

SYNTHESE DU METHYL-2 DINITRO-4,6 PHENOL (NOYAU ^{14}C -U)
(DNOC, DINOC NOYAU ^{14}C -U)

J.P. NOËL, L. PICCHAT

Service des Molécules Marquées, C.E.N.-SACLAY
B.P. N° 2 - F91190 Gif-SUR-YVETTE - FRANCE

ABSTRACT

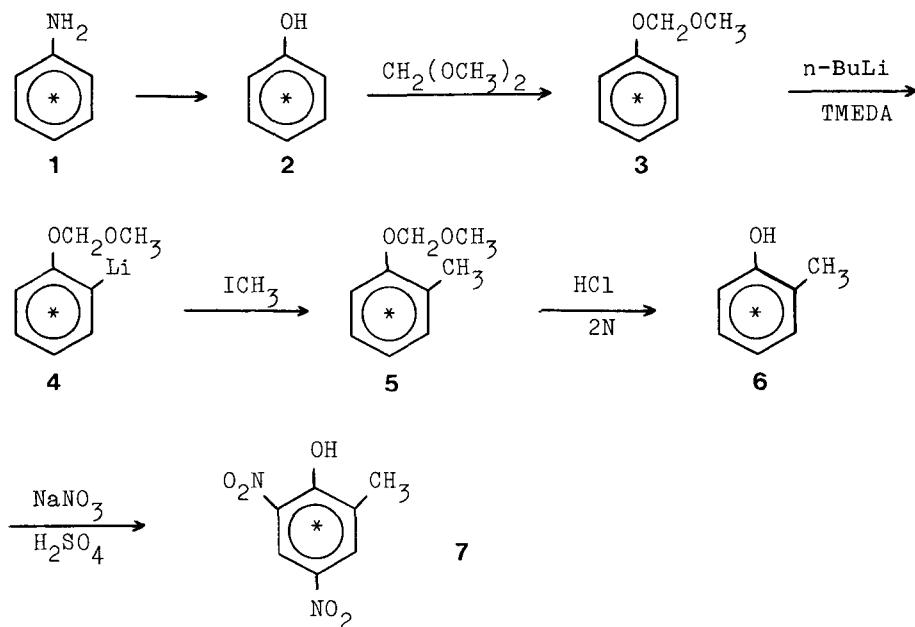
SYNTHESIS OF 2-METHYL-4,6 DINITRO PHENOL (RING U- ^{14}C)
(DNOC, DINOC ring U- ^{14}C)

α -methoxymethylphenol (ring U- ^{14}C) **3** was prepared in 82 % yield from phenol (ring U- ^{14}C) and methylal in presence of *p*-toluene sulfonic acid and molecular sieve. Ortholithiation of **3** with *n*-BuLi + TMEDA in hexane afforded a lithioderivative **4** which was methylated with methyl iodide in ether - hexane. Deprotection of phenol group lead to α -cresol (ring U- ^{14}C) : **6** purified on a silicagel column with a 52 % yield based on **3**. Nitration of **6** provided DNOC (ring U- ^{14}C) with a 28 % overall yield from phenol (ring U- ^{14}C) - Specific activity was : 70 mCi / mMole.

Le méthyl-2 dinitro-4,6 phénol, ou dinitro- α -crésol (abrégé en anglais DNOC, DINOC) est utilisé en agriculture pour le contrôle de maladies des plantes et le traitement des arbres fruitiers avant leur bourgeonnement ainsi que le contrôle des mauvaises herbes dans les plantations de lin, blé et autres céréales.

Pour faciliter l'étude du devenir du DNOC dans les plantes, les mammifères et les sols, nous avons préparé ce pesticide marqué au carbone 14 uniformément dans le noyau benzénique.

Le schéma réactionnel 1 a été adopté :



On utilise le phénol ^{14}C (U) : **2** préparé selon (5) comme matière première. La principale difficulté consistait en la méthylation en ortho de la fonction phénol tout en évitant la formation d'isomères. L'orthométallation de benzènes monosubstitués est bien connue (1) (2). Certains groupements tel le groupe méthoxy permettent la lithiation en ortho de ceux-ci. Selon (3) les éthers méthoxyméthyliques de phénols sont lithiés rapidement et exclusivement en position ortho à l'aide du complexe équimoléculaire $\text{N},\text{N},\text{N}'$, N' -tétraméthyléthylène-diamine (TMEDA) n -butyllithium dans l'hexane. Nous avons appliqué ce procédé au phénol ^{14}C (U). Pour la préparation de l'éther méthoxyméthylique du phénol **3** la méthode (6) consistant en une réaction d'échange acido-catalysée avec le diméthoxyméthane dans le dichlorométhane a été préférée. **3** a été obtenu avec un rendement de 82 % tandis que 18 % de phénol ont été récupérés.

La lithiation de **3** dans l'hexane avec le mélange équimolaire n -Butyllithium + TMEDA fournit le dérivé lithié **4**.

La méthylation de ce dernier est effectuée dans un mélange éther-hexane avec un excès d'iodure de méthyle. L'éther méthoxyméthylique du méthyl-2 phénol noyau ^{14}C (U) **5** obtenu est hydrolysé selon (3) dans le mélange méthanol - acide p-toluenesulfonique - acide chlorhydrique 2 N pour donner le méthyl-2 phénol noyau ^{14}C (U) **6** avec un rendement de 52 % par rapport à **3** après purification par

chromatographie sur silice. On récupère d'autre part 33 % de phénol ^{14}C (U) radioactivement pur.

La nitration de **6** selon (7) dans un mélange tampon potasse - acide acétique à l'aide de l'acide sulfurique et du nitrate de sodium permet d'obtenir le méthyl-2 dinitro-4,6 phénol noyau ^{14}C (U) **7** avec un rendement de nitration de 66 % après purification sur colonne de silice.

Le rendement global de la synthèse à partir du phénol est de 28 %. On récupère en outre 47 % du phénol mis en réaction.

La pureté radiochimique du produit contrôlée par chromatographie couche mince sur silice est supérieure à 99 %.

L'activité spécifique du produit, déterminée par mesure de l'activité et pesée, est de 70 mCi/mMole. Cette valeur est confirmée par la mesure de l'activité et le dosage par spectrométrie U.V. du produit intermédiaire précédent le méthyl-2 phénol.

Le spectre de masse confirme l'identité du produit marqué avec le témoin inactif. Toutefois l'activité spécifique déduite de ces spectres (77 mCi/mMole), est supérieure à celle attendue. Cette différence n'a pas pu être expliquée.

PARTIE EXPERIMENTALE

Abréviations : CPV = Chromatographie en phase vapeur
CCM = Chromatographie en couche mince.

Le phénol ^{14}C (U) est purifié avant emploi par transfert sous vide en tube scellé et manipulé dans une boîte à gants sous atmosphère d'azote sec.

ETHER METHOXYMETHYLIQUE DU PHENOL NOYAU ^{14}C (U) **3**

Dans un ballon de 100 mL contenant 155 mCi de phénol ^{14}C (U) d'activité spécifique 70 mCi/mMole - soit 2,21 mMoles - on ajoute 20 mL de dichlorométhane, 8 mL de diméthoxyméthane distillé avant emploi et 10 mg d'acide p-toluène sulfonique. On fixe entre le ballon et le réfrigérant un tube contenant du tamis moléculaire 3 Å afin de piéger le méthanol formé. On porte à reflux pendant 48 heures en changeant 3 fois le tamis. On reprend à l'eau, lave le dichlorométhane avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis extrait le phénol n'ayant pas réagi à la soude N.

On recueille 30 mCi de phénol radioactivement pur et 124 mCi de l'éther méthoxyméthylique du phénol dans du dichlorométhane. On sèche la solution sur sulfate de magnésium et on la concentre par distillation. Le dichlorométhane est éliminé par distillation avec 3 x 50 mL d'hexane.

METHYL-2 PHENOL NOYAU ^{14}C (U) 6

Dans un ballon à 2 tubulures (une pour fixer le ballon sur une rampe à vide, l'autre munie d'une pastille pour injection à la seringue), on met le produit précédent : 124 mCi; 1,77 mMoles en solution dans 15 mL d'hexane. On fixe le ballon sur la rampe à vide puis on purge à l'azote sec après avoir fait le vide. On refroidit à 0° C et ajoute à la seringue 0,245 mL de TMEDA distillé dans 1 mL d'hexane. Sous agitation, on introduit à la seringue goutte à goutte en 30 mn 1,07 mL de n-butyllithium en solution dans l'hexane à 1,55 mMoles/mL. On agite 30 mn supplémentaires à 0° C. On refroidit le ballon à l'azote liquide et, après avoir fait le vide, on y transfert 20 mL d'éther séché sur LiAlH₄. On purge à l'azote sec, met le ballon dans un bain à 0° C et ajoute goutte à goutte 1 mL d'iodure de méthyle. On revient à température ambiante lentement et agite pendant une nuit.

Les produits sont contrôlés par CPV sur colonne de silicone SE 30 sur "Chromosorb" L = 1,5 m, température colonne 80° C, injecteur 200° C Temps de rétention : 3 = 360 s ; 5 = 590 s. 3 représente 35 % et 5 60 %.

La solution des produits est concentrée par distillation pour éliminer l'éther, l'iodure de méthyle et une partie de l'hexane ; on ajoute 10 mL de méthanol anhydre et 100 mg d'acide p-toluen sulfonique. On chauffe 30 mn en distillant une partie du méthanol, on ajoute 10 mL d'acide chlorhydrique 2 N et chauffe 20 mn à reflux.

Après refroidissement, on extrait à l'éther, lave avec une solution de bicarbonate de sodium puis extrait à la soude N le phénol et le méthyl-2 phénol. On acidifie et extrait à l'éther. On recueille 115 mCi.

Les produits sont chromatographiés sur plaque de silice Merck réf. 5715, solvant d'élution : Benzène = 80, Méthanol = 1, Acide acétique = 1. Le méthyl-6 phénol (Rf 0,52) représente 56 %, le phénol (Rf 0,40) 39 %.

Les produits sont purifiés sur colonne de silice Merck Lobar type B, réf. 10401 avec comme solvant le système : Benzène = 80, Méthanol = 1, Acide acétique = 1.

On recueille 41 mCi de phénol radioactivement pur et 60 mCi de méthyl-2 phénol.

Les produits sont contrôlés par CCM sur plaque de silice Merck réf. 5715, solvant : Benzène = 80, Méthanol = 1, Acide acétique = 1 ; et par CPV sur colonne de silicone SE 30 sur Chromosorb (L = 1,5 m), température colonne 80° C, injecteur 200° C. Temps de rétention du méthyl-2 phénol = 320 s.

Le produit présente une pureté radiochimique supérieure à 99 %.

Spectre UV

Le spectre UV, mesuré à une concentration de 13,5 µg/mL dans de la soude 0,1 N, est conforme à celui du témoin. Il présente entre 200 et 400 nm : 2 maxima : λ_1 max = 235 nm ; λ_2 max = 287 nm.

L'activité spécifique déterminée à partir de ces spectres correspond à celle attendue soit 70 mCi/mmole.

METHYL-2 DINITRO-4,6 PHENOL NOYAU ^{14}C (U) 7

La nitration est effectuée sur 28 mCi de méthyl-2 phénol soit 0,4 mmole.

La solution de méthyl-2 phénol dans l'éther est concentrée par distillation. On ajoute 1,3 mL de potasse à 10 % et élimine l'éther à l'évaporateur rotatif sous vide. On ajoute ensuite 6,85 mL d'acide acétique et 0,43 mL d'eau. Sous agitation, on verse lentement 1,07 mL d'acide sulfurique concentré. On chauffe à 60° C et ajoute en 10 mn 1,07 g de nitrate de sodium dissous dans 3,5 mL d'eau et agite 1 heure à 60° C.

Après refroidissement, on reprend à l'éther, lave à l'eau et extrait le produit avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, neutralise à HCl 6 N, extrait à l'éther et sèche sur sulfate de magnésium. Le produit est contrôlé sur silice Merck réf. 5715 solvant d'élution : Benzène = 70, Cyclohexane = 30. La pureté du produit brut est de 70 %.

Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice Merck Lobar type B Réf. 10401, solvant d'élution : Dichlorométhane = 50, Cyclohexane = 50.

On recueille après purification 18,5 mCi de produit. Sa pureté radiochimique est contrôlée sur plaque de silice Merck réf. 5715, solvants :

- 1) Dichlorométhane = 50, Cyclohexane = 50 Rf 0,47
- 2) Benzène = 50, Hexane = 50 Rf 0,35
- 3) Chloroforme = 99, Acide acétique = 1 Rf 0,85

Le produit présente dans les 3 solvants une pureté supérieure à 99 %.

Spectre de masse

Les spectres de masse des produits froid et marqué (figure I et II) sont obtenus par introduction directe des produits et par ionisation sous une tension de 75 eV sur un appareil Varian CH 7.

FIGURE 1

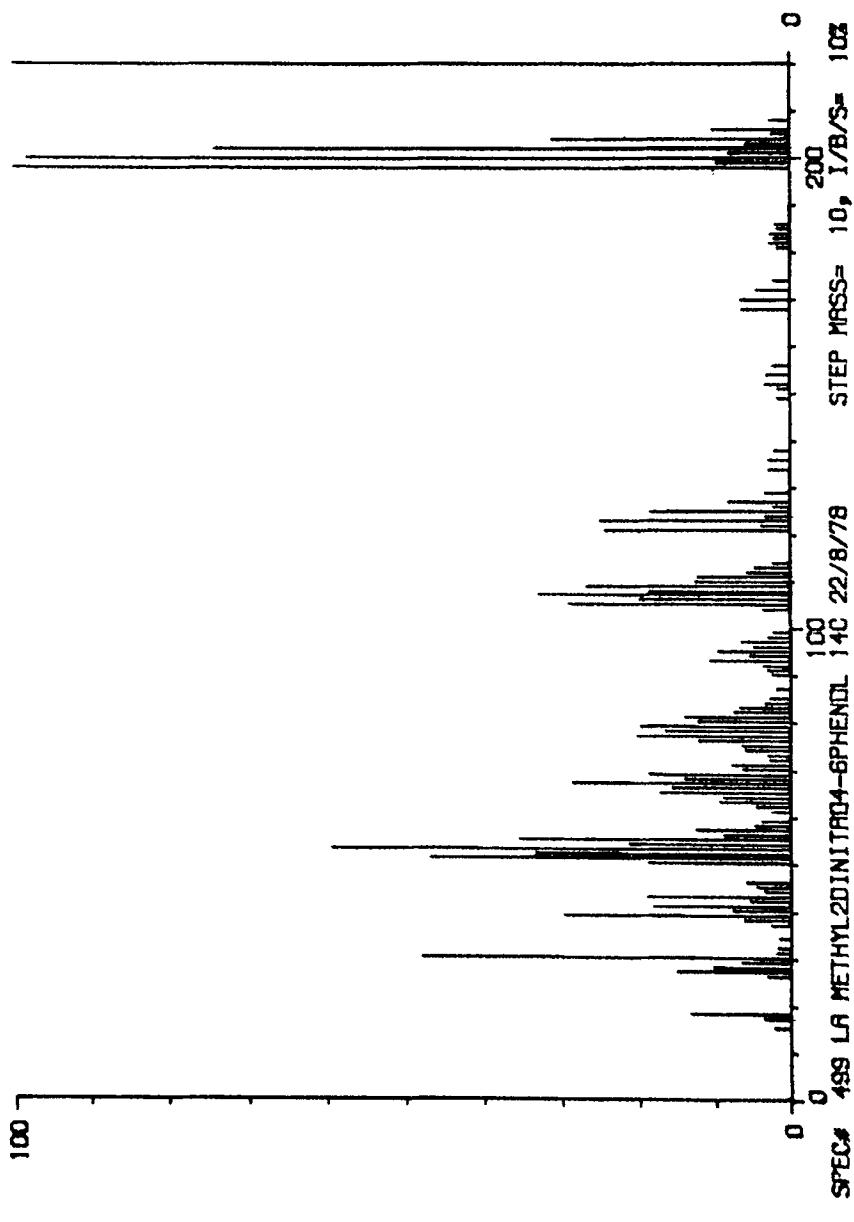
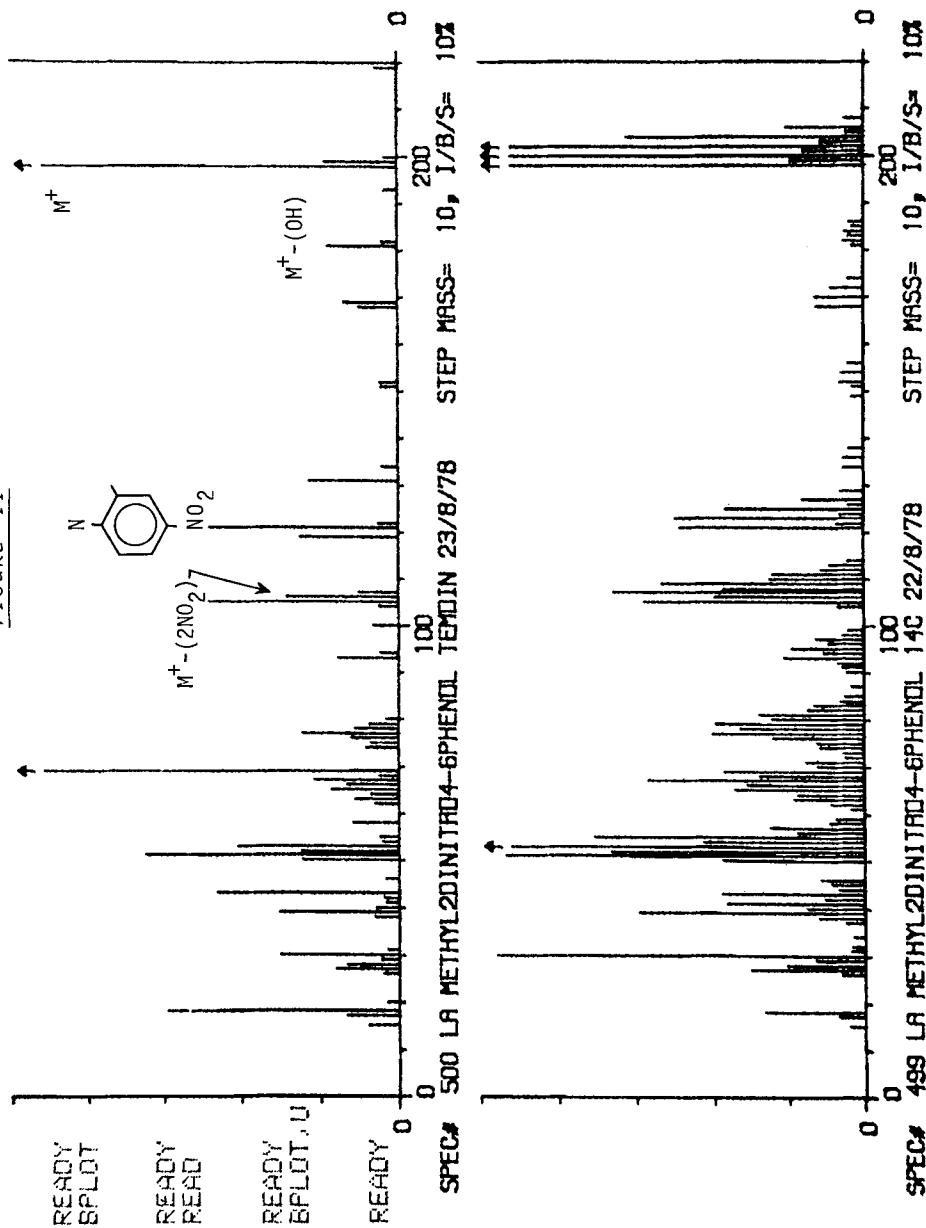


FIGURE III



La comparaison des spectres confirme l'identité des produits. La figure II fait apparaître les pics supplémentaires dûs au marquage du noyau ; en particulier pour le pic moléculaire et les fragments $m/e = 198, 181, 121, 105, 93, 77$.

L'activité spécifique calculée à partir de ces spectres (77 mCi/mMole) est supérieure à celle déterminée par pesée et spectrométrie UV.

REFERENCES

- 1 - SLOCUM D.W., JENNINGS C.A. - *J. Org. Chem.* : 41, 3653 (1976)
- 2 - SLOCUM D.W., BOOK G. et JENNINGS C.A. - *Tetrahedron Lett.* : 39, 3443 (1970)
- 3 - HALDOR C. - *Synthetic Communications* : 5, 65 (1975)
- 4 - NOEL J.P., PICHAU L. - *J. Label. Comp. and Radiopharm.* : 13, 87 (1977)
- 5 - VOGEL - *Practical Organic Chemistry* (3rd Edition) 613 Longmans London
- 6 - YARDLEY J.P., FLETCHER H. - *Synthesis* : 244 (1976)
- 7 - GASPARIC J. - *Collection Czech. Chem. Commun.* : 29, 1374 (1964)