

SYNTHESE DE LA NORFENFLURAMINE ^{14}C

G.RONCO, H.RENAULT, J.R.RAPIN et P.COMPAGNON

I.N.S.E.R.M., Hôpital SAINT-ANTOINE - Service
de BIOPHYSIQUE, 184, rue du Fg Saint-Antoine,
75012 PARIS. Laboratoire de Chimie Organique,
Faculté de Pharmacie - AMIENS

Received May 5, 1977

SUMMARY

The synthesis of ^{14}C Norfenfluramine is described. The starting materials ^{14}C -Trifluoromethylbenzoïc acid and ^{14}C bistrifluoromethyl-3-benzophenone were prepared by carbonation of appropriate Grignard reagents. The labelled benzophenone was oxidized in high yield to give ^{14}C -trifluoromethylbenzoïc acid. This ^{14}C carboxylic compound was transformed into aldehyde which was condensed with nitroethane to form ^{14}C -trifluoromethyl-3-phenyl-1-nitro-2-propene, 1-9. The latter compound was reduced with lithium aluminium hydride to give ^{14}C -norfenfluramine. The overall yield was 45,5 % at a specific activity of 1,65 mCi/mM.

Key words : Norfenfluramine, Carbon-14, Carbonation

La norfenfluramine est une molécule anorexigène de structure voisine de celle de l'amphétamine mais dont l'activité psychostimulante est négligeable.

L'étude du métabolisme et de la pharmacocinétique de cette substance active à très faible dose, nécessite l'utilisation de radioisotope. Nous avons synthétisé la norfenfluramine ^{14}C selon un protocole qui rappelle celui utilisé pour la synthèse de l'amphétamine ^{14}C et de ses dérivés (1). Le lieu de marquage (carbone 7) est

voisines de celles de l'amphétamine. Cette dernière molécule est métabolisée en hydroxyamphétamine, puis hydroxynoréphédrine et enfin, la chaîne latérale est dégradée par désamination oxydative.

Nous avons retenu pour la synthèse de la norfenfluramine marquée au ^{14}C les diverses étapes rassemblées sur la figure 1, avec comme matières premières le trifluorométhyl-3 bromobenzène **2** et $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$.

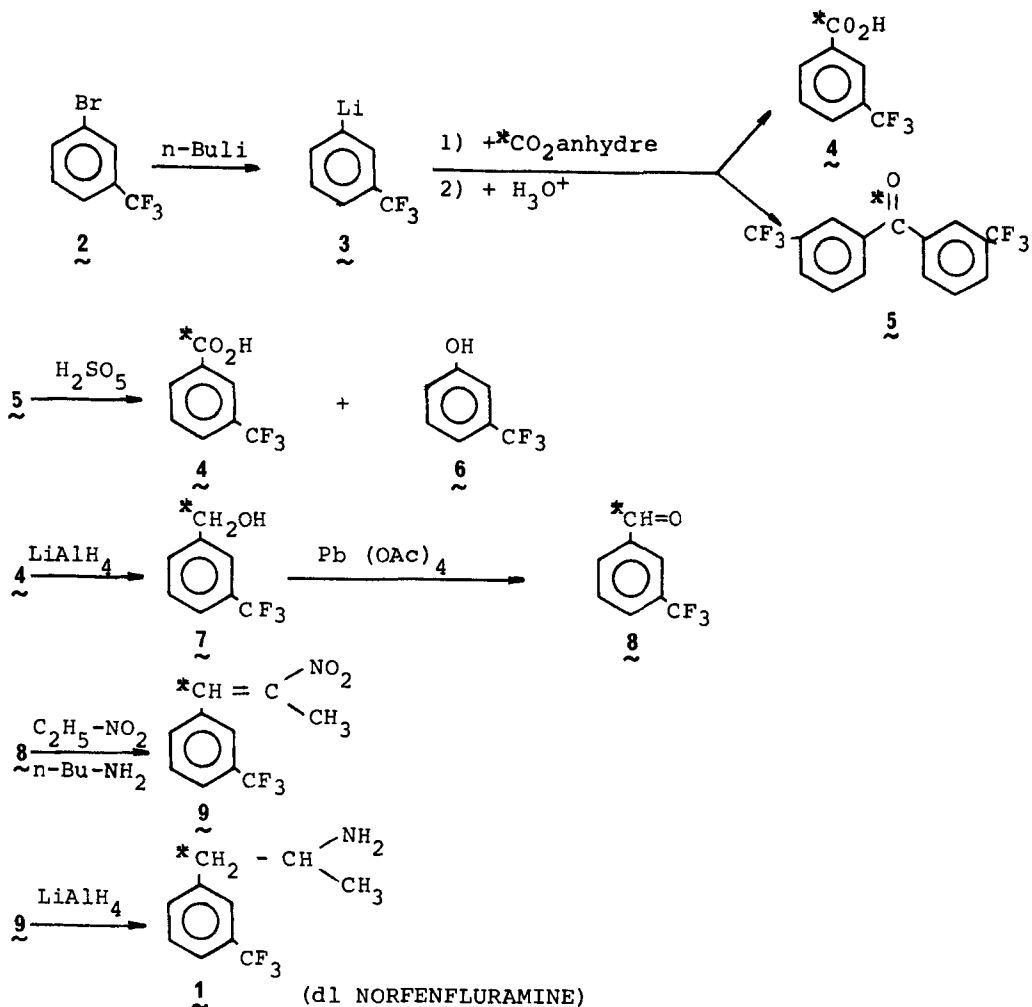


FIGURE 1

Le marquage a lieu à la première étape. La réaction d'échange halogène-métal entre le dérivé bromé 2 et le n-butyllithium (n-Buli) dans l'éther éthylique conduit à l'organolithien 3 de façon quantitative. La carbonation très lente (2 heures pour 100 mCi) est imposée par le fait que l'on ne dispose pas de ¹⁴CO₂ en excès : cette contrainte provoque obligatoirement les conditions de la réaction de GILMAN et VAN HESS (2,3). On obtient avec un rendement théorique un mélange de 15 % d'acide benzoïque substitué 4 et de 85 % de benzophénone substitué 5. Le mécanisme conduisant à la cétone 5, suppose l'addition nucléophile de l'organolithien 3 toujours en excès par rapport au trifluorométhylbenzoate de lithium 4a selon la figure 2.

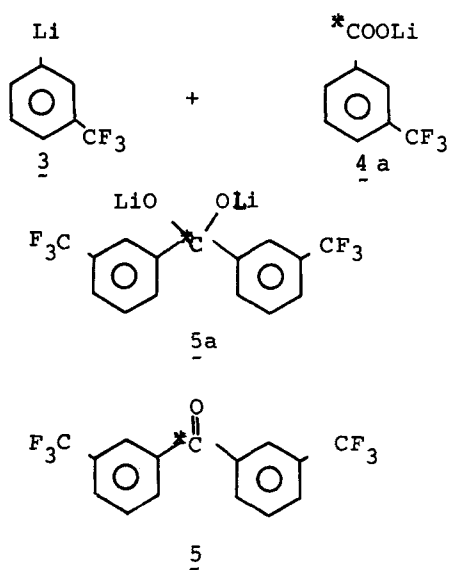


FIGURE 2

Après la séparation des deux produits, la cétone 5 est oxydée par la méthode de BAEYER-VILLIGER (4), elle conduit avec un rendement

de 90 % à l'acide marqué 4 et au trifluorométhyl-3 phénol 6. L'acide trifluorométhyl benzoïque est ainsi obtenu avec un rendement global de 91,5 %. Cet acide est alors réduit par LiAlH_4 en alcool 7 dont l'oxydation ménagée par le tétracétate de plomb conduit à l'aldéhyde 8. La condensation de cet aldéhyde avec le nitroéthane en présence de n-butylamine, donne le dérivé nitré 9 dont la réduction conduit à la norfenfluramine ^{14}C racémique.

En conclusion, le rendement final de la synthèse par rapport au ^{14}C mis en oeuvre atteint 45,5 %. La dl norfenfluramine ^{14}C possède une activité spécifique de 1,65 mCi/mM. Sa pureté chimique et radiochimique a été contrôlée.

PARTIE EXPERIMENTALE

1. Contrôle de pureté

Ils sont effectués :

Premièrement, par chromatographie sur couche mince :

- Support : silicagel MERCK type 60 N° 7731
- Eluant : CH_2Cl_2 - CH_3OH (90-10)
- Révélateurs : réactif de DRAGGENDORFF, p-nitraniline ou localisation par autoradiographie.

Rf dérivé nitré $\approx 0,8$

et Rf norfenfluramine 1 = 0,3

Deuxièmement, par chromatographie en phase gazeuse :

- Colonne silicone OVI sur chromosorb Q 80-100 mesh de 1,5 m:

Température de la colonne : 100°C

Température d'injection : 280°C pour les composés 7 et 8
(temps de rétention respectif 8 mn et 6 mn 10 s).

: 210°C pour le dérivé nitré 9,

(temps de rétention 1 mn 50 s).

Troisièmement, par spectrométrie d'absorption :

- Spectre I.R. Les produits solides sont examinés en pastilles KBr et les produits liquides entre 2 lames de NaCl

- Spectre U.V. Produit dissous dans EtOH 95°C, $C = 10^{-3} \text{M} \cdot \text{l}^{-1}$

Les données spectroscopiques des divers échantillons sont compatibles avec les structures proposées.

2. Trifluorométhyl-3 lithium $\underline{3}$ et carbonation

Dans un réacteur de 250 ml, maintenu sous azote sec, et à une température comprise entre -5° et 0° , ajouter goutte à goutte à la solution sous agitation de 10 g (60 mmole) de trifluorométhyl-3 bromobenzène $\underline{2}$ dans 100 ml d'éther éthylique anhydre, 25 ml d'une solution de n-butyllithium (60 mmole) dans l'hexane, en 15 mn. L'échange halogène-métal achevé, le $^{14}\text{CO}_2$ desséché par barbotage dans H_2SO_4 concentré puis passage sur CaCO_3 anhydre est introduit par la technique habituelle de la rampe à vide. On utilise 100 mCi de $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$ (activité spécifique 56 mCi/mM). Par une arrivée lente au sein du milieu réactionnel (2 h) le $^{14}\text{CO}_2$ est totalement fixé.

Après hydrolyse acide, on isole par extraction avec une solution aqueuse de soude N, l'acide trifluorométhyl-3 benzoïque ^{14}C $\underline{4}$ (15% de la radioactivité mise en oeuvre) et de la phase étherée, on isole la bis trifluorométhyl-3 benzophénone ^{14}C $\underline{5}$ (85% de la radioactivité)

$\underline{5}$ IR ν max cm^{-1} : 1670 (C=O) 1601 (C=C aromatique)

UV λ max : 2120 et 2450

3. Conversion de la bis trifluorométhyl-3 benzophénone $\underline{5}$ (carbonyl ^{14}C en acide trifluorométhylbenzoïque $\underline{4}$ (carbonyl ^{14}C)

La benzophénone substituée $\underline{5}$ est oxydée par H_2SO_5 préparé

extemporanément ⁽⁵⁾ en mélangeant intimement 10 grammes de persulfate de potassium, 30 g de sulfate de potassium et 10 g d'acide sulfurique concentré. Le mélange pâteux obtenu est ajouté sous agitation à la totalité de la benzophénone substituée 5 dissoute dans 10 ml de H₂SO₄ concentré. L'agitation est maintenue pendant 2 heures à la température du laboratoire. L'ester formé n'est pas isolé mais hydrolysé directement dans le milieu réactionnel par 100 ml de potasse alcoolique, environ 10 N, à la température du laboratoire pendant 24 heures. On isole par extraction à l'éther du milieu acidifié l'acide 4 avec un rendement de 90 % par rapport à la benzophénone 5 mise en oeuvre. Les deux échantillons d'acide 4 sont réunis.

4 IR ν max cm⁻¹ : 1705 (C=O) 1601 (C=C aromatique)
UV λ max : 2250 nm

Rendement chimique : 91,5 %; activité globale : 91,5 mCi;
rendement radiochimique : 91,5 %.

4. Alcool trifluorométhyl-3 benzylique 7 (hydroxyméthyle ¹⁴C)

La totalité de l'acide 4 est dissoute dans 80 ml d'éther éthylique anhydre et introduite goutte à goutte dans une solution de 3 g de LiAlH₄ dans 80 ml d'éther éthylique anhydre. Maintenir l'agitation pendant 2 heures. Après hydrolyse par HCl N, l'alcool 7 est extrait à l'éther.

7 IR ν max cm⁻¹ : 3360 (OH) 1330 (CH₂-OH) 1600 (C=C aromatiques).

UV λ max : 2220, 2650 et 2750 nm

Rendement chimique 97 %; activité globale : 88,7 mCi;
rendement radiochimique 88,7 %

5. Trifluorométhyl-3 benzaldéhyde 8 (carbonyle ¹⁴C)

L'oxydation ménagée de l'alcool 7 dissous dans 100 ml d'éther

anhydre est réalisée en ajoutant 7 g de tétracétate de plomb (5) en solution dans 70 ml de pyridine anhydre, à température du laboratoire, puis par chauffage à reflux pendant 2 heures. L'aldéhyde 8 est extrait par l'éther en milieu acide.

8 IR ν max cm^{-1} : 1320-1440 (CH=O) 1600 (C=C aromatique)

Rendement chimique : 92,5 %; activité globale : 82 mCi;

rendement radiochimique 82 %.

6. Trifluorométhyl-3 phényl-1 nitro-2 propene 1,9 (¹⁴C-1)

Dans un ballon équipé d'un séparateur de DEAN-STARK, à l'aldéhyde 8 dissous dans 50 ml de benzène anhydre, est ajouté 3 grammes de nitroéthane (2 moles pour 1 mole d'aldéhyde) et 4 g de n-butylamine. Maintenir le mélange à l'ébullition à reflux pendant 24 heures. Chasser le benzène sous pression réduite, le résidu est repris par 100 ml d'éther éthylique et lavé 2 fois par HCl N puis par de l'eau distillée. Chasser le solvant sous vide.

9 IR ν max cm^{-1} : 1570 (-NO₂)

Rendement chimique : 77 %; activité globale : 63,2 mCi;

rendement radiochimique : 63,2 %.

7. dl-norfenfluramine 1 (CH₂ benzylique ¹⁴C)

Le dérivé du nitropropène 9 est dissous dans 80 ml d'éther anhydre et réduit par 3 g de LiAlH₄ en solution dans 80 ml d'éther anhydre. Après hydrolyse par HCl N, l'extraction par l'éther conduit à la norfenfluramine racémique 1. Le résidu d'extraction est repris par HCl N et la norfenfluramine est réextraite par l'éther en milieu alcalin, puis isolée et séchée.

La pureté radiochimique de l'échantillon est contrôlée par autoradiographie des chromatographies sur couche mince :

IR ν max : 3420 (NH) 3000 (chaîne latérale) 1580 (C=C aromatique)

UV λ max : 2180, 2660 et 2730 nm

Rendement chimique : 72 %; activité globale : 45,5 mCi;
rendement radiochimique : 45,5 %

REFERENCES

- 1 - LINTERMANS, J., BENAKIS, A. et RATOVIS, R. - J.Label.Comp. 6, 289 (1970)
- 2 - GILMAN, H. et VAN HESS, P.R. - J.Amer. Chem. Soc., 55, 1258 (1933)
- 3 - JORGENSON, M.J. - Org. Reactions, 18, 5 (1970)
- 4 - HASSAL, C.H. - Org. Reactions, 9, 73 (1957)
- 5 - DOERING W. et SPEERS, L. - J.Amer. Chem. Soc., 72, 5515 (1950)
- 6 - LICHTENBERGER, J. et WEISS, F. - Bull. Soc. Chim. Fr., 591, (1962)