

SYNTHESE ASYMETRIQUE DE LA D(+) AMPHETAMINE- ^{14}C -7

PAR L'INTERMEDIAIRE DU BENZYL-2 METHYL-2 DITHIANNE-1,3

L. PICHAT, J-P. BEAUCOURT
Service des Molécules Marquées
C.E.N.-SACLAY - B.P. N° 2
91190 GIF SUR YVETTE - FRANCE

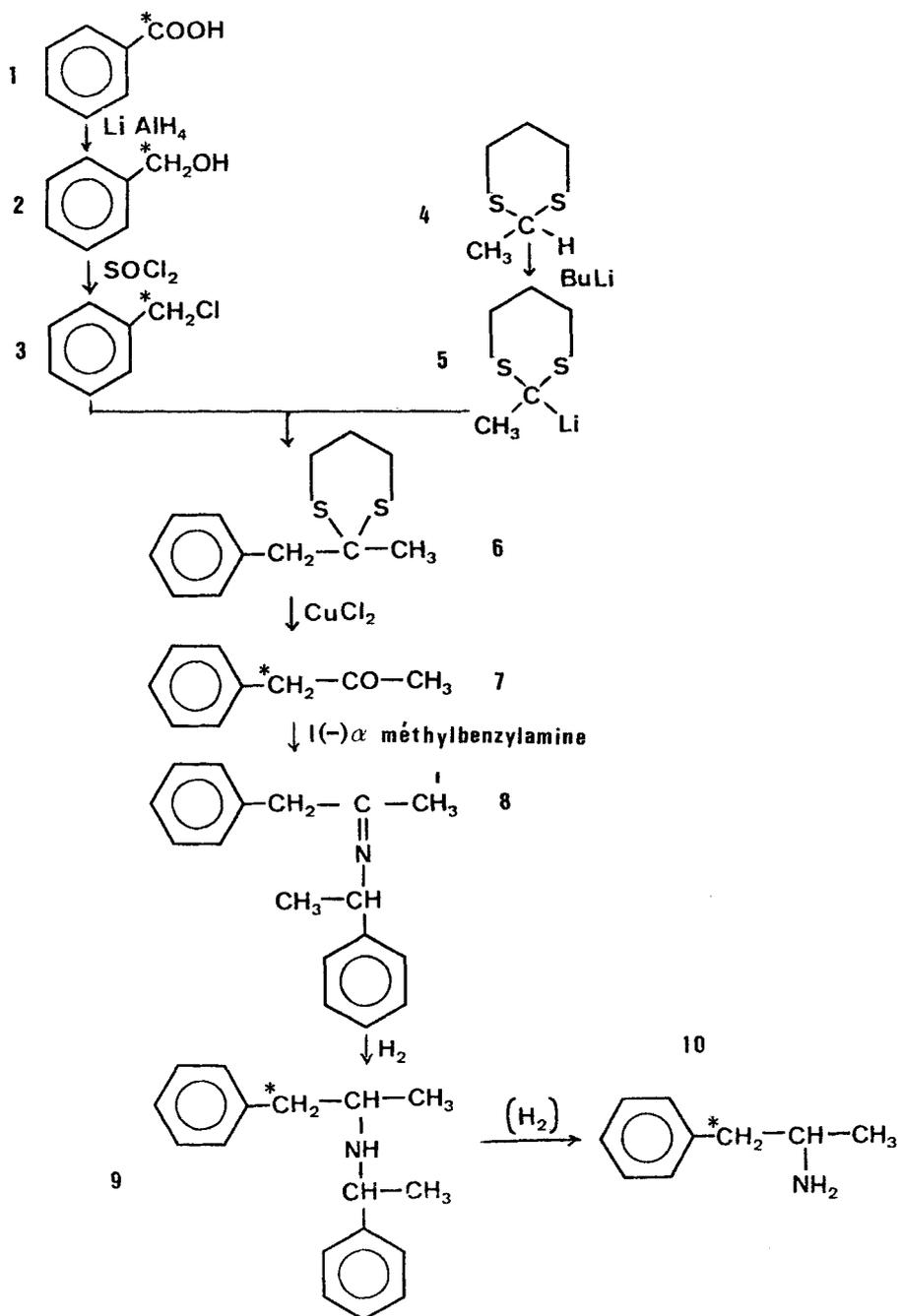
Received on July 11, 1975

SUMMARY

Benzyl chloride-7- ^{14}C is condensed with 2-lithio 2-methyl 1,3-dithianes. Deprotection with cupric chloride-copper oxide of the resulting 2-benzyl 2-methyl 1,3-dithianes leads to 1-phenyl-2-propanone-1- ^{14}C . The latter with L(-) α -methylbenzylamine in presence of molecular sieve gives rise to (-)N-(α -phenethyl)phenylisopropylimine which is catalytically reduced into the corresponding amine. Hydrogenolysis of this amine gives D(+) amphetamine-7- ^{14}C isolated as the sulfate with an overall yield of 10 % based on benzoic acid-7- ^{14}C ; specific activity : 27 mCi/mM.

La D(+) amphétamine (10) et composés apparentés qui ont des effets biologiques multiples, a fait l'objet d'un symposium international (1a). Son métabolisme ainsi que celui de composés en dérivant, a été étudié à l'aide d'amphétamines marquées au carbone 14 (1b).

Le sulfate de DL amphétamine ^{14}C -7 a été préparé par J.W. WILSON dès 1950 à partir d'acide phénylacétique ^{14}C -2, puis par une voie différente, en 1965 par D. BLACKBURN (3), à partir d'acide benzoïque ^{14}C -7. Dans ce cas le racémique est séparé en ses énantiomères par cristallisation fractionnée



du tartrate. La méthode de Blackburn a été modifiée en 1970 par J. LINTERMANS A. BENAKIS et R. RATOUIS (4), la modification consistant en une simplification de la résolution optique du racémique. Des difficultés pour reproduire cette technique nous ont incités à mettre au point un procédé différent qui évite l'étape de la résolution optique, toujours délicate lorsqu'on travaille sur des microquantités.

Le schéma réactionnel suivi est celui de la figure 1. Le chlorure de benzyle ¹⁴C-7 obtenu selon PICHAT et al (5) est condensé sur le dérivé lithié du méthyl-2 dithiane-1,3 (5) décrit par COREY (6) pour conduire au benzyl ¹⁴C-2 méthyl-2 dithiane-1,3 (6). L'hydrolyse du groupe dithiane, réalisée selon une modification du procédé décrit en (7) par CuCl₂ + CuO dans l'acétone aqueux à la température ambiante, a conduit à la phénylacétone ¹⁴C-7 (7) avec un bon rendement. L'hydrolyse du groupe dithiane par l'acide sulfurique concentré (8) a donné des rendements légèrement inférieurs. La synthèse asymétrique de phénylisopropylamines due à K. WEINGES et G. GRAAB (13), modifiée depuis par BARFKNECHT et al. (9), a été appliquée à la phénylacétone ¹⁴C-7. Cette dernière traitée par la 1(-) α -méthylbenzylamine, en présence de tamis moléculaire, comme catalyseur et agent de déshydratation (10) a donné avec un bon rendement la (-)N(α -phénéthyl)phénylisopropylimine (8) laquelle n'a pas été purifiée mais réduite catalytiquement en présence de Nickel de Raney en amine correspondante (9) dont l'hydrolyse en présence de Pd / charbon a donné la D(+) *amphétamine* ¹⁴C-7 isolée sous forme de sulfate. La pureté optique, contrôlée par chromatographie en phase vapeur du produit de réaction avec le chlorure de 1-(N-trifluoroacétyl)-propyl (11)(12) est de 95 %. Le rendement radioactif global par rapport à l'acide benzoïque ¹⁴C-7 est de 10 %.

Il est vraisemblable que le schéma réactionnel utilisé ici, pourra être appliqué à la synthèse d'*amphétamines* diversement substituées sur le noyau benzénique.

PARTIE EXPERIMENTALE

Acide benzoïque ¹⁴C-7 (1)

Par action d'acide sulfurique concentré sur 4,1 mM (220 mCi) de Ba ¹⁴C O₃ (55 mCi/mM), on dégage le ¹⁴CO₂ qui est condensé sur 4,3 mM de bromure de phényl magnésium en solution étherée refroidie à - 20° C. Après hydrolyse, extraction et séchage, on obtient 3,7 mM (200 mCi) d'acide benzoïque ¹⁴C-7.

Alcool benzylique (2)

3,7 mM (200 mCi) d'acide benzoïque ^{14}C -7 (54 mCi/mM) en solution dans 100 ml d'éther anhydre sont traités par 320 mg (8 mM) de LiAlH_4 à reflux durant une heure. Après destruction à l'eau de l'excès d'hydrure et extraction en continu à l'éther, on obtient 180 mCi (3,1 mM) d'alcool benzylique ^{14}C -7, soit un rendement de 90 %.

Chlorure de benzyle (3)

La solution étherée de (2) est séchée sur Na_2SO_4 .

Après filtration, l'éther est distillé en presque totalité sur colonne Vigreux. Le résidu est alors traité par 0,5 ml de chlorure de thionyle en présence de 0,05 ml de pyridine anhydre pendant 1 h 30 à reflux. Après refroidissement à -80°C et filtration sur "Millipore" en l'absence d'humidité, puis rinçage du précipité à l'éther anhydre, le solvant est distillé au maximum sur colonne Vigreux. L'élimination des dernières traces d'éther et de l'excès de chlorure de thionyle est réalisé selon (5), ainsi que la purification de (3) par transfert sous vide dans un appareillage scellé. Le rendement est quantitatif.

Lithio-2 méthyl-2 dithiane 1-3 (5)

9 ml (70 mM) de méthyl-2 dithiane 1-3 (4) préparé selon (6) sont dissous dans 100 ml de THF anhydre et traités à -30°C durant 2 h par 33 ml (40 mM) de n BuLi (Fluka - solution à 1,55 mM/ml dans l'hexane).

Spectre RMN de (4)

$\delta = 1,86$ ppm (d - J = 6 Hz - 3 H - CH_3)

$\delta = 2,0$ à $2,8$ ppm (m - 2 H - CH_2).

$\delta = 3,20$ à $3,50$ ppm (m - 4 H - S CH_2)

$\delta = 4,64$ ppm (q - J = 6 Hz - 4 H - CH)

Benzyl-2 méthyl-2 dithiane 1-3 (6)

A la solution de (5) maintenue à -30°C , on ajoute goutte à goutte le chlorure de benzyle (3) en solution dans 20 ml de diméthoxy-1,2 éthane ("monoglyme") dépéroxydé et anhydre. L'appareillage est alors placé dans un bain à 0°C et on agite une nuit à cette température. Le mélange réactionnel est alors hydrolysé par 20 ml d'eau. La phase étherée est récupérée et portée à sec à l'évaporateur rotatif. Par chauffage à 80°C , on distille alors l'excès de méthyl-2 dithiane 1-3. Le résidu huileux est repris à l'éther et le précipité non identifié qui apparait est filtré sur "Millipore". Le composé (6) ainsi obtenu dans le filtrat est purifié par chromatographie préparative sur plaque de gel de silice Merck (solvant : benzène). Après migration et autoradiographie, le produit attendu est élué

au méthanol. Après évaporation du solvant et reprise au chloroforme, on obtient 100 mCi (1,85 mM) de (6) chimiquement et radiochimiquement pur. Ce composé est contrôlé :

- 1) par CCM : sur gel de silice Merck 60 F 254
solvant : benzène, un seul spot radioactif de $R_f = 0,77$
- 2) par RMN ($CDCl_3$)
 - $\delta = 2,10$ ppm (s - 3 H - CH_3)
 - $\delta = 2,40$ à $2,80$ ppm (m - 2 H - CH_2)
 - $\delta = 3,36$ à $3,60$ ppm (m - 4 H - S CH_2)
 - $\delta = 3,80$ ppm (s - 2 H - CH_2)
 - $\delta = 7,80$ ppm (s - 5 H - aromatiques)
- 3) par spectrométrie de masse (75 e V) : pic de masse à
 $m/e = 226$ (12 %)

Phénylacétone ¹⁴C-7 (7)

La solution chloroformique de (6) est portée à sec et le résidu est repris par 15 ml d'acétone à 1 % d'eau. On ajoute 650 mg (3,8 mM) de $CuCl_2$ et 610 mg (7,6 mM) de CuO . On agite une nuit à température ambiante puis on filtre le précipité qui est lavé à l'acétone. L'acétone est distillé sur colonne Vigreux. Le résidu est repris à l'éther. Le précipité formé est éliminé par filtration et l'éther est distillé à son tour. Le résidu est filtré sur une petite colonne de gel de silice d'activité 1 ($L = 20$ cm - $\phi = 1$ cm) éluée très rapidement à l'éther. Le produit n'est pas retenu sur la colonne. On obtient ainsi 77 mCi (1,425 mM) de (7) radiochimiquement pur.

- CCM sur gel de silice Merck dans le système de solvant :
Hexane - Ether (3 - 1) ; une seule tache de $R_f = 0,48$.

- Si cette opération est réalisée à chaud comme décrit dans la littérature (7), on note l'apparition d'une impureté active non identifiée représentant environ 30 % de l'activité.

(-)*N*-(α -phénéthyl)phénylisopropylimine (8)

La solution étherée de (7) est concentrée à environ 2 ml par distillation de l'éther. Le résidu est repris par 10 ml de benzène anhydre et on distille les dernières traces d'éther puis de benzène, pour ne garder dans le ballon réactionnel qu'un volume de solvant voisin de 3 ml. L'activité spécifique de (7) est ramenée à 27 mCi/mM par addition de 1,425 mM de phénylacétone soit au total 2,85 mM de phénylacétone d'activité 77 mCi. On ajoute alors 2,8 mM (0,30 ml) de 1(-) α -méthylbenzylamine et 1 gramme de tamis moléculaire Linde type 4 A récemment régénéré. Le ballon réactionnel est alors placé sur une secoueuse durant 48 h. La réaction, suivie par chromatographie en phase vapeur sur Carbowax 20 M, est totale après ce temps de réaction. Les paramètres utilisés pour la chromatographie sont les suivants :

- Support : Carbowax 20 M
- Variation de température : retard de 8 minutes après l'injection,
puis montée de 10° C/mm entre 180° C et 250° C
- Température du vaporisateur : 215° C
- Débit d'hélium : 4 ml/mn
- Détection par catharomètre (100 mA)
- Temps de rétention : 1(-)αméthylbenzylamine : 3 mn 20 s
phénylacétone : 5 mn 20 s
imine (8) : 18 mn 30 s

Après filtration du tamis moléculaire et rinçage au méthanol, on obtient 60 mCi de (8), qui est utilisé sans purification pour la suite des manipulations.

Spectre RMN de (8) (dans CCl₄)

- δ = 1,75 ppm (d - 3 H - CH/CH₃)
- δ = 2,0 ppm (s - 3 H - N = C - CH₃)
- δ = 3,8 ppm (s - 2 H - CH₂)
- δ = 4,8 ppm (q - 1 H - CH)
- δ = 7,1 à 7,7 ppm (m - 10 H - Aromatiques)

(-)-N(α phénéthyl)phénylisopropylamine (9)

La solution de (8) est portée à sec et le résidu huileux est repris par 6 ml de méthanol. On ajoute 0,3 ml d'une suspension dans le méthanol, de Nickel Raney fraîchement préparé. On agite vigoureusement pendant 24 h à température ambiante sous une pression de 3 bars d'hydrogène. L'appareillage est ensuite purgé et le mélange réactionnel est filtré. Après rinçage du catalyseur à l'éthanol, le mélange réactionnel est porté à sec. L'huile restante est reprise par 10 ml d'éther. Après agitation, un précipité blanc se forme. Le mélange est abandonné quelques heures au réfrigérateur, puis le précipité est récupéré par filtration, repris au chloroforme et purifié par chromatographie préparative sur plaque de gel de silice Merck 60 F 254 (solvant de migration : benzène-méthanol (9-1), R_f : 0,1. On récupère ainsi 45 mCi de (9) radiochimiquement pur.

CCM sur gel de silice Merck 60 F 254 :

- 1) Benzène-méthanol (9-1) ; R_f = 0,1
- 2) Chloroforme-méthanol (9-1) ; R_f = 0,6
- 3) Butanol-acide acétique-eau (50-25-25) ; R_f = 0,7

RMN (solvant = CDCl₃)

- δ = 1,9 ppm (d - 3 H - CH₃)
- δ = 2,45 ppm (d - 3 H - CH₃)
- δ = 3,2 à 4,2 ppm (m - 3 H - CH₂ et CH)

$\delta = 4,95$ ppm (q - 1 H - CH)

$\delta = 7,8$ à $8,5$ ppm (m - 10 M - Aromatiques)

Spectre de masse (75 eV) : pic de masse (¹⁴C) : m/e = 241 (1 %)

D (+) amphétamine ¹⁴C-7 (10)

Le composé (9) précédemment obtenu est mis en solution dans 8 ml de méthanol. On ajoute 300 mg de palladium (5 %) sur charbon et on agite vigoureusement durant 48 h sous une pression de 3 bars d'hydrogène. L'appareillage est ensuite purgé. Le catalyseur est filtré et rincé à l'éthanol. Le solvant est chassé sous vide et le résidu est repris par 10 ml d'eau. La phase aqueuse est extraite à l'éther, puis comptée. On obtient 32 mCi d'amphétamine ¹⁴C-7, dont la pureté radiochimique est voisine de 90 %.

Purification

Chromatographie préparative sur plaque de gel de silice Merck 60 F 254, (solvant de migration : Butanol-acide acétique-eau (50 - 25 - 25). Après une autoradiographie de la plaque, l'amphétamine est éluée à l'éthanol. Après élimination de l'éthanol à l'évaporateur rotatif et reprise par un minimum d'eau, la purification de (10) mis sous forme de chlorhydrate est achevée par filtration sur une colonne (20 cm x 1 cm) de Séphadex G 10 éluée à l'eau. La solution aqueuse du chlorhydrate de (10) est alcalinisée par addition de NaOH 1N. L'amphétamine sous forme de base libre est extraite à l'éther, puis transformée en sulfate par addition de la quantité théorique de H₂SO₄ 0,1N et extraction à l'eau. On a obtenu : 20 millicuries.

Contrôles de pureté chimique et radiochimique

- Spectre UV (dans l'éthanol)
 - $\lambda_{\max} = 258$ m μ ; $\lambda_{\max} = 210$ m μ
- Spectre RMN (dans D₂O - D₂O à 5 ppm)
 - $\delta = 1,6$ ppm (d - 3 H - CH₃)
 - $\delta = 3,3$ ppm (d - 2 H - CH₂)
 - $\delta = 3,6$ à $4,3$ ppm (m - 1 H - CH)
 - $\delta = 7,6$ ppm à $7,9$ ppm (m - 5 H - Aromatiques)
- Spectre de masse de la D (+) amphétamine ¹⁴C-7
 - m/e = 136 (M - 1) ; 122 (C₆H₅ - CH₂ - CH - NH₂) ;
 - 93 (C₆H₅ - CH₂) ; 77 (C₆H₅)
- Chromatographie sur couche mince de gel de silice Merck 60 F 254
 - Solvants : + Butanol-acide acétique-eau (50-25-25)
 - + Benzène-méthanol-acide acétique (45-8-3)
 - + Chloroforme-méthanol-acide acétique (75-2-5)
 - + Méthyléthylcétone-diméthylformamide-ammoniaque (13-1,9-0,1)

La pureté radiochimique est de 98 % environ.

L'activité spécifique déterminée par spectrométrie de masse est de 27 mCi/mM.

Contrôle de la pureté optique (11)(12)

Un échantillon de D (+) amphétamine ^{14}C -7 est condensé avec le chlorure de L-(N-trifluoroacétyl)propyl (TPC) de pureté optique 92,5 % (Regis Chemical Cy USA). La paire de diastéréoisomères L-(N-trifluoroacétyl)-propyl-D,L-amphétamine en résultant est analysé par chromatographie en phase vapeur sur une colonne de N.P.G.S. 3 % sur "Chromosorb W" (lavé à l'acide). Gaz vecteur : N_2 , 150 ml/mn ; injecteur : $t = 180^\circ \text{C}$; ionisation de flamme. Dans ces conditions les temps de rétention sont respectivement :

D (+) amphétamine - L - TPC : 45 mn

L (-) amphétamine - L - TPC : 35 mn

Pureté optique trouvée : 95 %.

REFERENCES

- 1a- COSTA E., GARATTINI S.
International Symposium on Amphetamines and related compounds.
Raven Press - New-York 1970
- 1b- BENAKIS A., THOMASSET M.
Symposium on Abuse of Central Stimulants
Stockholm (1968) - Almqvist et Wicksell editors
- 2 - WILSON J.W.
J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed. 39, 687 (1950)
- 3 - BLACKBURN D., BURGHARD G.J.
J. Pharm. Sci. 54, 1586 (1965)
- 4 - LINTERMANS J., BENAKIS A., RATOUIS R.
J. of Labelled Compounds 6, 290 (1970)
- 5 - PICHAT L., CARBONNIER P.
Rapport C.E.A. 1148 (1959)
- 6 - COREY E.J., SEEBACH D.
Angew. Chem. Internat. 4, 1075 (1965)
- 7 - NARASAKA K., SAKASHITA T., MUKAIYAMA T.
Bull. Chem. Soc. Jap. 45, 3724 (1972)
- 8 - TSE-LOK HO, HONOR C. HO, C.M. WONG
Can. J. Chem. 51, 153 (1973)

- 9 - NICHOLS E.D., BARFKNECHT C.F., RUSTER HOLZ D.B.
J. Med. Chem. 16, 480 (1973)
- 10 - TAGUCHI K., WESTHEIMER F.H.
J. Org. Chem. 36, 1570 (1971)
- 11 - HALPERN B., WESTLEY J.W.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 19, 361 (1965)
Tetrahedron Letters 2283 (1966)
- 12 - GORDIS E.
Biochemical Pharmacology 15, 2124, (1966)
- 13 - WEINGES K., GRAAB G.
Chemiker Zeitung 19, 728 (1970)