

## SYNTHESES ET ACTIVITES BIOLOGIQUES DE CERTAINS DERIVES THYROXINIENS ET ADRENERGIQUES—I SYNTHESE DES MONOiodo-3- ET DIiodo- 3:5-SYNEPHRINES ET DES DIiodo-3:5 ET DES TRIiodo-3:5:3'-THYROADRENALINES

RAYMOND MICHEL, JACQUES KLEPPING, HENRI TRON-LOISEL et ROGER TRUCHOT

Laboratoires de Chimie Pharmaceutique et de Physiologie,  
Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie de Dijon, France

(Received 18 December 1962; accepted 4 February 1963)

**Abstract**—The synthesis and analytical characteristics of four aryethanolamine derivatives are described. They are: monoiodo-3-phenyl-N-methyl-ethanolamine (MIS), diiodo-3:5-phenyl-N-methyl-ethanolamine (DIS), (hydroxy-4'-phenoxy)-4-diiodo-3:5-phenyl-N-methyl-ethanolamine (TAd<sub>2</sub>), and (hydroxy-4'-iodo-3'-phenoxy)-4-di-iodo-3:5-phenyl-N-methyl-ethanolamine (TAd<sub>3</sub>).

Iodosynephrines (MIS and DIS) are obtained by direct iodination of synephrine in the presence of ammonia.

Iodothyroadrenalines (TAd<sub>2</sub> and TAd<sub>3</sub>) are prepared from DIS. After acylation of the amine function of the latter, the resulting product is condensed with *pp'*-di-anisylionodium bromide. Hydrolysis then yields TAd<sub>2</sub>, from which TAd<sub>3</sub> is obtained by controlled iodination in the presence of ammonia.

LE NOMBRE des phénylcoylamines présentant des substitutions halogénées dans le noyau aromatique est peu élevé. Seuls paraissent avoir préparés des dérivés chlorés et fluorés dans la série de la phényléthylamine, de la phénylpropylamine, de la phényl*iso*-propylamine<sup>1-3</sup> et plus récemment les dérivés chlorés en —3:4 de la phényléthanolamine, de la phényl-N-méthyl éthanolamine et de la phényl-N-*isopropyl*éthanolamine.<sup>4</sup> Quant aux dérivés bromés et iodés, leur existence n'a pas été signalée car leur synthèse a paru pendant un certain temps se heurter à de grandes difficultés.<sup>5</sup> Le présent travail a pour but de décrire la synthèse de dérivés iodés de la hydroxy-4-phényl-N-méthyléthanolamine (Synéphrine) et de la (hydroxy-4'-phénoxy)-4-phényl-N-méthyl éthanolamine (Thyroadrénaline) dont les formules sont rassemblées dans le Tableau I. Ces composés ont été préparés dans le but d'étudier leurs principales activités biologiques car ils présentent des analogies structurales d'une part avec l'adrénaline en ce qui concerne les iodosynéphrines, et d'autre part avec les hormones thyroïdiennes en ce qui concerne les iodothyroadrénalines.

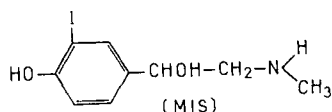
### I. MONOiodo-3- ET DIiodo-3:5-SYNEPHRINE

L'iodation a été réalisée par action directe d'une solution éthanolique d'iode sur la synéphrine (S) en suspension dans l'ammoniaque, mode d'iodation<sup>6</sup> mis à profit par Harington<sup>7</sup> pour la préparation de la diiodo-3:5-tyrosine.

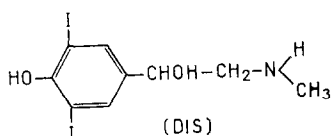
Afin de fixer les conditions les plus favorables pour l'obtention des dérivés mono et diiodés, nous avons étudié au préalable l'iodation ménagée de la synéphrines par

des quantités croissantes de solutions iodoiodurées marquées par  $^{131}\text{I}$  et en établissant par radiochromatographie (papier Whatman No. 1; descendant; solvant = *n*-butanol: acide acétique: eau, 4:1:5) les proportions des différents corps iodés apparus. Deux dérivés halogénés se forment simultanément; pour des quantités faibles d'iode (de 1 à 2 atg I pour 1 mole de S) le dérivé monoiodé ( $R_f = 0,66$ ) prédomine puis il disparaît assez rapidement pour laisser la place au dérivé diiodé seul ( $R_f = 0,80$ ) lorsque les quantités d'iode dépassent 4 atg pour 1 M de S.

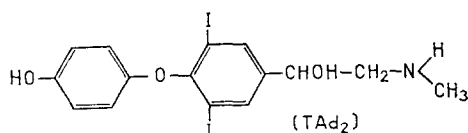
TABLEAU 1. FORMULES CONSTITUTIVES DES DIVERS COMPOSÉS IODÉS PRÉPARÉS



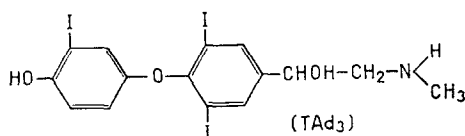
Hydroxy-4 monoiodo-3 phényl N méthyléthanolamine  
ou monoiodo-3 synéphrine (MIS)



Hydroxy-4 diiodo-3:5 phényl N méthyléthanolamine  
ou diiodo-3:5 synéphrine (DIS)



(Hydroxy-4' phénoxy)-4 diiodo-3:5 phényl N méthyléthanolamine  
ou diiodo-3:5 thyroadrénaline (TAd<sub>2</sub>)



(Hydroxy-4' iodo-3' phénoxy)-4 diiodo-3:5 phényl N méthyl-  
éthanolamine ou triiodo-3:5:3' thyroadrénaline (TAd<sub>3</sub>)

### 1. Hydroxy-4-monoiodo-3-phényl-N-méthyléthanolamine (MIS)

A une solution de 4,3 mmoles (2,90 g) de tartrate neutre de S dans 150 ml  $\text{NH}_4\text{OH}$  ( $d = 0,92$ ) dilués aux deux tiers par de l'eau sont ajoutés par petites fractions et sous agitation 4,5 mmoles (1,14 g) d'iode dans 75 ml d'éthanol à  $95^\circ$ . Cette opération demande 2 heures puis l'éthanol est chassé sous vide partiel et en atmosphère d'azote. Le résidu ainsi obtenu est repris par 40 ml d'éthanol bouillant pour éliminer un léger insoluble (tartrate d'ammonium). La solution éthanolique à nouveau évaporée à siccité sous pression réduite et en atmosphère d'azote laisse une huile rouge foncée soluble dans 20 ml d'eau distillée tiède (solution A).

La séparation du MIS à partir du mélange réactionnel, s'étant révélée impraticable par les méthodes habituelles à l'analyse immédiate, a été réalisée par fractionnement sur résines échangeuses de cations du type acide fort (Dowex 50). Une colonne de  $500 \times 20$  mm est garnie par 50 g de la résine au préalable transformée en sel d'ammonium par lavages successifs par 300 ml HCl 2N, 400 ml H<sub>2</sub>O distillée, 300 ml NH<sub>4</sub>OH 2N et 500 ml H<sub>2</sub>O distillée. La solution aqueuse A est déposée au sommet de la colonne. Un lavage par 50 ml d'eau distillée élimine les iodures qui ne sont pas retenus par la résine. Les produits fixés sont ensuite élués sélectivement par des solutions d'ammoniaque de plus en plus concentrées (50 ml NH<sub>4</sub>OH 0,1 N; 50 ml NH<sub>4</sub>OH 0,5 N; 50 ml NH<sub>4</sub>OH N; 50 ml NH<sub>4</sub>OH 1,25 N; 50 ml NH<sub>4</sub>OH 2N). Les éluats sont recueillis par fractions de 1 ml et des chromatographies de contrôle montrent que les éluats NH<sub>4</sub>OH N renferment d'abord le DIS séparé et en quantités faibles puis le MIS et enfin S n'ayant pas réagi: quelques tubes intermédiaires contenant un mélange de ces deux derniers composés.

Après repos de 48 heures des cristaux de MIS s'insolubilisent spontanément aussi bien dans les fractions où il se trouve seul que dans ceux dans lesquels il est souillé par S. Ces cristaux (100 mg) sont isolés tandis que le contenu des tubes dans lesquels MIS est seul présent est évaporé sous vide partiel et en atmosphère d'azote. On obtient ainsi une seconde fraction (10 mg) que l'on réunit à la première. Le rendement est de 9% (calculé à partir de la synéphrine base.)

Après recristallisation dans l'éthanol à 95° on obtient des cristaux en aiguilles (70 mg) présentant les caractères analytiques suivants: PF = 152–154° C (tube capillaire, température non corrigée). Analyse: C% = 36,2 (théorique 36,8); H% = 3,92 (théorique 4,09); N% = 4,59 (théorique 4,78); I% = 43,6 (théorique 43,3). Les réactions de Pauly, de Millon et à la ninhydrine sont positives. L'identification chromatographique du MIS base a été réalisée par détermination de son  $R_f$  dans différents solvants et en variant les techniques chromatographiques. Les résultats obtenus seront rapportés en même temps que ceux ayant trait au DIS.

## 2. Hydroxy-4-diiodo-3:5-phényl-N-méthyléthanolamine (DIS)

La synthèse a été réalisée par iodation directe d'une part de la synéphrine, d'autre part du MIS.

*Iodation de la synéphrine.*—L'iodation est effectuée en faisant agir 5 atg d'iode sur 1 mole de S base (la synthèse à partir du tartrate neutre de S donne de mauvais résultats). Une solution de 25 mmoles d'iode (6,35 g) dans 150 ml éthanol à 95° est ajoutée par petites fractions et sous agitation à une suspension de 10 mmoles de S base (1,67 g) dans 70 ml NH<sub>4</sub>OH ( $d = 0,92$ ) additionnés de 40 ml H<sub>2</sub>O distillée. L'opération dure 2 heures environ, S se dissolvant peu à peu puis DIS précipitant de lui-même; après lavages répétés à l'eau glacée, puis séchage, le précipité pèse 2,60 g (rendement 80% calculé à partir de la synéphrine base).

*Iodation du MIS.*—L'iodation est réalisée en mettant en oeuvre 2,5 atg d'iode pour 1 mole de MIS: 1 mmole MIS base (0,29 g) est dissous dans 20 ml NH<sub>4</sub>OH ( $d = 0,92$ ) additionnés de 20 ml H<sub>2</sub>O distillée. On ajoute alors par petites fractions et sous agitation une solution de 1,25 mmoles (0,32 g) d'iode dans 20 ml d'éthanol à 95° C. L'opération qui dure environ 1 heure ne donne pas lieu à la formation d'un précipité. Le milieu réactionnel est évaporé sous vide partiel jusqu'à réduction de moitié de son volume. Après repos de 12 heures, on recueille un précipité qui, après lavages

à l'eau glacée et séchage, pèse 286 mg (rendement 39% calculé à partir du MIS base).

*Purification.*—Dans les deux cas, le produit brut est purifié par passages en milieu alcalin (NaOH 2N) où il se dissout puis par acidification (HCl N jusqu'à pH = 6,5) où il reprécipite à l'état de chlorhydrate. PF = 156°–159 °C (tube capillaire, température non corrigée). Analyse: C% 23,3 (théorique 23,7); H% 2,58 (théorique 2,63); N% 2,98 (théorique 3,07); I% 55,8 (théorique 55,7). Le composé donne les réactions de Pauly, de Millon, aux ions nitreux<sup>8-10</sup> et à la ninhydrine positives.

*Caractères chromatographiques.*—Les iodosynéphrines ont été identifiées par la détermination de leur  $R_f$  dans différents solvants [(1) *n*-butanol saturé par NH<sub>4</sub>OH 2N. (2) *n*-Butanol:acide acétique:eau, 4:1:5. (3) *n*-Butanol:acide acétique:eau, 78:5:17. (4) Propanol (75%), méthanol (25%):acétate d'ammonium 0,2 M, 1:2,5. (5) Pentanol tertiaire saturé par un tampon à pH = 5,5 (acide acétique 0,2 M — acétate d'ammonium 0,2 M, 1,5:10). (6) Méthanol : acétate d'ammonium 0,2 M, 1:2,5). (7) Pentanol tertiaire saturé par un tampon à pH = 6,5 (phosphate disodique M/15 — phosphate monopotassique M/15, 3:7). Les valeurs des  $R_f$  sont rassemblées dans le Tableau 2.

TABLEAU 2.  $R_f$  DES IODOSYNÉPHRINES

No.	Solvants chromatographiques	$R_f$	
		MIS	DIS
1	<i>n</i> -butanol ammoniacal (desc.)	0,44	0,52
2	<i>n</i> -butanol acétique (desc.)	0,66	0,80
3	<i>n</i> -butanol acétique (desc.)	0,53	0,66
4	propanol, méthanol, acét. NH <sub>4</sub> (asc.)	0,87	0,72
5	alcool amylique III, tamp. acét. (asc.)	0,24	0,32
6	méthanol, acétate NH <sub>4</sub> (asc.)	0,73	traînée
7	alcool amylique III, tamp. PO <sub>4</sub> (asc.)	0,23	0,28

Les chromatographies ont été conduites sur papier Whatman No. 1 à une température de 20 °C. Les révélations ont été effectuées au réactif de Pauly.

Les résultats numériques montrent que la séparation chromatographique des iodosynéphrines peut être obtenue dans de bonnes conditions, surtout dans les solvants acides.

## II. DIIDO-3:5- ET TRIIDO-3:5:3'-THYROADRENALINES

Nous avons adapté à la synthèse de ces composés une méthode de phénylation proposée par Beringer<sup>11</sup> et qui utilise les ions arylodoniums. La structure parahydroxyphénoxyphénylique est réalisée en condensant le bromure de *pp'*-dianisyl-iodonium avec la diidosynéphrine dont la fonction amine secondaire est protégée par acylation pour éviter qu'elle ne conduise en même temps à un dérivé parahydroxyphénylé à l'azote. L'expérience nous a montré que, dans les conditions où nous avons opéré, la protection de la fonction alcool secondaire est par contre inutile car nous n'avons jamais pu caractériser le dérivé dianisylé sur les fonctions phénol et alcool.

Dès lors, la synthèse comprend les quatre étapes suivantes:

- (1) Protection de la fonction amine secondaire.
- (2) Condensation avec le bromure de *pp'*-dianisylidonium qui permet d'obtenir la O-méthyl-N-acyl TAd<sub>2</sub>.
- (3) Hydrolyse de ce dernier composé réalisant dans le même temps la O-déméthylation et la libération de la fonction alcool secondaire.
- (4) Iodation de TAd<sub>2</sub> ainsi obtenue en TAd<sub>3</sub> par action directe de l'iode en milieu ammoniacal.

### 1. Protection de la fonction amine secondaire

Nous avons réalisé cette protection au moyen de deux agents couramment utilisés dans la synthèse des peptides: le chlorure de paratoluènesulfonyl ou chlorure de tosyl<sup>12</sup> et le chloroformiate de benzyle.<sup>13</sup> Nous avons ainsi obtenu respectivement la hydroxy-4-diiodo-3:5-phényl-N-méthyl-N-tosyl éthanamine ou N-tosyl DIS et la hydroxy-4-diiodo-3:5-phényl-N-méthyl-N-carbobenzyloxyéthanamine ou N-carbobenzyloxy DIS.

(a) *Hydroxy-4-diiodo-3:5-phényl-N-méthyl-N-paratoluène sulfonyl éthanamine (N-tosyl DIS)*. La condensation est obtenue en faisant agir une solution étherée de chlorure de paratoluène sulfonyl sur une solution sodique de DIS selon la méthode de Schotten-Baumann. A une solution de 2,5 mmoles de DIS chlorhydrate (1,13 g) dans 20 ml NaOH 0,5 N, on ajoute goutte à goutte et sous agitation une solution de 6,2 mmoles de paratoluène sulfochlorure (1,18 g) dans 25 ml d'éther; le mélange réactionnel est agité énergiquement pendant 45 minutes. Après repos on obtient un précipité chamois, une solution étherée qui renferme le chlorure de paratoluène sulfonyl n'ayant pas réagi et une couche aqueuse basique.

Le précipité décanté, lavé à l'eau distillée froide est dissous dans la quantité juste suffisante de NaOH N puis reprecipité par HCl N. Il est alors repris dans le méthanol froid pour éliminer le chlorhydrate de DIS n'ayant pas réagi et qui est insoluble dans ce solvant. La solution méthanolique est alors abandonnée à évaporation spontanée et laisse un produit cristallin légèrement coloré et pesant, après séchage, 332 mg.

La couche aqueuse est acidifiée par HCl 2N jusqu'à pH = 2 au bain de glace fondante et sous agitation. Le précipité qui se forme est repris par la quantité suffisante de NaOH N puis reprecipité par HCl N jusqu'à pH = 2 pour fournir finalement 280 mg de produit brut. Les deux produits impurs réunis (rendement 42% calculé à partir du DIS chlorhydrate) sont recristallisés dans l'acide acétique bouillant pour donner un produit cristallisé en aiguilles blanches associées en rosaces ou en oursins et qui présente les caractères analytiques suivants: PF = +140 °C (tube capillaire température non corrigée). Analyse: C% 33,62 (théorique 33,50); H% 2,85 (théorique 2,96); N% 2,58 (théorique 2,44); I% 44,45 (théorique 44,32). La réaction de Pauly est positive, la réaction à la ninhydrine est négative.

(b) *Hydroxy-4-diiodo-3:5-phényl-N-méthyl-N-benzyloxy-carbonyl éthanamine (N-carbobenzyloxy DIS)*. La condensation est effectuée selon une méthode inspirée de celle qu'Axelrod<sup>14</sup> a employée pour la synthèse de certains analogues structuraux de l'adrénaline. 15 mmoles de DIS base (6,28 g) sont mis en suspension dans un mélange

de 145 ml d'éther et de 15 ml d'eau distillée refroidis à 0 °C et de 1,75 g de  $\text{CO}_3\text{NaH}$ , 24 ml d'une solution de chloroformiate de benzyle à 12% dans un mélange toluène-éther (soit 16 mmole de chloroformiate de benzyle 2,72 g) sont ajoutés par petites fractions et au bain de glace. Le mélange est agité à 0 °C pendant 24 heures puis la couche étherée qui renferme le carbobenzyloxy DIS (CBzDIS) est traitée, après filtration, par 50 ml NaOH 0,5 N à 0 °C. Il se forme aussitôt un abondant précipité blanc constitué par le phénate du CBzDIS. Ce produit pèse 3 g (rendement 27% calculé par rapport au DIS base) et il est purifié par dissolution dans 50 ml NaOH 0,1 N puis reprécipitation du phénol par un courant lent et prolongé de  $\text{CO}_2$ . Le produit se décompose sans fondre à partir de + 140 °C. Analyse: I% 46,1 (théorique 45,9). La réaction de Pauly est positive, la réaction à la ninhydrine est négative.

## 2. Condensation avec le bromure de *pp'*-dianisyl iodonium

La préparation de ce composé a été effectuée selon la technique proposée par Beringer<sup>15</sup> tandis que la condensation, seule décrite ici, s'est inspirée d'un brevet Hoffmann-Laroche<sup>16</sup> consacré à la synthèse de différents dérivés de la thyronine.

(a) (*Méthoxy-4-phénoxy*)-4-diiodo-3:5-phényl-*N*-méthyl-*N*-paratoluènesulfonyl éthanolamine (*O*-méthyl-*N*-tosyl  $\text{TAd}_2$ ). Dix mmoles (4,21 g) de bromure de *pp'*-dianisyliodonium et 5 mmoles (3 g) de tosyl DIS sont mis en suspension dans un mélange de 50 ml de méthanol absolu, 0,75 ml de triéthylamine et 50 mg de cuivre en poudre. Le mélange, bouché, est agité 32 heures à la température du laboratoire. Une centrifugation élimine une partie insoluble constituée principalement par la poudre de cuivre et une faible quantité d'iodonium n'ayant pas réagi. Ce résidu est lavé à plusieurs reprises au méthanol anhydre et les liquides de lavage sont réunis à la solution méthanolique précédente. L'ensemble est évaporé sous vide partiel pour donner un résidu très soluble dans 150 ml de chloroforme. La solution chloroformique est lavée par 50 ml HCl N, 50 ml  $\text{H}_2\text{O}$  distillée, 50 ml NaOH 0,3 N glacée puis 50 ml  $\text{H}_2\text{O}$  distillée. Après séchage prolongé sur  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  anhydre, la solution évaporée à siccité sous vide partiel, abandonne un résidu fortement coloré et présentant une odeur anisée due principalement au paradiméthoxybenzène formé en cours de condensation aux dépens du méthanol. Un malaxage prolongé avec 100 ml d'éther de pétrole élimine le paradiméthoxybenzène soluble tandis que le résidu pâteux se transforme en un produit pulvérulent et pesant 1,85 g (rendement 52% calculé à partir du tosyl DIS). Il est purifié par recristallisation dans l'éthanol à 95° après passage sur noir animal. On obtient 300 mg d'un produit cristallisé en aiguilles incolores, PF = +155°C (tube capillaire, température non corrigée). Les réactions de Pauly et à la ninhydrine sont négatives. Analyse: C% 40,52 (théorique 40,64); H% 3,25 (théorique 3,38); N% 2,15 (théorique 2,07); I% 36,90 (théorique 37,40).

(b) (*Méthoxy-4'-phénoxy*)-4-diiodo-3:5-phényl-*N*-méthyl-*N*-benzyloxycarbonyl éthanolamine (*O*-méthyl-*N*-carbobenzyloxy  $\text{TAd}_2$ ).—Elle est effectuée dans les mêmes conditions que précédemment mais en observant quelques précautions particulières nécessitées par la facilité avec laquelle les carbobenzyloxydérivés s'hydrolysent. On agite pendant 24 heures un mélange de 3 mmoles de CBzDIS (0,89 g), 5 mmoles de bromure d'iodonium (2,10 g), 27 ml de méthanol absolu, 0,55 ml de triéthylamine et 10 mg de cuivre en poudre. Les lavages de la solution chloroformique sont effectués

par des volumes de 15 ml et l'élimination du paradiméthoxybenzène est obtenue par malaxage dans 40 ml d'éther de pétrole au bain de glace. On isole ainsi 1,05 g d'un produit qui se présente comme une poudre chamois tant qu'il est en suspension dans l'éther de pétrole mais qui devient rapidement pâteux au contact de l'air. Le rendement est de 52% par rapport au CBzDIS et la O-méthyl-N-CBzTAd<sub>2</sub> ainsi obtenue est soumise directement à l'hydrolyse sans autre purification.

### 3. Hydrolyse

(a) *Hydrolyse de la O-méthyl-N-tosyl TAd<sub>2</sub>*.— Elle est réalisée par IH ( $d = 1,70$ ) en présence d'iodure de phosphonium. 400 mg de O-méthyl-N-tosyl TAd<sub>2</sub> sont ajoutés à 850 mg d'iodure de phosphonium fraîchement préparés et dissous dans 5 ml IH ( $d = 1,70$ ). L'hydrolyse est poursuivie pendant 5 heures au bain marie à 60 °C et sous agitation constante. Après refroidissement le mélange est repris par 20 ml d'eau qui décompose l'iodure de phosphonium excédentaire. Il reste alors un précipité blanchâtre qui, isolé par centrifugation, est purifié de la façon suivante: après lavage rapide à l'eau distillée il est dissous dans le minimum de NaOH N puis reprécipité par un passage d'un courant prolongé de CO<sub>2</sub>. Le produit ainsi obtenu est dissous dans 5 ml d'éthanol à 50% contenant 0,3 ml SO<sub>4</sub>H<sub>2</sub> 2N. Après élimination d'un éventuel insoluble TAd<sub>2</sub> est précipité par passage d'un courant d'NH<sub>3</sub> gazeux. On obtient ainsi 107 mg de TAd<sub>2</sub> purifiée. Le rendement, calculé à partir de la O-méthyl-N-tosyl TAd<sub>2</sub> est de 42%.

(b) *Hydrolyse de la O-méthyl-N-carbobenzyloxy TAd<sub>2</sub>*. Elle est effectuée par IH en présence de CH<sub>3</sub>COOH cristallisable et sous atmosphère d'hydrogène. 1,05 g de O-méthyl-N-CBzTAd<sub>2</sub> sont dissous dans un mélange de 4 ml CH<sub>3</sub>COOH cristallisable et 4 ml IH à 37% fraîchement redistillé. La solution est alors chauffée pendant 8 minutes et sous atmosphère d'H<sub>2</sub>. Les acides iodhydrique et acétique sont chassés sous vide partiel et en atmosphère d'hydrogène. Le résidu obtenu est repris par 5 ml NaOH N. Après élimination d'un éventuel insoluble, le phénol est déplacé de sa solution par passage prolongé d'un courant de CO<sub>2</sub> puis le produit brut est purifié comme précédemment pour donner 260 mg TAd<sub>2</sub> à l'état de base. Le rendement est de 32% calculé à partir de la O-méthyl-N-carbobenzyloxy TAd<sub>2</sub> et le produit présente les caractères analytiques suivants: PF = +174 °C (tube capillaire, température non corrigée). Les réactions de Pauly et à la ninhydrine sont positives. Analyse: C% 34,80 (théorique 35,22); H% 2,78 (théorique 2,93); N% 2,72 (théorique 2,74); I% 49,8 (théorique 49,70).

### 4. Iodation de TAd<sub>2</sub> en TAd<sub>3</sub>

Elle est conduite par action directe de l'iode en milieu ammoniacal et en faisant agir 2,2 atg d'iode pour 1 mole TAd<sub>2</sub>. 0,510 g TAd<sub>2</sub> (1 mmole) sont dissous dans 15 ml éthanol à 95° et 15 ml NH<sub>4</sub>OH ( $d = 0,92$ ). La solution est refroidie à 0 °C puis additionnée, en 45 minutes et sous agitation, d'une solution de 0,280 g d'iode (2,2 matg) dans 4 ml d'éthanol absolu. L'agitation est poursuivie pendant 1 heure. TAd<sub>3</sub> précipite dès le début de l'addition de la solution iodée. Le produit isolé est abondamment lavé à l'eau distillée puis avec quelques ml d'éthanol à 50% additionné de 0,3 ml CH<sub>3</sub>COOH cristallisable et enfin à l'eau distillée. Séché, il pèse 320 mg. Le rendement est de 50% calculé à partir de TAd<sub>2</sub>. Par recristallisation dans CH<sub>3</sub>COOH, on obtient

195 mg d'un produit cristallisé présentant les caractères analytiques suivants: PF = +216°-218 °C (tube capillaire, température non corrigée). Les réactions de Pauly, de Millon et à la ninhydrine sont positives. Analyse: C % 28,40 (théorique 28,25); H % 2,19 (théorique 2,17); N % 2,24 (théorique 2,20); I % 60,10 (théorique 59,80).

*Caractères chromatographiques.*—Les iodothyroadrénalines ont été identifiées par chromatographie sur papier dans les mêmes conditions et avec les mêmes solvants que ceux utilisés pour les iodossynéphrines. Le tableau 3 réunit les résultats ainsi obtenus.

TABLEAU 3.  $R_f$  DES IODOTHYROADRÉNALINES

No.	Solvants chromatographiques	$R_f$	
		TAd <sub>2</sub>	TAd <sub>3</sub>
1	<i>n</i> -butanol ammoniacal (desc.)	1	0
2	<i>n</i> -butanol acétique (desc.)	1	1
3	<i>n</i> -butanol acétique (desc.)	0,86	0,87
4	propanol, méthanol, acét. NH <sub>4</sub> (asc.)	0	0
5	alcool amylique III, tamp. acét. (asc.)	0,59	0,58
6	méthanol, acét. NH <sub>4</sub> (asc.)	0	0
7	alcool amylique III, tamp. Phosph. (asc.)	0	0

On voit que la séparation chromatographique de TAd<sub>2</sub> et TAd<sub>3</sub> est plus difficile que celle de MIS et DIS. La principale raison doit être recherchée dans la mauvaise solubilité des iodothyroadrénalines.

#### DISCUSSION ET CONCLUSION

Un certain nombre de remarques peuvent être faites au sujet des synthèses précédentes. Nous les exposerons dans l'ordre des divers temps qui viennent d'être décrits.

##### A. Iodosynéphrines

Nos essais d'iodation par une solution iodoiodurée marquée à <sup>131</sup>I ont confirmé que, contrairement à ce qui a été longtemps admis<sup>17</sup> l'halogénéation des phénols donne naissance en même temps à des dérivés mono- et diiodés dont les proportions respectives sont en fonction des quantités de l'halogène mis en oeuvre. Ainsi en ce qui concerne la synéphrine le rendement maximum en MIS est obtenu avec 3 atome grammes d'iode pour 1 molécule gramme de phénol; mais dans ces conditions, il apparaît en même temps 35 % de DIS. Aussi avons-nous préféré n'utiliser que 1,75 atg d'iode qui, bien que réduisant le rendement en dérivé monoiodé, permettent de l'obtenir accompagné seulement de 10 % de DIS. Quant à ce dernier, il se forme régulièrement en faisant agir 5 atg d'iode pour 1 mole de synéphrine. Enfin nous nous sommes assurés, chromatographiquement, que l'iode aux concentrations utilisées ne provoque pas une dégradation oxydative de la chaîne latérale N-méthyl éthanolamine.



### B. Iodothyroadrénalines

Les différentes étapes de la synthèse de ces composés méritent d'être brièvement discutées.

#### 1. Protection des différentes fonctions polaires du DIS

(a) *Alcool secondaire*.—L'expérience nous a montré que la protection de cette fonction est inutile. La raison doit être recherchée dans le fait que lors des réactions de phénylation, de même que dans la plupart des réactions communes données par ces deux fonctions, la fonction phénol a une réactivité plus importante que la fonction alcool et, *a fortiori*, la fonction alcool secondaire. Ce comportement permet de comprendre que la condensation des phénols peut être conduite dans le méthanol absolu sans grande perte en iodonium. En effet celui-ci donne bien naissance à du para-diméthoxybenzène au cours de la synthèse mais en quantités très faibles par rapport à celles du méthanol mis en oeuvre. Puisque la fonction alcool primaire du méthanol réagit avec une si faible vitesse, il est alors compréhensible que la fonction alcool secondaire de la diiodo-3:5-synéphrine réagisse encore plus lentement et n'ait pas à être protégée avant la condensation.

(b) *Amine secondaire*.—Nous avons fixé notre choix sur le chlorure de paratoluène-sulfonyle et sur le chloroformiate de benzyle, couramment utilisés dans la synthèse des peptides, car nous pouvions supposer que les dérivés auxquels ils devaient conduire seraient plus faciles à hydrolyser. Cette hydrolyse devait par ailleurs se conduire sans porter atteinte d'une part aux substitutions iodées et d'autre part à la chaîne latérale N-méthyléthanolamine. Néanmoins nous avons essayé de bloquer la fonction amine par le chlorure d'acétyle, l'anhydride acétique et le chlorure de benzoyle. Mais, malgré de très nombreux essais effectués en variant les conditions opératoires nous n'avons pu isoler le dérivé N acétylé ou benzoyle. En effet ces différents agents acylants réagissent en même temps sur les fonctions phénol et alcool et le mélange de ces produits conduit à un composé pâteux à partir duquel le dérivé seulement protégé sur l'azote n'a jamais pu être extrait convenablement.

#### 2. Condensation

Le procédé que Hillmann<sup>18</sup> a utilisé pour la synthèse de la diiodo-3:5-thyronine (condensation dans le méthanol anhydre et présence d'une solution de méthylate de magnésium dans le méthanol absolu) ne nous a pas permis de condenser la N-tosyl ou la N-carbobenzyloxy DIS avec le bromure de *pp'*-dianisyl iodonium. Par contre une méthode analogue à celle faisant l'objet d'un brevet Hoffmann-Laroche pour la synthèse de différents dérivés de la thyronine<sup>16</sup> nous a toujours donné des résultats constants. Elle utilise, elle aussi, le méthanol anhydre comme solvant mais en présence d'une petite quantité de triéthylamine comme agent basique de condensation, tandis que la réaction est catalysée par quelques milligrammes de poudre de cuivre. Outre sa mise en oeuvre plus facile, (l'opération se réalise à la température du laboratoire) ce mode opératoire présente l'avantage de paraître général puisque nous avons réalisé outre la synthèse des composés faisant l'objet de ce travail, celle des hormones thyroïdiennes marquées au tritium en 2' ou 6'.<sup>19</sup>

### 3. Hydrolyse

Au cours de cette étape, il faut réaliser à la fois la O-déméthylation et la libération de la fonction amine secondaire. Pour ce faire, nous avons mis en oeuvre les procédés d'hydrolyse réductrice qui sont utilisés dans la synthèse des peptides. La O-méthyl-N-tosyl TAd<sub>2</sub> est réduite par le mélange acide iodhydrique fumant-iodure de phosphonium dont les propriétés réductrices sont particulièrement prononcées. La O-méthyl-N-carbobenzyloxy TAd<sub>2</sub> est hydrolysée par le mélange acide iodhydrique à 37% + acide acétique cristallisable et en conduisant la réaction de bout en bout en atmosphère d'hydrogène.

Ce dernier point est particulièrement important dans cette étape. En effet, parmi les très nombreux essais que nous avons effectués avec IH seul ou en présence de phosphore rouge, le mélange IH + CH<sub>3</sub>COOH, BrH seul, le mélange BrH + CH<sub>3</sub>COOH, le bromure d'acétyle seul, le mélange CH<sub>3</sub>COBr + IH, dans chaque cas en faisant varier les conditions opératoires, aucun ne nous a conduit à un résultat satisfaisant. Quelle que soit la technique utilisée, le rendement en TAd<sub>2</sub> est infime et le déficit en iode est toujours élevé. Ceci provient de la fragilité particulière de la chaîne latérale N-méthyléthanolamine vis-à-vis des hydracides halogénés à chaud ainsi qu'il a été signalé dans la série des phénylaminopropanols.<sup>20, 21</sup> En effet, des chromatogrammes de contrôle effectués au cours de ces essais infructueux nous ont montré que l'hydrolyse entraîne une rupture de la molécule puisque nous obtenions systématiquement deux taches distinctes l'une donnant une réaction de Pauly positive et l'autre donnant une réaction à la ninhydrine positive. Enfin, en ce qui concerne l'hydrolyse de la O-méthyl-N-tosyl TAd<sub>2</sub> qui est toujours beaucoup plus difficile à réaliser que celle de la O-méthyl-N-carbobenzyloxy TAd<sub>2</sub>, la variante qui consiste à échanger par contact direct, le reste arylsulfonyl par un reste acétyle<sup>22</sup> puis à hydrolyser le dérivé N-acétyl par les méthodes habituelles n'a pas permis d'isoler TAd<sub>2</sub>.

### 4. Iodation

Dans les conditions où nous avons opéré, TAd<sub>3</sub> précipite aussitôt formée et de ce fait, ne peut être iodée à son tour en TAd<sub>4</sub>. Ceci explique que le rendement en dérivé triiodé est relativement élevé. La position du troisième atome d'iode ne peut prêter à confusion. En effet la substitution dans la chaîne latérale est exclue pour les raisons exposées précédemment.<sup>6</sup> Par ailleurs les positions 2' et 6' pour le troisième atome d'iode ne peuvent pas non plus être occupées car le pouvoir orientateur du phénol libre en 4' est très nettement supérieur à celui de la chaîne latérale en 1 et du phénoxyde en 1'.<sup>23</sup> Le troisième atome d'iode est donc en 3' (ou 5') et TAd<sub>3</sub> répond bien à la formule que nous lui avons attribuée.

### BIBLIOGRAPHIE

1. J. H. HARTUNG, R. E. MUNCH et A. W. CROSSLEY, *J. Amer. Chem. Soc.* **57**, 1091 (1935).
2. M. TAITER et M. SEIDENFELD, *J. Pharmacol.* **40**, 29 (1930).
3. R. W. SUTER et R. A. WESTON, *J. Amer. Chem. Soc.* **63**, 602 (1941).
4. C. E. POWELL et I. H. SLATTER, *J. Pharmacol.* **122**, 480 (1958).
5. J. H. HARTUNG, *Industr. Engng. Chem.* **37**, 126 (1945).
6. R. L. DATA et N. PROSAD, *J. Amer. Chem. Soc.* **39**, 441 (1917).
7. C. R. HARRINGTON, *Biochem. J.* **22**, 1429 (1928).
8. E. C. KENDALL et A. I. OSTERBERG, *J. biol. Chem.* **40**, 265 (1919).
9. T. INGVALDSEN et A. I. CAMERON, *Proc. nat. Acad. Sci., Wash.* **28**, 73 (1942).

10. C. R. HARRINGTON, *Fortsch. Chem. Org. Natur.* **11**, 366 (1933).
11. F. M. BERINGER, A. BRIERLEY, M. DREXLER, E. GRINDLER et E. M. LUMPKIN, *J. Amer. Chem. Soc.* **75**, 2708 (1953).
12. E. FISCHER, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **48**, 93 (1915).
13. R. SCHONHEIMER, *Z. physiol. Chem.* **154**, 203 (1926).
14. J. W. DALY, J. AXELROD et B. WITKOP, *J. biol. Chem.* **235**, 1155 (1960).
15. F. M. BERINGER, M. DREXLER, E. GRINDLER et E. M. LUMPKIN, *J. Amer. Chem. Soc.* **75**, 2705 (1953).
16. P. F. BEVILACQUA, J. F. PLATTI et W. WENNER, *U.S. Pat.* 2895, 927 (1959).
17. C. H. LI, *J. Amer. Chem. Soc.* **64**, 1147 (1942).
18. G. HILLMANN, *Brevet d'invention du Royaume de Belgique*, 555580 (1957).
19. R. MICHEL, R. TRUCHOT et H. TRON-LOISEL, *C.R. Acad. Sci., Paris*, **250**, 2632 (1960).
20. A. LESPAGNOL et E. CUINGNET, *Ann. Pharm. Franc.* **18**, 445 (1960).
21. B. SCHUMANN, *Arch. exp. Physiol. Pathol.* **126**, 10 (1927).
22. G. SCHROETER, *Z. angew. Chem.* **39**, 1460 (1926).
23. P. W. ROBERTSON, P. B. D. DELAMARRE et B. F. SWEDLUNG, *J. Chem. Soc.* 782 (1953).