

SYNTHÈSE de 1- α -METHADOL et 1- α -ACETYLMETHADOL TRITIÉS

DO-CAO-THANG, NGUYEN-HOANG-NAM, R. PONTIKIS et L. PICHAT*
INSERM-Unité de Recherche de Toxicologie Expérimentale
Hôpital F. Widal, 200 rue du Faubourg Saint Denis
75475 PARIS Cedex 10, France.

* Service des Molécules Marquées - CEN-Saclay
BP N°2 - 91190 Gif-sur-Yvette, France.

SUMMARY

d1-Methadone was resolved by crystallization of its ammonium d- α -bromocamphor- π -sulfonate salt to give d-methadone. The latter in ethyl acetate solution was reduced with tritium gas to 1- α -methadol ^3H in presence of Adams platinum oxide at normal temperature and pressure. Acetylation of 1- α -carbinol hydrochloride by means of acetyl chloride afforded 1- α -acetylmethadol ^3H , specific activity : 20 Ci/mMole. The positions and extent of tritium labelling were determined by ^3H NMR spectroscopy.

Key Words : 1- α -methadol, 1- α -acetylmethadol, tritium catalytic reduction.

Dans le cadre de nos recherches sur les composés morphiniques de synthèse nous avons préparé la méthadone ^{14}C -1 (1) et étudié sa fixation aux protéines plasmatiques (2).

Un dérivé de la méthadone, le 1- α -acétylméthadol (LAAM) qui a une durée d'action plus longue que celle de la méthadone tend à remplacer cette dernière dans le traitement des toxicomanes (3). Ce qui nous a conduits à étendre l'étude de la méthadone à celle du LAAM.

Pour ce travail, il est nécessaire de disposer du LAAM marqué au tritium.

Le LAAM 4 a été préparé par Pohland et al. (4) par réduction catalytique de la d-méthadone 2 en 1- α -méthadol 3 et acétylation de 3.

Cette réduction qui introduit un second atome de carbone chiral rend possible deux paires de diastéréoisomères. Il a été montré (4,9,10) que la réduction catalytique de la d-méthadone en présence de PtO_2 donne un seul isomère optique dénommé α -isomère.

* Ce travail a été effectué dans sa totalité au Service des Molécules Marquées, CEN-Saclay.

L'adaptation de cette méthode à une microsynthèse radioactive nous a permis d'accéder à 3 et 4 (Schéma I). A la différence que ces auteurs (4) ont synthétisé la d-méthadone 2 par action du bromure d'éthylmagnésium sur le d-nitrile 1, nous avons obtenu 2 par résolution de la dl-méthadone selon Howe et Sletzing (5).

La configuration du l- α -méthadol 3 est élucidée par la mesure du pouvoir rotatoire et de la résonance magnétique nucléaire dont le spectre montre un quadruplet centré à 3,8 ppm dû au proton du carbinol et caractéristique de l'isomère α . Son spectre de résonance magnétique nucléaire du tritium donne les

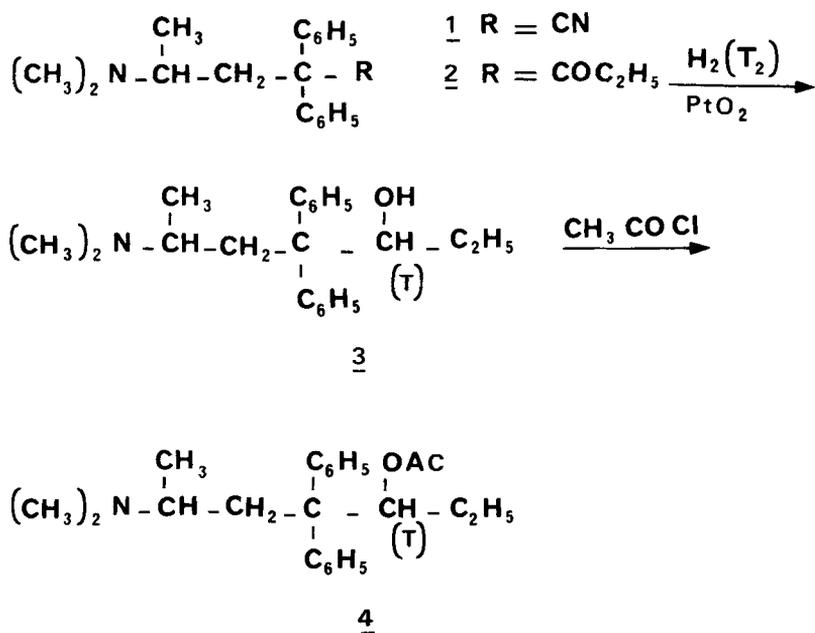


Schéma I

positions et le taux de marquage : 68% de tritium à la fonction alcool et 32% aux 2 noyaux aromatiques. L'introduction du tritium dans les noyaux aromatiques est due à la réaction d'échange bien connue (6).

La pureté chimique et radiochimique du l- α -méthadol ^3H 3 et du LAAM ^3H 4 est contrôlée par radiochromatographie en couche mince (Tableau I), par spectrométrie UV et de masse. L'activité spécifique (20 Ci/mMole) est calculée à partir du spectre de masse.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion non corrigés ont été pris au microscope à platine chauffante Reichert et les mesures de pouvoir rotatoire, avec un polarimètre Jobin Yvon (cellule = 1 dm). La chromatographie en couche mince (CCM) a été effectuée sur des plaques finies de gel de silice Merck 60 F 254. Les spectres ultraviolet (UV) ont été obtenus au moyen d'un spectromètre Beckman DK-2A. Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été enregistrés soit sur un appareil Perkin Elmer R-12 60 MHz, soit sur un Bruker 100 MHz. Les spectres de masse (SM) ont été effectués par introduction directe du produit dans la source d'un spectromètre Varian CH 7.

TABLEAU I
CCM - Révélateur = UV

| Produit | Solvants - Rf | | | | |
|-------------------------------|---------------|------|------|------|------|
| | (a) | (b) | (c) | (d) | (e) |
| d-Méthadone | 0,39 | 0,53 | | 0,64 | |
| l - α - Méthadol - HCl | 0,55 | 0,68 | 0,55 | 0,73 | 0,50 |
| LAAM - HCl | | | 0,70 | 0,83 | 0,60 |

| | |
|--|---------------------|
| (a) MeOH - NH ₄ OH | 100 : 1 |
| (b) AcEt - nBuOH - EtOH - NH ₄ OH | 70 : 10 : 15 : 1 |
| (c) C ₆ H ₆ - AcEt - MeOH - NH ₄ OH | 60 : 36 : 3,5 : 0,5 |
| (d) C ₆ H ₆ - MeOH - NH ₄ OH | 60 : 20 : 1 |
| (e) CHCl ₃ - MeOH | 80 : 20 |

d-Méthadone 2

Obtenue par résolution du chlorhydrate de la dl-méthadone avec le sel d'ammonium de l'acide d- α -bromocamphor- π -sulfonique selon (5).

$$F = 103^{\circ} \text{ C} \quad [\alpha]_{\text{D}}^{24} + 27^{\circ} \quad (1,5\% \text{ EtOH})$$

$$\left[\text{Lit. (7)} \quad F = 100 - 101^{\circ} \text{ C} \quad [\alpha]_{\text{D}}^{25} + 26^{\circ} \right]$$

l- α -Méthadol 3

La tritiation est réalisée sur rampe à vide avec un appareillage équipé d'une pompe de Toepler pour les réductions par le tritium.

20 mg de PtO_2 dans 3 ml d'acétate d'éthyle sont réduits par le tritium à la pression atmosphérique à 20°C et sous agitation magnétique pendant une nuit. On récupère le tritium qui n'est pas absorbé, ajoute ensuite 50 mg de d-méthadone et 20 mg de PtO_2 . On introduit du tritium et agite pendant une nuit. Le catalyseur est éliminé par filtration, lavé à l'éthanol et les solvants sont évaporés. Le précipité est repris 3 fois à l'éthanol et évaporé à sec sous vide pour éliminer le tritium labile. On obtient 3 Ci d'un produit qui, analysé par CCM, contient environ 80% de 1- α -méthadol ^3H .

Après purification par chromatographie liquide sur colonne de gel de silice (éluant = $\text{MeOH} - \text{NH}_4\text{OH}$ 1%) à basse pression, on recueille 1,8 Ci de 3 pur, soumis aux contrôles suivants :

CCM = Tableau I

UV (EtOH) $\lambda_{\text{max}} = 240$

RMN- ^3H à 106 MHz (DMSO D_6) = 7,02 et 6,96 (Ar, 32% ^3H), 3,61 (C TOH , 68% ^3H)

SM = on obtient le pic de masse $\text{M}^+ 311$ et les mêmes fragments $m/e = 72, 225, 253$ que ceux du spectre du produit inactif. Les pics de masse $\text{M} + 2$ et $\text{M} + 4$ donnent une activité spécifique de 20 Ci/mMole.

Autres contrôles de 3 inactif :

Chlorhydrate, $F = 172^\circ\text{C}$ $[\alpha]_{\text{D}}^{24} - 35^\circ$ (0,30% H_2O)

[Lit. (4) $F = 169-171^\circ\text{C}$ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 34^\circ$]

Base, RMN- ^1H à 60 MHz (CDCl_3) = Analogue à celui décrit par Portugheze et Williams (8).

LAAM ^3H 4

10 mg (0,5 Ci) du chlorhydrate de 3 et 0,5 ml de chlorure d'acétyle sont chauffés au reflux pendant 1 h. On évapore à sec, le précipité est repris 3 fois à l'éthanol et évaporé à sec sous vide.

On purifie comme précédemment avec les solvants $\text{CHCl}_3 - \text{MeOH}$ 80 : 20.

On obtient 0,35 Ci de LAAM ^3H d'activité spécifique : 20 Ci/mMole, dont la pureté chimique et radiochimique, contrôlée par CCM (Tableau I) et SM, est supérieure à 98%.

Autres contrôles de 4 inactif :

Chlorhydrate, $F = 203^\circ\text{C}$ $[\alpha]_{\text{D}}^{24} - 60^\circ$ (0,23% H_2O)

[Lit. (4) $F = 201 - 202, 5^\circ\text{C}$ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 59^\circ$]

Base, RMN- ^1H à 100 MHz (CDCl_3) : 2,03 (s, 3H, COCH_3), 5,98 (d, 1 H, $J = 6 \text{ Hz}$, CHOCOCH_3).

REMERCIEMENTS :

Nous remercions le personnel du SMM (CEN-Saclay) : Mr. M. Audinot pour l'aide qu'il nous a apportée lors des manipulations sur les installations de tritiation et Mrs. C. Baret et J.P. Beaucourt pour les spectres de masse et de RMN et leurs interprétations.

REFERENCES

1. Nguyen H. Nam, Pontikis R., Hoellinger H. et Pichat L. - J. Label. Comp. Radiopharm. 14 : 775 (1978).
2. Tocqué B., Pontikis R., Nguyen H. Nam, Hoellinger H. et Leroux Y. - J. Pharm. Pharmacol. 32 : 729 (1980).
3. Blaine J.D., Renault P., Levine G.L. et Whysner J.A. - Ann. New York Acad. Sci. 311 : 214 (1978).
4. Pohland A., Marshall F.J. et Carney T.P. - J. Amer. Chem. Soc. 71 : 460 (1949).
5. Howe E.E. et Sletzinger M. - J. Amer. Chem. Soc. 71 : 2935 (1949).
6. Evans E.A., Sheppard H.C., Turner J.C. et Warrell D.C. - J. Label. Comp. 10 : 569 (1974).
7. Larsen A.A., Tullar B.F., Elpern B. et Buck J.S. - J. Amer. Chem. Soc. 70 : 4194 (1948).
8. Portoghese P.S. et Williams D.A. - J. Medicin. Chem. 12 : 839 (1969).
9. Speeter M.E., Byrd W.M., Cheney L.C. et Binkley S.B. - J. Amer. Chem. Soc. 71 : 57 (1949).
10. May E.L. et Mossettig E. - J. Org. Chem. 13 : 459 (1948).