

## SYNTHÈSE DE LA DL-NOREPHÉDRINE (MÉTHYLE $^{14}\text{C}$ )\*

Nguyen-Hoang-Nam \*\*, P. Lucas, L. Pichat.

Service des Molécules Marquées, C.E.N.- SACLAY, B.P.N° 2,  
91 190 - GIF-SUR-YVETTE, France.

\*\* Chercheur de l'Institut National de la Santé et de la  
Recherche Médicale (I.N.S.E.R.M.), France.

Received on October 1, 1973

### SUMMARY

*A two-step synthesis of dl-norephedrine (methyl- $^{14}\text{C}$ ) from  $\alpha$ -N, N-dibenzylaminoacetophenone and  $^{14}\text{CH}_3\text{I}$  is described. After purification by chromatography on an ion exchange resin column AG 50W-X2 dl-norephedrine (methyl- $^{14}\text{C}$ ) HCl is obtained with a radioactive overall yield of 31 % based on  $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$ , specific activity: 55 mCi/mM. The analysis by paper electrophoresis in conjunction with the paper and thin-layer chromatographies enables control of radiochemical purity of dl-norephedrine  $^{14}\text{C}$ .*

### - RESUME -

La synthèse de la dl-noréphédrine (méthyle  $^{14}\text{C}$ ) en deux stades, à partir de l' $\alpha$ -N,N-dibenzylaminoacétophénone et de  $^{14}\text{CH}_3$ , est décrite. Après purification par chromatographie sur résine échangeuse d'ions AG 50 W-X2 on obtient la dl-noréphédrine (méthyle  $^{14}\text{C}$ ) HCl avec un rendement radiochimique de 31 % par rapport à  $^{14}\text{CO}_3\text{Ba}$ , activité spécifique : 55 mCi/mM. L'analyse par électrophorèse sur papier associée à la chromatographie sur papier et en couche mince permet de contrôler la pureté radiochimique de la dl-noréphédrine  $^{14}\text{C}$ .

\* Ce travail a été réalisé dans le cadre du Contrat de recherche libre n° 72.4.116.9 de l' I.N.S.E.R.M. et fait partie du Mémoire de Diplôme d'Etudes Supérieures de P. LUCAS, soutenu à Paris VI le 19 Juin 1973.

- INTRODUCTION -

Poursuivant nos travaux (1,2) dans le cadre d'un programme de recherche sur l'étude du métabolisme des bioamines (catécholamines et dérivés), nous avons eu à préparer la dl-noréphédrine marquée au carbone 14.

S'il existe dans la littérature de nombreuses synthèses et plusieurs brevets sur la préparation de la dl-noréphédrine, il n'y a, à notre connaissance, aucune publication sur la préparation de la dl-noréphédrine marquée au  $^{14}\text{C}$ .

- DISCUSSION ET RESULTATS -

Récemment, Sekiya et Kawarabata (3), en étudiant la C-alkylation des  $\alpha$ -N,N-dialkylaminocétone, ont préparé la dl-éphédrine avec un excellent rendement. Cette méthode consiste à métyler l' $\alpha$ -benzylméthylaminoacétophénone par l'iodure de méthyle, en présence d'amidure de potassium en solution dans l'ammoniac liquide, pour donner l' $\alpha$ -benzylméthylaminopropiophénone. L'hydrogénolyse catalytique de ce dernier fournit la dl-éphédrine.

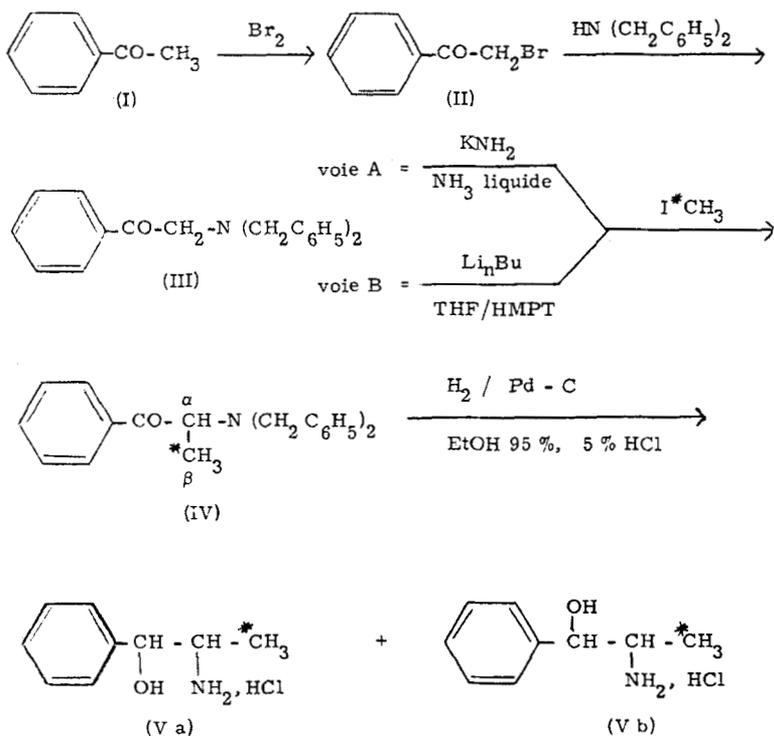
Ce qui nous a amenés à tenter de transposer cette méthode pour la préparation de la dl-noréphédrine marquée. Le schéma de préparation de la dl-noréphédrine (méthyle  $^{14}\text{C}$ ) suivant a été alors adopté (Schéma I, voie A).

La bromuration de l'acétophénone (I), dans le système éther-dioxane selon (4), fournit l' $\omega$ -bromoacétophénone (II) avec un rendement de 90 %. Ce dernier est condensé avec la N-dibenzylamine (5) pour donner l' $\alpha$ -N,N-dibenzylaminoacétophénone (III), avec un rendement de 65 % en produit purifié, identifié par IR et RMN.

Un essai "à blanc" de méthylation de 10 mM d'aminocétone (III) par la méthode (3) (schéma I, voie A) conduit à l' $\alpha$ -N,N-dibenzylaminopropiophénone (IV) avec un rendement de 55 % en produit purifié qui a été caractérisé par RMN. Ce spectre RMN montre un quadruplet à 4,60 ppm pour le proton  $\text{C}\alpha\text{-H}$  et un doublet à 1,65 ppm pour le méthyle  $\text{C}\beta\text{-3H}$ , ce qui est en accord avec les valeurs données par (3).

Dans plusieurs essais "traceur", en ramenant la quantité de (III) de 10 mM à 1 ou 2 mM, quantité qui serait utilisée dans la synthèse active,

## SCHEMA I



les rendements radiochimiques ont considérablement baissé : 10 à 15 % en produit (IV) brut par rapport à  $\text{I}^{14}\text{CH}_3$ . Nous en avons conclu que cette méthode n'est pas applicable à la microsynthèse.

Dans notre laboratoire, pour marquer au  $^{14}\text{C}$  le groupement méthyle nous avons souvent utilisé l'action de  $\text{I}^{14}\text{CH}_3$  sur des organolithiens (6). Ce qui nous a conduits à utiliser cette technique pour notre synthèse (schéma I, voie B).

Au cours des essais "à blanc", nous avons essayé d'évaluer par RMN le pourcentage d'attaque de l'atome Li sur l'hydrogène  $\alpha$ , après deutérololyse du lithien de (III). Cependant, nous avons constaté, d'après cette deutérololyse, une modification du spectre RMN rendant le dosage incalculable. Ce n'est donc que par méthylation qu'il nous a été possible d'apprécier cette technique.

D'abord réalisée dans l'éther éthylique anhydre la méthylation n'a donné que des rendements très faibles (1-5 %). De meilleurs rendements ont été obtenus en remplaçant l'éther par le THF et en ajoutant 8 % d'HMPT. Ce qui montre que le rôle du solvant est important dans cette réaction.

De même, plusieurs essais "traceur" nous ont permis de constater que les conditions de température, aussi bien au stade de lithiation ( $-78^{\circ}\text{C}$ ) qu'à celui de la méthylation ( $-35^{\circ}\text{C}$ ), sont critiques.

Ainsi, la condensation de 0,5 mM de  $\text{I}^{14}\text{CH}_3$  avec le dérivé lithié de (III) conduit à l' $\alpha$ -N,N-dibenzylaminopropiophénone (méthyle  $^{14}\text{C}$ ) (IV), avec un rendement radioactif de l'ordre de 75 % en produit brut. Ce dernier, qui contient environ 25 % d'impuretés radiochimiques, a été purifié par chromatographie en couche mince préparative. L'hydrogénation de (IV) ainsi purifié, en solution dans l'éthanol 95 %, 5 % HCl sur Pd-C et à la pression atmosphérique, donne un mélange de dl-noréphédrine (méthyle  $^{14}\text{C}$ ) chlorhydrate (V a) et de son isomère pseudo (V b).

La technique utilisée précédemment dans notre laboratoire (1) pour séparer le mélange dl-éphédrine et dl-pseudo-éphédrine, par chromatographie sur résine échangeuse d'ions AG 50 W-X2 avec élution par le phosphate tripotassique, nous a permis d'isoler (Va) et (Vb).

L'absence de l'isomère pseudo (V b) dans (V a) a été contrôlée par électrophorèse sur papier en tampon borate de sodium selon une méthode (2) précédemment mise au point pour l'éphédrine.

Finalement, nous avons obtenu la dl-noréphédrine (méthyle  $^{14}\text{C}$ ) (V a) à partir de (III) et de  $\text{I}^{14}\text{CH}_3$  en deux stades, avec un rendement radioactif par rapport à  $^{14}\text{CO}_3\text{Ba}$  de 31 % - activité spécifique : 55 mCi/mM.

La pureté chimique de (Va) est contrôlée par spectrophotométrie ultraviolette et sa pureté radiochimique, par électrophorèse sur papier, par chromatographie sur papier et en couche mince.

- PARTIE EXPERIMENTALE -

Les points de fusion (non corrigés) ont été déterminés sur un microscope à platine chauffante Reichert.

Les spectres d'absorption IR ont été enregistrés sur un spectromètre Perkin-Elmer 221.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été enregistrés sur un appareil Jeol C 60 HL. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm avec le TMS comme référence interne.

Les chromatographies en couche mince ont été effectuées avec des plaques de gel de silice F254 Merck (Tableau I).

TABLEAU I

Produits	Solvants de développement - Rf approximatifs.				Révélateurs
	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> 70 CHCl <sub>3</sub> 30	cyclohexane 60 AcOEt 40	EtOH 90 NH <sub>4</sub> OH 10		
(II)	0,74	0,65			U.V.
(III)	0,63	0,80			U.V.
(IV)	0,76				U.V.
(Va) (Vb)			0,73		U.V., ninhydrine

$\omega$ -Bromoacétophénone (II) :

A une solution de  $36 \text{ cm}^3$  (0,3 mole) d'acétophénone dans un mélange d'éther-dioxane ( $90 \text{ cm}^3 : 45 \text{ cm}^3$ ), on ajoute goutte à goutte, sous agitation magnétique et à la température ambiante,  $16,5 \text{ cm}^3$  (0,3 mole) de brome. L'addition terminée, on continue d'agiter à la température ambiante pendant 4 h. On verse dans de l'eau glacée et extrait à l'éther. Après traitement usuel de la phase organique et recristallisation dans un mélange éthanol-eau, on obtient 53,9 g (0,26 mole, Rdt. = 90 %) de paillettes verdâtres F =  $50^\circ \text{C}$ . litt. (4) F =  $50^\circ \text{C}$ .

Analyse conforme pour  $\text{C}_8\text{H}_7\text{OBr}$

IR (KBr) :  $1\ 685 \text{ cm}^{-1}$  (CO)

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\text{CH}_2$ , s 4,5 ; protons aromatiques centrés, m 7,55 et 8

CCM : Tableau I.

 $\alpha$ -N,N-Dibenzylaminoacétophénone (III) :

A une solution de  $46 \text{ cm}^3$  (47 g, 0,23 mole) de dibenzylamine (Puriss. Fluka) dans  $110 \text{ cm}^3$  de benzène, on ajoute goutte à goutte sous agitation magnétique et à la température ambiante, une solution de 25 g (0,12 mole) d' $\omega$ -bromoacétophénone (II) dans  $120 \text{ cm}^3$  de benzène. Au bout d'une heure d'agitation à la température ambiante, la solution devient trouble par la formation du bromhydrate de dibenzylamine. On poursuit l'agitation à la température ambiante pendant 50 heures. Après élimination du bromhydrate de dibenzylamine par filtration, on lave le filtrat avec  $20 \text{ cm}^3$  d'une solution saturée de carbonate de sodium et évapore le benzène sous pression réduite. On acidifie le résidu par de l'acide chlorhydrique 4 N, évapore sous pression réduite et, après recristallisation dans l'acétone on isole 26,5 g (0,07 mole, Rdt. = 65 %) de microcristaux incolores, F =  $190^\circ \text{C}$  (chlorhydrate) et  $80^\circ \text{C}$  (base), litt. (5) F =  $80-82^\circ \text{C}$  (base).

Le produit est conservé sous forme de chlorhydrate car la base se décompose dans le temps.

Analyse conforme pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ON}$

IR (KBr) :  $1680\text{ cm}^{-1}$  (CO)

RMN de la base ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\text{CH}_2$ , d 3,75 ; protons aromatiques centrés, m 7,35 et 7,70.

CCM : tableau I

$\alpha$ -N,N-Dibenzylaminopropiophénone (méthyle  $^{14}\text{C}$ ) (IV) :

L'iodure de méthyle  $^{14}\text{C}$  est préparé selon (7) (Rdt. par rapport au  $^{14}\text{CO}_3\text{Ba} = 74\%$ ) et utilisé immédiatement.

L'opération se fait sur la rampe à vide.

Dans un ballon à 2 tubulures de  $100\text{ cm}^3$ , muni d'un manchon de caoutchouc "suba-seal" fixé sur une des tubulures et d'un barreau magnétique, sont placés 253 mg (0,8 mM) de dibenzylaminoacétophénone base (III), fraîchement libérée du chlorhydrate. Après avoir adapté le ballon à la rampe, on fait le vide, refroidit le ballon par de l'azote liquide et y transfère  $15\text{ cm}^3$  de THF (conservé sur  $\text{LiAlH}_4$ ). On isole le ballon de la rampe, remplace l'azote liquide par un bain à  $-78^\circ\text{C}$ , agite magnétiquement et l'on introduit par la seringue à travers le manchon de caoutchouc  $0,3\text{ cm}^3$  (0,6 mM) de solution hexanique de n-BuLi (Pract. Fluka). On continue d'agiter la solution jaune limpide pendant 2h 1/2 en maintenant la température à  $-78^\circ\text{C}$ . On ajoute  $1,2\text{ cm}^3$  d'HMPT par la seringue et maintient l'agitation et la température à  $-78^\circ\text{C}$  pendant 30 minutes après cette addition.

Le mélange réactionnel étant congelé par de l'azote liquide, on rétablit le vide et transfère dans le ballon 0,5 mM (27,5 mCi, 55 mCi/mM) d'iodure de méthyle  $^{14}\text{C}$  (préalablement séché sur tamis moléculaire 4 Å et jaugé). On isole le ballon de la rampe, agite le mélange à  $-35^\circ\text{C}$  pendant 3 h 1/2. On laisse le mélange revenir à la température ambiante, ramène à la pression atmosphérique en introduisant de l'azote et ajoute par la seringue  $10\text{ cm}^3$  d'eau sous agitation magnétique.

Après extraction à l'éther on compte 20,6 mCi dans la solution étherée. Une radiochromatographie en couche mince (Tableau I) enregistre un pic radioactif principal de  $R_f = 0,76$  correspondant au produit (IV) témoin et quatre autres pics radioactifs représentant environ 25 % de la radioactivité du produit brut.

Purification de (IV) :

Le produit brut en solution dans  $5 \text{ cm}^3$  d'éther est étalé sur deux plaques préparatives (20 cm x 40 cm) de gel de silice  $F_{254}$  Merck à l'aide d'un étaleur automatique. Après élution par le solvant benzène :  $\text{CHCl}_3$  6 : 4 les plaques sont séchées et analysées par autoradiographie. La portion de plaque contenant (IV) est alors grattée au moyen d'un appareil aspirateur qui permet de recueillir les particules grattées directement dans un filtre fritté. On élue à l'éthanol jusqu'à ce que toute l'activité soit extraite, filtre sur "millipore" et évapore à sec. On obtient 0,26 mM (14,25 mCi) de (IV) radiochimiquement pur (Rdt. par rapport à  $1^{14}\text{CH}_3 = 52 \%$ ).

RMN du produit témoin inactif ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\text{CH}_3$ , d 1,65 ;  $\text{CH}_2$ , d 3,85-4,05 ;  $\text{CH}$ , q 4,60 ; protons aromatiques centrés, m 7,50 et 7,80.

DL-Noréphédrine (méthyle  $^{14}\text{C}$ ) chlorhydrate (Va) :

A une solution de 85,5 mg (0,26 mM, 14,2 mCi) de (IV) dans  $30 \text{ cm}^3$  d'éthanol à 95 % contenant 5 % HCl on ajoute 200 mg de palladium sur charbon actif à 10 % de Pd. On procède à l'hydrogénation, à la pression atmosphérique et à la température ambiante, en agitant avec une secoueuse. On élimine le catalyseur en filtrant sur "millipore", évapore le solvant sous pression réduite, ajoute de l'éthanol, évapore de nouveau pour éliminer l'excès d'acide chlorhydrique.

Une analyse par électrophorèse sur papier (2) de la solution aqueuse (13,55 mCi) détecte la présence d'environ 7 % d'isomère pseudo (Vb).

La purification par chromatographie sur résine échangeuse d'ions AG 50 W-X2 avec élution par le phosphate tripotassique 0,1 M selon (1) fournit 40 mg (0,21 mM, 11,5 mCi) de (Va) exempt de son isomère (Vb); Rendement radioactif global (11,5 mCi) : 42 % par rapport à  $1^{14}\text{CH}_3$  ou 31 % par rapport à  $^{14}\text{CO}_2$  Ba, activité spécifique : 55 mCi/mM.

Contrôle de la pureté chimique et radiochimique de (Va) :

La pureté chimique est contrôlée par spectrophotométrie U.V. en solution dans l'eau à 255 m $\mu$ . Elle est supérieure à 99 %.

La pureté radiochimique est contrôlée par radiochromatographie en couche mince (Tableau I), sur papier Whatman 1 (BuOH : AcOH : H<sub>2</sub>O 50 : 25 : 25) R<sub>f</sub> = 0,79 et par électrophorèse sur papier (2). On ne détecte aucune impureté radiochimique.

- REFERENCES -

- 1 - NGUYEN-HOANG-NAM, HERBERT M., NGUYEN-DAT-XUONG et PICHAT L.  
J. Labelled Compounds 4 : 325 (1968).
- 2 - NGUYEN-HOANG-NAM, HERBERT M., NGUYEN-DAT-XUONG et PICHAT L.  
Bull. Soc. Chim. : 2667 (1968).
- 3 - SEKIYA M. et KAWARABATA J.  
Chem. Pharm. Bull. 18 : 2081 (1970).
- 4 - SHEVCHUK M.I. et DOMBROVSKII A.V.  
Zh. Obshch. Khim. 33 : 1135 (1963).
- 5 - LUTZ R.E. et al.  
J. Org. Chem. 12 : 617 (1947).
- 6 - GODBILLON J.  
Thèse de Doctorat ès Sciences Physiques, Université Paris VI (7-1-1972).
- 7 - BARET C. et PICHAT L.  
Rapport C.E.A. n° 99 (1951).