

SYNTHESE DE L'ACIDE (CHLORO-3 CYCLOHEXYL-4 PHENYL)-4 OXO-4 BUTYRIQUE

(804 CB) MARQUE AU CARBONE 14.

L. PICHAT, J.P. BEAUCOURT, M. HERBERT  
Service des Molécules Marquées, C.E.N. SACLAY  
B.P. n° 2 - GIF-SUR-YVETTE - 91190- France.

F. KRAUSZ, J.C. BRELIERE  
Centre de Recherches CLIN-MIDY  
34082 - MONTPELLIER CEDEX - France.

Received on October 8, 1975

A B S T R A C T

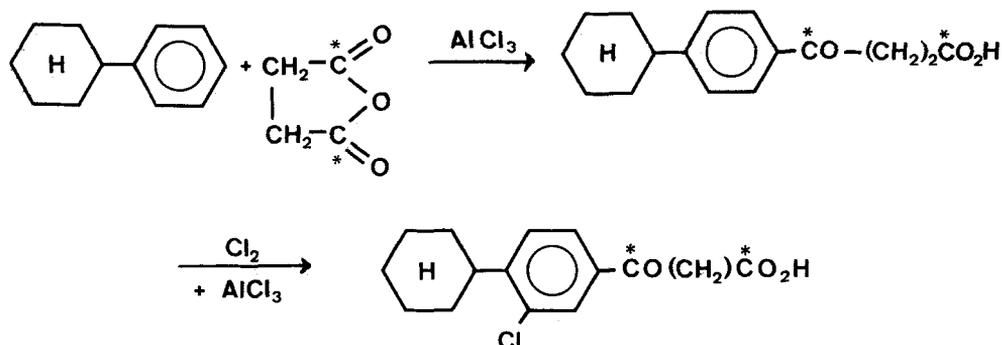
*The Grignard reagent made from p-cyclohexyl m-chloriodobenzene is carbonated with  $^{14}\text{C}_2$  to give 3-chloro 4-cyclohexyl benzoic acid (radioactive yield 50 %). This acid is transformed into the corresponding chloride with thionyl chloride. Condensation of the chloride with tris-(trimethylsilyl) 1-lithio-1,1,2 ethane tricarboxylate gives after hydrolysis 4-(3-chloro 4-cyclohexyl phenyl) 4-oxobutyric acid  $4\text{-}^{14}\text{C}$  with an overall yield of 41 % based on barium carbonate. (Specific activity : 53 mCi/mMole)*

L'acide (chloro-3 cyclohexyl-4 phényl)-4 oxo-4 butyrique (804 CB) a des propriétés pharmacologiques intéressantes (antiinflammatoire, analgésique et antipyrétique) qui ont été publiées (références 1 à 10).

Pour en préciser le métabolisme et en faire une étude pharmacocinétique (11-12), il s'est révélé nécessaire de marquer ce produit au carbone 14.

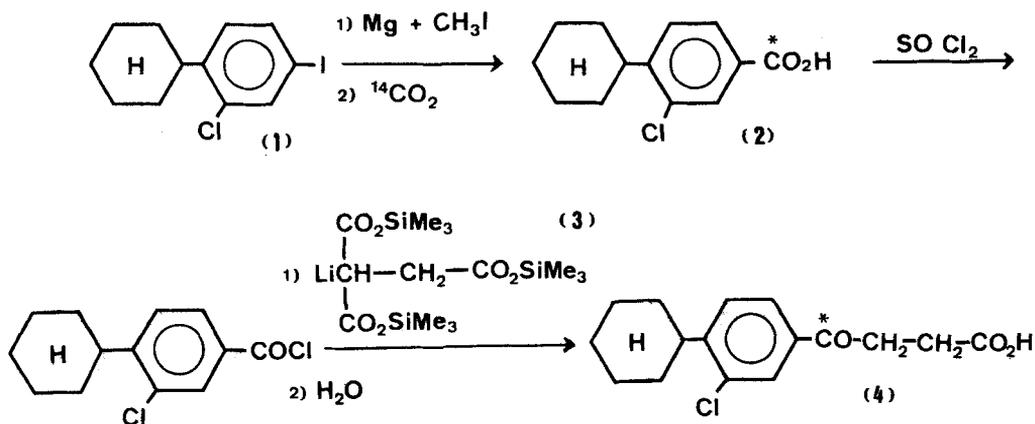
La première synthèse que nous avons réalisée a consisté en une adaptation du procédé de fabrication du 804 CB non radioactif (2) résumé dans le schéma 1.

Schéma 1



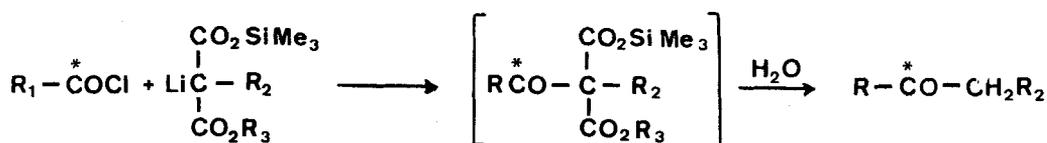
L'anhydride succinique  $^{14}\text{C}$ -1 est condensé selon Friedel-Crafts sur le cyclohexylbenzène en acide (cyclohexyl-4 phenyl)-4 oxo-4 butyrique  $^{14}\text{C}$ -1,4 lequel est chloré en présence de chlorure d'aluminium en acide (chloro-3 cyclohexyl-4 phenyl)-4 oxo-4 butyrique  $^{14}\text{C}$ -1,4. Ce produit a été très utile pour l'expérimentation biologique mais a présenté l'inconvénient que le groupe carboxyle  $^{14}\text{C}$  est métaboliquement instable (12). Ceci nous a conduit à mettre au point une méthode de synthèse du 804 CB marqué uniquement sur la position 4 de la chaîne latérale acide (Schéma 2).

Schéma 2

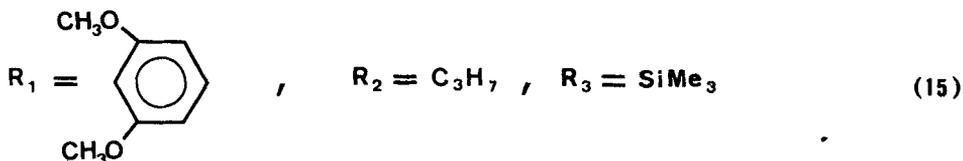
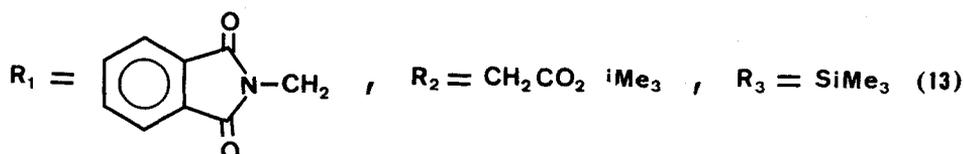


Le p-cyclohexyl m-chloro iodobenzène **1** donne un magnésien qui est carbonaté avec  $^{14}\text{CO}_2$  en acide chloro-3 cyclohexyl-4 benzoïque **2** avec un rendement radioactif de 50 % par rapport à  $^{14}\text{CO}_2$ . Nous n'avons pas cherché à optimiser les conditions de carbonatation. L'acide **2** est transformé en chlorure correspondant par action du chlorure de thionyle. Le chlorure est condensé ensuite avec le dérivé lithié de l'éthane tricarboxylate de triméthylsilyle **3**. L'hydrolyse du produit

de condensation, non isolé, conduit directement au 804 CB 4 marqué sur la position 4 de la chaîne latérale acide. Le rendement radioactif de cette étape est de 85 % en produit chromatographiquement pur. Ce processus constitue un exemple supplémentaire de la versatilité d'une méthode de préparations de composés cétoniques marqués par le schéma réactionnel suivant, à l'aide de malonate de triméthylsilyle :



mise au point dans notre laboratoire.



Ce schéma réactionnel présente sur le schéma 1 les avantages suivants : nombre réduit d'étapes radioactives, utilisation directe de  $^{14}CO_2$  peu coûteux, suppression de l'étape de chloruration difficile à mettre en oeuvre sur des microquantités et qui donne un produit assez impur.

Le rendement radioactif global basé sur  $Ba^{14}CO_3$  a été de 41 %.

## PARTIE EXPERIMENTALE

### PARA CYCLOHEXYL m-CHLORO IODOBENZENE

#### A - p-CYCLOHEXYL m-CHLORO NITROBENZENE

Charger dans un tricol de 500 cm<sup>3</sup> : 190 g de p-cyclohexylnitrobenzène et 19 g de FeCl<sub>3</sub>. Chauffer à 60° (sur B.M.) et faire passer 85 g de chlore. Au cours de l'addition on fait tomber la température à 30°. Le lendemain on verse sur glace, extrait à l'éther et sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après avoir chassé l'éther on soumet le résidu à une distillation fractionnée sous vide. Eb<sub>0,06</sub> : 131 - 133°. On obtient 135 g sans tenir compte des têtes et intermédiaires, ce qui correspond à un rendement de 61 %. F : 38 - 39° (recrist. pentane).

p - p-CYCLOHEXYL m-CHLORANILINE

Dans un ballon de 2 l, muni d'agitateur, réfrigérant à reflux et ampoule d'introduction, on charge 300 cm<sup>3</sup> d'eau, 200 g de Fe en poudre, 20 cm<sup>3</sup> de HCl concentré, porte à l'ébullition et introduit rapidement 172 g de dérivé nitré obtenu selon A. Maintenir l'ébullition pendant 6 h, laisser refroidir, alcaliniser à la soude, filtrer sur célite et extraire à l'éther. Après séchage sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, chasser le solvant. Le résidu donne 1 seul pic en CPV et peut être utilisé directement pour la phase suivante. Eb<sub>0,03</sub> : 113° - 114°. Rendement 141 g, ce qui correspond à 93,5 %.

C - p-CYCLOHEXYL m-CHLORO IODOBENZENE

Introduire lentement et sous bonne agitation 141 g de la base obtenue sous B) dans un mélange de 1,4 l d'eau et de 1,4 l d'HCl concentré. Agiter pendant une nuit puis refroidir à 0° et diazoter à cette température par 47,5 g de NaNO<sub>2</sub> dans 70 cm<sup>3</sup> d'eau. Filtrer la solution de diazo et couler dans 310 g de NaI dissous dans 3,5 l d'eau, sous bonne agitation. Le lendemain, on extrait au chlorure de méthylène, lave la solution par la soude à 10 % (1,5 l), au bisulfite à 5 % (700 cm<sup>3</sup>), puis à l'eau. Après séchage, on chasse le solvant et distille sous vide. Eb<sub>0,02</sub> 120°. Le produit obtenu est repris à nouveau dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, lavé à la soude et à l'eau, puis distillé. On obtient 94,8 g, ce qui correspond à 44 % de la théorie.

IODURE DE CYCLOHEXYL-4 CHLORO-3 PHENYL MAGNESIUM

Le p-cyclohexyl m-chloroiodobenzène **1** est préalablement purifié. 5 g de **1** sont lavés par deux fois 5 ml de NaOH 1 N. Après décantation, on reprend **1** à l'éther et cette solution étherée est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après filtration, l'éther est chassé à l'évaporateur rotatif et le résidu est distillé sous vide (E (1 mm) = 138-140°C). On obtient ainsi **1** pur, sous forme d'une huile très visqueuse et incolore.

Dans un ballon tricol, on place 144 mg (6 mMoles) de magnésium séché à l'étuve et 4 ml d'éther anhydre. On ajoute quelques gouttes d'iodure de méthyle. Dès que la réaction démarre, on ajoute goutte à goutte 2 g (6 mMoles) de **1** en solution dans 50 ml d'éther anhydre contenant quelques gouttes de ICH<sub>3</sub>. Durant cette addition on chauffe de façon à maintenir le reflux de l'éther. Après fin de l'addition, le mélange est encore chauffé 3 heures à reflux. Au bout de ce temps, tout le magnésium a été consommé.

ACIDE CHLORO-3 CYCLOHEXYL-4 BENZOIQUE CARBOXYLE <sup>14</sup>C 2

La solution étherée de magnésien est refroidie à - 20°C et carbonatée à cette température par 2 mMoles de <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> d'activité spécifique : 59 mCi/mMole, soit 120 mCi. On laisse la température du bain réfrigérant

(acétone + carboglace) revenir à température ambiante et on agite encore une nuit. On hydrolyse par 15 ml d'acide chlorhydrique 1 N. On laisse décanter et la phase aqueuse est extraite à l'éther. Ces phases étherées sont extraites par 30 ml de NaOH 5 %. La phase aqueuse est à nouveau lavée à l'éther puis acidifiée par HCl 10 %. Un précipité blanc apparaît qui est filtré sur filtre "Millipore" 4 A, lavé à l'eau et repris à l'éther. On obtient ainsi une solution étherée contenant 59 mCi (1 mMole) d'acide 2 (rendement = 50 %), radiochimiquement pur, comme le montrent les chromatographies sur plaque de gel de silice (Schleicher-Schull F 1500) dans les systèmes de solvants suivants :

- Hexane - Ether diisopropylique - Acide acétique (50 - 50 - 4) Rf = 0,64
- Hexane - Acétone - Acide acétique (80 - 20 - 4) Rf = 0,36

#### CHLORURE DE CHLORO-3 CYCLOHEXYL-4 BENZOYLE <sup>14</sup>CO

La solution étherée de 2 est portée à sec à l'évaporateur rotatif et le produit cristallisé blanc obtenu est séché sous vide 2 heures. Il est repris par 40 ml de benzène anhydre et traité par 4 ml de SOCl<sub>2</sub> (fraichement distillé) pendant 3 heures à reflux. Après refroidissement, le mélange est porté à sec à l'évaporateur rotatif. Il reste une huile marron qui est utilisée sans purification pour les étapes suivantes.

#### LITHIO-1 ETHANE TRICARBOXYLATE 1,1,2 DE TMS 3

L'éthane tricarboxylate d'éthyle (EGA-Chemie-Allemagne) est saponifié par une solution alcoolique de potasse pendant 3 heures à reflux. L'alcool est évaporé sous vide. La phase aqueuse est extraite à l'éther, puis acidifiée avec précaution à 0°C par HCl 1 N. Une extraction à l'éther permet d'obtenir l'acide libre.

1,3 g (8 mMoles) d'acide éthanetricarboxylique sont dissous dans 10 ml d'éther anhydre et traités par 5 ml de N-Bis(triméthylsilyl)acétamide (BSA) pendant 10 mn à température ambiante. Le mélange est porté à sec à l'évaporateur rotatif et chauffé sous vide à 100°C. On obtient quantitativement le triester silylé : huile légèrement colorée en rose.

#### RMN ( <sup>1</sup> H )

a) acide éthanetricarboxylique (solvant : acétone D<sub>6</sub>)

δ = 5,60 ppm (s - 3 H - COOH), δ = 3,80 ppm (t - J = 7,5 H<sub>z</sub> - 1 H - CH),

δ = 2,83 ppm (d - J = 7,5 H<sub>z</sub> - 2 H - CH<sub>2</sub>)

b) ester triméthylsilylé (sans solvant)

δ = 3,86 ppm (t - J = 7,5 H<sub>z</sub> - 1 H - CH), δ = 2,90 ppm (d - J = 7,5 H<sub>z</sub> -

2 H - CH<sub>2</sub>), δ = 0,00 ppm (s - 27 H - SiMe<sub>3</sub>).

L'ester ainsi obtenu est solubilisé dans 30 ml d'éther anhydre

et traité à - 70 °C pendant 5 mn par 4 mMoles de n-butyllithium (Fluka - Suisse) en solution dans l'hexane (1,5 mMoles/ml). Le dérivé lithié apparaît sous forme d'un précipité blanc.

#### ACIDE (CHLORO-3 CYCLOHEXYL-4 PHENYL)-4 OXO-4 BUTYRIQUE 4

A la suspension étherée de lithien (4 mMoles) maintenue à - 70°C on ajoute goutte à goutte une solution de chlorure (1 mMole, 59 mCi) dans 50 ml de diméthoxy-1,2 éthane ("monoglyme") anhydre et déperoxydé. Après fin d'addition, on laisse la température du bain revenir à température ambiante et on agite encore 15 h. Le mélange réactionnel est hydrolysé par 20 ml d'eau. Les phases organiques et aqueuses sont décantées; la phase aqueuse est extraite au chloroforme. Les phases organiques réunies sont portées à sec et le résidu est séché sous vide à 50°C durant 15 mn pour parfaire la décarboxylation. Le résidu ainsi obtenu est repris par 20 ml de chloroforme et séché sur filtre "Millipore" 4 A°. On obtient une solution chloroformique contenant 57 mCi (0,97 mMoles) d'acide 4 dont la pureté radiochimique est de 95 % d'après une radiochromatographie sur couche mince de gel de silice (Schleicher-Schull - F 1500) (Rf = 0,50).

#### PURIFICATION ET CONTROLES DE PURETE DE 4

La purification de 4 est réalisée par chromatographie préparative sur plaques de gel de silice (20 x 40 cm) Merck 60 F 254. L'acide 4 est extrait du gel de silice par le mélange chloroforme-méthanol (9-1). On porte à sec; le résidu est repris au chloroforme et la phase organique est bien lavée à l'eau puis portée à sec. On obtient 50 mCi (0,85 mMoles) de 4 sous forme d'un produit cristallisé blanc. L'activité spécifique, déterminée par spectrométrie de masse, est de 53 mCi/mMole: ce qui correspond à un poids théorique de 278 mg (poids réel 284 mg).

#### CONTROLES RADIOCHIMIQUES

Effectués sur plaques analytiques de gel de silice (Schleicher-Schull F 1500) dans les systèmes de solvants :

- 1) Benzène - Méthanol - Acide acétique (45 - 8 - 3)
- 2) Hexane - Acétone - Acide acétique (80 - 20 - 4)
- 3) Benzène - Dioxane - Acide acétique (90 - 20 - 4)
- 4) Hexane - Ether diisopropylique - Acide acétique (50 - 50 - 4)

La pureté radiochimique ainsi déterminée est supérieure à 99,9 %

#### SPECTRE UV (Ethanol) -

$\lambda_{\text{max.}} = 284 \text{ nm}$     $\lambda_{\text{max.}} = 250 \text{ nm}$     $\lambda_{\text{max.}} = 210 \text{ nm}$

#### SPECTRE DE MASSE (70 eV - 130°C)

pic de masse m/e = 294 (18 %); m/e = 221 (100 %).

R E F E R E N C E S

- 1) KRAUSZ F., DEMARNE H., VAILLANT J., BRUNAUD M. et NAVARRO J.  
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 24, 1360 (1974)
- 2) KRAUSZ F., BRELIERE J.C., VAILLANT J., BRUNAUD M. et NAVARRO J.  
ibid. 24, 1364 (1974)
- 3) NAVARRO J., STOLIAROFF M., SAVY J.M., BERNY C. et BRUNAUD M.  
ibid 24, 1368 (1974)
- 4) VINDEL J.A., RICHER G., KHOURY B. et HIRBEC G.  
ibid 24, 1378 (1974)
- 5) DE SEZE S., DRYLL A. et DREISER R..  
ibid 24, 1425 (1974)
- 6) LOUYOT P., TAMISIER J.N. et POUREL J.  
ibid 24, 1428 (1974)
- 7) BEUREY J., WEBER M., TOUSSAIN P. et JACOB M.  
ibid 24, 1432 (1974)
- 8) LAGRUE G., MAS BERNARD A., GIUDICELLI C. et HIRBEC G.  
ibid 24, 1434 (1974)
- 9) DEBRAY H. et GALLAND A.  
ibid 24, 1440 (1974)
- 10) GALLAIS H. et CASANOVA P.  
ibid 24, 1442 (1974)
- 11) GROS P.M.; DAVI H. J., CHASSEAUD L.F. et HAWKINS D.R.  
ibid 24, 1385 (1974)
- 12) CHASSEAUD L.F., FRY B.J. et GROS P.M.  
ibid 24, 1390 (1974)
- 13) PICHAT L., BEAUCOURT J.P., HERBERT M.  
Radioisotopy 12, 519 (1971)
- 14) PICHAT L., BEAUCOURT J.P.  
Synthesis 573 (1973)
- 15) NAM N.H., BEAUCOURT J.P., HOELLINGER H., PICHAT L.  
Bull. Soc. Chimique 1367 (1974)