

NOUVELLE SYNTHÈSE DE L'AMINO-3 CHROMANNE SYNTHÈSE ET CONFIGURATION ABSOLUE DE SES ENANTIOMÈRES

N Sarda, A Grouiller et H. Pacheco

Service de Chimie Biologique de l'Institut National des Sciences Appliquées de LYON, Bât 406, 20 Avenue Albert Einstein - 69621 VILLEURBANNE

Recherches effectuées avec l'aide de l'INSERM (contrat n° 714.183) et du CNRS (Equipe de recherche associée n° 560)

(Received in France 20 October 1975; received in UK for publication 15 December 1975)

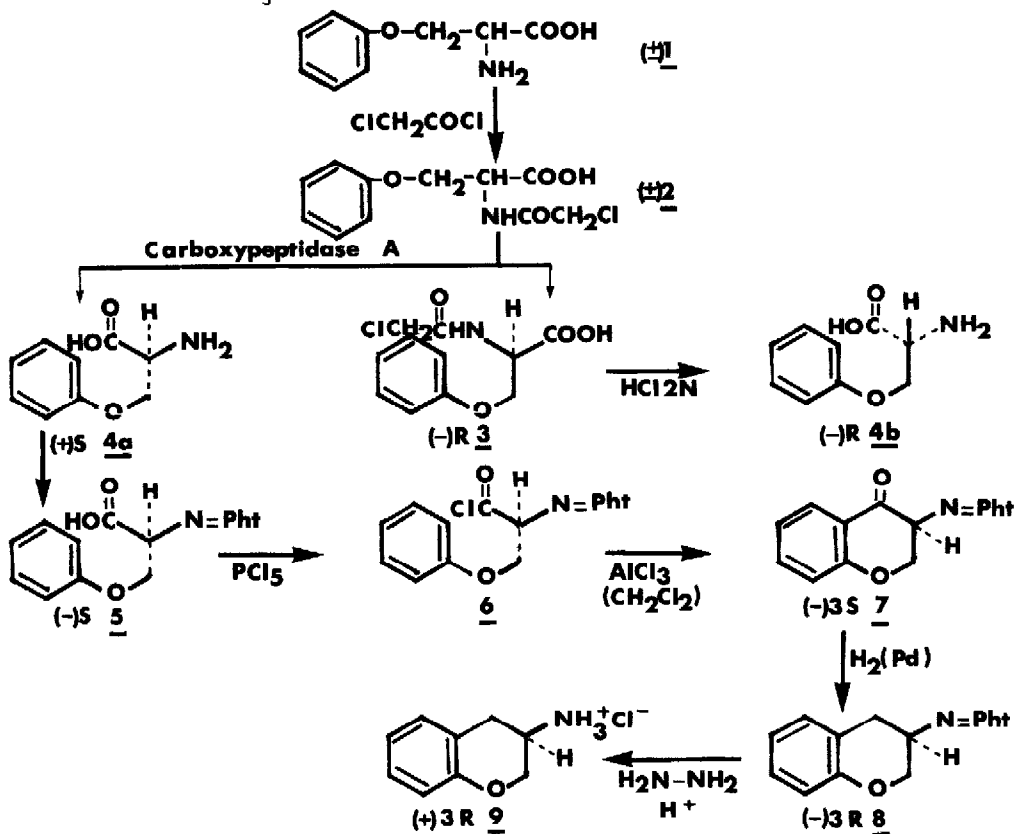
La stéréochimie des amines sympathomimétiques (1) et des amphétamines (2) conditionne leur activité pharmacologique, la détermination de la configuration absolue de tels composés peut conduire à une meilleure connaissance de leur mécanisme d'action

Nous avons synthétisé des composés apparentés à l'amphétamine les amino-3 chromannes dont certains sont excitants du système nerveux central chez le rat (3) Comme l'activité excitante est surtout associée à la configuration S de la dexamphétamine, il nous a paru intéressant de mettre au point, comparativement à d'autres séries cyclaniques, amino-2 tétraline (4) et amino-2 indane (5), une synthèse stéréospécifique pour voir à quel stéréoisomère peut être attribuée l'activité de l' amino-3 chromanne. D'abord, nous avons élaboré une nouvelle voie de synthèse du (+) - amino-3 chromanne à partir d'un amino-acide, l'acide (+) - α - amino β -phénoxy propionique ou (+) phénoxyalanine. Ensuite, nous avons accédé aux (+) R et (-) S-amino-3 chromannes en appliquant cette voie de synthèse respectivement à la (+) S et à la (-) R phénoxyalanine.

L'acide α -amino β -phénoxy propionique 1 a été obtenu par réaction de Strecker, à partir du phénoxyacétaldéhyde, en améliorant un procédé décrit pour la synthèse de la dichloro-2,4 phénoxyalanine (6). La phénoxyalanine racémique (F décomposition vers 250°, Rdt 40%) a été ensuite dédoublée en ses antipodes optiques à partir du dérivé (+) α -chloracétamido 2 préparé dans les conditions de Schotten-Baumann par action du chlorure de chloracétyle (F 154°, Rdt 60%). Le dédoublement est effectué par action sur le composé 2 de la carboxypeptidase pancréatique (A type II) (pH 7,9 - 48 heures à 37°). Cette enzyme catalyse l'hydrolyse de l'acide S- α chloracétamido β -phénoxy propionique en (+) S phénoxyalanine $[\alpha]_D^{25} + 8,4^\circ$ (c = 2,5 eau), $[\alpha]_D^{25} + 27,2^\circ$ (c = 4, acide chlorhydrique 0,1 n)], sans affecter l'acide (-) R- α -chloracétamido β -phénoxy propionique 3 $[\alpha]_D^{25} - 67^\circ$ (c = 0,17 éthanol) purifié par passage sur résine AG 50. L'acylase rénale, dans des conditions similaires, s'est révélée inactive. L'hydrolyse de 3 en milieu acide conduit à la (-) R-phénoxyalanine $[\text{Rdt } 64\%, [\alpha]_D^{25} - 26^\circ$ (c = 4 HCl 0,1 n)].

Cette note fait partie de la thèse de Doctorat d'Etat de N Sarda et a fait l'objet d'une communication aux XIème Rencontres Internationales de Chimie Thérapeutique, Montpellier (France) 10-12 Septembre 1975

La pureté optique de la S-phénoxyalanine est vérifiée par désamination oxydative complète de celle-ci en acide β -phénoxypropyruvique par une L-amino-acide oxydase (pH 7, 24 heures à 37°). A partir des (-) S et (+) R N-phthaloylphénoxyalanines, comme schématisé pour l'isomère (-) S 5, nous avons obtenu respectivement, en passant par l'intermédiaire de leur chlorure d'acide après cyclisation, réduction catalytique et déphthaloylation, les énantiomères de l'amino-3 chromane (+) 3 R [Rdt 45%, F = 210°, $[\alpha]_D^{25} + 58,7^\circ$ (c = 0,8 eau)] et (-) 3 S [Rdt 50%, F = 215°, $[\alpha]_D^{25} - 47^\circ$ (c = 0,83 eau)] isolés sous forme chlorhydrate



Références

- 1) P S PORTOGHESE, Ann Rev.Pharmacol , 10, 51 (1970)
- 2) D E NICHOLS, C F BARFKNECHT, D B RUSTERHOLZ, F BENINGTON et R D MORIN, J Med Chem., 16, 480 (1973)
- 3) N SARDA, A GROUILLER et H PACHECO, C R Acad.Sci., 279 (c), 281 (1974)
- 4) F ZYMALKOWSKI et E DORNHEGE, Tetrahedron Letters, 55, 5743 (1968)
- 5) E DORNHEGE, Liebigs Ann Chem , 743, 42 (1971)
- 6) M JULIA, Bull Soc Chim.Fr , 1363 (1956)

Tous les composés nouveaux donnent des analyses en accord avec la théorie