Journal of Labelled Compounds — April-June — Vol. II, No. 2

Synthèse de l'acide *p*-butoxyphénylacéthydroxamique et du *p*-butoxyphénylacétamide marqués au ^{14}C

C. GILLET*, J. THIRIAUX*, N.P. BUU-HOI**, G. LAMBELIN*, R. RONCUCCI* ET M.J. SIMON*.

* Laboratoires de Recherches Continental Pharma, 30, chaussée de Haecht, Machelen, Belgique.

** Institut du Radium, 26, rue d'Ulm, Paris (V^{e}), France.

Reçu le 15 février 1966.

RÉSUMÉ

On décrit la préparation de l'acide p-*butoxyphénylacéthydroxamique et du* p-*butoxyphénylacétamide marqués par le carbone-14 en position α par rapport au groupement* p-*butoxyphényl; ces deux composés radioactifs sont destinés à l'étude du métabolisme de l'acide* p-*butoxyphénylacéthydroxamique, qui est un médicament anti-inflammatoire puissant, et du* p-*butoxyphénylacétamide, qui est un agent analgésique.*

SUMMARY

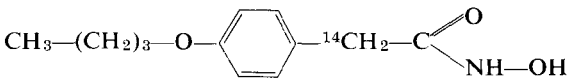
The preparation is described of p-*butoxyphenylacethydroxamic acid and* p-*butoxyphenylacetamide labelled with carbon-14 in the position α to the* p-*butoxyphenyl group; these two radioactive compounds will serve for the study of the metabolisms of* p-*butoxyphenylacethydroxamic acid, which is a potent anti-inflammatory agent, and* p-*butoxyphenylacetamide, which is an analgesic.*

INTRODUCTION

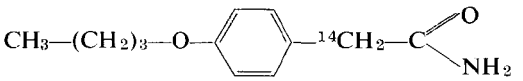
Il a été montré récemment que de nombreux acides arylacéthydroxamiques para-substitués possèdent une activité anti-inflammatoire et analgésique importante [1]; l'un des composés les plus intéressants de cette série est l'acide *p*-butoxyphénylacéthydroxamique qui est fortement actif aussi bien chez l'animal [2] que chez l'Homme. Par ailleurs, l'un des métabolites de ce corps, le *p*-butoxyphénylacétamide est également doué de propriétés analgésiques, bien qu'il ne possède pas d'activité anti-inflammatoire [3].

En raison de ces faits, et afin de faciliter l'étude du métabolisme et de la résorption de ces deux médicaments, nous avons préparé l'acide *p*-butoxyphényl-

acéthydroxamique [I] et le *p*-butoxyphénylacétamide [II] marqués par le ^{14}C en position α par rapport au groupement *p*-butoxyphényl.



[I]



[II]

La synthèse du composé [I] a été réalisée à partir du butoxybenzène et de l'anhydride acétique marqué [III] en quatre stades :

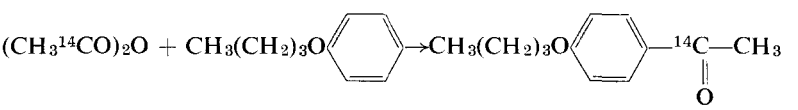
1) réaction de Friedel-Crafts en présence de chlorure de zinc, conduisant à la *p*-butoxyacétophénone marquée [IV] sur la fonction cétone;

2) réaction de Willgerodt, effectuée sur cette cétone, ce qui conduit à l'acide *p*-butoxyphénylacétique marqué [V]; le fait que dans cette molécule le ^{14}C se trouve en α par rapport au groupement *p*-butoxyphényl a été démontré par les travaux antérieurs : en effet, la réaction de Willgerodt sur de l'acétophénone marquée au ^{14}C sur la fonction carbonyle ne modifie pas le squelette carboné de la molécule [4].

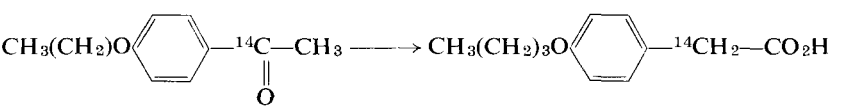
3) estérification de l'acide *p*-butoxyphénylacétique marqué, avec obtention du *p*-butoxyphénylacétate d'éthyle marqué [VI];

4) réaction de l'hydroxylamine sur l'ester [VI] en présence de méthylate de sodium, et obtention du composé cherché [I].

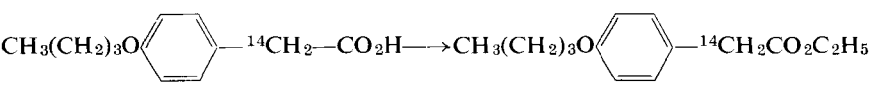
Ces différentes étapes sont résumées dans le schéma suivant :



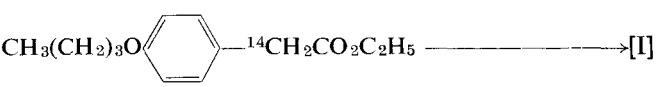
[III] [IV]



[IV] [V]



[V] [VI]



[VI]

Quant au *p*-butoxyphénylacétamide marqué, nous l'avons préparé en un seul stade à partir de *p*-butoxyacétophénone marquée [IV], et en utilisant une modification apportée par CARMACK [5] à la réaction de Willgerodt, et qui a permis à cet auteur d'obtenir le phénacétamide à partir de l'acétophénone.

La pureté des deux composés [I] et [II] ainsi synthétisés a été vérifiée par chromatographie sur papier. Dans le cas de l'acide hydroxamique, on obtient une tache unique, que l'on peut détecter soit par autoradiographie, soit en la révélant par de l'iode, ou par du perchlorure de fer; on sait en effet que ce dernier réactif donne avec les acides hydroxamiques une coloration rouge caractéristique. Dans le cas du *p*-butoxyphénylacétamide marqué [II], on obtient également une tache unique soit à l'autoradiographie, soit par révélation à l'iode.

La mesure de la radioactivité des échantillons a été faite par la méthode de scintillation liquide, et montre que l'on obtient aisément des échantillons de *p*-butoxyphénylacétamide ayant une activité de 93 microcuries par gramme en partant d'un échantillon de *p*-butoxyacétophénone [IV] ayant une activité de 87,77 μCi/ml. Les rendements sont naturellement moins bons dans le cas de l'acide *p*-butoxyphénylacéthydroxamique [I], dont nous avons obtenu un échantillon ayant une activité de 21,45 μCi/mM, à partir de *p*-butoxyacétophénone ayant une activité de 87,77 μCi/mM.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

p-*Butoxyacétophénone* [IV]

1) *Essai 1 :* Un mélange de 52 g d'anhydride acétique marqué [III] (activité : 31 μCi/mM, de 80,4 g de butoxybenzène et de 5,5 g de chlorure de zinc anhydre sont chauffés à reflux pendant 90 minutes.

Après refroidissement, on ajoute 100 ml d'eau et le mélange réactionnel est extrait 3 fois à l'éther (150 ml, 100 ml, et 50 ml). Les phases organiques sont lavées à l'eau (2 × 100 ml) puis avec une solution aqueuse à 10% de carbonate de sodium (150 ml), séchées sur Na_2SO_4 anhydre. Après évaporation du solvant, le résidu est distillé sous vide, ce qui fournit 53 g de *p*-butoxyacétophénone (rendement : 51,5%), ayant une activité de 15,15 μCi/mM, E = 202 °C.

2) *Essai 2 :* Un mélange de 16,62 g d'anhydride acétique marqué (activité : 46,8 μCi/mM), de 22,66 g de butoxybenzène, et de 1,75 g de Cl_2Zn anhydre sont traités de la même manière que pour l'essai 1; rendement : 17 g de *p*-butoxyacétophénone (55,9%) ayant une activité de 20,57 μCi/mM.

Acide p-*butoxyphénylacétique* [*V*]

Un mélange de 22 g de *p*-butoxyacétophénone (activité : 87,77 μCi/ml), de 12,54 g de morpholine et de 3,7 g de soufre en fleur sont chauffés à reflux durant 12 heures. Après refroidissement, on ajoute 233 g d'éthanol et 24 g de NaOH et le mélange est chauffé à reflux durant 12 heures. Après refroidissement, on dilue

avec 150 ml d'eau et on acidifie avec de l'acide chlorhydrique à 50%; le mélange est extrait avec 3 fois 100 ml d'éther, la phase organique est lavée avec 2 × 100 ml d'eau, extraite avec 5 × 100 ml d'une solution aqueuse de carbonate de sodium à 10%, et la phase aqueuse est acidifiée avec ClH à 50%. On obtient ainsi, après filtration 18,1 g d'acide *p*-butoxyphénylacétique [V], que l'on utilise directement dans l'opération suivante. Le produit recristallisé dans le cyclohexane, fond à 86 °C.

p-*Butoxyphénylacétate d'éthyle* [VI]

Une solution de 18,1 g d'acide *p*-butoxyphénylacétique dans 35 g d'éthanol renfermant 2,4 ml d'acide sulfurique est chauffée à reflux durant 5 heures. Après refroidissement, on ajoute 100 ml d'eau et extrait à l'éther (3 × 100 ml); la phase éthérée est lavée à l'eau (2 × 100 ml), puis avec une solution aqueuse de carbonate de sodium à 10% (2 × 100 ml), et enfin séchée sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant, le résidu est distillé sous vide fournissant 11,9 g de *p*-butoxyphénylacétate d'éthyle (E_8 = 185 °C), ce qui correspond à 57% de rendement. L'activité est de 21,4 μCi/mM.

Acide p-*butoxyphénylacéthydroxamique* [I]

On dissout 3,5 g de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 50 ml de méthanol absolu, y ajoute une solution de 2,5 g de sodium dans 75 ml de méthanol et filtre le chlorure de sodium formé. On ajoute ensuite 11,9 g de *p*-butoxyphénylacétate d'éthyle et l'on porte le mélange au reflux durant une heure. Après refroidissement, on acidifie avec ClH à 20%, et l'acide hydroxamique [I] est filtré, lavé à l'eau, et recristallisé dans l'acétone. Rendement : 40% (4,5 g) d'acide fondant avec décomposition vers 155 °C (le produit ne possède pas de P. F. véritable, mais plutôt un point de décomposition, qui peut varier de 155 à 159 °C selon la procédure utilisée et selon que le chauffage est lent ou rapide), ayant une activité de 21,45 μCi/mM.

Chromatographie sur papier

Whatman 2. On utilise, comme milieu le suivant : (butanol : 5; acide acétique : 1; eau : 1). On trouve un seul pic radioactif au front du chromatogramme, et une seule tache a été révélée par I_2 ou Cl_3Fe. La mesure de la radioactivité a été faite au moyen d'un compteur Packard à scintillation liquide.

p-*Butoxyphénylacétamide* [II]

Le mode expérimental utilisé est celui de CARMACK pour la transformation de l'acétophénone en phénylacétamide par réaction de Willgerodt. On mélange 15,6 g de *p*-butoxyacétophénone-^{14}C (activité : 87,77 μCi/ml), 50 ml

d'ammoniaque (d = 0,9, 27% NH_3), 14,1 g de soufre et 11 ml de pyridine dans un autoclave; on chauffe 2 heures à 160 °C, et ensuite 2 heures à 140 °C.

Le produit brut est extrait par le méthanol à l'ébullition, débarrassé de l'excès de soufre par filtration et recristallisé plusieurs fois dans le méthanol. On a finalement 6,7 g d'amide, F = 186 °C (Rdt 40,7%).

La mesure de l'activité du produit a été faite par scintillation (Packard) en 2 fois (3 séries de mesure). Une chromatographie sur papier Whatman 2 (éluant : méthanol-eau 80/20) montre un pic unique.

Mesure de la radioactivité par scintillation :

a) scintillation solide : 91 ± µCi/g.

b) scintillation liquide

1re série : 92 et 99 µCi/g

2e série : 87,92 et 94 µCi/g

Moyenne des deux séries : 93 µCi/g

Séparation d'un mélange de [I] *et* [II] *par radiochromatographie*

On opère cette séparation par chromatographie en couches minces, sur Kieselgel G Merck. La meilleure résolution du mélange des deux substances a été obtenue en milieu basique (mélange de 20 mg de chacune des deux substances en solution dans 20 ml de méthanol; phase de migration : chloroforme 79,9%, méthanol 20% et ammoniaque 0,1%); dans ces conditions, et après 21 jours d'exposition (film « Structurix » Gevaert D10; 45 minutes de développement à 20 °C) deux spots bien séparés, l'un de Rf = 0,73, correspondant au composé [I], et l'autre, de Rf = 0,85, correspondant au composé [II].

BIBLIOGRAPHIE

1. Buu-Hoi N.P., Lambelin G., Gillet C., Lepoivre C., Thiriaux J. et Mees G. — *Nature* (sous presse).
2. Buu-Hoi N.P., Lambelin G., Lepoivre C., Gillet C., Gautier M. et Thiriaux J. — *C. R. Acad. Sci.*, **261** : 2259 (1965).
3. Buu-Hoi N.P., Lambelin G., Mees G., Gillet C., et Thiriaux J. — *C. R. Acad. Sci.*, **261** : 4907 (1965).
4. Dauben W.G., Reid J.C., Yankwich P.E. et Calvin M. — *J. Amer. Chem. Soc.*, **72** : 121 (1950).
5. Carmack M. — *J. Amer. Chem. Soc.*, **68** : 2025 (1946).