

METHODES DE SYNTHESE DU P-CHLOROPHENYLACETONITRILE (NOYAU <sup>14</sup>C-U)

J.P. NOEL, L. PICHAT \*  
 Service des Molécules Marquées C.E.N. SACLAY  
 91191 GIF-SUR-YVETTE CEDEX FRANCE

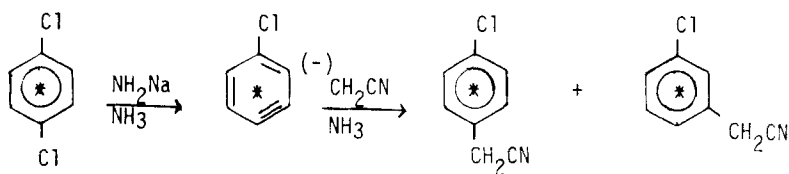
## SUMMARY

Three reactions schemes were explored for the preparation of pure isomer free [ring U-<sup>14</sup>C] parachlorophenylacetonitrile (pCPN). The first route through the cyanomethylation of [U-<sup>14</sup>C] p-dichlorobenzene with acetonitrile in presence of sodium amide in liquid ammonia gave actually a mixture of meta and para chlorophenylacetonitrile in contradiction with a literature report (5). The second route involved the preparation on a microscale of [U-<sup>14</sup>C] p-chlorophenylmagnesium chloride in T.H.F, and its hydroxymethylation to [ring U-<sup>14</sup>C] p-chlorobenzyl alcohol with formaldehyde. This route gave low yields of isomer free pCPN. The third reaction scheme supplied pCPN in 9 steps from [U-<sup>14</sup>C] aniline. [ring U-<sup>14</sup>C] acetanilide **11** was brominated and after deacetylation isomer free p-bromoaniline **13** was obtained. **13** was diazotized and transformed into [U-<sup>14</sup>C] p-chloro bromobenzene : **14** which gave the corresponding Grignard **15** with Mg in ether. Carbonation of **15** gave [ring U-<sup>14</sup>C] p-chlorobenzoic acid which was reduced (LAH) into the corresponding alcohol which by reaction with bromotrimethylsilane gave [ring U-<sup>14</sup>C] p-chlorobenzyl bromide **9**. Condensation of **9** with KCN in presence of crown ether **18** C 6 gave [ring U-<sup>14</sup>C] p-chlorophenylacetonitrile which was purified by medium pressure column liquid chromatography. The overall yield from [U-<sup>14</sup>C] aniline was 26%. The radiochemical purity was better than 99.5% - specific activity : 46 mCi/mole.

Nous avons été amenés à préparer des quantités importantes de p-chlorophénylacétonitrile (noyau <sup>14</sup>C-U) **5** (abrégé en pCPN), exempt d'isomères ortho et méta et de forte activité spécifique. Cette préparation qui était nécessaire pour la synthèse d'un insecticide (**12**) s'est révélée beaucoup plus complexe que l'on pouvait s'y attendre. Nous rapportons brièvement deux méthodes qui ont été infructueuses mais ont permis de relever des inexactitudes de la littérature.

\* To whom should be adressed any correspondence





Les difficultés de séparation à l'échelle préparative des isomères para et méta chlorophénylacétonitrile nous ont conduits à envisager une autre voie de synthèse selon le schéma 2.

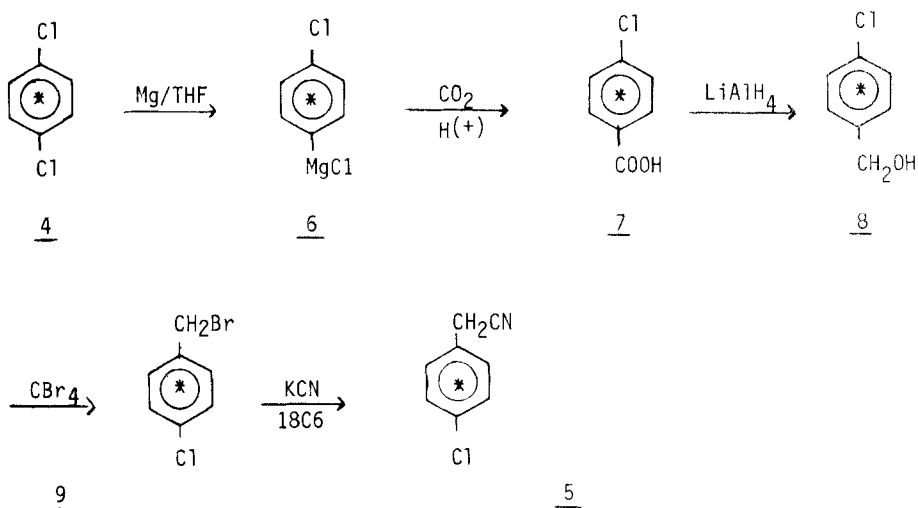


Schéma 2

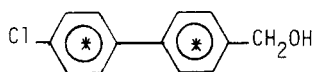
Le chlorure de p-chlorophénylmagnésium ( $^{14}\text{C-U}$ ) préparé dans le THF est obtenu à partir de 4 selon (6) et (7) et son hydroxyméthylation par le formol conduit à l'alcool p-chlorobenzyle (noyau  $^{14}\text{C-U}$ ) 7, le bromure de p-chlorobenzyle (noyau  $^{14}\text{C-U}$ ) 9 est obtenu à partir de 8 selon (8) par action du tétrabromure de carbone en présence de triphénylphosphine. Enfin 5 est préparé selon (9) par action du cyanure de potassium dans l'acétonitrile en présence de dicyclohexyl éther couronne (18 C 6).

Tous les essais effectués ont fourni l'alcool p-chlorobenzyle avec de très faibles rendements (environ 15%).

Des essais de carbonatation de 6 pour fournir l'acide p-chlorobenzoïque (noyau  $^{14}\text{C}$ -U) 7 puis, après réduction par l'hydrure de lithium-aluminium, l'alcool p-chlorobenzyle (noyau  $^{14}\text{C}$ -U) 8 ont donné des résultats identiques.

Ces essais ont montré que lors de la préparation du réactif de Grignard 6 sur des quantités de quelques millimoles de p-chlorobenzène il se forme des produits de duplication.

En effet, après isolement des produits par chromatographie liquide, par spectrométrie de masse on a pu attribuer la structure suivante 10 à l'une des impuretés isolées :

10

La voie de synthèse finalement retenue (schéma 3) nous a permis d'obtenir 5 à partir d'aniline ( $^{14}\text{C}$ -U) 1 en 9 étapes avec de bons rendements.

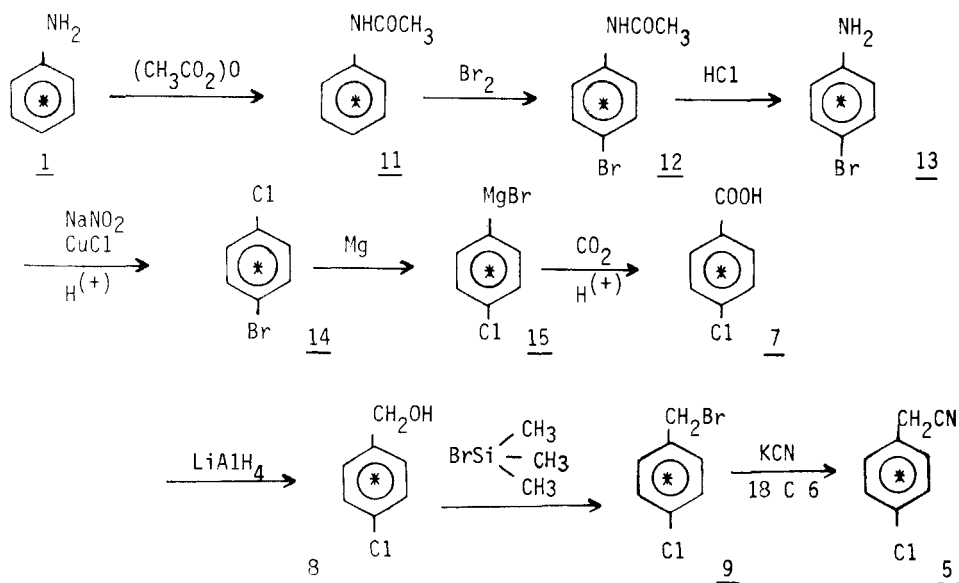


Schéma 3

La p-bromoaniline ( $^{14}\text{C-U}$ ) 13, exempte d'isomères ortho et méta, est obtenue à partir de 1 selon (10) via l'acétanilide (noyau  $^{14}\text{C-U}$ ) 11 et le p-bromo acétanilide (noyau  $^{14}\text{C-U}$ ) 12 avec un rendement de 74% et une pureté radiochimique de 99%.

L'absence d'isomère ortho a été montrée par chromatographie en phase vapeur et celle de l'isomère méta vérifiée ultérieurement sur le pCPN final.

Le p-bromochlorobenzène ( $^{14}\text{C-U}$ ) 14 est préparé avec un rendement de 78% par action du chlorure cuivreux en présence d'acide chlorhydrique sur le chlorure de p-bromophényldiazonium ( $^{14}\text{C-U}$ ). Le bromure de p-chlorophényl magnésium ( $^{14}\text{C-U}$ ) 6 est préparé facilement dans l'éther et carbonaté pour donner après acidification l'acide p-chlorobenzoïque (noyau  $^{14}\text{C-U}$ ) 7 avec un rendement de 90%. 7 est réduit quantitativement en alcool p-chlorobenzyle (noyau  $^{14}\text{C-U}$ ) 8 par l'hydrure de lithium-aluminium. Le bromure de p-chlorobenzyle (noyau  $^{14}\text{C-U}$ ) est obtenu par action du triméthylbromosilane selon (11) avec un rendement de 85%.

Le p-chlorophénylacétonitrile (noyau  $^{14}\text{C-U}$ ) est préparé selon (9) par action d'un excès de cyanure de potassium en présence d'éther couronne 18 C 6 avec un rendement de 67% après purification par chromatographie liquide sur colonne de silice.

Les contrôles par chromatographie liquide à haute performance, résonance magnétique nucléaire du proton et du  $^{13}\text{C}$  et chromatographie en phase vapeur ont montré l'absence d'isomère méta ou ortho dans 5. La pureté radioactive du produit est supérieure à 99%.

L'activité spécifique déterminée par spectrométrie de masse et ultra violette est de 46 mCi/m mole.

Le rendement global de la synthèse à partir de l'aniline ( $^{14}\text{C-U}$ ) est de 26%.

## PARTIE EXPERIMENTALE

abréviations : R.M.N. : résonance magnétique nucléaire  
C.P.V. : chromatographie en phase vapeur  
C.C.M. : chromatographie en couche mince  
C.L.H.P. : chromatographie liquide à haute performance

Chlorobenzène ( $^{14}\text{C-U}$ ) 2

A 727 mCi de chlorhydrate d'aniline ( $^{14}\text{C-U}$ ) (A.S.75 mCi/mmole) on ajoute 1,5 ml de HCl concentré et 5 ml d'eau. On maintient le ballon dans un bain entre 0 et 5°C et on ajoute lentement 725 mg de nitrite de sodium dissous dans 0,9 ml d'eau. On agite 30 mn dans un bain de glace.

Le chlorure cuivreux est préparé au moment de l'emploi : dans un tube à centrifuger maintenu à 70°C sous atmosphère d'azote contenant 3 g de sulfate de cuivre et 600 mg de chlorure de sodium dissous dans 8 ml d'eau on ajoute lentement 670 mg de métabisulfite de sodium dans 0,85 ml de soude concentrée et 4 ml d'eau. On laisse 5 mn supplémentaires à 70°C. On refroidit dans la glace et on centrifuge 3 fois en lavant à l'eau.

Le sel de diazonium est introduit rapidement sur le chlorure cuivreux maintenu à 30°C. On laisse 20 mn et après refroidissement on extrait le chlorobenzène au dichlorométhane puis on sèche sur chlorure de calcium

La solution de chlorobenzène est concentrée par distillation du dichlorométhane à la pression ordinaire.

On recueille 610 mCi de chlorobenzène soit un rendement de 85%.

C.P.V. colonne OV 17 sur Chromosorb - température de colonne : 60 à 160°C (15°C/mn) temps de rétention: 4,8 mn.

Chloro-1 chlorosulfonyl-4 benzène ( $^{14}\text{C-U}$ ) 3

Au chlorobenzène précédent dans 10 ml de tétrachlorure de carbone et refroidi à -8°C on ajoute goutte à goutte 7 ml de chlorhydrate sulfurique fraîchement distillée. On laisse revenir à la température ambiante et on agite pendant 3 heures. On reprend à la glace et extrait au tétrachlorure de carbone, on lave au bicarbonate de sodium, à l'eau et on sèche sur chlorure de calcium.

On obtient 524 mCi de produit soit un rendement de 85%.

C.P.V. colonne OV 17 sur Chromosorb - température de colonne: 160°C - temps de rétention: 7,5 mn.

p-Dichlorobenzène ( $^{14}\text{C-U}$ ) 4

Dans un tube à sceller on ajoute au chlorure de p-chlorobenzenesulfonyle 8 ml de chlorure de thionyle. On scelle sous vide et on chauffe 16 heures à 180°C. Après refroidissement on reprend à la soude normale et on extrait à l'éther. On recueille 377 mCi de produit soit un rendement de 72%.

C.P.V colonne OV 17 sur Chromosorb - température de colonne : 60 à 160°C (15°C/mn) - temps de rétention: 9,4 mn.

Cyanométhylation du p-dichlorobenzène (<sup>14</sup>C-U)

A l'amidure de sodium, préparé en mélangeant dans environ 10 ml d'ammoniac liquide 1440 mg de sodium et 4 mg de chlorure ferrique, on ajoute 1320 mg d'acétonitrile puis le p-dichlorobenzène (<sup>14</sup>C-U). On agite pendant deux heures.

Après évaporation de l'ammoniac, on décompose l'excès d'amidure de sodium avec du chlorure de sodium, puis de l'alcool dilué à 50% puis de l'eau. On extrait les produits au benzène. On recueille 280 mCi soit un rendement brut de 75%.

Les produits sont purifiés par chromatographie liquide sur colonne de silice élution benzène: 100. On obtient une fraction de 105 mCi.

C.C.M. plaque de silice Merck F 254 Réf. 5715 benzène:80 hexane:20  
Rf: 0,52

C.P.V. colonne OV 17 sur Chromosorb température de colonne:100 à 150°C (5°C/mn) temps de rétention: 9 mn.

R.M.N. <sup>1</sup>H dans l'acétone δ 3,65 ppm singulet (H aliphatiques)  
δ 7,25 singulet (H aromatiques).

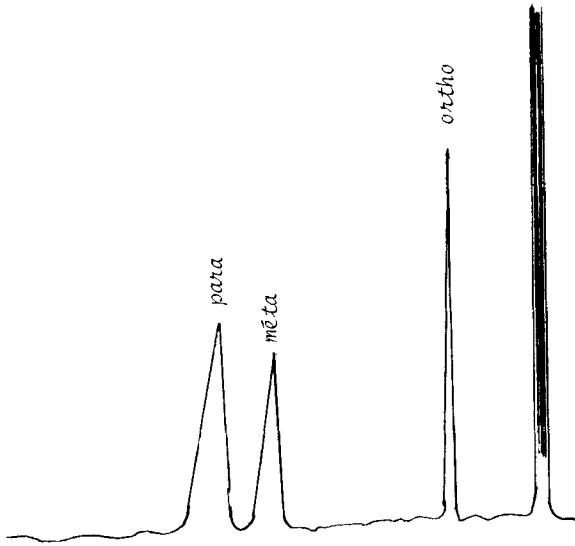
Ces contrôles ne permettent pas de mettre en évidence la présence de l'isomère méta en l'absence de témoin. Cependant des contrôles ultérieurs ont permis de séparer les trois isomères du chlorophénylacétonitrile.

1-C.P.V. chromatogramme n°1 Bentone 34 (5%) sur Chromosorb G - température de colonne: 200°C - temps de rétention:o-chlorophénylacétonitrile:2,9 mn - m-chlorophénylacétonitrile: 8,2 mn - p-chlorophénylacétonitrile:9,6 mn.

2-C.L.H.P chromatogramme n°2 ZORBAX SIL (4x250 mm) élution isooctane :98 isopropanol:2, température: 35°C détection U.V: 254 nm, débit 1,5 ml/mn, o-chlorophénylacétonitrile k': 0,85; m-chlorophénylacétonitrile k': 2; p-chlorophénylacétonitrile k': 2,35.

3-R.M.N <sup>13</sup>C :

1- o-chlorophénylacétonitrile dans l'acétone D-6  
δ <sup>13</sup>CH<sub>2</sub>: 25,6 ppm δ <sup>13</sup>C aromatiques : 122 - 131,8 - 133,4  
133,9 - 134,3 - 138,5 ppm



Chloro phényl  
acétonitrile

APPAREIL : Microteck MT 220

SUPPORT : chromosorb G

PHASE LIQUIDE : Bentone 34  
(5%)

TEMPERATURE COLONNE : 200°C

- VAPORISATEUR : 250°C

GAZ : N<sub>2</sub>

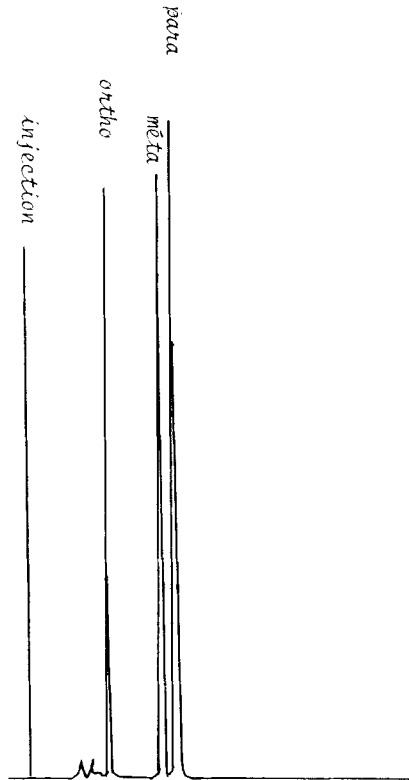
DATE : 17.01.79

IONISATION FLAMME : X

SENSIBILITE : 4.10<sup>2</sup>

VITESSE PAPIER : 0,5 mm/mm

chromatogramme n°1



chromatogramme n°2



2- m-chlorophénylacétonitrile dans  $CD_2Cl_2$   
 $\delta^{13}CH_2$ : 24,0 ppm  $\delta^{14}C$  aromatiques: 120,2 - 127,2 - 129  
 131,3 - 135,2 - 137,6 ppm

3- p-chlorophénylacétonitrile dans l'acétone D6  
 $\delta^{13}CH_2$ : 26,3 ppm  $\delta^{13}C$  aromatiques: 133,1 - 133,9 - 134,4  
 137,4 ppm

Alcool p-chlorobenzylique (noyau  $^{14}C-U$ ) à partir de p-dichlorobenzène ( $^{14}C-U$ )

A 291 mg de magnésium sous atmosphère d'azote on ajoute 0,5 ml d'une solution de p-dichlorobenzène ( $^{14}C-U$ ) (350 mCi, A.S. 29 mCi/mole) dans 2,5 ml de T.H.F anhydre. On ajoute à la seringue 50  $\mu$ l de dibromoéthane, puis on chauffe à 60°C. Il n'y a pas de début de réaction avec le dichlorobenzène. On ajoute à nouveau 50  $\mu$ l de dibromoéthane et on verse lentement la solution de dichlorobenzène en chauffant à 90°C; le magnésium se consomme lentement; on maintient le chauffage 4 h 30 mn.

On refroidit dans un bain de glace et on envoie le formol sous courant d'azote. Après hydrolyse on extrait à l'éther les produits .

C.C.M. Silice Merck F 254 benzène:90 Acétate d'éthyle:10 Rf:0,25

Le produit est purifié par chromatographie liquide sur colonne de silice dans le solvant précédent. On obtient 44 mCi d'alcool pur soit un rendement de 12,5%;.

L'absence d'isomère dans l'alcool a été vérifié à posteriori sur le p. CPN final.

p-bromo acétanilide (noyau  $^{14}C-U$ ) 12

A 800 mCi d'acétanilide (A.S. 66,6 mCi/mole, 12 mmoles) dans 5,4 ml d'acide acétique refroidi dans un bain de glace, on ajoute 0,64 ml de brome (25 mmoles) en solution dans 3 ml d'acide acétique. On maintient 30 mn à la température ambiante sous agitation. On reprend à l'eau. Le p-bromoacétanilide précipité est filtré.

p-bromo aniline ( $^{14}C-U$ ) 13

Au p-bromo acétanilide précédent en suspension dans 28 ml d'eau portée au reflux on ajoute goutte à goutte 18 ml d'acide chlorhydrique concentré. Après dissolution du produit on porte à reflux 45 mn. On porte à sec sous vide, neutralise à la soude et extrait à l'éther.

On recueille 745 mCi de p-bromoaniline ( $^{14}\text{C-U}$ ) soit un rendement de 94% par rapport à l'acétanilide.

Le produit est contrôlé par CPV.

Colonne SE 30, sur Chromosorb, température de colonne: 90°C -  
Temps de rétention de l'o-bromoaniline : 4,7 mn  
Temps de rétention de la p-bromoaniline : 7 mn

L'isomère ortho n'a pas été détecté et la pureté de la p-bromoaniline est supérieure à 99%.

#### p-chlorobromobenzène( $^{14}\text{C-U}$ ) 14

A une suspension refroidie à -8°C de p-bromoaniline (745 mCi; 11,6 mmoles) dans 35ml de HCl 4N on ajoute en 5 minutes 840 mg (12,2 mmoles) de nitrite de sodium dans 3 ml d'eau. On agite 30 minutes à la température ambiante.

Dans un tube à centrifuger contenant du chlorure cuivreux fraîchement préparé à partir de 3480 mg de sulfate de cuivre à 5  $\text{H}_2\text{O}$  on ajoute 5,8 ml d'HCl concentré, on chauffe à 30°C puis on verse rapidement le chlorure du p-chlorophényl diazonium. On agite 30 mn, puis on extrait le p-chlorobromobenzène au dichlorométhane, lave à la soude normale puis à l'eau.

On obtient 580 mCi de p-chlorobromobenzène soit un rendement de 78%.

Le produit est contrôlé par CPV. colonne SE 30 sur Chromosorb - température de colonne: 90°C - temps de rétention: 6,7 mn. La pureté chimique et radiochimique est supérieure à 99%.

Avant utilisation le produit en solution dans l'éther est séché sur sulfate de magnésium et distillé sous vide en tube scellé

#### Acide p-chlorobenzoïque (noyau $^{14}\text{C-U}$ ) 7

L'activité spécifique du p-chlorobromobenzène est abaissée à 48 mCi/m mole par dilution avec de l'entraîneur.

A 345 mg de magnésium en tournure (14,4 mmoles) et un petit cristal d'iode, on ajoute lentement le p-chlorobromobenzène précédent (580 mCi, 12 mmoles) sous atmosphère d'azote. Une fois la réaction démarrée on maintient le reflux de l'éther en ajustant la coulée; on chauffe ensuite 20 mn à reflux de l'éther.

Dans le ballon réactionnel refroidi à  $-20^{\circ}\text{C}$  on transfère sous vide 100 mmoles de  $\text{CO}_2$ . Il y a prise en masse. On laisse une nuit sous atmosphère de  $\text{CO}_2$  à la température ambiante.

Le complexe est hydrolysé par de l'acide sulfurique 0,5 N, puis l'acide est extrait à l'éther. La solution éthérée est extraite à la soude. La solution alcaline est séparée de l'éther, acidifiée par HCl; la solution acide est extraite à l'éther.

On recueille 522 mCi d'acide p-chlorobenzoïque soit un rendement de 90%.

Le produit est contrôlé par CCM sur plaque de silice Merck F 254. Solvant benzène : 50, acétate d'éthyle: 50 acide acétique: 1 Rf: 0,60.

#### Alcool p-chlorobenzyle (noyau $^{14}\text{C-U}$ ) 8

A 244 mCi d'acide p-chlorobenzoïque en solution dans 50 ml d'éther on ajoute un excès d'hydrure de lithium aluminium puis on porte à reflux 2 heures. On verse sur de la glace et on extrait à l'éther. On obtient 218 mCi d'alcool soit un rendement de 89%.

Le produit est contrôlé par CPV. Colonne SE 30 sur Chromosorb - température de colonne:  $100^{\circ}\text{C}$  - temps de rétention 4,6 mn et C.C.M Silice Merck F 254 benzène : 90 - acétate d'éthyle : 10 Rf:0,25. La pureté chimique et radiochimique du produit est supérieure à 99%.

#### Bromure de p-chlorobenzyle (noyau $^{14}\text{C-U}$ ) 9

A l'alcool précédent on ajoute en boîte à gants sous atmosphère d'azote 7 ml de chloroforme et 1,8 ml de triméthylbromosilane, on agite 2 heures à la température ambiante et on ajoute à nouveau 1 ml de triméthylbromosilane. On agite une heure supplémentaire. On porte à sec et reprend à l'éther. On obtient 186 mCi de produit soit un rendement de 85%.

Le produit est contrôlé par C.C.M sur plaque de silice Merck F 254 solvant heptane : 100 Rf: 0,45. La pureté radiochimique est de 92%

#### p-chlorophénylacétonitrile (noyau $^{14}\text{C-U}$ ) 5

Au bromure précédent (186 mCi - 3,72 mmoles) en solution dans 7 ml d'acétonitrile on ajoute 502 mg de cyanure de potassium (7,12 mmoles) et 110 mg d'éther couronne 18 C 6. On agite une heure à la température ambiante. L'évolution de la réaction est suivie

par C.C.M. Après 1 heure on ajoute à nouveau 100 mg d'éther couronne, puis à nouveau 100 mg au bout d'une heure. La réaction est alors très rapide. On filtre, porte à sec, reprend à l'éther et filtre à nouveau. On recueille 176 mCi. Le produit est contrôlé par C.C.M. sur silice Merck F 254 solvant heptane : 70 éther : 30 Rf: 0,25 pureté du produit 85%.

### Purification

Le produit brut est purifié sur un appareil de chromatographie liquide à moyenne pression (Miniprep Jobin-Yvon) sur silice (Lichroprep Si 60 5-20 $\mu$  Merck) successivement dans les deux systèmes de solvants :

- 1 - heptane : 80 - éther : 20
- 2 - heptane : 70 - benzène : 30

On recueille après ces 2 purifications 103 mCi de p-chlorophénylacétonitrile ( $^{14}\text{C-U}$ ).

### Contrôles du p-chlorophénylacétonitrile

#### I-Contrôles chromatographiques

- 1 - silicagel Merck F 254  
 solvants : heptane : 80 éther : 20 Rf: 0.32  
           benzène : 70 heptane : 30 Rf: 0.52  
 Whatman K.C 18 (phase inverse)  
 Solvant méthanol : 80 eau : 20 Rf: 0.72

Dans ces trois systèmes de solvants la pureté radiochimique du produit est supérieure à 99,5%.

- 2 - silicone SE 30 sur Chromosorb - température colonne :  
 100 à 200°C (10°C/mn) - temps de rétention: 7,2 mn  
 Bentone 34 sur Chromosorb G température colonne :  
 195°C - temps de rétention: 11 mn

Les radiochromatogrammes obtenus montrent l'absence d'impureté et d'isomère. La pureté radiochimique dans ces deux contrôles est supérieure à 99,5%.

#### 2-Spectrométrie de masse

Les spectres de masse (spectre 1 et 2) sont effectués sur un appareil Varian CH 7 à une tension d'ionisation de 70 ev et sur le produit avant dilution isotopique les pics moléculaires m/e = 151 - 153 sont présents ainsi que les pics m/e 153-155-157 corres-

pondant au marquage pic important  $m/e$  116 (perte de Cl) l'activité spécifique déduite de ces spectres est de 46 mCi/mmole.

### 3-Spectre RMN $^1\text{H}$

Le spectre présente deux singulets et est conforme au spectre témoin.

### 4-Spectre RMN $^{13}\text{C}$

Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  découplé effectué dans l'acétone D6 et calé par rapport à celui-ci est identique à celui du témoin et confirme l'absence d'isomères ortho ou méta.

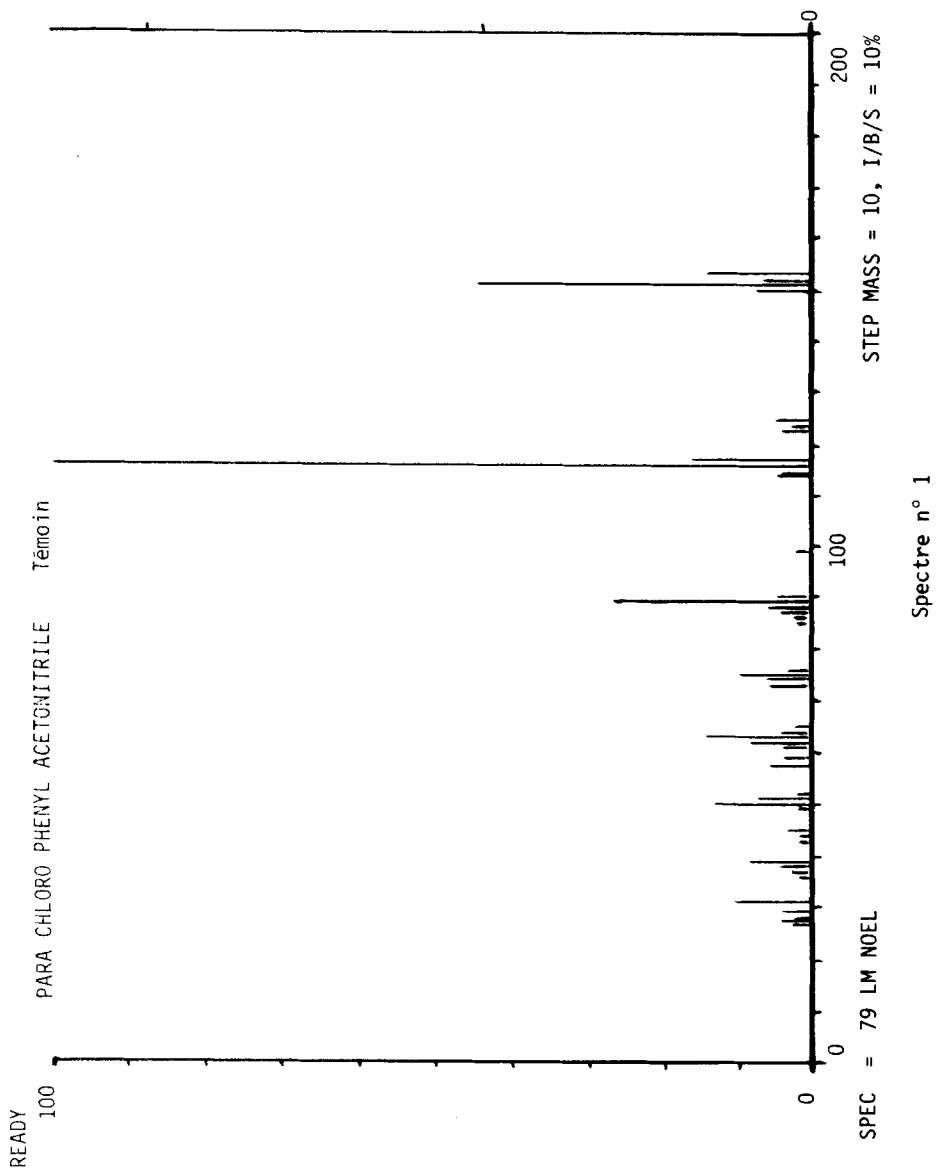
### 5-Spectre U.V

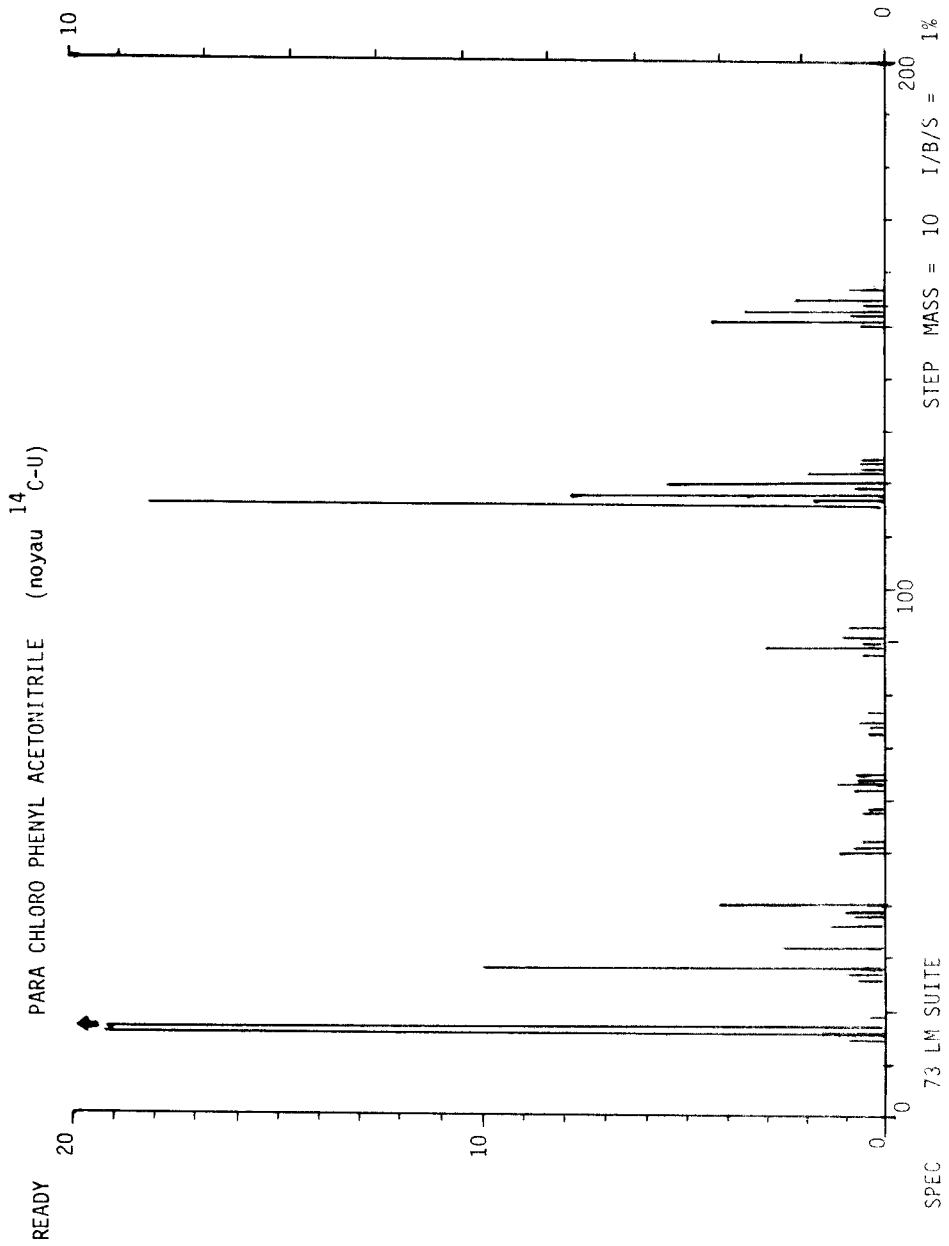
Le spectre U.V effectué dans l'éthanol est identique à celui du témoin froid.

Il présente trois maxima d'absorption :

$\lambda_1$ 259 nm	$\lambda_2$ 266 nm	$\lambda_3$ 274,5 nm
$\epsilon_1$ 192	$\epsilon_2$ 234	$\epsilon_3$ 193

L'activité spécifique calculée à partir de ce spectre et après un comptage par scintillation liquide est de 46 mCi/mmole.





Spectre 2

BIBLIOGRAPHIE

- 1 J.P NOEL, L. PICHAT  
J. Labelled Comp. Radiophar. 13 87 (1977)
- 2 E. VOGEL  
Practical Organic Chemistry (3rd Edition) 577 Longman London  
(1962)
- 3 E. VOGEL  
Practical Organic Chemistry (4rd Edition) 645 Longman London  
(1978)
- 4 HOUBEN WEYL Methoden der Organischen Chemie 53 871  
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1962)
- 5 T. KAMETANI, K. OGASAWARA, T. TERNI, K. YAMAKI, K. FUKUMOTO  
Chem. Pharm. Bull. 16 1584 (1968)
- 6 H.E RAMSDEN, A.E BALINT, W.R WHITFORD, J.J WALBURN, R.CSERR  
J. Org. Chem. 22 1202 (1957)
- 7 J.R LEEBRICK, H.E RAMSDEN  
J. Org. Chem. 23 935 (1958)
- 8 J. HOOZ, H. GILANI  
Can. J.Chem. 46 86 (1968)
- 9 J.W ZUBRICK, B.I DUNBAR, H.D DURST  
Tetrahedron Letters 1, 71 (1975)
- 10 E. VOGEL  
Practical Organic Chemistry (3rd Edition) 557  
Longman London (1962)
- 11 M.E JUNG, G.L HATFIELD  
Tetrahedron Letters 46 4483 (1978)
- 12 H. KANAMARU, T.KAMADA, I.NAKATSUKA, Z.I.MOHRU,  
T. OKAMURA, A.YOSHITAKE.  
J. Labelled Comp.Radiophar. 18, 1283 (1981)