

SYNTHÈSE de 1- $\alpha$ -METHADOL et 1- $\alpha$ -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- $\alpha$ -bromocamphor- $\pi$ -sulfonate salt to give d-methadone. The latter in ethyl acetate solution was reduced with tritium gas to 1- $\alpha$ -methadol  $^3\text{H}$  in presence of Adams platinum oxide at normal temperature and pressure. Acetylation of 1- $\alpha$ -carbinol hydrochloride by means of acetyl chloride afforded 1- $\alpha$ -acetylmethadol  $^3\text{H}$ , specific activity : 20 Ci/mMole. The positions and extent of tritium labelling were determined by  $^3\text{H}$  NMR spectroscopy.

Key Words : 1- $\alpha$ -methadol, 1- $\alpha$ -acetylmethadol, tritium catalytic reduction.

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

Un dérivé de la méthadone, le 1- $\alpha$ -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- $\alpha$ -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  $\text{PtO}_2$  donne un seul isomère optique dénommé  $\alpha$ -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- $\alpha$ -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  $\alpha$ . Son spectre de résonance magnétique nucléaire du tritium donne les

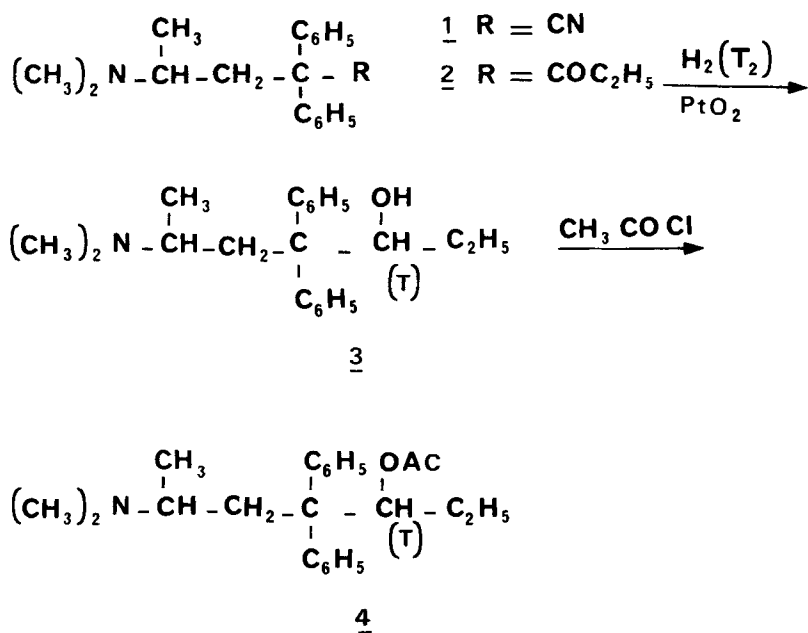


Schéma I

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- $\alpha$ -méthadol  $^3\text{H}$  3 et du LAAM  $^3\text{H}$  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- $\alpha$ -Méthadol - HCl	0,55	0,68	0,55	0,73	0,50
LAAM - HCl			0,70	0,83	0,60

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

d-Méthadone 2

Obtenue par résolution du chlorhydrate de la dl-méthadone avec le sel d'ammonium de l'acide d- $\alpha$ -bromocamphor- $\pi$ -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- $\alpha$ -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  $\text{PtO}_2$  dans 3 ml d'acétate d'éthyle sont réduits par le tritium à la pression atmosphérique à  $20^\circ \text{C}$  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  $\text{PtO}_2$ . 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- $\alpha$ -méthadol  $^3\text{H}$ .

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)  $\lambda$  max = 240

RMN- $^3\text{H}$  à 106 MHz ( $\text{DMSO D}_6$ ) = 7,02 et 6,96 (Ar, 32%  $^3\text{H}$ ), 3,61 (C1OH, 68%  $^3\text{H}$ )

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%  $\text{H}_2\text{O}$ )

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

Base, RMN- $^1\text{H}$  à 60 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) = Analogue à celui décrit par Portugese et Williams (8).

#### LAAM $^3\text{H}$ 4

10 mg (0,5 Ci) du chlorhydrate de 3 et 0,5 ml de chlorure d'acétyl 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 $^3\text{H}$  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%  $\text{H}_2\text{O}$ )

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

Base, RMN- $^1\text{H}$  à 100 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2,03 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 5,98 (d, 1H,  $J = 6 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHOCOCH}_3$ ).

## 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).