

## SYNTHÈSE DE LA [(p-CHLOROPHENYL)-2' PHENYLACÉTYL-<sup>14</sup>C-1']-2 INDANÉDIONE-1,3 - CHLOROPHACINONE MARQUÉE AU <sup>14</sup>C

L. PICHAT\*, J. TOSTAIN\* et E. BOSCHETTI\*\*

\* Service des Molécules Marquées, CEN-Saclay B.P. No 2  
91190 GIF SUR YVETTE - FRANCE

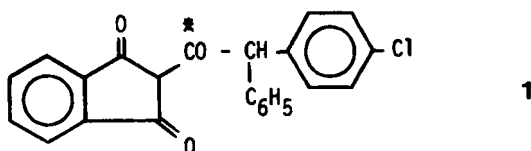
\*\* LIPHA (Lyonnaise Industrielle Pharmaceutique) 115 av. Lacassagne  
69009 LYON - FRANCE

Received August 19, 1977

### ABSTRACT

The carbonation with <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> of the lithium derivative **6** prepared from p-chlorodiphenylmethane **5** and n-butyl lithium in THF in presence of tetramethylethylenediamine gives (<sup>14</sup>C-carboxyl) 2-(p-chlorophenyl)-2-phenylacetic acid **7** with 85 % yield based on <sup>14</sup>CO<sub>2</sub>. Action of thionyl chloride gave the corresponding chloride **8** which was condensed with the lithium reagent derived from trimethylsilyl malonate **9** leading after hydrolysis to 1-(p-chlorophenyl)-1-phenyl 2-propanone-2-<sup>14</sup>C **4** with an overall yield of 72 % based on <sup>14</sup>CO<sub>2</sub>. The ketone **4** reacted with methylphthalate gave rise to 2-((2'-p-chlorophenyl) phenylacetyl-1'-<sup>14</sup>C)-1,3-indane dione **1** (chlorophacinone-<sup>14</sup>C). Overall yield based on <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> was 36 % - specific activity : 15 mCi/mMole.

La ((p-chlorophényl)-2' phénylacétyl)-2 indane dione-1,3 **1** est un puissant raticide, agissant par abaissement du taux de prothrombine du sang, qui a été breveté dès 1960 (1) et est commercialisé sous le nom de chlorophacinone (2).



La société LIPHA nous a demandé de réaliser la synthèse de la chlorophacinone marquée au carbone 14.

A. Meynaud et E. Boschetti (3) ont déjà préparé ce raticide marqué au <sup>14</sup>C sur le groupe carbonyl du groupe phénylacétyl. Le schéma réactionnel I, non publié, utilisé par ces auteurs, est pour l'essentiel, identique à celui de la préparation industrielle de la chlorophacinone (1).



ne 5 (9), n'a pas encore été rapportée. La lithiation de 5 par la combinaison lithium-naphtalène selon H. Normant et B. Angelo (8), suivie de carbonatation a donné l'acide 7 avec un rendement de 20 % seulement. Par contre, le rendement en acide (p-chlorophényl)-2 phényl-2 acétique 7 a été de 85 % par rapport à <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> lors de la carbonatation à - 30° C du lithien 6 obtenu par action de n-BuLi dans le THF en présence de N-N'-tétraméthyléthylènediamine (TMEDA). Dans des essais inactifs la structure de l'acide 7 a été confirmée par RMN, analyse élémentaire et spectrométrie de masse. L'action du chlorure de thionyle sur l'acide 7 a donné le chlorure correspondant 8. La condensation à - 60° C de ce chlorure sur le dérivé lithié du malonate de triméthylsilyle 9 dans le mélange éther + diméthoxy-1,2-éthane suivie d'une hydrolyse acide à 100° C a fourni la (p-chlorophényl)-1 phényl-1 propanone-2 <sup>14</sup>C-2 4 avec un rendement de 85 % par rapport à l'acide 7 ou 72 % par rapport à <sup>14</sup>CO<sub>2</sub>. Cette méthode constitue une application d'une méthode de préparation de cétones marquées au <sup>14</sup>C, développée dans notre service (10) et qui se révèle donc être générale. La condensation de la cétone 4 avec le phtalate de méthyle selon le procédé décrit dans le brevet LIPHA a conduit à la chlorophacinone 1 avec un rendement global de 36 % basé sur Ba<sup>14</sup>CO<sub>3</sub> - activité spécifique : 15 mCi/mMole.

### PARTIE EXPERIMENTALE

Le spectre de RMN de 7 a été enregistré sur appareil Jeol C 60 HL à 60 MHz. Le spectre UV de la chlorophacinone <sup>14</sup>C a été enregistré sur spectrophotomètre Beckman DK 2 A. Les spectres de masse ont été obtenus sur appareil Varian CH 7 par introduction directe de l'échantillon dans la source. L'analyse élémentaire et le spectre de RMN de l'acide 7 ont été réalisés avec le produit non marqué. Les points de fusion ont été pris au microscope à platine chauffante Reichert.

La pureté chimique du p-chloro diphénylméthane est contrôlée en CPV sur silicone OV<sub>1</sub> à 140° C.

#### ACIDE (p-CHLOROPHENYL)-2 PHENYL-2 ACETIQUE <sup>14</sup>C-1 : 7

##### a) (p-chlorophényl)phénylméthyllithium

Dans un ballon de 100 ml muni d'un robinet et d'une capsule en caoutchouc siliconé pour introduction à la seringue, on ajoute en boîte à gants et sous atmosphère d'azote sec 3 g = 15 mMoles de parachloro diphénylméthane (9), 1,4 mL de TMEDA = 9 mMoles, 30 mL de THF anhydre et un barreau aimanté. Le ballon ajusté sur une rampe à vide est refroidi à - 80° C. On ajoute à l'aide d'une seringue (4,5 mL de Butyllithium = 9 mMoles). La solution est agitée magnétiquement pendant 15 mn à - 80° C, puis 30 mn à - 30° C. La coloration de la solution est alors rouge foncé.

b) Carbonatation

La solution précédente est refroidi à  $-196^{\circ}\text{C}$ . Après avoir fait le vide, on condense le  $^{14}\text{CO}_2$  obtenu par réaction de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentré sur  $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$  (200 mCi  $\approx$  6,5 mMoies) sur rampe à vide. La carbonatation est effectuée à  $-30^{\circ}\text{C}$  pendant 30 mn ; en présence d'un excès de lithien, la couleur rouge persiste. La solution est hydrolysée par  $\text{H}_2\text{SO}_4$  6N. Plusieurs transferts sur rampe permettent d'éliminer le  $^{14}\text{CO}_2$  n'ayant pas réagi ( $\approx 10$  mCi). Le THF est évaporé sous vide. L'acide 7 obtenu est extrait à l'éther et lavé à l'eau ; la phase aqueuse contient 11 mCi d'impuretés. A la solution étherée, on ajoute 40 mL de soude N ; une extraction à l'éther permet d'éliminer des impuretés actives 5 mCi et inactives ; l'acide 7 est extrait à l'éther après avoir acidifié la solution aqueuse par  $\text{H}_2\text{SO}_4$  6N.

L'activité totale est de 170 mCi soit un rendement de 85 %.

Analyse $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClO}_2$ :	Cal %	Tr %
	C 68,16	68,64
	H 4,49	4,57
	Cl 14,37	14,46

F : 114 - 115° C (benzène, hexane) (Litt. : 116 - 117° C (11))  
( 115,5 ° C (12))

R M N ( $\text{CDCl}_3$ ) TMS référence interne

$\delta = 5$  ppm (s - 1H - CH)

$\delta = 7,2 - 7,4$  ppm (m - 9H - Aromatiques)

$\delta = 10,4$  ppm (s - 1H - COOH)

La pureté radiochimique  $> 98\%$  est contrôlée par radiochromatographie sur couche mince Schleicher et Schüll (feuilles plastiques).

a) cellulose - solvant : n-Butanol saturé d'Ammoniaque 1,5 N Rf = 0,74

b) silicagel - solvant : Benzène : 90, Dioxanne : 25, A. Acétique : 4 Rf = 0,49

CHLORURE DE (p-CHLOROPHENYL)-2 PHENYL-2 ACETYLE ( $^{14}\text{CO}$ ) : 8

L'acide 7 sec (2,3 mMoies  $\approx$  70 mCi) en solution dans 4 mL de chlorure de thionyle est chauffé 1 heure à reflux ; la solution est évaporée à sec sous 10 mm Hg. Le résidu est repris par 4 mL de benzène anhydre, la solution est évaporée à sec comme précédemment.

(p-CHLORO PHENYL)-1 PHENYL-1 PROPANONE-2  $^{14}\text{C}$ -2 : 4

a) Malonate de triméthylsilyle (10)

A 5,2 g d'acide malonique (50 mMoies) dissous dans 50 mL d'éther anhydre, on ajoute en boîte à gants sous atmosphère d'azote sec 10 mL de pyridine anhydre (124 mMoies) et 13,9 mL de triméthylchlorosilane (TMCS) (110 mMoies) ; on agite 3 heures à température ambiante. Après addition de 60 mL d'hexane, la solution

est filtrée sur verre fritté n° 4 et le précipité est lavé avec 10 mL d'éther anhydre.

Le filtrat est évaporé sous vide et utilisé sans purification pour l'étape suivante.

**b) Lithiation du malonate de triméthylsilyle (10)**

4 mL de malonate de TMS (16 mMoles) en solution dans 20 mL d'éther anhydre sont introduits en boîte à gants dans un ballon de 100 mL à deux tululures, l'une munie d'une capsule en caoutchouc siliconé pour introduction à la seringue, l'autre d'une ampoule à égalisation de pression contenant, le chlorure d'acide **8** en solution dans 30 mL de diméthoxy 1-2 éthane.

La solution est refroidie à - 60° C et agitée magnétiquement. 8 mMoles de butyllithium en solution dans 4 mL d'hexane sont injectées à la seringue à travers la pastille de caoutchouc. Le milieu réactionnel devient blanc laiteux.

**c) Condensation et décarboxylation**

Après 10 mm d'agitation à - 60° C, le chlorure d'acide **8** est ajouté goutte à goutte au milieu réactionnel ; la température est maintenue à - 60° C pendant toute la durée d'addition du chlorure (20 mm). Le bain réfrigérant est retiré et l'agitation est maintenue 16 heures à température ambiante. La solution se trouble et un précipité blanc apparaît. L'hydrolyse est effectuée par 10 mL de HCl 2N, l'éther et le diméthoxy 1-2 éthane sont éliminés sous vide. On ajoute 10 mL d'acide acétique, la solution est chauffée 1 heure au bain d'huile à 100° C puis évaporée sous vide et le résidu est repris par 50 mL de NaOH 2N. Après 15 mm d'agitation, le produit formé **4** est extrait à l'éther et lavé à l'eau.

L'activité totale est de 60 mCi soit un rendement de 85 %.

Le contrôle de la pureté radiochimique est effectué :

- a) en CPV : sur silicone OV<sub>1</sub> à 200° C ; pureté : 95 %
- b) en CCM : support silicagel Merk 60 (solvant : Benzène R<sub>f</sub> = 0,57 ; pureté : 99 %)

La pureté chimique est déterminée :

a) par spectrométrie de masse :

m/e = 244 (M<sup>+</sup>) ; m/e = 201 (M-COCH<sub>3</sub>) ; m/e = 166 (M-(COCH<sub>3</sub> + Cl)) ;  
m/e = 165

b) dinitro-2,4 phénylhydrazone :

F = 173° - 174° C (n-propanol) (Litt. : 173,5 - 174° C (5))

Tous les contrôles ont été effectués en présence d'un échantillon témoin fourni par la société LIPHA ; la produit de synthèse est identique au témoin.

L'activité spécifique déterminée par spectrométrie de masse est de 30 mCi/mMole.

CHLOROPHACINONE -  $^{14}\text{C}$  : 1

La cétone **4** est diluée à environ 15 mCi/mMole avec un échantillon inactif puis purifiée sur une colonne de silice H ( $h=20$  cm,  $\varnothing=15$  mm), éluant : benzène. Après évaporation à sec, le produit est dissous dans 5 mL de benzène anhydre et 397 mg (2 mMoles) de phtalate de méthyle sont ajoutés. On prépare le mélange suivant : 982 mg (5 mMoles) de phtalate de méthyle, 5 mL de benzène anhydre et 329 mg de méthylate de sodium (1,95 mL d'une solution 3,12 N de méthylate de sodium dans le méthanol). Le méthanol est distillé.

La solution de cétone est ajoutée de façon que l'addition soit égale à la distillation. En fin d'addition on élimine le benzène par distillation puis le milieu réactionnel est porté à  $140^\circ\text{C}$  (bain d'huile) pendant 1 heure. Le produit prend en masse. Après refroidissement on ajoute 3 mL d'éthanol, puis 1 mL HCl concentré.

La chlorophacinone **1** est extraite à l'éther et lavée à l'eau jusqu'à pH neutre. Après évaporation à sec, la chlorophacinone est recristallisée dans 30 mL d'une solution (chloro-2 éthanol : 1/3, éthanol : 2/3).

Après 15 heures à température ambiante, le produit est filtré, rincé avec 5 mL du solvant de cristallisation et dissous dans l'éther.

L'activité totale mesurée est de 30 mCi, soit un rendement de 50 %

La pureté radiochimique  $\geq 99\%$  est contrôlée en CCM, support : silicagel GF solvant : Acétone : 90, Diéthylamine : 10 ;  $R_f = 0,4$

La pureté chimique est déterminée :

a) par spectrophotométrie UV dans : éthanol = 90, ammoniacale = 10

$\lambda_{\text{max}1} = 325$  nm ;  $\lambda_{\text{max}2} = 313$  nm ;  $\lambda_{\text{max}3} = 284$  nm

$\lambda_{\text{min}1} = 319$  nm ;  $\lambda_{\text{min}2} = 296$  nm ;  $\lambda_{\text{min}3} = 260,5$  nm

b) par spectrométrie de masse :

$^{12}\text{C}$  m/e = 374 ( $\text{M}^+$ ) ; m/e = 173 ( $\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5\text{CH C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ )

$^{14}\text{C}$  m/e : 376 ( $\text{M}^+$ ) ; m/e = 175 ( $\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5\text{CH C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ )

Tous les spectres sont identiques à ceux de la chlorophacinone fournie par LIPHA.

L'activité spécifique déterminée par ces deux méthodes est de 15 mCi/mMole.

---

 BIBLIOGRAPHIE

1. MOLHO D., BOSCHETTI E. et FONTAINE L. (LIPHA : Lyonnaise Industrielle Pharmaceutique) - Brevet français No 1.269.638 Mai 1960
2. The Merck Index - Ninth Edition - Merck and Co Inc. - Rahway U.S.A. 2131 (1976)
3. MEYNAUD A. et BOSCHETTI E. - non publié

4. WALKER H.G. et HAUSER C.R. - J. Am. Chem. Soc. 68, 1386 (1946)
5. CRAGOE E.J., PIETRUSZ KIEWICZ A.M. et ROBB C.M. - J. Org. Chem. 23, 971 (1958)
6. GILMAN H., BROOK A.G. et MILLER L.S. - J. Am. Chem. Soc. 75, 3757 (1953)
7. GILMAN M., MARRS O.L., TREPKA W.J. et DIEHL J.W. - J. Org. Chem. 27, 1260 (1962)
8. NORMANT H. et ANGELO B. - Bull. Soc. Chim. 354 (1960)
9. BLACKWELL J. et HICKINBOTTOM W.J. - J. Chem. Soc. 1405 (1961)
10. BEAUCOURT J.P. - Thèse Doctorat d'Etat soutenue le 28 Novembre 1972 - Orsay France, p. 48 et 57
11. ETTTEL V., SEMONSKY M. et ZIKAN V. - Chem. Listy, 46, 489 (1952)
12. GRUNDY M.E., HSÜ W.H. et ROTHSTEIN E. - J. Chem. Soc. 372 (1960)