. J.*, **23** : 1-15 (1900).
9. NEILSON, Thomas, WOOD, H. C. S. and WYLIE, A. G. — *J. Chem. Soc.* (London), 1962, I, p. 372.
10. HOOGSON, Herbert H. and CLIFFORT FOSTER, K. — *J. chem. Soc.* (London), 1940, p. 1150-3.
11. CHIOSOLI, Gian Paolo and AGNES, G. Giovanni. — *Z. Naturforschg*, **17b** : 852 (1962).
12. CHIUSOLI, G. P. — *Chem. Ind.* (Milano), **41** : 506 et 762 (1959).
13. RYLANDER, Pail N. — Catalytic hydrogenation aver Pladinum metals.
14. SPENCER, J. F. and STORES, E. M. — *J. Chem. Soc.*, **93** : 71 (1908).