

DIE POSITIONALE MARKIERUNG VON N-(1'-PHENYL-ÄTHYL-(1'))-1,1-DIPHENYL-PROPYL-(3)-AMIN. HCL (137 HK).

Volford J.* und Harsányi K.**

Received on September 13, 1972.

SUMMARY

Racemic 137 HK, labelled at its chirality centre, in position C-1, and in position C-3, respectively, further the (+)- and (-)-enantiomers, labelled in position C-3 were synthesized, starting out from $^{14}\text{CO}_2$, and K^{14}CN , respectively. The molar activities of the products were 11.1; 10.5; 4.4 and that of the optically active one: 3.5 mCi/mole. The radiochemical purity of the compounds was at least 98%. Optical purity was proved by rotation determination, the chemical and radiochemical purity by IR-spectroscopy, thin layer chromatography and dilution analysis.

ZUSAMMENFASSUNG

Aus $^{14}\text{CO}_2$, bzw. K^{14}CN ausgehend wurden das an dem Asymmetriesentrum, das in propyl-Position C-1 und das in Stellung C-3 markierte 137 HK-Racemat, ferner die Stellung C-3 markierten (+)- und (-)-Enantiomere dargestellt. Die molare Aktivität der Produkte beträgt in der obigen Reihenfolge: 11.1; 10.5; 4.4 und die der optisch aktiven 3.5 mCi/mol, die radiochemische Reinheit der Produkte beträgt mindestens 98%. Die optische Reinheit wurde durch Drehungsbestimmung, die chemische und radiochemische Reinheit durch IR-spektroskopische und dünnschichtchromatographische Untersuchungen, ferner durch Verdünnungsanalyse kontrolliert.

* Institut für Arzneimittelforschung Budapest, UNGARN

** CHINOLIN Pharmazeutisch-chemische Fabrik A. G. Budapest, UNGARN

EINLEITUNG.

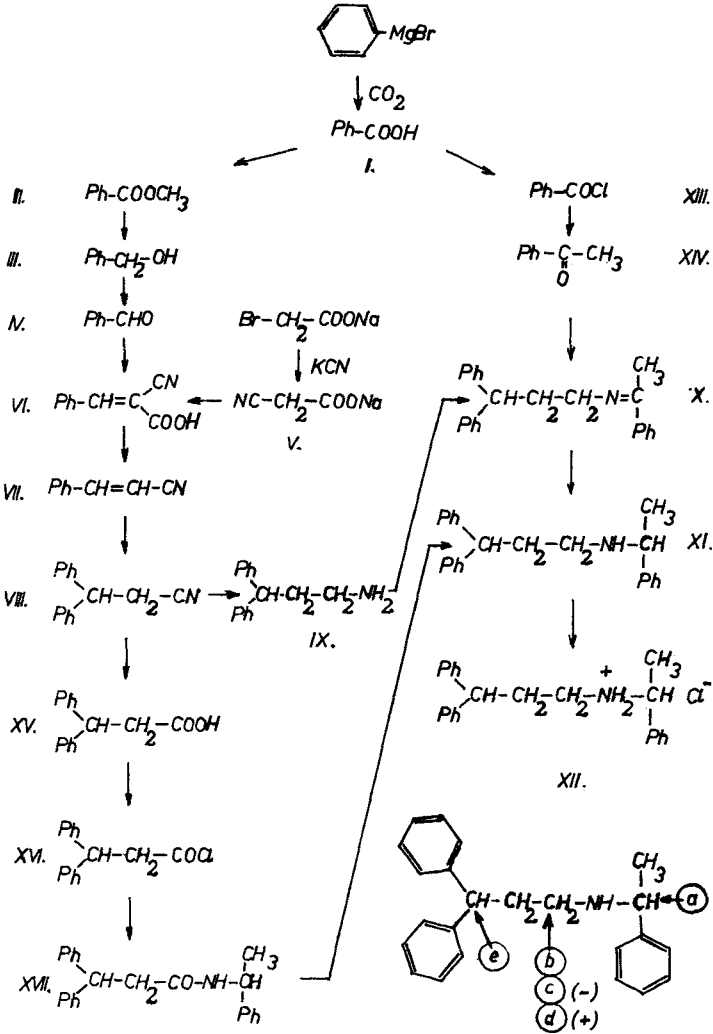
Für die Zwecke der pharmakologischen Untersuchungen von N-[1'-Phenyl-äthyl-(1')]-1,1-diphenyl-propyl-(3)-amin.HCl, eines wirksamen Mittels zur Behandlung von ANGINA PECTORIS, mittels der Isotopenindikationsmethode (Bestimmung der Resorption, Entleerung Verteilung, Fragmentierung und Verfolgung der Metabolite) wurde die Verbindung mit ^{14}C markiert. Mit römischen Ziffern werden Strukturen, mit Buchstaben Markierungsstellungen oder markierte Enantiomere in den Formeln notiert. Die Untersuchung von Verbindungen ähnlicher Struktur und ähnlicher Wirkung ist bekannt⁽¹⁾. Für die letzte Stufe der Synthese des Racemates (137 HK) boten sich zwei Wege:

- das von Harsányi und Mitarb. ausgearbeitete Verfahren⁽²⁾: die katalytische oder mittels NaBH_4 durchgeführte Reduktion der durch Kondensierung von Acetophenon und 3,3-Diphenyl-propylamin erhaltenen Schiffschen Base,
- und die mittels LiAlH_4 durchgeführte Reduktion des durch Acylierung des α -Phenyl-äthylamins mittels 3,3-Diphenyl-propionyl-chlorid dargestellten Amids liefert das sekundäre Amin ebenfalls mit guter chemischen Ausbeute.

Das letztere Verfahren ermöglicht die Darstellung der an der Propyl-Gruppe markierten Enantiomere, ohne deren Spaltung, von der optischen Reinheit des α -Phenyl-äthylamins abhängig. Durch Umgehen der in Mikromassstab nur schwierig durchführbaren Spaltung der optischen Isomere - praktisch nur die enzymatische Spaltung der Aminosäuren ergibt optisch reine Substanz - bot sich eine Möglichkeit zur Darstellung und Untersuchung der reinen radioaktiven optischen Isomere.

Aus der Wahl des Syntheseweges ist ersichtlich, dass es bei der Markierung zu einer Uniformisierung gestrebt wurde (dasselbe Zwischenprodukt: radioaktive Benzoesäure für die Markierung in verschiedenen Stellungen, bzw. derselbe Syntheseweg).

Für das an seinem Asymmetriezentrum markierte Isomer wurde das an der Carbonylgruppe markierte Acetophenon durch Alkylierung von aus $^{14}\text{C}_2$ gewonnenen Benzoesäure⁽³⁾, bzw. Säurechlorid mittels Dimethylkadmium⁽⁴⁾ dargestellt.



Das zur Markierung in Stellung C-1 der Diphenyl-propyl-Seitenkette verwendete Carbonyl- ^{14}C Benzaldehyd wurde aus Benzoesäure dargestellt. Die direkte Reduktion der Benzoesäure⁽⁶⁾ oder ihres Esters mittels LiAlH_4 liefert Benzylalkohol mit quantitativer Ausbeute⁽⁵⁾, welcher mit Hilfe von $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ zum Aldehyd oxydiert werden kann⁽⁶⁾.

Zur Darstellung der in Stellung C-3 markierten Isomere wird die in der Reaktion von Bromessigsäure-Na mit K^{14}CN entstehende Cyanessigsäure⁽⁷⁾ als Zwischenstufe verwendet. Benzaldehyd und Cyanessigsäure kondensieren in alkalischem Medium zur α -Cyan-zimtsäure, welche durch eine thermische Decarboxylierung mit guter Ausbeute Zimtsäure-nitril liefert⁽⁸⁾, welches in absolutem Benzol durch eine mit AlCl_3 katalysierte Friedel-Crafts'sche Reaktion in 3,3-Diphenyl-propionitril umwandelt werden kann.

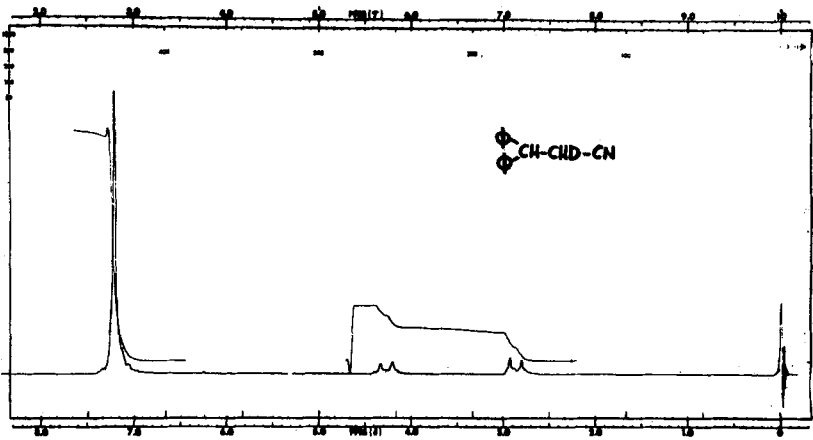
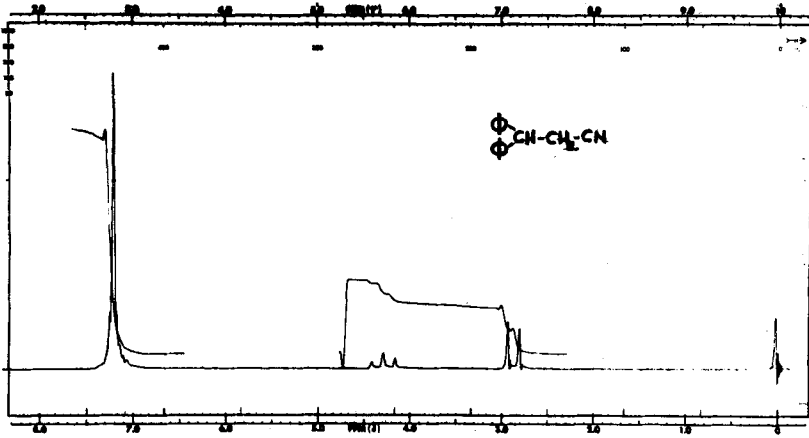
Das Nitril lässt sich durch LiAlH_4 mit quantitativer Ausbeute zum Amin reduzieren, bzw. durch Kalilauge in wässrig-alkoholischem Medium zur Säure verseifen. Unter den Bedingungen der Verseifung kann die Beweglichkeit der C-2 Protonen nachgewiesen werden. Durch Austauschen des Protons der α -Cyan-zimtsäure in D_2O , Decarboxylierung und eine nachfolgende Friedel-Crafts'sche Reaktion kann das C-2-Monodeutero-3,3-diphenyl-propionitril dargestellt werden.

Einen Beweis für die Beweglichkeit der am C-2 gebundenen Protonen liefert die Abnahme der spezifischen Radioaktivität der bei der Verseifung des unter denselben Reaktionsbedingungen dargestellten ^3H -Nitrils entstandenen Säure:

^3H -Probe	mCi/g	mCi/mMol
α -Cyan-zimtsäure	31.41	5.35
3,3-Diphenyl-propionitril	25.07	5.17
3,3-Diphenyl-propionsäure	1.04	0.22

ANALYTISCHE UNTERSUCHUNGEN.

Die NMR-Spektren wurden mit einem VARIAN A-60 Spektrometer, in 5-10 %igen CDCl_3 -Lösungen, die IR-Spektren mit einem ZEISS UR-10 Spektrometer in KBr-Pastille aufgenommen. Die Drehung der optischen Isomere wurde mit einem ZEISS-OPTON-Spektropolarimeter



gemessen. Die spezifische Aktivität wurde mit einem β -Szintillations-Spektrometer vom Typ Packard TRI-CARB 3375 bestimmt.

Die Aktivitätsverteilung der Dünnschichtchromatogramme wurde mit einem BERTHOLD LB 2721 scanner detektiert.

R_f -Werte auf Kieselgel HF₂₅₄:

Probe	Elutionsmittel			
	Benzol	45	Benzol	44
	Dioxan	13	Methanol	4
	Eisessig	2	Eisessig	2
3,3-Diphenyl-propionsäure		0.7		0.6
3,3-Diphenyl-propylamin		0.1		0.4
Amid		0.7		0.5
137 HK		0.3		0.8

EXPERIMENTELLER TEIL.

Benzoesäure-¹⁴C(3) (I)

Im Massstab von 12 mMol aus Ba¹⁴CO₃ von der Aktivität 149 mCi. Ausbeute: 1.35 g (11 mMol), 91.6 %.

Benzoylchlorid-¹⁴C(4) (XIII)

Aus 0.55 g (4.5 mMol) Benzoesäure-¹⁴C. Ausbeute: 0.64 g (4.5 mMol), 100 %.

Acetophenon-carbonyl-¹⁴C(4) (XIV)

Aus 0.64 g (4.5 mMol) Säurechlorid. Ausbeute: 0.5 g (4 mMol) rohes Keton.

137 HK-(äthyl-1-¹⁴C) (XIIa)

a/ Eine Lösung von 0.5 g (4 mMol) rohem radioaktiven Acetophenon und 1 g (5 mMol) 3,3-Diphenyl-propylamin in 5 ml absol. Aethanol werden bei Zimmertemperatur 2 Tage stengelassen. Das Lösungsmittel wird in Vakuum abgedampft, ein gelbes Öl bleibt zurück. Ausbeute: 1.45 g (Xa)

b/ Die Lösung der rohen Schiffschen Base (Xa) in 10 ml Aethanol wird in Gegenwart von Pd/C hydriert. Die Lösung nimmt während

2-3 Stunden 100 ml Wasserstoff auf, in diesem Zeitpunkt wird der Katalysator ausfiltriert, und 100 mg NaBH_4 werden zur Lösung gegeben, um die Reaktion vollzuziehen. Am nächsten Tag wird das Lösungsmittel abdestilliert, zum Rückstand 10 ml 2 N NaOH-Lösung zugefügt, und dreimal mit je 10 ml Benzol extrahiert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird die zurückbleibende rohe Base (1.3 g) in einem Späthschem Apparat bei 1 Torr einer Vakuumdestillation unterworfen. Die reine Base wird bei einer Ölbadtemperatur von 200-210 °C gesammelt. Ausbeute: 0.41 g (1.3 mMol) farbloses Öl.

c/ Zu einer Lösung von 0.41 g (1.3 mMol) Base in 2 ml Aethanol wird bei 0 °C 1 ml konz. HCl gegeben, und nachher 5 ml Wasser zugetropft. Die abgeschiedenen farblosen Kristalle werden filtriert, und das nasse Salz aus 5 ml eines Gemisches von Aethanol: Wasser = 3:1 umkristallisiert. Ausbeute: 0.37 g (1.05 mMol); 11.9 mCi; 31.8 mCi/g; 11.1 mCi/mMol; Schmp. 201-203°.

137-HK-(propyl-3-¹⁴C) (XIIb)

Aus 1.28 g (6 mMol) rohem (IXa) mit 20 % Überschuss an Acetophenon. Ausbeute: 0.63 g (1.8 mMol); 18.5 mCi; 29.9 mCi/g; 10.5 mCi/mMol; Schmp. 201-202°.

α -Cyan-zimtsäure-(nitril-¹⁴C) (VIa)

Eine Lösung von 2.23 g (16 mMol) Bromessigsäure in 2 ml Wasser wird bei 0 °C mit 2 N NaOH-Lösung bis zum Umschlag von Methylorange neutralisiert. Eine Lösung von 0.226 g (3.5 mMol) K^{14}CN von der Aktivität 158 mCi und 0.565 g (11.5 mMol) inaktivem NaCN in 2 ml Wasser wird zugegeben, und 30 Minuten lang in einem Bad bei der Temperatur 70 °C gehalten (V). Demnach werden 0.5 ml 2 N NaOH-Lösung und 1.5 ml frisch destillierter Benzaldehyd zugegeben. Nach 30 Minuten wird die Mischung auf 0° gekühlt, und mittels verdünnter Salzsäure auf pH = 2 angesäuert. Die Kristalle werden abgesaugt, mit Wasser von 0° gewaschen, und über P_2O_5 bis konstantem Gewicht getrocknet. Ausbeute: 2.1 g (12.2 mMol); Schmp. 178°.

α -Cyan-zimtsäure- β -¹⁴C (VIb)

Aus 1 g rohem (IV) im Massstab von 10 mMol. Ausbeute: 0.71 g (4.1 mMol). Schmp. 176-178°.

Zimtsäure-nitril-(nitril-¹⁴C) (VIIa)

2.1 g (12.2 mMol) (VIa) werden mit 0.3 g Kupfer-Pulver homogenisiert und in ein Späthsches Rohr gefüllt. Das Rohr wird innerhalb von 10 Minuten auf 200° erhitzt, die Substanz schmilzt bei 200-220° unter Schaumen. Die Schmelze wird nachher innerhalb von 5 Minuten auf 240-245° erhitzt, und 5 Minuten bei dieser Temperatur gehalten, um die Decarboxylierung zu vollenden. Nach Erkalten wird das Zimtsäure-nitril an der Wasserstrahlpumpe in einem Ölbad von 160-170° abdestilliert. Ausbeute: 1.39 g (10.8 mMol), fast farbloses Öl.

Zimtsäure-nitril- β -¹⁴C (VIIb)

0.71 g (4.1 mMol) (VIb) werden decarboxyliert. Ausbeute: 0.31 g (2.4 mMol).

Zimtsäure-nitril- α -³H (VIIc)

2.6 g (15 mMol) α -Cyan-zimtsäure-³H werden decarboxyliert. Ausbeute: 1.86 g (14.3 mMol).

3,3-Diphenyl-propionitril-(nitril-¹⁴C) (VIIIa)

1.39 g (10.8 mMol) (VIIa) werden in 15 ml absol. Benzol aufgelöst und 3 g AlCl₃ werden zugefügt. Das Gemisch wird unter Wärmeentwicklung homogen, es wird an einem Bad von 100-110° 3 Stunden lang am Sieden gehalten. Die Lösung wird auf ein Gemisch von 0° von 10 ml konz. Salzsäure und 40 ml Wasser gegossen, die organische Phase wird abgetrennt, und die wässrige Phase mit 10 ml Benzol extrahiert. Die vereinigten benzolischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, und in Vakuum eingedampft. Ein gelber, erstarrender Rückstand bleibt zurück (3 g), welcher aus 4 ml Methanol umkristallisiert wird. Fast farblose Kristalle. Ausbeute: 1.85 g (9 mMol). Schmp. 84°.

3,3-Diphenyl-propionitril-3-¹⁴C (VIIIb)

Im Massstab von 2.4 mMol, aus 0.31 g (VIIb). Ausbeute: 0.24 g (1.2 mMol). Schmp. 82°.

3,3-Diphenyl-propionitril- α -³H (VIIIc)

Aus 1.86 g (14.3 mMol) (VIIc). Ausbeute: 2.17 g (10.5 mMol); 25.07 mCi/g. Schmp. 83-84°.

3,3-Diphenyl-propylamin-1-¹⁴C (IXa)

Zu einer Suspension von 0.8 g (20 mMol) LiAlH_4 in 10 ml absol. Aether wird eine Lösung von 1.23 g (6 mMol) an der Nitril-Gruppe markierten Diphenyl-propionitril in 50 ml absol. Aether innerhalb von 10 Minuten zugetropft. Die Suspension wird unter Rühren 3 Stunden am Sieden gehalten, und endlich das Komplex durch Zutropfen von 10 ml 2 N NaOH-Lösung zersetzt. Der anorganische Niederschlag wird ausfiltriert und 5-mal mit je 10 ml Aether gewaschen. Die vereinigten ätherischen Lösungen werden über wasserfreies Na_2SO_4 getrocknet, und das Lösungsmittel abdestilliert. Ausbeute: 1.28 g (6 mMol) gelbes Öl.

3,3-Diphenyl-propionsäure-carbonyl-¹⁴C (IXa)

0.63 g (3 mMol) (VIIIa) und 1.44 g (7 mMol) inaktives Nitril werden in einer Lösung von 1.1 g (20 mMol) KOH in absol. Alkohol 6 Stunden bei 100° erhitzt. Der Alkohol wird danach abdestilliert, zum Rückstand wird 20 ml Wasser gegeben, und 15 Stunden lang in einem Bad von 150° gekocht. Nach Erkalten wird die alkalische Lösung bis pH = 1-2 angesäuert, die abgeschiedene Substanz abgesaugt, und durch Umschlagen aus Lauge gereinigt. Ausbeute: 2.24 g (10 mMol); 16.0 mCi/g. Schmp. $153-155^\circ$.

3,3-Diphenyl-propionsäure-3-¹⁴C (XVb)

Durch Verseifung von 0.24 g (1.2 mMol) (VIIIf). Ausbeute: 0.28 g (1.2 mMol). Schmp. $153-154^\circ$.

3,3-Diphenyl-propionsäure- α -³H (XVc)

Durch Verseifung von 2.17 g (10.5 mMol) (VIIIf). Ausbeute: 2.33 g (10.4 mMol); 1.04 mCi/g. Schmp. $152-155^\circ$.

3,3-Diphenyl-propionsäure-chlorid-carbonyl-¹⁴C (XVIa)

1.13 g (5 mMol) radioaktive Carbonsäure (XVa) wird in einem Gemisch von 5 ml absol. Benzol und 10 ml SOCl_2 5 Stunden unter Rückflusskühler gekocht. Das Lösungsmittel und das überschüssige Thionylchlorid werden bei vermindertem Druck abdestilliert, und dann 2-mal je 10 ml Benzol wird von den Rückstand abgedampft, wobei das zurückbleibende Öl erstarrt. Ausbeute: 1.3 g (5 mMol).

3,3-Diphenyl-propionsäure-chlorid-3-¹⁴C (XVIb)

Aus 0.28 g (1.2 mMol) (XVb). Ausbeute: 0.3 g.

(-)-N-(3,3-Diphenyl-propionyl)- α -phenyl-äthylamin-carbonyl-¹⁴C (XVIIa)

Zu einer Lösung von 0.25 g (2 mMol) (-)- α -Phenyl-äthylamin in 2 ml absol. Dichloräthan werden 0.3 ml Triäthylamin zugegeben, und nachher bei 0° unter Rühren eine Lösung von 2 mMol Säurechlorid (XVIa) in 3 ml Dichloräthan zugetropft. Das Gemisch wird 2 Stunden bei 50° gerührt, und nach Abkühlen werden 5 ml 5 %-ige Salzsäure-Lösung zugetropft. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über wasserfreies Na₂SO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert. Ausbeute: 0.6 g (1.9 mMol). Schmp. 93-96°.

(+)-N-(3,3-Diphenyl-propionyl)- α -phenyl-äthylamin-carbonyl-¹⁴C (XVIIb)

In dem für (XVIIa) beschriebenen Massstab aus (+)- α -Phenyl-äthylamin. Ausbeute: 0.66 g (2 mMol). Schmp. 93-95°.

(+), (-)-N-(3,3-Diphenyl-propionyl)- α -phenyl-äthylamin-3-¹⁴C (XVIIc)

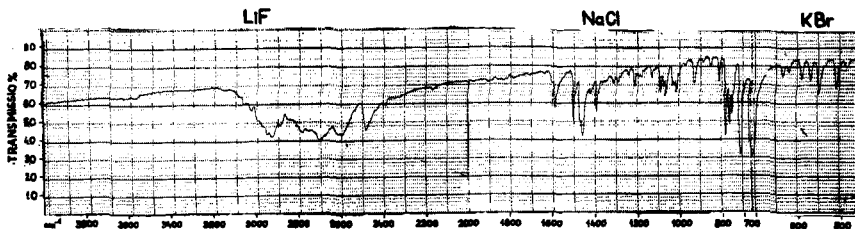
Im Massstab von 1.2 mMol aus 0.3 g (XVIb). Ausbeute: 0.44 g (1.2 mMol). Schmp. 96-100°.

(-)-N-[1'-Phenyl-äthyl-(1')] -1,1-diphenyl-propyl-(3)-aminpropyl-3-¹⁴C.HCl (XIIc)

Zu einer Suspension von 0.4 g (10 mMol) LiAlH₄ in 5 ml absol. Aether wird eine Lösung von 0.6 g (1.9 mMol) (-)-Amid in 50 ml. absol. Aether unter Rühren zugetropft. Das Gemisch wird 5 Stunden am Sieden gehalten, auf 0° gekühlt, und durch Zutropfen von 5 ml 2N NaOH-Lösung das überschüssige Metallkomplex zersetzt. Die anorganische Teile werden filtriert, 2-mal mit je 5 ml Aether gewaschen, die ätherischen Lösungen werden getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand (0.55 g) wird in 2 ml Aethanol aufgelöst, 1 ml konz. Salzsäure zugegeben, und endlich werden 4 ml Wasser in die Lösung getropft. Farblose Kristalle scheiden sich ab, die abgesaugt werden, und das unreaktierte Amid mittels Aether ausgewaschen. Das rohe Salz wird aus Aethanol-Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 0.39 g (1.1 mMol); 11.2 mCi/g. Schmp. 190-192°.

$$\alpha_D^{20} = -15.1^\circ \quad (c = 3.8; \text{CHCl}_3).$$

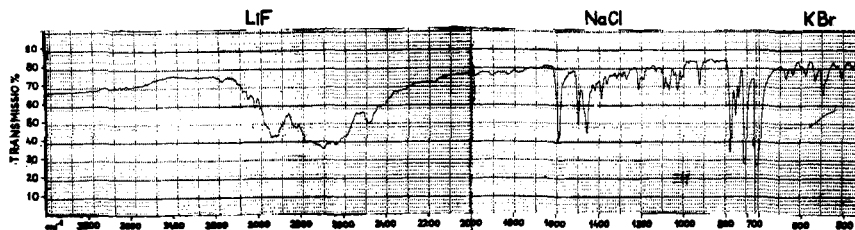


(+)-N[-1'-Phenyl-äthyl-(1')] -1,1-diphenyl-propyl-(3)-amin-propyl-3-¹⁴C.HCl (XIId)

Aus 0.66 g (2 mMol) (XVIIb). Ausbeute: 0.40 g (1.2 mMol);
11.4 mCi/g. Schmp. 191-192°. $\alpha_D^{20} = +14.8^\circ$ (c = 3.3; CHCl₃).

137 HK-(propyl-1-¹⁴C) (XIIE)

Ausbeute: 0.19 g (0.56 mMol); 12.7 mCi/g. Schmp. 202°



Methyl-benzoat-carbonyl-¹⁴C(4) (II)

Aus 0.6 g (5 mMol) radioaktivem (I) und 0.62 g inaktiver
Benzoessäure. Ausbeute: 1.35 g (10 mMol), 100 %.

Benzylalkohol- α -¹⁴C(4) (III)

Aus 1.35 g (10 mMol) (II). Ausbeute: 1.1 g (10 mMol), 100 %.

Benzaldehyd-carbonyl-¹⁴C (IV)

Zu einer Lösung von 1.1 g (10 mMol) Benzylalkohol in 50 ml

absol. Benzol werden 5 g $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ und 3 ml Pyridin zugegeben. Am nächsten Tag wird das Gemisch durch Zutropfen von 10 ml Wasser zersetzt, die benzolische Phase mit 10 %-iger Salzsäure-Lösung und mit 5 %-iger Na_2CO_3 -Lösung gewaschen, und eingedampft. Ausbeute: 1 g gelbliches Öl. Das Rohprodukt wird ohne Reinigung weiter verwendet.

α -Cyan-zimtsäure- ^3H

Zu einer Lösung von 2.6 g (15 mMol) inaktiver Cyan-zimtsäure in 10 ml absol. Tetrahydrofuran werden 0.5 ml, etwa 350 mCi HTO zugegeben. Nach 3 Stunden wird das Lösungsmittel abdestilliert, und der Rückstand über P_2O_5 bis konstantem Gewicht in Vakuum getrocknet. Ausbeute: 2.6 g (15 mMol); 31.41 mCi/g.

LITERATUR

1. Volz M. - *Arzneim. Forsch.* 21 : 1320 (1971).
2. Harsányi K., Korbonits D., Kiss P. - *J. of Med. Chem.* 7 : 623 (1964).
3. Dauben W. G., Reid J. C. and Yankwich P. E. - "Organic Syntheses with Isotopes", Murray A. and Williams D. L., Interscience Publishers, Inc., N. Y., 1958, p. 86.
4. Dauben W. G., Reid J. C. Yankwich P. E. and Calvin M. - *J. Amer. Chem. Soc.* 72 : 121 (1950).
5. Montgomery J. A. and Burks R. E. Jr. - "Organic Syntheses with Isotopes", Murray A. and Williams D. L., Interscience Publishers, Inc., N. Y., 1958. p. 74.
6. Herbert M., Rochas G. and Pichat L. - *J. Lab. Comp.* IV. 240 (1969).
7. Bennett E.L. - *J. Amer. Chem. Soc.* 77 : 2420 (1952).
8. Baddiley J., Eherensvard G. and Nilsson H. - *J. Biol. Chem.* 178 : 399 (1949).