

SYNTHÈSE D'UN NOUVEL ANOREXIGÈNE MARQUÉ AU ^{14}C : LE (TRIFLUOROMÉTHYL-
THIO-3' PHÉNYL)-1 ÉTHYLAMINO-2 PROPANE ^{14}C -1

L. PICHAT, J. TOSTAIN

Service des Molécules Marquées - C.E.N.-SACLAY B.P. No 2 -
91190 GIF SUR YVETTE

Synthesis of a new anorexic labelled with ^{14}C : 1-(3'-
Trifluoromethylthiophenyl)-2-ethylaminopropane-1- ^{14}C

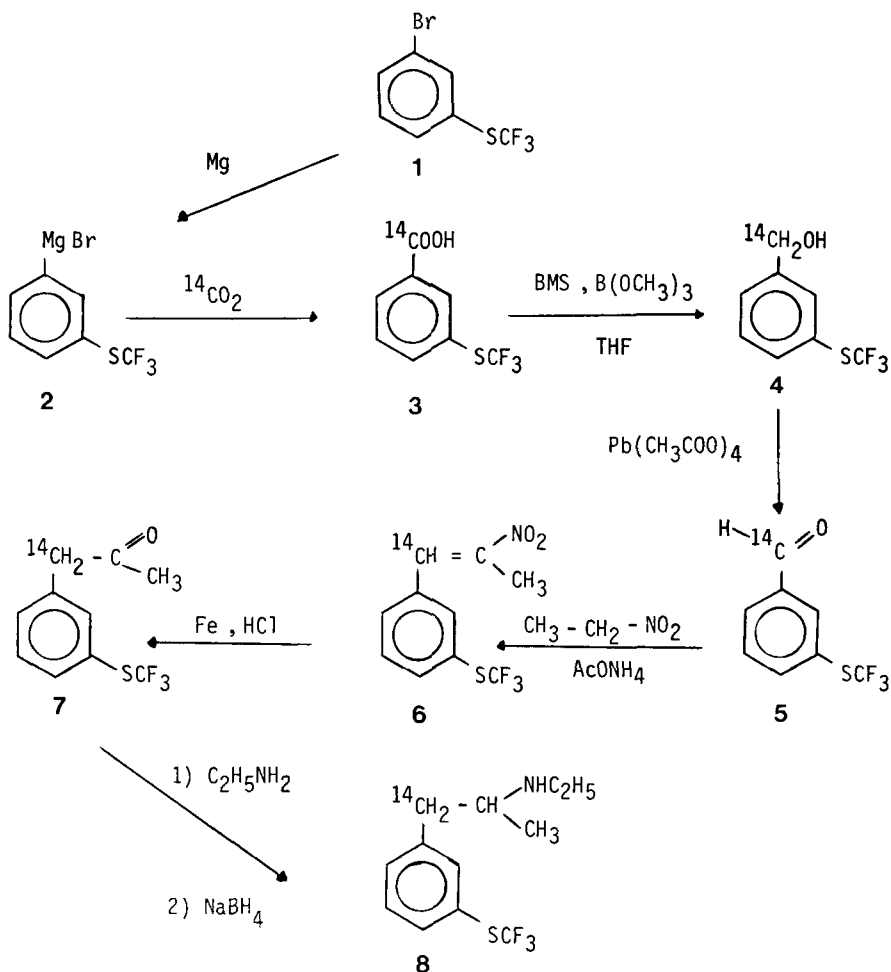
ABSTRACT

Carbonatation of 3-trifluoromethylthio phenylmagnesium bromide **2** with $^{14}\text{CO}_2$ leads to (carboxyl- ^{14}C) 3-trifluoromethylthio benzoic acid **3**. Reduction of the latter with borane-methyl sulfide complex $(\text{CH}_3)_2\text{S}-\text{BH}_3$ in presence of trimethyl borate gives rise to 3-trifluoromethylthio benzyl alcohol **4**, which is oxidized by lead tetracetate in pyridine to give 3-trifluoromethylthio benzaldehyde ^{14}C **5**. The latter reacts with nitroethane to give 1-(3'-trifluoromethylthio phenyl)-2-nitropropene-1- ^{14}C **6**. This nitropropene is reduced by Fe-HCl in presence of FeCl_3 into 1-(3'-trifluoromethylthio phenyl)-2-propanone-1- ^{14}C **7**. Condensation of ethylamine with the ketone **7** followed by reduction in situ with sodium borohydride leads to 1-(3'-trifluoromethylthio phenyl)-2-ethylamino propane-1- ^{14}C **8** isolated as the hydrochloride. Specific activity : 47 mCi/mMole with an overall yield of 10 % based on barium carbonate- ^{14}C .

Le (trifluorométhylthio-3' phényl)-1 éthylamino-2 propane **8** décrit par Giudicelli et Najer (1) est un nouvel anorexigène à forte activité anorexiant sans effets secondaires cardiovasculaires et sans activité de stimulation sur le système nerveux central. Pour faciliter l'étude de la pharmacocinétique, biodisponibilité et biotransformations, à la demande de "Synthelabo", nous avons entrepris la synthèse de cette substance marquée au ^{14}C sur le groupement méthylène.

La synthèse du produit marqué a été réalisée selon le schéma I à partir d'acide trifluorométhylthio-3 benzoïque carboxyle ^{14}C **3**. Ce schéma différant sensiblement de celui décrit pour la synthèse du produit non radioactif, il nous paraît justifié d'en faire une description détaillée.

Schéma I



Le bromo-1 trifluorométhylthio-3 benzène **1** a été obtenu par réaction de Sandmeyer sur la m-trifluorométhylthio aniline. Plusieurs essais de transformations de **1** en dérivé organométallique correspondant ont été infructueux : échange halogène métal par action du n-butyllithium, avec ou sans addition de TMEDA, action du magnésium dans l'éther ou le THF. Seule la méthode dite par entraînement (15), dans l'éther a conduit au magnésien **2**. La carbonatation de celui-ci avec $^{14}\text{C}^{18}\text{O}_2$ a fourni l'acide trifluorométhylthio-3 benzoïque **3** avec un rendement de 72 %. La réduction de l'acide **3** par LiAlH_4 n'a pas donné de résultat satisfaisant. Par contre, l'acide trifluorométhylthio-3 benzoïque **3** est réduit quantitativement en alcool **4** par une solution commerciale de borane-sulfure de méthyle en présence de borate de méthyle selon (3).

L'alcool **4** est oxydé par le tétracétate de plomb dans la pyridine (4) (5) (6) pour donner le trifluorométhylthio-3 benzaldéhyde (^{14}C) **5** avec un rendement de 70 %. Cet aldéhyde traité par le nitroéthane en présence d'acétate d'ammonium selon Castagnoli et coll. (7) a donné le (trifluorométhylthio-3' phényl)-1 nitro-2 propène-1 ^{14}C -1 **6** avec un rendement de 70 %. Cette méthode, rapide et reproductible est mieux adaptée aux microquantités que celle utilisant le nitroéthane en présence de n-butylamine (1) (8) (9) qui est plus longue et surtout non reproductible dans le cas présent. Le nitropropène **6** traité selon la méthode de Hass et coll. (10) et selon (1) (9) avec du fer et de l'acide chlorhydrique en présence de chlorure ferrique donne la (trifluorométhylthio-3' phényl)-1 propanone -2 ^{14}C -1 **7**. La réaction s'effectue en une seule opération sans isoler le produit intermédiaire. La cétone **7** est transformée en imine par action de l'éthylamine anhydre en solution dans le méthanol anhydre. Un dosage par chromatographie en phase vapeur (CPV) a montré qu'il y a environ 95 % d'imine formée en 2 heures. La réduction "in situ" en amine est effectuée par addition de borohydrure de sodium (11) (12). Dans des essais préliminaires, nous avons obtenu pour cette étape des rendements voisins de 100 %. Dans la synthèse radioactive, le rendement a été de 78 % par dosage CPV. Le (trifluorométhylthio-3' phényl)-1 éthylamino-2 propane ^{14}C -1 **8** est transformé en chlorhydrate par action de l'acide chlorhydrique gazeux dans l'éther et recristallisé dans l'acétate d'éthyle (1). Après purifications, le rendement est de 10 % (pureté radiochimique \geq 98 %, activité spécifique : 47 mCi/mMole) par rapport au $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$.

PARTIE EXPERIMENTALE

ACIDE TRIFLUOROMETHYLTHIO - 3 BENZOIQUE CARBOXYLE- ^{14}C : 3

a) Bromo-1 trifluorométhylthio-3 benzène : 1 (2)

On prépare une solution de bromure cuivreux en portant à reflux dans un ballon tricol A d'un litre équipé d'une colonne à distiller et d'une ampoule à égalisation de pression, 16 g de sulfate de cuivre cristallisé, 5 g de tournure de cuivre, 38,5 g de bromure de sodium, 7,5 g (4,1 mL de H_2SO_4 concentré) et 250 mL d'eau. A la solution encore légèrement bleue, après 4 heures de reflux, on ajoute quelques grammes de bisulfite pour compléter la réduction. La solution est alors jaune vert.

Dans un ballon B de 500 mL contenant 48 g \approx 250 mMoles de m-trifluorométhylthio aniline (Synthélabo) et 200 mL d'eau, on ajoute avec précaution 27 mL de H_2SO_4 concentré et on chauffe jusqu'à dissolution complète de l'amine. La solution est refroidie à 5° C. On ajoute lentement 18 g de nitrite de sodium dissous dans 30 mL d'eau.

La solution contenue dans A est portée à reflux et la solution B est ajoutée par l'intermédiaire de l'ampoule à égalisation de pression. Le dérivé bromé formé est entraîné par la vapeur d'eau. Après élimination de la phase aqueuse, la phase organique est distillée sous vide : (30 g - Rdt : 46 %).

$$Eb_{40} = 103^{\circ} \text{ C (Litt. : } Eb_{40} = 103 - 105^{\circ} \text{ C (13))}$$

La pureté contrôlée en CPV sur silicone OV 17 à 120° C est $\geq 98 \%$

SM : m/e = 256-258 (doublet du brome) (M^+)

m/e = 187-189 (doublet du brome) ($M\text{-CF}_3$)

m/e = 108 ($M\text{-(Br + CF}_3\text{)}$)

b) Bromure de trifluorométhylthio-3-phényl magnésium : 2

On prépare une solution de 10,28 g de bromo-1 trifluorométhylthio-3 benzène (40 mMoles) et 2,3 g de dibromo-1,2 éthane (12 mMoles) dans 80 mL d'éther anhydre. Sous atmosphère d'azote sec, on ajoute 5 mL de cette solution à 1,44 g de magnésium (60 mAtomes) ; les réactifs sont agités à température ambiante ; la réaction étant amorcée, la solution restante est ajoutée goutte à goutte (30 mn). Le titre du magnésien mesuré à l'iode N/10 est 0,21.

c) Carbonatation

Le $^{14}\text{CO}_2$ obtenu par réaction de H_2SO_4 concentré sur $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$ (500 mCi ≈ 10 mMoles) sur rampe à vide est condensé à -20° C sur 70 mL de magnésien (14,7 mMoles) pendant 40 mn. La solution est hydrolysée à l'eau et acidifiée par H_2SO_4 6N à -20° C . L'acide obtenu **3** est extrait à l'éther. Après addition de 30 mL de NaOH N et agitation pendant 1 heure, une extraction à l'éther permet d'éliminer de nombreuses impuretés actives (70 mCi) et inactives. La solution aqueuse est acidifiée par H_2SO_4 6N et l'acide **3** est extrait à l'éther. Activité totale : 360 mCi - Rendement : 72 %.

La pureté radiochimique $\geq 98 \%$ de **3** est contrôlée par radiochromatographie sur couche mince de silice Schleicher et Schüll F 1500 LS 254 dans le solvant : benzène = 90, dioxanne = 25, acide acétique = 4 Rf = 0,71.

Le spectre de masse de l'acide est identique à celui d'un échantillon témoin fourni par Synthélabo et préparé selon (14).

ALCOOL TRIFLUOROMETHYLTHIO-3 BENZYLIQUE ($^{14}\text{CH}_2\text{OH}$) : 4

L'acide **3** parfaitement sec (350 mCi ≈ 7 mMoles) est dissous dans 10 mL de THF anhydre ; après avoir ajouté 2,5 mL de borate de méthyle, on verse lentement en boîte à gants, à température ambiante et sous atmosphère d'azote sec 1 mL ≈ 10 mMoles de complexe borane-sulfure de méthyle (Aldrich). Les réactifs sont agités pendant 4 heures. On additionne lentement 5 mL de méthanol et la solution est évaporée à sec sous vide. Le résidu est dissous dans 100 mL d'éther. On ajoute 20 mL de NaOH N. Après agitation, la phase organique est récupérée et

lavée à l'eau jusqu'à pH neutre. Activité totale : 357 mCi - Rendement > 99 %

La pureté radiochimique \geq 96 % est contrôlée par radiochromatographie sur couche mince de silice Schleicher et Schüll F 1500 LS 254. (Solvants : benzène $R_f = 0,20$ et benzène = 90, méthanol = 10 $R_f = 0,55$)

La pureté chimique de **4** est contrôlée :

a) en CPV sur silicone OV 17 à 140° C

b) par spectrométrie de masse

Le spectre de masse du produit inactif **4** préparé par ce procédé est identique à celui de l'alcool préparé par réduction avec NaBH₄ du trifluorométhyl thio-3 benzaldéhyde (Synthélabo).

SM : m/e = 208 (M⁺) ; m/e = 159 ; m/e = 139 (M-CF₃) ;
m/e = 107 (M-SCF₃)

TRIFLUOROMETHYLTHIO - 3 BENZALDEHYDE (¹⁴CO) : 5

Après élimination de l'éther sous vide, l'alcool **4** dissous dans 70 mL de chlorure de méthylène est séché par distillation azéotropique. Quand il reste environ 5 mL de solution, on évapore à sec ; l'alcool est dissous dans 20 mL de pyridine anhydre. On ajoute en boîte à gants 8 g de Pb(CH₃COO)₄ et on chauffe 10 mn au bain d'huile à 80° C. La solution rouge foncé devient orange. L'aldéhyde formé **5** est extrait à l'éther (3 x 50 mL) et lavé à l'eau. La phase étherée est traitée par HCl 3N pour neutraliser la pyridine restante puis lavée à l'eau jusqu'à pH neutre.

La pureté radiochimique contrôlée par radiochromatographie sur couche mince de silice Schleicher et Schüll F 1500 LS 254 est de 70 %. (Solvants : benzène $R_f = 0,70$ et benzène = 90, méthanol = 10 $R_f = 0,70$).

La pureté chimique est contrôlée :

a) en CPV sur silicone OV 17 à 140° C

b) par spectrométrie de masse

SM : m/e = 206 (M⁺) ; m/e = 205 (M-H) ; m/e = 177 (M-CHO) ;
m/e = 109 ; m/e = 108

Les R_f (CCM), le temps de rétention (CPV) et le spectre de masse du produit de synthèse sont identiques à celui d'un échantillon témoin Synthélabo. La solution d'aldéhyde **5** est évaporée sous vide (30 mm Hg et à 10° C). Le résidu est dissous dans 5 mL de CH₂Cl₂ et filtré sur une colonne de silice H (L = 30 cm, \emptyset = 15 mm) éluant : CH₂Cl₂. La solution obtenue jaune foncé est évaporée à sec sous vide de 30 mm Hg à 10° C. Ce produit est utilisé sans autre purification pour l'étape suivante.

(TRIFLUOROMETHYLTHIO-3' PHENYL)-1 NITRO-2 PROPENE-1 ¹⁴C-1 : 6

A l'aldéhyde **5**, on ajoute 3 mL de nitroéthane et 250 mg d'acétate d'ammonium ; le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 2 heures au bain

d'huile à 130° C. Après refroidissement le produit formé est extrait à l'éther et lavé à l'eau. Activité totale : 297 mCi. L'éther est éliminé sous vide ; le résidu repris par 5 mL d'un mélange hexane = 90, acétone = 10, est filtré sur une colonne de silice H (L = 20 cm, Ø = 15 mm), éluant : hexane = 90, acétone = 10. Une purification sur une colonne de gel de silice Merck 60 prête à l'emploi, de dimension B et sous pression avec l'éluant précédent, donne 130 mCi de nitropropène pur **6** (Rendement : 36 % par rapport à l'acide **3**). La pureté radiochimique $\geq 97\%$ est contrôlée par radiochromatographie sur couche mince de silice Schleicher et Schüll F 1500 LS 254 (Solvants : hexane = 90, acétone = 10 Rf = 0,71 et benzène Rf = 0,81) et par CPV sur silicone OV 17 à 180° C.

Les Rf (CCM) et le temps de rétention (CPV) du produit **6** sont identiques à celui d'un échantillon témoin Synthélabo.

(TRIFLUORO METHYLTHIO-3' PHENYL)-1 PROPANONE-2 ^{14}C -1 : **7**

Dans un ballon tricol de 100 ml muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à égalisation de pression et d'un barreau aimanté, on ajoute le nitropropène **6** en solution dans 5 mL de benzène, 3 mL d'éthanol, suffisamment d'eau jusqu'à ce que un léger trouble apparaisse, 600 mg de fer en poudre et 80 mg de chlorure ferrique. Après avoir porté le mélange à reflux dans un bain d'huile à 85° C, on ajoute pendant 4 heures une solution de 6 mL de HCl concentré et 3 mL d'éthanol. Le reflux est maintenu 1 heure après la fin de l'addition de la solution chlorhydrique. Après refroidissement, le produit formé est extrait à l'éther, lavé à l'eau jusqu'à pH neutre et purifié sur une colonne de gel de "silice Merck 60 prête à l'emploi, de dimension B" et sous pression (éluant : chlorure de méthylène). Deux chromatographies sont nécessaires. Activité totale : 90 mCi.

La pureté radiochimique de la cétone **7** est contrôlée par radiochromatographie sur couche mince de silice Schleicher et Schüll F 1500 LS 254. (Solvants : hexane = 90, acétone = 10 Rf = 0,48 ; benzène Rf = 0,44 et chlorure de méthylène Rf = 0,93) et par CPV sur silicone OV 17 à 140° C.

Les Rf (CCM) et le temps de rétention (CPV) du produit **7** sont identiques à ceux de l'échantillon témoin (synthélabo).

(TRIFLUORO METHYLTHIO-3' PHENYL)-1 ETHYLAMINO-2 PROPANE ^{14}C -1 : **8**

La solution précédente est évaporée à sec et le produit **7** est dissous dans 3 mL de méthanol anhydride séché sur tamis moléculaire 3 Å. On ajoute en agitant 0,6 mL d'éthylamine anhydre. La réaction se poursuit 2 heures à température ambiante ; on ajoute alors 100 mg de NaBH_4 par petites fractions en 20 mn, l'agitation étant maintenue pendant 1 heure.

Le produit formé **8** est extrait à l'éther (100 mL) et lavé à l'eau. A la phase étherée, on ajoute 20 mL HCl 2N ; après agitation, la phase étherée

est éliminée et la phase aqueuse est extraite par 50 mL d'éther.

A la phase aqueuse sont ajoutés 50 mL NaOH N et 100 mL d'éther. Le produit **8** est extrait à l'éther, lavé à l'eau jusqu'à PH neutre, séché sur Na₂SO₄ et filtré. Activité totale : 77 mCi.

Sur cette solution, on transfère sur rampe à vide 10 mmoles d'HCl gazeux sec (H₂SO₄ concentré sur 535 mg de NH₄Cl). Le chlorhydrate de **8** précipite. L'éther est éliminé sous vide.

Le chlorhydrate est dissous dans 10 mL d'acétate d'éthyle à chaud. On laisse cette solution au réfrigérateur (T = 5° C) pendant une nuit. Les cristaux blancs formés sont filtrés et lavés avec 3 mL d'acétate d'éthyle froid puis dissous dans 50 mL d'acétate d'éthyle. L'activité totale est de 52 mCi.

Le contrôle de la pureté radiochimique ≥ 98 % est effectué :

- a) en CPV produit sous forme base sur silicone OV 17 à 150° C et à 225° C
- b) en CCM : support silicagel Merk 60

solvants : benzène = 80, éthanol = 20, Rf = 0,22

et support silicagel GF

solvants : méthanol=50, acétone=50, ammoniac=1, Rf = 0,54.

La pureté chimique est déterminée par spectrophotométrie UV dans l'eau

$\lambda_{\max_1} = 274,5 \text{ nm}$; $\lambda_{\max_2} = 267,5 \text{ nm}$; $\lambda_{\max_3} = 240 \text{ nm}$

$\lambda_{\min_1} = 272 \text{ nm}$; $\lambda_{\min_2} = 264 \text{ nm}$; $\lambda_{\min_3} = 229,5 \text{ nm}$

L'activité spécifique déterminée par cette méthode est de 47mCi/mMole et le rendement de 10 % par rapport à Ba¹⁴CO₃.

Les spectres (UV, masse) les Rf(CCM) et le temps de rétention (CPV) de **8** sont identiques à ceux du témoin Synthelabo.

BIBLIOGRAPHIE

1. GIUDICELLI DON P.R. et NAJER H. (SYNTHELABO) - Brevet français n° 72.19.515
Mai 1972 - Ger. Offen. 2,325,328 Janvier 1974 - Chem. Abst. 80 : 82378t (1974)
2. VOGEL A.I. - Practical Organic Chemistry (3d Edition), Longmans LONDON p. 602
(1962)
3. LANE C.F., MYATT H.L., DANIELS J. et HOPPS H.B. - J. Org. Chem. 39 : 3052
(1974)
4. PARTCH R.E. - Tetrahedron Letters 3071 (1964)
5. DIMROTH K., BERNDT A. et VOLLAND R. - Chem. Ber. 99 : 3040 (1966)
6. HERBERT M., ROCHAS G. et PICHAT L. - J. Labelled Compounds 4 : 240 (1968)
7. MATIN S.B., CALLERY P.S., ZWEIG J.S., O'BRIEN A., RAPOPORT R. et CASTAGNOLI N.
J. Med. Chem. 17 : 877 (1974)

8. BLACKBURN D. et BURGHARD G.J. - J. Pharm. Sci. 54 : 1586 (1965)
9. BINOVIC K. et VRANCEA S. - Chim. Ther. 3 : 313 (1968)
10. HAAS H.B., SUSIE A.G. et HEIDER R.L. - J. Org. Chem. 15 : 8 (1950)
11. LINTERMANS J., BENAKIS A. et RATOUIS R. - J. Labelled Compounds 6 : 289 (1970)
12. WEICHET J., HODROVÁ J. et BLÁHÁ L. - Coll. Czech. Chem. Commun. 26 : 2040 (1961)
13. NODIFF E.A., LIPSCHUTZ S., CRAIG P.N. et GORDON M. - J. Org. Chem. 25 : 60 (1960)
14. YAGUPOL'SKII L.M. et GRUZ B.E. - Zh. Obshch. Khim. 31 : 1315 (1961)
15. PEARSON D.E., COWAN D. et BECKLER J.D. - J. Org. Chem. 24 : 504 (1959)