

PREPARATION DE L'ACIDE BIPHENYL-4, OXO-4,
METHYLENE-2 BUTYRIQUE (^{14}C -4) ET DE DEUX DERIVES CHLORO SUBSTITUES

Henri COUSSE, Bernard BONNAUD

Centre de Recherche Pierre Fabre
(Directeur : Lucien DUSSOURD à Hinterland)
17 avenue Jean Moulin - 81106 CASTRES

Louis PICHAT, Francis AUBERT
Service des Molécules Marquées
C.E.N.-SACLAY
B.P. n° 2 - 91190 GIF SUR YVETTE (FRANCE)

Received on June 28, 1975
Revised on December 29, 1975

ABSTRACT

Itaconic acid-4- ^{14}C has been prepared by condensation of sodium cyanide ^{14}C with ethyl α -bromomethyl acrylate and hydrolysis of the intermediate ethyl α -(cyanomethyl) acrylate.

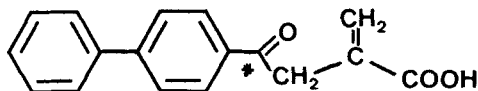
Itaconic anhydride-4- ^{14}C has been used in Friedel-Crafts reactions with respectively biphenyl, 2-chlorobiphenyl, 4-chlorobiphenyl for the preparation of 4-biphenyl-4-oxo-2-methylene butyric acid -4- ^{14}C and the corresponding -2'chloro and 4'-chloro substituted derivatives.

INTRODUCTION

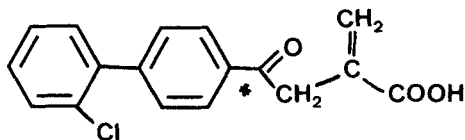
Des aryl γ cétoacides ayant des propriétés antalgiques et anti-inflammatoires ont été décrits dans la littérature (1-5).

Plus récemment, le Centre de Recherche P. FABRE a breveté une série de nouveaux cétoacides (6) (7) obtenus par réaction de Friedel et Crafts à partir d'anhydride itaconique.

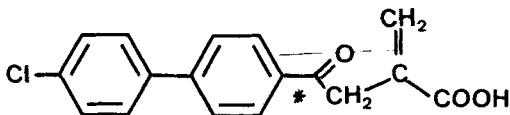
En vue de l'étude chez l'animal de l'absorption, de la distribution, de l'excrétion et de la métabolisation (8), les trois composés suivants ont été marqués au carbone 14.



VIII



IX



X

DISCUSSION ET RESULTATS

Le réactif commun permettant l'accès à ces trois dérivés est l'anhydride itaconique qui est habituellement préparé à partir de l'acide citrique (9). Mais la synthèse de l'anhydride itaconique (^{14}C -4) a dû être effectuée selon le schéma 1, l'acide citrique ^{14}C étant trop onéreux.

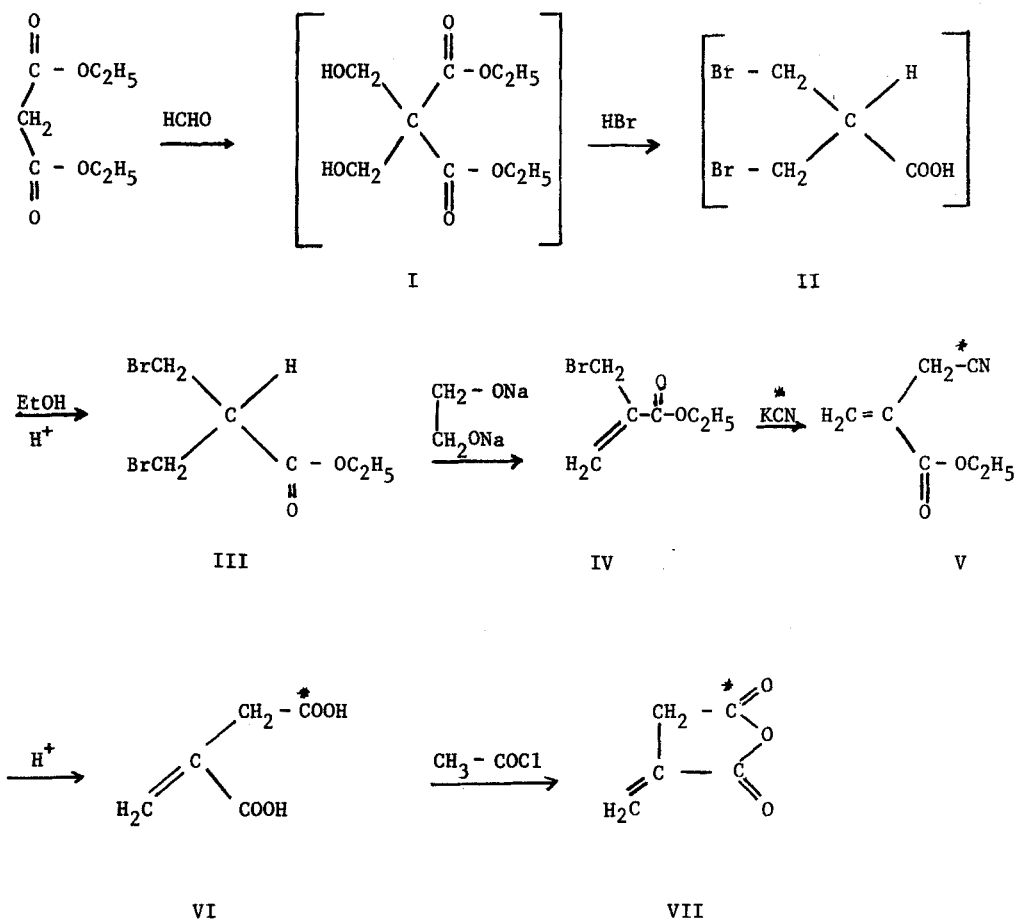
Le traitement du malonate d'éthyle par le formaldéhyde selon BLOCK (10) conduit au bis (hydroxy méthyl) malonate d'éthyle (I) qui est transformé en acide β β' dibromo isobutyrique (II) par l'acide bromhydrique à 48 % (11).

L'ester éthylique (III) de ce dérivé par action du glycolate de sodium (11) se débromhydrate en α bromométhyl acrylate d'éthyle (IV).

Nous avons également essayé de préparer (IV) selon LAURSEN (12) par halogénéation directe du méthacrylate de méthyle (15). Cette méthode n'est pas compétitive avec la synthèse malonique en raison du très faible rendement et des difficultés de purification.

Le cyanure de sodium ^{14}C préparé selon (16), traité par l' α -bromo-

SCHEMA 1



méthyl acrylate d'éthyle (IV) a fourni intermédiairement le nitrile (V), qui n'a pas été isolé et a été hydrolysé par l'acide chlorhydrique en acide itaconique ¹⁴C-4 (IV). Ce dernier a dû être purifié par chromatographies successives sur colonnes de silicagel puis sur colonne de résine échangeuse Dowex 50 H⁺. Le rendement global, calculé sur le cyanure de sodium ¹⁴C a été de 37 %. Les systèmes de solvants utilisés (17) dans les C.C.M. de contrôle nous ont permis de nous assurer de l'absence d'acides mésaconique et citraconique.

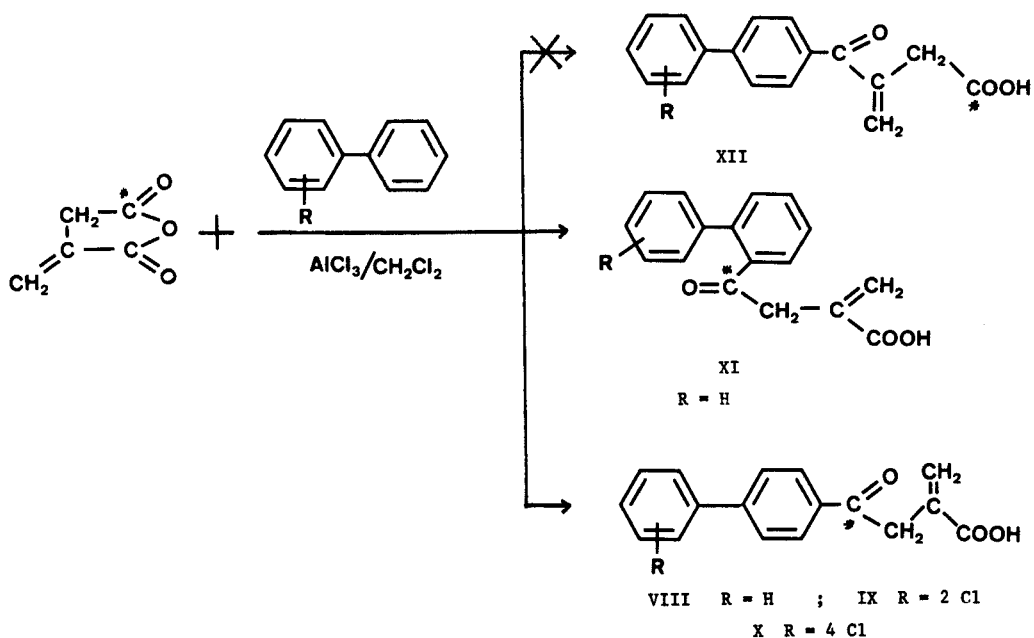
L'acide itaconique (¹⁴C-4) (IV) est transformé en son anhydride (VII) par le chlorure d'acétyle avec un rendement de 90 % environ.

Il est préférable de ne pas tenter d'isoler l'anhydride itaconique, car lors de l'élimination totale de l'acide acétique même sous pression réduite, une réaction radicalaire parasite induite vraisemblablement par le rayonnement β du ¹⁴C provoque une polymérisation irréversible de ce dérivé.

L'anhydride ainsi obtenu est traité en solution dans le chlorure de méthylène par le substrat aromatique approprié en présence de chlorure d'aluminium (schéma 2).

Nous avons pu isoler les cétoacides désirés (VIII), (IX) et (X) avec des rendements de 35 à 50 %.

SCHEMA 2



L'acylation s'effectue en position para sur le phényl non substitué, toutefois l'isomère ortho n'est pas exclu.

Dans le cas où R = H la proportion du dérivé (XI) par rapport à son isomère para (VIII) a été évaluée à 16 % par C.C.M.*

Par la mise en oeuvre d'un anhydride dissymétrique, un autre type d'isomère est possible. En fait, l'ouverture de l'anhydride est sélective (13) et nous n'avons pas observé la présence du dérivé de formule générale XII.

*C.M.M. : chromatographie en couche mince

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres d'absorption infra-rouge ont été enregistrés sur un appareil PERKIN ELMER 257, les spectres d'absorption UV sur un appareil BECKMAN DK 2 A.

Les spectres de R.M.N. ont été enregistrés sur un appareil VARIAN T 60 (T.M.S. en référence interne, déplacements chimiques δ exprimés en ppm. Abréviations : s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet).

 α (bromo méthyl) acrylate d'éthyle (IV) (11)

La suspension de glycolate de sodium (obtenue par chauffage au reflux 20 heures de 2,23 g d'hydrure de sodium dans 9,55 g de glycol anhydre et 35 cm³ de tétrahydrofurane anhydre) est ajoutée progressivement à la solution de 21,2 g de $\beta \beta'$ dibromo isobutyrate d'éthyle préparé selon FERRIS (11) et 30 cm³ de tétrahydrofurane anhydre de façon à maintenir une température intérieure de 35 à 40°.

Le milieu réactionnel est maintenu 4 heures sous agitation à température ambiante. Le tétrahydrofurane est éliminé sous pression réduite et le résidu est versé dans l'eau.

Après extraction et purification par rectification 7,4 g (52 %) d' α -(bromo méthyl) acrylate d'éthyle sont récupérés.

Point ébullition : 77° à 79° sous 12 m/m Hg

(CPV \geq 98 %) N_D^{20} : 1,4767

IR : (liq) 1725 cm⁻¹ ($\nu_C = O$ ester), 1635 cm⁻¹ ($\nu_C = C$)

RMN : (CCl₄)

δ = 1.35 (t.3. -CH₃) ; 4.15 (s.2. -CH₂Br) ; 4.35 (q.2. -CH₂-) ;

5.95 (s.1. =C^H) ; 6.35 (s.1. =C_H)

CCM : silice Merck GF 254

Rf : 0,55

Ether de pétrole/acétate d'éthyle (95:5)

Révélation : solution dithizone dans CCl₄ et chauffage à 100°.

 α -(Cyano méthyl) acrylate d'éthyle (¹⁴C-4) (V)

A une solution de $1,02 \times 10^{-3}$ moles de cyanure de sodium ¹⁴C (50 mCi), sous agitation magnétique, à la température ambiante, on ajoute 328 mg ($1,7 \times 10^{-3}$ moles) de α -(bromométhyl) acrylate d'éthyle (IV). On agite à la température du laboratoire pendant 48 heures. Le mélange réactionnel est extrait

à l'éther. Une C.C.M. d'une aliquote de la solution éthérée (Silicagel-solvant : benzène : 45, dioxanne : 25, acide acétique : 4) montre que le nitrile obtenu a une pureté radiochimique de 90 %. La solution éthérée est séchée (Na_2SO_4) puis distillée au B.M.* Le résidu contient 37 mCi de nitrile brut (3,77 mg), l'éther de distillation contient 1,8 mCi de nitrile.

Acide itaconique (^{14}C -4) (VI)

Au nitrile brut précédent on ajoute 5 ml d'acide chlorhydrique concentré et on chauffe au bain d'huile à 100 °C pendant 1h30. La solution éthérée est traitée de la même manière par 10 ml de HCl concentré afin de récupérer le nitrile entraîné. Les solutions chlorhydriques sont évaporées sous vide. Le résidu, repris par quelques millilitres d'eau, est filtré sur une colonne de résine Dowex 50 W 12 H⁺ (20 ml) afin d'éliminer les ions ammonium. On obtient 38,9 mCi d'acide itaconique (^{14}C -4) (133 mg) de pureté radiochimique (C.C.M.) : 83 %.

Purification :

L'acide itaconique (^{14}C -4) brut en solution dans le mélange C_6H_6 : 90, dioxanne : 25, acide acétique : 4, est placé sur une colonne de silicagel Merck 60, taille B. On élue par le même solvant (pression 1 kg/cm² débit 9 ml/tube/10 mn). Les fractions 14 à 18 contiennent l'acide itaconique qui est encore impur. Dans les mêmes conditions expérimentales mais en utilisant le solvant : benzène : 45, méthanol : 8, acide acétique : 4, une nouvelle purification chromatographique conduit à un produit de pureté encore insuffisante. La purification finale est obtenue par rechromatographie sur une colonne (h = 150 cm, Ø ext. = 2 cm) de résine Dowex 50 x 12 H⁺ avec élution par l'eau au débit de 400 gouttes/heure. On a obtenu 18,6 mCi soit un rendement de 37 % basé sur Na^{14}CN (activité spécifique mesurée par spectrométrie de masse : 52 mCi/mMole). Une fraction est ramenée à l'activité spécifique de 10 mCi/mMole.

Pureté radiochimique :

Contrôlée par radiochromatographie sur plaque de gel de silice Schleicher-Schüll F 1500 LS 254 dans les systèmes de solvants : benzène : 45, méthanol : 8, acide acétique : 4 ($R_F = 0,50$) et benzène : 90, dioxanne : 25, acide acétique : 4 ($R_F = 0,48$), elle est supérieure à 99 %.

Anhydride itaconique (^{14}C -4) (VII)

La suspension de 2,5 mg d'acide itaconique (^{14}C -4) (VI) et

*B.M. : bain marie

457,5 mg d'acide itaconique non marqué dans 2 ml de chlorure d'acétyle est portée au reflux sous agitation à l'abri de l'humidité pendant 4 heures.

Après élimination sous pression réduite du chlorure d'acétyle à température ambiante, l'anhydride itaconique est précipité par addition d'éther de pétrole anhydre.

Par filtration on recueille 300 mg (90 %) de produit.

Acide biphényl-4, oxo-4, méthylène-2 butyrique (^{14}C -4) (VIII)

A la suspension de 1 g de chlorure d'aluminium ($7,5 \cdot 10^{-3}$ mole) et 4 cm^3 de chlorure de méthylène anhydre, sous agitation à température ambiante à l'abri de l'humidité, est ajoutée progressivement la solution de 462 mg ($3 \cdot 10^{-3}$ mole) de biphényl et 300 mg ($2,7 \cdot 10^{-3}$ mole) d'anhydride itaconique (VII) dans 2 cm^3 de chlorure de méthylène anhydre.

La solution grenat obtenue est maintenue 30 minutes sous agitation à température ambiante puis portée 1 heure au reflux.

Après refroidissement, hydrolyse par l'acide chlorhydrique 6 N et traitement habituel, on obtient 820 mg de produit brut (pureté radiochimique : 67 %).

Les pourcentages d'isomère para (84 %) (VIII) et ortho (16 %) (XI) ont été déterminés par dosage scintillographique après séparation en chromatographie sur couche mince.

Après recristallisation dans le dioxanne on obtient : 307 mg de produit (VIII) (Rt : 33 %) ; Point de fusion : $230 - 235^\circ$; Pureté radiochimique : 95 % ; Activité spécifique : $2,4 \mu\text{Ci}/\text{mg}$.

Une seconde recristallisation dans le tétrahydrofurane a été nécessaire pour obtenir une pureté radiochimique supérieure à 97 %.

IR : (KBr)

$\nu_{\text{C}=\text{O}}$ acide 1705 cm^{-1}
 $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ cétone 1685 cm^{-1}
 $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ éthylénique 1630 cm^{-1}
 $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ aromatique 1610 cm^{-1}

UV : (éthanol) λ_{max} : 281 m μ

R.M.N. (DMSO d_6)

$\delta = 4,1$ (S.2. $-\text{CH}_2$) ; $5,75$ (d.1. $=\text{C} \begin{smallmatrix} \text{H} \\ \swarrow \end{smallmatrix}$) ; $6,25$ (d.1. $=\text{C} \begin{smallmatrix} \swarrow \\ \text{H} \end{smallmatrix}$)
 $7,55$ (m.6. Ar) ; $8,1$ (d.2. Ar α du C=O)

CCM : Silice Merck GF 254

Rf : 0,63 (UV)

Chloroforme/méthanol (80:20)

(Chloro-2' biphényl)-4, oxo-4, méthylène-2 butyrique (¹⁴C-4) (IX)

Obtenu avec un rendement de 50 % selon le même mode opératoire que (VIII) en utilisant le chloro-2 biphényle (14) comme substrat.

Recristallisation dans l'acétate d'éthyle.

Point de fusion : 210 - 212°

Pureté radiochimique : 97,4 %

Activité spécifique : 3,4 μ Ci/mg

IR : (KBr)

ν C = O acide) 1690 cm^{-1} (large)
cétone

ν C = C éthylénique 1635 cm^{-1}

ν C = C aromatique 1615 cm^{-1}

ν C - Cl 755 cm^{-1}

UV : (éthanol) λ max. : 268 - 270 m μ

R.M.N. (DMSO d₆)

δ = 4 (s.2. -CH₂) ; 5,7 (d.l. =C \leftarrow H) ; 6,25 (d.l. =C \leftarrow H)

7,55 (m.6. Ar) ; 8,05 (d.2. Ar α du C=O)

CCM : silice Merck GF 254

Rf : 0,75 (UV)

Chloroforme/méthanol (80/20)

(Chloro-4' biphényl)-2, oxo-4, méthylène-2 butyrique (¹⁴C-4) (IX)

Obtenu avec un rendement de 42 % selon le même mode opératoire que (VIII) en utilisant le chloro-4 biphényle (14) comme substrat.

Recristallisation dans l'acétate d'éthyle.

Point de fusion : 192°

Pureté radiochimique : 96,6 %

Activité spécifique : 0,8 μ Ci/mg

IR : (KBr)

ν C = O acide 1675 cm^{-1} (large)
cétone

ν C = C éthylénique 1630 cm^{-1}

ν C = C aromatique 1610 cm^{-1}

CCM : silice Merck GF 254

Rf : 0,61 (UV)

Chloroforme/méthanol (80/20)

BIBLIOGRAPHIE

- (2) Brevet US 3.784.704 (AMERICAN CYANAMID Co 1974)
- (3) Brevet US 3.784.701 (AMERICAN CYANAMID Co. 1974)
- (4) Brevet DT 2.047806 Q (THOMAS GMBH K 1970)
- (5) Brevet BE 803.733 (THOMAE GMBH DR 1972)
- (6) H. COUSSE, G. MOUZIN et J.P. RIEU, Fr 74.10196 (Pierre FABRE S.A.)
- (7) H. COUSSE, G. MOUZIN, J.P. RIEU et A. DELHON, Fr. 75.04912 (P. FABRE S.A.)
- (8) M.C. BRET, Thèse doctorat en Pharmacie, (en préparation)
Laboratoire de Physique du Professeur MARIGNAN, Montpellier
- (9) C.R. NOLLER.
Organic Syntheses
New-York, JOHN WILEY and Sons, Inc., 2, 368 (1943)
- (10) M.S. NEWMAN,
Organic Syntheses
New-York, JOHN WILEY and Sons, Inc., 40, 27 (1960)
- (11) A.F. FERRIS,
J. Organic Chem., 20, 780 (1955)
- (12) R.A. LAURSEN
J. Med. Chem., 14, 619 (1971)
- (13) R.E. LUTZ, P.S. BAILEY, C.K. DIEN and J.W. RINKER
J. Am. Chem. Soc., 75, 5039 (1953)
- (14) G.H. BEAVEN, P.B.D. DE LA MARE, M. HASSAN, E.A. JOHNSON et N.V. KLASSEN
J. Chem. Soc., 2749 (1961)
- (15) N.T. SULTANOV, M.A. ALIEVA, S.I. SADYKHZADE
Chem. Abstr., 62, 11682e (1965)
- (16) L. PICCHAT, C. BARET, M. AUDINOT
Bull. Soc. Chim., France, 151-156 (1956)
- (17) G. PASTUSKA, H.U. PETROWITZ
J. Chromatog., 10, 517-518 (1963)