

REPUBLICA ARGENTINA  
COMISION NACIONAL DE ENERGIA ATOMICA

---

SINTESIS DE N-ACETIL-4-AMINOANTIPIRINA, ACETILO  $1^{14}\text{C}$

por

R. J. Correia, C. P. Arciprete y A. E. A. Mitta

---

BUENOS AIRES

1971

**REPUBLICA ARGENTINA**

**COMISION NACIONAL DE ENERGIA ATOMICA**

---

**SINTESIS DE N-ACETIL-4-AMINOANTIPIRINA, ACETILO  $1^{14}\text{C}$**

por

**D. J. Correio, C. P. Arciprete y A. F. A. Mitto**

---

**BUENOS AIRES**

**1971**

**INIS CLASSIFICATION AND KEYWORDS**

**D 14**

**PREPARATION  
LABELLED COMPOUNDS  
CARBON 14  
ANTIPYRINE  
AMINES  
ACETYL RADICALS  
ACETYLATION  
IMPURITIES  
CHROMATOGRAPHY**

## SINTESIS DE N-ACETIL-4-AMINOANTIPIRINA, ACETILO $^{14}\text{C}$

R. J. CORREIA, C. P. ARCIPRETE y A. E. A. MITTA

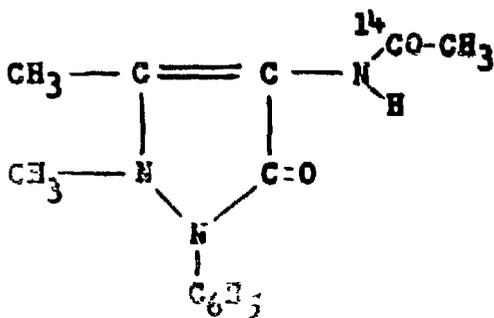


Figura 1

### RESUMEN

Se describe la síntesis de N-acetil-4-aminoantipirina, acetilo  $^{14}\text{C}$ , partiendo de 4-amino-antipirina e incorporando el  $^{14}\text{C}$  mediante dos compuestos marcados distintos: anhídrido acético  $^{14}\text{C}$  y cloruro de acetilo  $^{14}\text{C}$ , los que fueron preparados a partir de  $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$ .

### SUMMARY

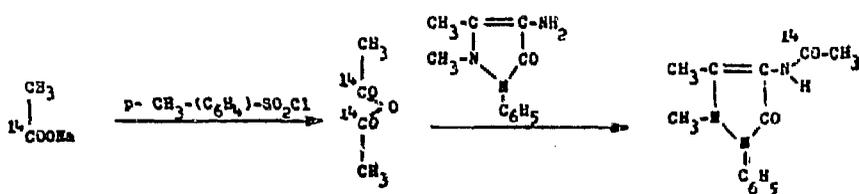
The synthesis of N-acetyl-4-aminoantipyrin, acetyl  $^{14}\text{C}$  from 4-aminoantipyrin is described.  $^{14}\text{C}$  is incorporated to the molecule by means of two different labelled compounds: acetic anhydride  $^{14}\text{C}$  and acetyl chloride  $^{14}\text{C}$  which were prepared from  $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$ .

## INTRODUCCION

Para la determinación del agua corporal libre de ingesta en ruminantes, se utiliza desde hace tiempo N-acetil-4-aminoantipirina, mediante técnicas que implican el uso de métodos colorimétricos para su evaluación cuantitativa (1, 2).

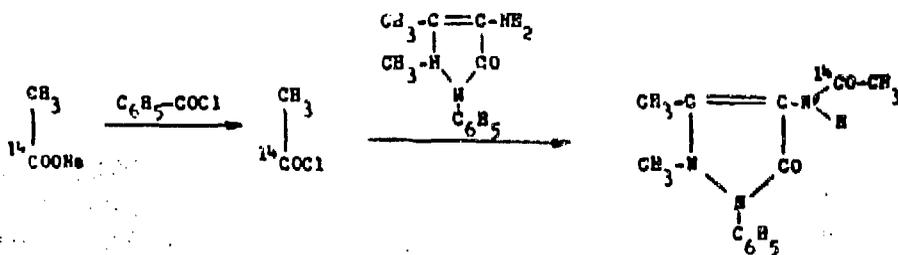
En la División Agropecuaria del Departamento de Biología Nuclear Aplicada, Gerencia de Investigaciones de la CNEA, se está desarrollando una técnica que emplea N-acetil-4-aminoantipirina, acetilo  $^{14}\text{C}$ , como trazador.

El presente trabajo se refiere a la síntesis de este compuesto marcado, de la cual no hay referencias en la literatura. La incorporación de  $^{14}\text{C}$  se efectuó usando dos compuestos marcados distintos: anhídrido acético  $^{14}\text{C}$  y cloruro de acetilo  $^{14}\text{C}$ , siguiéndose las vías de síntesis esquematizadas en las figuras 2 y 3.



Preparación de N-acetil-4-aminoantipirina, acetilo  $^{14}\text{C}$  por la vía del anhídrido acético  $^{14}\text{C}$

Figura 2



Preparación de N-acetil-4-aminoantipirina, acetilo  $^{14}\text{C}$  por la vía del cloruro de acetilo  $^{14}\text{C}$ .

Figura 3

En el caso de empleo de anhídrido acético  $^{14}\text{C}$  fue necesario una recristalización del producto final para lograrlo radioquímicamente puro, y se pudo recuperar parte del  $^{14}\text{C}$  utilizado en forma de acetato de sodio  $^{14}\text{C}$ . En la reacción de cloruro de acetilo  $^{14}\text{C}$  con 4-aminoantipirina, el producto formado era radioquímicamente puro y no necesitó purificación posterior.

## PARTE EXPERIMENTAL

### *Preparación de acetato de sodio $^{14}\text{C}$*

Las síntesis de cloruro de acetilo  $^{14}\text{C}$  y anhídrido acético  $^{14}\text{C}$ , se hicieron a partir de acetato de sodio  $^{14}\text{C}$  de 1 mCi/mM, preparado a partir de  $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$  en una línea de vacío y según la técnica indicada por Bühler y col. (3).

### *Preparación de anhídrido acético $^{14}\text{C}$ (4)*

Se tomaron 1,230 g (15 mM) de acetato de sodio  $^{14}\text{C}$  de 1 mCi/mM, se calentaron hasta fusión y se vertieron en un mortero junto con 3 g de cloruro de p-toluensulfonilo. La mezcla se pulverizó y colocó en un tubo con boca esmerilada, al que se adaptó un refrigerante de reflujo y una trampa con cloruro de calcio para evitar la entrada de humedad exterior. Se calentó durante dos horas en baño de aceite a  $130^\circ\text{C}$  y presión atmosférica. Luego se unió el tubo de reacción a una línea de vacío y se destiló a 0,1 mmHg el anhídrido acético  $^{14}\text{C}$  formado, recogiénose en un balón de 10 ml enfriado con nitrógeno líquido. Se obtuvieron 0,724 g (7,1 mM) de anhídrido acético  $^{14}\text{C}$  con actividad específica de 1,95 mCi/mM. Rendimiento: 95 %. Controlado por cromatografía gaseosa dio 97 % de pureza, el resto es cloruro de acetilo.

### *Preparación de N-acetil-4-aminoantipirina, acetilo $^{14}\text{C}$ (método con anhídrido acético $^{14}\text{C}$ )*

En 40 ml de benceno seco se disolvieron 2,03 g (10 mM) de 4-aminoantipirina, previamente decolorada con carbón activado y recristalizada tres veces de solución bencénica. Se agregaron luego 0,724 g (7,1 mM) de anhídrido acético  $^{14}\text{C}$  disueltos en 10 ml de benceno seco, y se comenzó a agitar la mezcla. Al cabo de 10 minutos comenzó a separarse un precipitado blanco cristalino de N-acetil-4-aminoantipirina, acetilo  $^{14}\text{C}$ , que fue separado por filtración al vacío, guardándose el filtrado para recuperar. Se recristalizó luego (5) con una mezcla de acetato de etilo y ácido acético glacial (10:1) y finalmente se secó en desecador al vacío.

Se obtuvieron 1,425 g (5,8 mM) de N-acetil-4-aminoantipirina, acetilo  $^{14}\text{C}$  de 1 mCi/mM y P. F.  $198^\circ\text{C}$ . Rendimiento: 81,5 %.

De la solución bencénica filtrada se recuperaron 0,473 g (5,77 mM) de acetato de sodio  $^{14}\text{C}$  de 0,92 mCi/mM, mediante evaporación del benceno, disolución del residuo en 20 ml de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  N, destilación del ácido acético por arrastre con vapor de agua y neutralización con NaOH a la fenolftaleína a medida que destilaba.

### *Preparación de cloruro de acetilo $^{14}\text{C}$ (6)*

Se mezclaron en un balón de boca esmerilada 1,230 g (15 mM) de acetato de sodio  $^{14}\text{C}$  de 1 mCi/mM previamente fundido y pulverizado con 4,2 g (3,4 ml, 30 mM) de cloruro de benzoilo, se le adapta un refrigerante, adapta-

dor para destilación y balón colector con 30 ml de benceno seco y trampa de  $\text{CaCl}_2$  para evitar la entrada de humedad exterior. Se destila lentamente, en baño de aceite a  $170^\circ\text{C}$ , recogiénose el destilado sobre el benceno. En esta operación se obtuvieron 0,816 g (10,4 mM) de cloruro de acetilo  $^{14}\text{C}$  de 1 mCi/mM. Rendimiento: 70 %.

*Preparación de N-acetil-4-aminoantipirina, acetilo  $^{14}\text{C}$*   
(método con cloruro de acetilo  $^{14}\text{C}$ )

Se colocaron en un balón 3 g (15 mM) de 4-aminoantipirina previamente recristalizada, con 1,23 g (15 mM) de acetato de sodio inactivo deshidratado por fusión y pulverizado. Se agregó luego la solución bencénica de cloruro de acetilo  $^{14}\text{C}$  de la preparación anterior. Se agita durante 30 minutos, se agregan 2 ml de agua destilada (7) y se continúa la agitación hasta que se separa un precipitado blanco cristalino de N-acetil-4-aminoantipirina, acetilo  $^{14}\text{C}$ , que se filtró y secó al vacío. Se obtuvieron 2,23 g (9, 1mM) de producto de 0,98 mCi/mM y P. F.  $108^\circ\text{C}$ . Rendimiento: 87,5 %.

*Controles*

Además de las determinaciones de punto de fusión del producto final, se controló por medio de cromatografía ascendente en dos medios distintos:

- a) Sobre papel Whatman N° 1; solvente: n-butanol, etanol, ácido acético, agua (8 : 2 : 1 : 3); tiempo de corrida: 4,5 hs.; revelador: reactivo de Dragendorff; Rf: 0,9.
- b) Sobre placa delgada (8); de sílica gel G, preparada con solución de acetato de uranilo al 2 %, solvente: cloroformo, acetona, agua (2 : 9 : 0,5); tiempo de corrida: 30 minutos; el producto da fluorescencia verde pálida a la luz ultravioleta; Rf: 0,36.

En los dos casos se determinó la pureza radioquímica pasando los cromatogramas por un radioscanner Packard modelo 7.200.

*Mediciones*

Las mediciones se efectuaron en un espectrómetro de centelleo líquido Packard modelo 3.000, empleando el método del "standard interno", usándose centelleador de Kinard para soluciones acuosas en los casos de acetato de sodio  $^{14}\text{C}$  y N-acetil-4-aminoantipirina, acetilo  $^{14}\text{C}$ , y una solución de 5 g de PPO (2, 5-Difeniloxazol) y 0,3 g de POPOP [1,4-bis-2-(5-feniloxazoil)-benceno] en 1.000 ml de tolueno en las mediciones de anhídrido acético  $^{14}\text{C}$  y cloruro de acetilo  $^{14}\text{C}$ .

## BIBLIOGRAFIA

1. J. T. Reid, C. C. Balch; M. J. Head y J. W. Stroud: *Nature* (L), 179, 1034 (1957).
2. A. Bensandoun, B. D. H. Van Niekerk, O. L. Paladines y J. T. Reid: *J. of Anim. Sci.*, 22, 609 (1963).
3. M. F. Buhler, J. P. A. Castrillon, A. E. A. Mitta y M. A. Dankert: *Anal. Asoc. Quim. Arg.*, 48, 48 (1960) CNEA, Informe N° 42 (1960).
4. E. M. Shantz y D. Rittenberg: *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 2109 (1946).
5. J. Vecerkova, B. Kakac, B. Vecerek y K. Kacl: *Die Pharmazie*, 11, 679 (1966).
6. H. J. Strecker en M. Calvin, Ch. Heidelberger, J. C. Reid, B. M. Tolbert y P. E. Yankwich: *Isotopic Carbon*, John Wiley and Sons, New York 1949, p. 176.
7. B. I. Ardashev, E. S. Bych: *Zhur. Obshchei Khim.*, 21, 1503 (1951).
8. H. Kutlu: *Istanbul Univ. Eczacilik Fak. Mecmuasi*, 1 (2), 128, (1965).

