

MARQUAGE PAR ^{14}C DE LA TRIETHYLAMINE

J.C. MADELMONT*, P. GUERIN**, D. DOMURADO***

*INSERM U 71, Rue Montalembert, 63005 CLERMONT-FERRAND CEDEX

**Laboratoire de Chimie Biologique et Macromoléculaire

Ecole Nationale Supérieure de Chimie, Avenue du Général Leclerc
35700 RENNES BEAULIEU

***Laboratoire de Technologie Enzymatique - URA n° 523 du CNRS
Université de Compiègne - BP 649 - 60206 COMPIEGNE CEDEX

SUMMARY

Triethylamine was labelled by ^{14}C using Na^{14}CN as precursor in a ten steps chemical pathway. The radiochemical yield is 40 %. The chemical procedure can be used for tritium labelling.

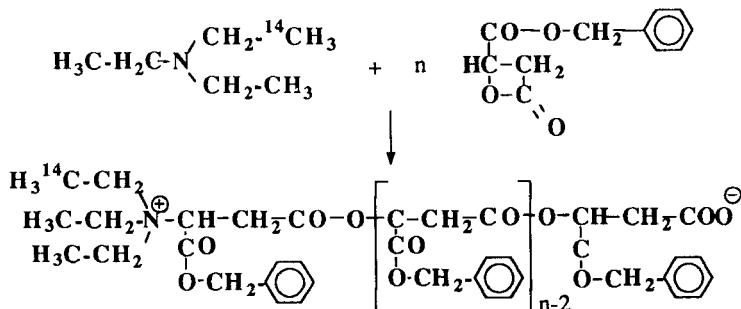
RESUME

La triéthylamine a été marquée par ^{14}C à partir de Na^{14}CN grâce à un schéma de synthèse de dix étapes. Le rendement radiochimique est 40 %. Ce procédé est utilisable pour marquer la triéthylamine par ^3H .

Les polymères de l'acide β malique peuvent constituer des véhicules remarquables dans la pharmacocomodulation de principes actifs, ils présentent le triple avantage d'être biodégradable, peu toxique et fonctionalisable (1).

L'étape nécessaire à leur utilisation ultérieure comme vecteur est la bonne connaissance de leur pharmacocinétique afin d'apprécier les propriétés induites au principe actif.

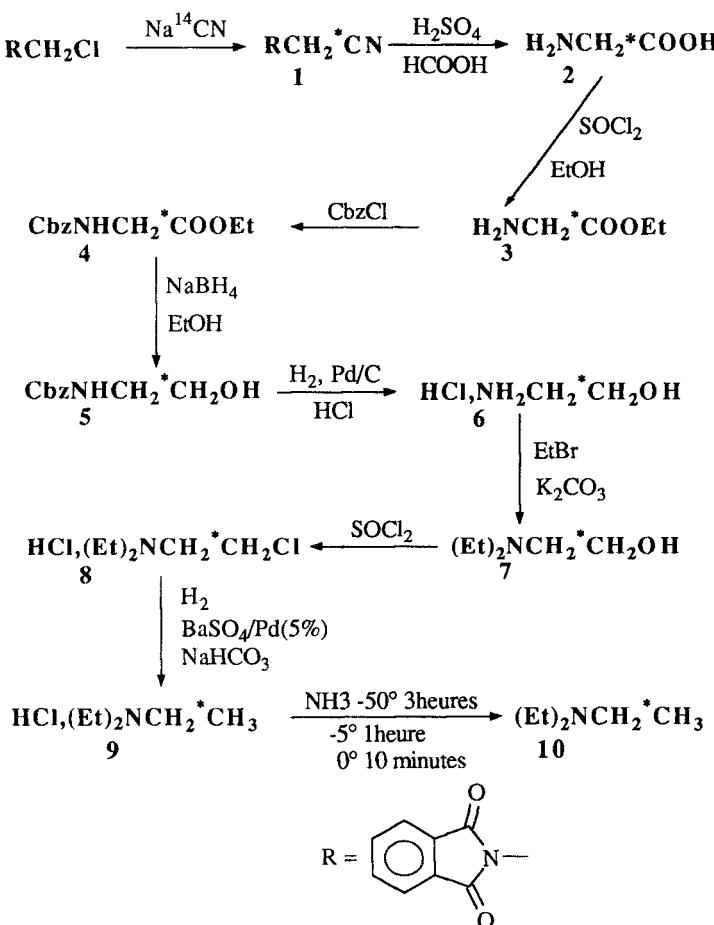
La réaction de polymérisation mise au point par GUERIN, VERT et coll. (2,3) est résumée ci-après :



Key words : Triethylamine ^{14}C

En collaboration avec ces auteurs il a été décidé dans un premier temps de marquer la bétaine. Une solution consistait à utiliser de la triéthylamine ^{14}C . Dans ce qui suit nous décrivons le marquage de cette amine.

Le travail a été réalisé en 10 étapes selon le schéma général suivant :



La radioactivité est introduite dès le premier stade par action du cyanure de sodium ^{14}C et conduit au chlorhydrate de $[2^{14}\text{C}]$ éthanolamine 6 selon un processus déjà décrit (4). La réaction en excès du bromure d'éthyle en milieu basique sur le chlorhydrate 6 permet d'atteindre la NN diéthyl éthanolamine quantitativement. La chloruration par SOCl_2 mène à la $[2^{14}\text{C}]$ chloro-2 éthyl NN diéthyl amine isolée sous forme de chlorhydrate 8 (5). La réduction du dérivé en $[2^{14}\text{C}]$ triéthyl amine est effectuée par hydrogénéation sous pression normale en milieu NaHCO_3 (M) avec BaSO_4/Pd (5 %) comme catalyseur. La ^{14}C triéthylamine est isolée sous forme de chlorhydrate, puis libérée par échange avec NH_3 en excès.

Les difficultés de ces opérations proviennent du fait que les composés **6**, **7**, **8** doivent être traités en milieu anhydre en raison de leur solubilité dans l'eau et que la triéthylamine doit être isolée sous forme de chlorhydrate.

L'éthanolamine chlorhydrate est obtenue avec un rendement chimique et radioactif de 50 % par rapport au Na^{14}CN (4) tandis que celui de la triéthylamine **10** est de 80 % calculés par rapport à **7**. Le rendement radiochimique global est de 40 % pour 10 étapes.

Compte tenu des rendements de synthèse de **8** à **10**, il est possible de marquer au tritium par cette technique.

PARTIE EXPERIMENTALE

GENERALITES

Les points de fusion sont pris sur un banc KOFLER.

Les spectres infrarouges ont été réalisés sur un spectrophotomètre Perkin Elmer 257

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été effectués sur un appareil JEOL C 60 HL et PMX 60, en utilisant le TMS en référence interne. La position des bandes est donnée en valeur de δ .

1/ PREPARATION DU CHLORHYDRATE DE 2^{14}C ETHANOLAMINE **6**

Ce composé a été préparé par le procédé de KOLTAI modifié (4,6), pour la suite, nous avons utilisé 2 mM de ce composé avec une activité spécifique de 5 mCi/mM, 185 MBq/mM.

2/ CHLORHYDRATE DE $[2^{14}\text{C}]$ N HYDROXY-2 ETHYL NN DIETHYLAMINE **7**

2 mM de chlorhydrate **6** (195 mg) sont traités pendant une nuit par EtBr 20 mM à reflux dans le THF (60 ml) en présence de K_2CO_3 20 mM. Le mélange refroidi est filtré sur fritté et le K_2CO_3 résiduel lavé par le THF (2 x 10 ml). La solution de THF traitée par une solution d'HCl dans l'éther (2 N), on récupère le chlorhydrate après évaporation des solvants et de l'acide en excès.

Le composé est utilisé sans purification ultérieure.

3/ CHLORHYDRATE DE $[2^{14}\text{C}]$ N CHLORO-2 ETHYL-N-N DIETHYL AMINE **8**

Le chlorhydrate **7** est traité pendant 1 heure par SOCl_2 à 40°C, le réactif est évaporé sous pression réduite. Le résidu visquid cristallise rapidement et peut être utilisé sans purification. On peut cependant le recristalliser d'un mélange éthanol-éther (80-20).

4/ CHLORHYDRATE DE $[2^{14}\text{C}]$ DE TRIETHYLAMINE **9**

Dans un ballon équipé d'un septum et relié à un appareil à hydrogénier sous pression normale on ajoute 800 mg de $\text{Pd}/(5\%)$ sur BaSO_4 à la solution dans l'eau (5 à 6 ml) du chlorhydrate de **8**.

Après avoir mis le dispositif sous hydrogène, on ajoute à la seringue 5 ml de NaHCO₃ (1 M) destiné à débloquer le chlorhydrate.

Après 3 heures on déconnecte le système et relargue la triéthylamine formée dans l'éther par adjonction d'un excès de desséchant (K₂CO₃).

Une variante consiste à déposer le milieu sur Extrelut (Kisselghur) et à éluer par l'éther.

La phase éthérrée obtenue traitée par une solution d'HCl dans l'éther (2N) permet d'isoler le 1,6 mM de chlorhydrate (220 mg) présentant une activité spécifique de 185 MBq/mMole. Le composé est identifié par son point de fusion et son spectre de RMN.

5/ ¹⁴C Triéthylamine base 10

A l'aide d'une rampe à vide on condense 20 ml de NH₃ gaz sur le chlorhydrate 9. Le mélange obtenu est agité 3 heures à - 50°C puis on laisse évaporer l'ammoniac en maintenant le réacteur 1 heure à - 5 et 10' à 0°C.

On transfère alors classiquement la [2¹⁴C] triéthylamine à la rampe à vide pour la séparer du chlorhydrate d'ammonium.

Le réacteur est décroché puis hermétiquement clos. L'échange est quantitatif. Le contrôle est effectué par RMN.

BIBLIOGRAPHIE

1. FOURNIE P., DOMURADO D., GUERIN P., BRAUD C., VERT M., MADELMONT J.C.
J. Bioact. Compat. Polym. , 5, 381 (1990).
2. VERT M., LENZ R. W.
Polym. Prep. 20, 608 (1979)
3. GUERIN P., VERT M., BRAUD C., LENZ R.W.
Polymer Bul. , 14, 187 (1985)
4. MADELMONT J.C., PARRY D., GODENECHÉ D., DUPRAT J.
J. Lab. Comp. Radiopharm., XXII, 8 : 851, (1985)
5. MADELMONT J.C., MICHELOT J.
J. Lab. Comp. Radiopharm., XVI, 6 : 877, (1979)
6. KOLTAI E., HORVATH B, and BANFI D.
J. Lab. Comp. Radiopharm., XIX, I : 7, (1982).