

SYNTHESE DU MALONATE D'ETHYLE ^{14}C -2 PAR L'INTERMEDIAIRE D'UN DILITHIO-2,2 DITHIANNE-1,3

Received March 21, 1978

Synthesis of ethyl malonate-2- ^{14}C via a 2,2-dilithio 1,3-dithiane

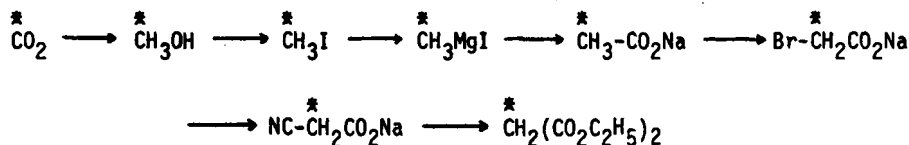
ABSTRACT

Formaldehyde- ^{14}C and 1,2-dimethyl-4,5-bis (mercaptomethyl) benzene give a 90 % yield of 1,3 dithiane : **2h** which is metalated by *n*-butyllithium in ether into the 2,2-dilithio 1,3 dithiane : **3h** (yield 70 %). *In situ* **3h** is treated with ethyl chloroformate to give rise to **4h** in a 70 % yield. **4h** is desulfurated by treatment with Raney Nickel in ethanol, giving an 80 % yield of ethyl malonate-2- ^{14}C . The overall yield from baryum carbonate is about 35 %.

Le malonate d'éthyle **1** est en synthèse organique classique, un intermédiaire très important, connu depuis 1879, qui permet l'accès à un grand nombre de produits tant en chimie acyclique, carbocyclique que hétérocyclique.

Son emploi pour l'obtention de molécules marquées au ^{14}C paraît toutefois avoir été handicapé par le prix élevé du malonate d'éthyle ^{14}C -2. Ce dernier est plus intéressant que le malonate d'éthyle ^{14}C -1, qui conduit dans de nombreuses synthèses à l'utilisation de la moitié seulement du carbone isotopique. Le prix de revient élevé du malonate d'éthyle ^{14}C -2 est justifié, car sa préparation classique (1 - 7) selon le schéma I ne comporte pas moins de 7 étapes au départ de $^{14}\text{CO}_2$.

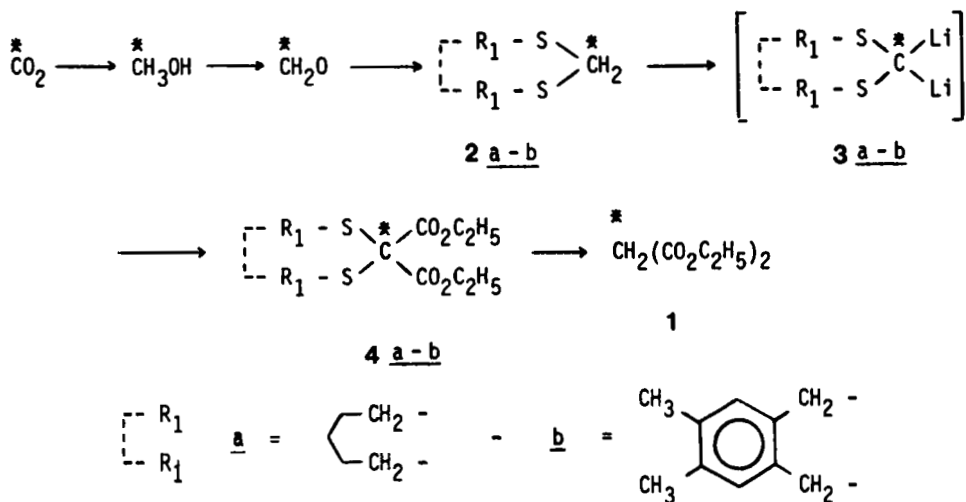
SCHEMA I



Le rendement global, basé sur $^{14}\text{CO}_2$ est de 25 - 30 % et les travaux publiés portent sur des quantités de 6 à 25 mmoles de méthanol ^{14}C .

Nous avons conçu une voie de synthèse totalement différente, plus courte (schéma II) qui ne comporte plus que 5 étapes au départ de $^{14}\text{CO}_2$, permet de travailler sur quelques millimoles donc de conserver une activité spécifique élevée, et donne un rendement global meilleur.

SCHEMA II



Le procédé est basé sur l'utilisation de dérivés lithiés de dithianes. Ceux-ci, d'acquisition récente en synthèse organique, ont fait l'objet de revues (8,9). Nos expériences préliminaires ont mis en oeuvre le dithiane 2_a préparé selon (8,10,11,19). Mais la forte tension de vapeur de 2_a nous a montré qu'il était mal adapté aux synthèses radioactives et nous a conduit à adopter le dithiane 2_b qui n'est pas volatil (12,13). Il est obtenu avec un rendement de 90 % par rapport au formaldéhyde ^{14}C (20) en condensant celui-ci avec le diméthyl-1,2 bis (mercaptométhyl)-4,5 benzène selon (8,10,11). La monolithiation de 2_b a déjà été réalisée (13). Nous avons étudié la dilithiation de 2_b par le n-BuLi dans l'éther et le THF. Les rendements en 3_b ont été déterminés après deutériolyse et dosage par RMN des protons résiduaux. Après optimisation des conditions opératoires lors de huit essais, le rendement en 3_b est de 70 - 75 % dans l'éther (-60°C à -10°C) et de 50 à 65 % dans le THF. Dans ce dernier solvant, après deutériolyse, le spectre RMN révèle l'apparition d'impuretés donnant des signaux vers les champs forts.

Le dérivé dilithié 3_b ainsi obtenu n'est pas isolé. Il est condensé avec un excès de chloroformiate d'éthyle à -78°C. Dans le THF le rendement basé sur 2_b est de 30 - 40 % tandis que dans l'éther le rendement est de 65-72 %. Le produit réactionnel contient environ 10 % de dérivé monocarbéthoxylé qui est séparé de 4_b par chromatographie sur gel de silice. Le rendement en produit 4_b

(pureté 97 %) est de 70 % par rapport à 2**b**. La désulfuration de 4**b** en malonate d'éthyle a été effectuée par deux techniques. La moins satisfaisante a été celle (14,15,17) utilisant un catalyseur obtenu par action de chlorure de nickel sur le borohydrure de sodium. Le nickel de Raney T-1 préparé selon (17) a, dans l'éthanol (18), conduit au malonate d'éthyle (pureté 88 %) avec un rendement de 85 %. Après distillation sous vide la pureté radiochimique est de 98 %. Le rendement global par rapport à ¹⁴CO₂ est de l'ordre de 35 %. Le malonate d'éthyle ainsi obtenu en solution dans l'éthanol, est satisfaisant pour la plupart des usages. Il contient néanmoins une impureté inactive, détectée en lumière UV de la chromatographie en couche mince (CCM). Cette impureté peut être commodément éliminée par chromatographie sur une colonne de silice.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les solvants : éther et THF, sont conservés sur hydrure de lithium aluminium et distillés par transfert à la rampe à vide au moment de leur utilisation. Le n-butyllithium utilisé (Fluka) est en solution dans l'hexane (1,9 mMoles/mL). Les CCM sont effectuées sur plaques prêtes à l'emploi Merck n° 5715 gel de silice 60 F 254.

DIMETHYL-7,8 DIHYDRO-1,5-BENZODITHIEPINE-2,4-¹⁴C-3 : (dithiane 2**b**)

A une solution de formaldéhyde ¹⁴C (200 mCi, activité spécifique : 42 mCi/mMole) en solution dans 3 mL d'eau et 7 mL de dioxanne, on ajoute 1.580 mg de diméthyl-1,2 bis (mercaptométhyl)-4,5 benzène (12). Sous agitation magnétique, on fait barboter un courant d'acide chlorhydrique gazeux. Il y a dissolution rapide et précipitation au bout de 10 mn. Le courant de HCl est maintenu pendant 10 mn. Le dithiane 2**b** formé est extrait par 3 x 10 mL de chloroforme. Le dithiol en excès est éliminé par extraction de la solution chloroformique avec NaOH N. Après évaporation du chloroforme on recueille 4,52 mMoles (190 mCi) de 2**b**. La CCM (solvant = Hexane : 90, Ether : 8, Dichlorométhane : 2 - Rf = 0,62) indique une pureté radiochimique de 85 %.

RMN (CCl₄) δ 2,45 (singulet 6H CH₃ aromatique)
 δ 3,95 (singulet 2H CH₂ en 3)
 δ 4,1 (singulet 4H CH₂ en 1 et 5)
 δ 7,2 (singulet 2H H aromatique)

DIMETHYL-7,8 DIHYDRO-1,5 DICARBETHOXY-3,3 BENZODITHIEPINE-2,4-¹⁴C-3 : 4**b**

On opère sur une rampe à vide. Sur le dithiane 2**b** précédent, on transfère sous vide 60 mL d'éther anhydre. La solution éthérée, refroidi - 60° C est purgée à l'azote sec. A l'aide d'une seringue, on introduit en 20 mn

goutte à goutte 13,5 mL de n-butyllithium (26 mMoles), sous agitation magnétique. On laisse revenir à -10°C en 1 h 30 mn puis on poursuit l'agitation pendant 3 heures à la température ambiante. La solution de dérivé dilithié **2_b** est refroidie à -78°C . On laisse revenir à température ambiante lentement, puis on agite pendant une nuit. On hydrolyse, par addition d'eau à la seringue. On extrait à l'éther, sèche sur sulfate de magnésium anhydre. On analyse la solution par CCM avec le même solvant que pour le dithiane **2_b**.

On trouve 19 % de dithiane n'ayant pas réagi ($R_f = 0,62$), 69 % de dicarboxydithiane **4_b** ($R_f = 0,15$), 5 % de monocarboxy dithiane ($R_f = 0,40$) et 7 % d'une impureté non identifiée ($R_f = 0,00$). On recueille 185 mCi de produit.

On purifie par chromatographie sur gel de silice 60 (colonne Merck 10402 Lobar dimension C) : élution sous 2 kg de pression avec comme solvants : d'abord n-Hexane : 90, Ether : 8, Dichlorométhane : 2 ; puis après sortie du monocarboxy dithiane : n-Hexane : 80, Ether : 10, Dichlorométhane : 10.

On obtient 120 mCi de produit **4_b** ayant une pureté de 97 %.

RMN (CCl_4) δ 1,6 (triplet 6H, $J = 6\text{ Hz}$, CH_3 éthylique)
 δ 2,45 (singulet 6H, CH_3 aromatique)
 δ 4,4 (singulet 4H, CH_2 cyclique)
 δ 4,6 (quadruplet 4H, $J = 6\text{ Hz}$, CH_2 éthylique)
 δ 7,2 (singulet 2H, H aromatique)

MALONATE D'ETHYLE ¹⁴C-2 :

Le dithiane **4_b** est dissous dans 4 mL d'éthanol et on ajoute une suspension de 1 mL de nickel Raney T1 fraîchement préparé (17). On chauffe à reflux pendant 45 mn. Après filtration du nickel, on obtient 100 mCi de solution éthanolique de malonate d'éthyle que l'on purifie par distillation-transfert sous vide. On obtient 89 mCi (pureté radiochimique 98 %).

Le produit est contrôlé par CCM (solvant = Benzène : 95, Acétate d'éthyle : 5 - $R_f = 0,1$) et par chromatographie gazeuse (appareil Microtek MT 220 avec détecteur d'activité par scintillation colonne de silicone OV 17 sur chromosorb, température de la colonne : 100°C , injecteur : 210°C).

Le produit contient encore une impureté inactive visible en lumière UV. On l'élimine par passage sur une colonne de silice "Lickoprep" ($\varnothing = 25\text{ mm}$, $h = 450\text{ mm}$). Solvant d'élution : Dichlorométhane : 100. Puretés chimique et radiochimique sont alors de 99 %.

BIBLIOGRAPHIE

1. TOLBERT B.M. - J. Biol. Chem. 173, 205 (1948)
2. KOGL F., EMMELOT P. - D.H.W. den Beer Ann. 589, 1 (1954)
3. GAL E.M., SHULGIN A.T. - J. Ann. Chem. Soc. 73, 2938 (1951)
4. GIANETTO R., BOUTHILLIER L.P. - Can. J. Biochem. Physiol. 32, 154 (1954)
5. CHRISTIE C.F. - U.S. Patent 2,459,144 (1949)
6. CHIN D., ADAMS P. - UCRL 2394 (1953)
7. YOSHITAKE A., MAKARI Y., ENDO M. - J. Labelled Compounds 10, 589 (1974)
8. SEEBACH D. - Synthesis 17 (1969)
9. GRÖBEL B.T., SEEBACH D. - Synthesis, 357 (1977)
10. COREY E.J., SEEBACH D. - Angew. Chemie 4, 1075 (1965)
11. SEEBACH D., COREY E.J. - J. Org. Chem. 40, 231 (1975)
12. SHAHAK I., BERGMANN E.D. - J. Chem. Soc. (C) 1005 (1966)
13. MORI K., HASHIMOTO H., TAKENAKA Y., TAKIGAWA T. - Synthesis 720 (1975)
14. TRUCE W.E., PERRY F.M. - J. Org. Chem. 30, 1316 (1965)
15. SCHUT J., ENGBERTS J.B.F.N., WYNBERG H. - Synthetic Communications 2, 415 (1972)
16. ELIEL E.L., HARTMANN A.A. - J. Org. Chem. 37, 505 (1972)
17. DOMINGUEZ X.A., LOPEZ I.C., FRANCO R. - J. Org. Chem. 26, 1625 (1961)
18. RAUH D., EVANS T., LEERMAKERS P. - J. Am. Chem. Soc. 90, 6897 (1968)
19. COREY E.J., SEEBACH D. - Organic Syntheses vol. 50, p. 72
20. MURRAY A. III, WILLIAMS D.L. - Organic Syntheses with isotopes N.Y. 1958, vol. I, p. 609

L. PICHAT, J.P. NOEL

Service des Molécules Marquées - C.E.N.-SACLAY B.P. No 2
91190 GIF-SUR-YVETTE (FRANCE)