

SYNTHESE DE LA SULFADIAZINE ET DE SES DERIVES : LA (N⁴-ACETYSULFANILAMIDO) - 2 PYRIMIDINE, LA (BENZENESULFONAMIDO) - 2 PYRIMIDINE ET LA (P-TOLUENESULFONAMIDO) - 2 PYRIMIDINE MARQUEES PAR LE ¹⁴C DANS LE NOYAU PYRIMIDINE *.

Received on Augustus 7, 1972.

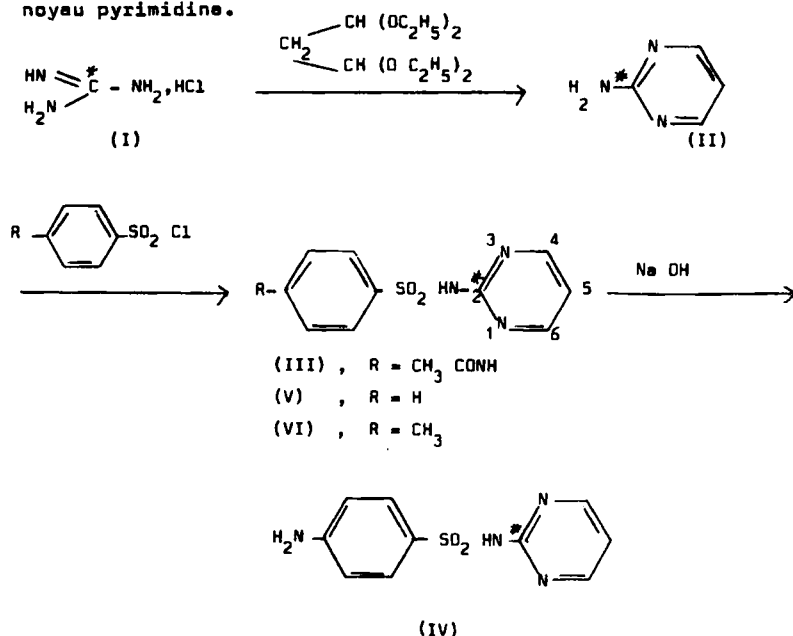
Il a été montré que la Sulfadiazine (IV) est concentrée dans la région tumorale des rats porteurs d'un sarcome de Yoshida (1). Pour approfondir cette recherche la Sulfadiazine (IV) et trois de ses dérivés : la (N⁴- acétylsulfanilamido) - 2 pyrimidine (III), la (benzènesulfonamido) - 2 pyrimidine (V) et la (p - toluènesulfonamido) - 2 pyrimidine (VI) ont été marquées par le carbone 14 dans le noyau pyrimidine.

A notre connaissance, ces sulfonamides marquées au ¹⁴C n'ont pas été décrites. Ces préparations ont comme produit de départ l'amino - 2 pyrimidine ¹⁴C - 2 (II) qui a été préparée, pour la première fois par notre laboratoire, à partir du chlorhydrate de la guanidine ¹⁴C (I) avec un rendement radiochimique de 86 %. La condensation de l'amine (II) avec le sulfochlorure approprié conduit à la sulfonamide marquée, suivant le schéma I.

* Synthèse entreprise en collaboration avec le Docteur T.A. CONNORS (Chester Beatty Research Institute, Institute of Cancer Research - Royal Cancer Hospital, Londres), dans le cadre de l'Organisation Européenne de Recherche pour le Traitement du Cancer (O.E.R.T.C.) et effectuée au Service des Molécules Marquées, C.E.N., Saclay.

SCHEMA I

Synthèse de quelques sulfonamides marquées au ^{14}C dans le noyau pyrimidine.



Ces produits, d'activité spécifique : $14,7\text{mCi/mM}$, sont purifiés soit par chromatographie sur colonne, soit par chromatographie en couche mince préparative.

Leur pureté radiochimique est contrôlée par radiochromatographie en couche mince et leur pureté chimique, par spectrophotométrie ultraviolette. De plus, dans les essais "à blanc" ces différentes sulfonamides sont analysées par résonance magnétique nucléaire.

Les résultats biologiques obtenus avec ces produits marqués sont publiés ailleurs ⁽³⁾.

PARTIE EXPERIMENTALE

L' amino - 2 pyrimidine ^{14}C - 2 (2) a une activité spécifique de 14,7 mCi / mM .

(N⁴ - acétylsulfanilamido) - 2 pyrimidine ^{14}C - 2 (III).

A une solution de 70 mg d'amine (II) (0,74 mMole, 11 mCi) dans 1 ml de pyridine anhydre on ajoute goutte à goutte une solution de 234 mg (1 mMole) de p - acétaminobenzènesulfochlorure, préparé selon (4), dans 1 ml de pyridine anhydre.

Le mélange est agité à la température ambiante pendant 24 heures. On évapore la pyridine sous vide et recueille 9,2 mCi d'une huile visqueuse. Par radiochromatographie en couche mince on détecte environ 10 % d'amine (II) résiduelle.

Le produit brut (III) est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice d'absorption avec élution à gradient d'un mélange de chloroforme - méthanol 9:1. On recueille dans

TABLEAU I

Chromatographie en couche mince des produits de la Synthèse de la Sulfadiazine ^{14}C et de ses dérivés.
Plaque Silicagel F²⁵⁴ Merck.
Révélateur : U.V.

Produits	Solvant de développement - Rf approximatif			
	C ₆ H ₆ 60 Ac OEt 40	CHCl ₃ 90 MeOH 10	Et OH 90 NH ₄ OH 10	C ₆ H ₆ 60 Acétone 39 AcOEt 1
II	0,10	0,33	0,75	0,28
III	0,03	0,30	0,46	0,21
IV	0,17	0,35	0,44	0,30
V	0,44	0,53	0,62	0,44
VI	0,52	0,55	0,60	0,47

l'ordre 6,6 m Ci de Sulfonamide (III) radiochimiquement pure (rendement radiochimique = 60 %) et 0,7 mCi d'amino - 2 pyrimidine $^{14}\text{C} - 2$.

Sulfadiazine (pyrimidine $^{14}\text{C}-2$) (IV).

Une solution de 3,6 mCi de (III) dans 4 ml de soude à 10% est chauffée à reflux pendant une heure. Après refroidissement la solution est fixée sur une colonne de résines échangeuse d'ions Dowex 50 - W - 12 forme H^+ . On élue successivement avec de l'eau, de l'acide chlorhydrique 0,1 N, de l'eau et de l'ammoniaque N. On recueille 3,5 mCi de produit qui est filtré sur une colonne de Séphadex G - 10 élué à l'ammoniaque 0,1 N. On obtient ainsi 3,4 mCi de Sulfadiazine (pyrimidine $^{14}\text{C}-2$) (IV) radiochimiquement pure.

(Benzènesulfonamido) -2 pyrimidine $^{14}\text{C}-2$ (V).

(p - Toluènesulfonamido) - 2 pyrimidine $^{14}\text{C} - 2$ (VI).

Les sulfonamides (V) et (VI) sont préparées dans les mêmes conditions que celles utilisées pour l'obtention de (III) en condensant l'amine (II) respectivement avec le benzènesulfochlorure et le p - toluènesulfochlorure fraîchement purifiés.

Ils sont purifiés d'abord par chromatographie en couche mince préparative (gel de silice, benzène : acétone : acide acétique 60 : 39 : 1), puis sur colonne de Séphadex G - 10 élue successivement avec de l'eau et de l'ammoniaque 0,1 N.

Contrôle de la pureté chimique et radiochimique.

La pureté chimique des sulfonamides marquées a été déterminée par spectrophotométrie U.V. dans le méthanol et leur pureté radiochimique, contrôlée par radiochromatographie en couche mince (voir Tableau I).

Les spectres de RMN sont reproduits dans le Tableau II.

TABLEAU II

Spectroscopie RMN de l' amino - 2 pyrimidine et des sulfonamides.

Les spectres ont été enregistrés sur appareil JEOL C 60 HL. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm, avec le TMS comme référence interne. Les produits sont en solution dans la pyridine deutériée. Les constantes de couplage sont exprimées en Hz .

PRODUITS	H ₄ , H ₆	H ₅	Protons Aromatiques	CH ₃
II	8,30 (d) J = 4,5	6,40 (t)		
III	8,32 (d) J = 4,5	6,62 (t)	7,92 (d) 8,35 (d) J = 8,2	2,05 (s)
IV	8,45 (d) J = 4,5	6,68 (t)	6,88 (d) 8,30 (d) J = 8,2	
V	8,42 (d) J = 4,5	6,68 (t)	7,45 (m)	
VI	8,45 (d) J = 4,5	6,75 (t)	7,20 (d) 8,35 (d) J = 8,2	2,15 (s)

REFERENCES

- CALVERT, N., CONNORS, T.A. et ROSS, W.C.J. - Europ. J. Cancer, 4 : 627 (1968).
- NGUYEN-HOANG-NAM, HERBERT, M., NGUYEN-DAT-XUONG et PICHAT, L. - J. Labelled Compounds, 7 : 299 (1971).

3. ABEL, G., CONNORS, T.A., ROSS, W.C.J., NGUYEN-HOANG-NAM, HOELLINGER, H. et PICHAT, L. - *Europ. J. Cancer*, sous presse.
4. BLATT, A.H., Ed. - *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 1, John Wiley and Sons, Inc., New York (1946), p. 8.

H. HOELLINGER *, NGUYEN-HOANG-NAM* et L. PICHAT
Service des Molécules Marquées, C.E.N. - Saclay
B.P. n°2, 91 - GIF-SUR-YVETTE, FRANCE.

* Chercheur à l'Institut National de la Santé et de la
Recherche Médicale (INSERM), France.