

NOUVELLE MÉTHODE DE PRÉPARATION DE BROMURE D'ÉTHYLE ^{14}C -2, BROMURE D'ÉTHYLE D_3 -2 PAR HOMOLOGATION DE L'IODURE DE MÉTHYLE MARQUÉ ET SYNTHÈSE DE MÉTHADONE ^{14}C -1, MÉTHADONE D_3 -1.*

Nguyen-Hoang-Nam, Renée Pontikis, Henri Hoellinger et Louis Pichat**
INSERM - Unité de Recherche de toxicologie expérimentale
Hôpital Fernand 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.

Received July 15, 1977

ABSTRACT

Methylation of the lithio salt of 2-methylthio-2-thiazoline with methyl iodide ^{14}C or methyl iodide D_3 followed by thiazoline displacement with benzyl bromide has given rise to ethyl bromide ^{14}C -2 and ethyl bromide D_3 -2. The Grignard reagents from the latter, treated with 2,2-diphenyl-4-dimethylaminovaleronitrile gave methadone-1- ^{14}C and methadone-1- D_3 , purified by silicagel adsorption column chromatography. Overall yields = 14-20% based on labelled ICH_3 , methadone-1- ^{14}C (SA = 36 mci/mM), methadone-1- D_3 (99% isotopic enrichment).

Key words : Carbon-14, Deuterium, Ethyl bromide-2- ^{14}C , Ethyl bromide-2- D_3 , Methadone-1- ^{14}C , Methadone-1- D_3 .

La méthadone qui a été à l'origine un analgésique morphinique de synthèse est utilisée actuellement comme produit de substitution progressive dans le traitement des toxicomanes. Ce qui suscite un regain d'intérêt dans l'étude pharmacologique et toxicologique de cette drogue.

Pour une telle étude il est nécessaire de disposer du produit marqué.

La méthadone (diméthylamino-6 diphényl-4,4 heptanone-3) **4** a été préparée par l'action du bromure d'éthyl magnésium sur le diphényl-2,2 diméthylamino-4 valéronitrile **3a** (1) selon le schéma I.

* Ce travail fait l'objet d'un contrat de recherche libre de l'INSERM n° 75.5.075.3. Il est effectué au Service des Molécules Marquées, CEN Saclay.

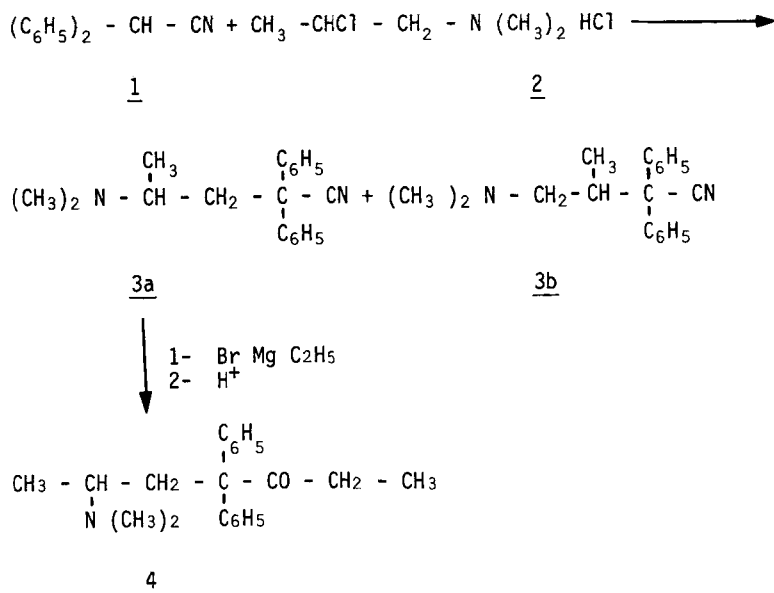


Schéma I

TOLBERT et al. (2) ont suivi le même schéma réactionnel pour préparer la méthadone ^{14}C -1 et la méthadone ^{14}C -2 à partir du bromure d'éthyle marqué, lequel est obtenu à partir de l'iodure de méthyle en 4 étapes.

Le présent mémoire décrit une nouvelle méthode de préparation de bromure d'éthyle ^{14}C -2 et de bromure d'éthyle D_3 -2 à partir de I^{14}CH_3 et ICD_3 en 2 stades. Les bromures ainsi marqués nous ont permis d'accéder à la méthadone ^{14}C -1 et à la méthadone D_3 -1 selon le schéma I.

HIRAI et KISHIDA (3) ont décrit une nouvelle méthode d'homologation d'halogénures d'alcoyles par l'intermédiaire du dérivé lithié de la méthylthio-2 thiazoline-2 5 (Schéma II).

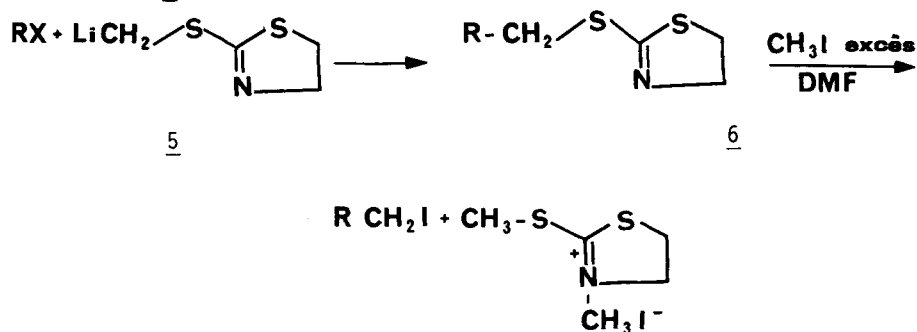


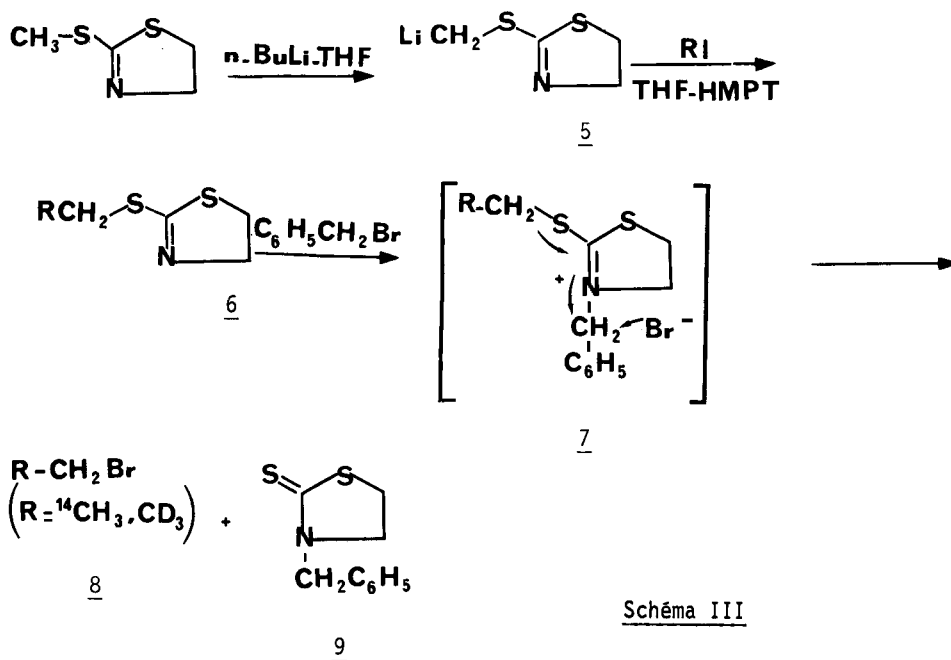
Schéma II

Nous avons adapté cette méthode à la préparation du bromure d'éthyle marqué par action de l'iodure de méthyle marqué ($R = {}^*CH_3, CD_3$) sur le lithien 5.

Les cas envisagés par HIRAI et KISHIDA (3) concernaient des iodures d'alcoyles peu volatils qui étaient isolés du milieu réactionnel par simple extraction. Ce mode opératoire ne peut être utilisé pour la préparation du bromure d'éthyle. De plus, pour déplacer le groupe thiazoline de 6, il a fallu trouver un réactif autre que l'iodure de méthyle qui aurait été difficile à séparer de l'iodure d'éthyle marqué.

Le choix du bromure de benzyle (4) a résolu ce problème : le transfert sous vide à -15°C du bromure d'éthyle du mélange réactionnel a été possible.

En définitive, la préparation du bromure d'éthyle marqué au carbone 14 et au deutérium a été effectuée à partir de $I^{14}CH_3$ et ICD_3 selon le schéma III.



La lithiation de la méthyl-2 thiazoline, préparée à partir de mercapto-2 thiazoline (5), fournit le dérivé lithié 5. Ce dernier, condensé avec l'iodure de méthyle marqué, donne l'éthylthio-2 thiazoline-2 marqué 6 qui est purifiée soit par chromatographie liquide haute pression pour le produit deutérié, soit par

chromatographie sur colonne de gel de silice d'adsorption pour 6 marqué au ^{14}C (rendements en produits purifiés = 50-56%). L'action du bromure de benzyle sur 6 conduit au bromure d'éthyle marqué 8 dont la pureté est contrôlée par chromatographie en phase gazeuse.

Selon CLARK et SYKES (4), le mécanisme du déplacement de la thiazoline 6 impliquerait une N-benzylation avec formation intermédiaire du sel 7 instable qui, par départ de bromure d'éthyle, fournit la benzyl-3 thiazolidine thione-2 9. Nous n'avons pas pu isoler le produit intermédiaire 7, par contre, le dérivé 9 a été séparé, purifié et caractérisé. Son spectre de masse montre un pic moléculaire M^+ = 209 et son spectre RMN identique à celui de la littérature (4) confirme sa structure.

Les bromures d'éthyle marqués 8 sont transformés en magnésiens puis condensés avec le nitrile 3a, préparé selon (1,6). La méthadone ^{14}C -1 et la méthadone D_3 -1 ainsi obtenues sont purifiées par chromatographie sur colonne de gel de silice d'adsorption. Les rendements par rapport à l'iodure de méthyle marqué sont de l'ordre de 14-20%.

Les puretés chimique et radiochimique ont été contrôlées par chromatographie en couche mince, par spectrométrie ultraviolette, par résonance magnétique nucléaire du proton et par spectrométrie de masse : 99% d'enrichissement en deutérium pour la méthadone D_3 -1, AS = 36 mCi/mM pour la méthadone ^{14}C -1.

REMERCIEMENTS

Nous remercions vivement la Société Waters Associates S.A.-France qui a mis à notre disposition l'appareil de chromatographie liquide haute pression préparative, Monsieur R. Clément du Service des Molécules Marquées pour son aide dans le contrôle et la purification de l'éthylthio-2 thiazoline-2 D_3 par chromatographie liquide haute pression, et Mme J. Pichon pour la préparation du dérivé 3a.

PARTIE EXPERIMENTALE

La chromatographie en couche mince (CCM) a été effectuée sur des feuilles plastiques de gel de silice F 1500 LS 254 Schleicher & Schüll. La chromatographie en phase gazeuse (CPG) a été réalisée sur un appareil F & M Modèle 810, détecteur catharomètre, colonne Carbowax 20 M 25%. La chromatographie liquide haute pression (CLHP) a été effectuée avec les appareils Waters Associates, modèle PrepLC/system 500 pour la chromatographie préparative, détecteur réfractomètre différentiel, colonne Porasil. Les spectres infrarouge (IR) ont été obtenus au moyen d'un

spectromètre Perkin-Elmer 221 et les spectres ultraviolet (U.V), au moyen d'un spectromètre Beckman DK-2A. Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN) ont été enregistrés sur un appareil Jeol C 60 HL (référence interne TMS, déplacements chimiques en ppm). 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

Produits	Solvants - Rf					
	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)
Méthylthio-2 thiazoline-2	0,45					
<u>6</u>	0,55	0,27				
<u>9</u>		0,51				
<u>3a</u>			0,73	0,67	0,78	0,64
<u>4</u>			0,60	0,54	0,61	0,69
(a) Hexane-Ether	60 : 40	(d) MeOH-Acétone-NH ₄ OH	50 : 49 : 1			
(b) CH ₂ Cl ₂ -C ₆ H ₆	50 : 50	(e) CHCl ₃ -MeOH-TEA	50 : 50 : 2			
(c) MeOH-NH ₄ OH	2%	(f) EtOH-AcOH-H ₂ O	60 : 30 : 10			

ETHYLTHIO-2 THIAZOLINE-2 D₃ 6 (R = CD₃)

A une solution de 0,375 Mole de méthylthio-2 thiazoline-2 dans 320 ml de THF refroidie à -30° C sont ajoutés en 2 h, sous agitation et sous atmosphère d'azote sec, 161 ml (0,37 Mole) d'une solution de n-BuLi dans l'hexane (2,3 Mole/L). Après agitation du mélange à -30° C pendant 30 mn, on ajoute de l'HMPT (8%) puis 51 g (0,351 Mole) d'iodure de méthyle D₃ (99,3%) en 40 mn. On agite de nouveau à -30° C pendant 30 mn puis on laisse la température remonter lentement à 0°C. Après hydrolyse à 0°C on laisse le mélange revenir à la température ambiante. Après extraction à l'éther et évaporation du solvant on obtient 60 g d'une huile qui est purifiée par CLHP (fractions de 5 g, solvant = hexane-éther 6 : 4, débit = 250 ml/mn) ; rendement = 26 g (50%).

Produit témoin =

IR ν_{cm}^{-1} = 1565,1670,2930

CCM = tableau I

SM = pics m/e 147 (M⁺) (75%), 119 (96%), 72 (78%), 60 (100%), 45 (85%).

RMN (CDCl_3) = 1,42 t (3H, J = 7,5 Hz); 3,26 q (2H); 3,40-3,67 m (2H) ; 4,30-4,56 m (2 H).

Produit deutérié =

RMN (CDCl_3) = 3,06 s (2H) ; 3,28-3,47 m (2H) ; 4,11-4,31 m (2H).

BROMURE D'ETHYLE D_3 -2 8 (R = CD_3).

Dans un ballon muni d'une queue de cochon on introduit 25 g (0,166 Mole) de 6 et 40 ml (0,333 Mole) de bromure de benzyle, congèle le mélange et scelle sous vide. On laisse le mélange revenir à la température ambiante et chauffe à 100°C pendant 1 h. On branche le ballon sur la rampe à vide, casse la queue de cochon et l'on transfère les produits volatils dans un deuxième ballon refroidi à -195°C. On remplace l'azote liquide par un bain à -80°C, laisse la température remonter à -15°C et recueille 18,6 g (82%) de bromure d'éthyle dans un troisième ballon refroidi à -195°C.

La pureté du bromure d'éthyle D_3 -2 est contrôlée par CPG (températures de la colonne = 50°C et 205°C) et par RMN.

BENZYL-3 THIAZOLIDINE THIONE-2 9 (4)

Cristaux incolores, F = 133-135° (EtOH) (litt., 131-133°C).

UV (MeOH) = λ_{max} = 273,5 (Litt., 276).

CCM = Tableau I

SM = pics m/e 209 (M^+) (100%), 148 (97%), 91 (69%).

RMN (CDCl_3) = 3,02-3,30 m (2H) ; 3,78-4,04 m (2H) ; 4,93 s (2 H) ; 7,27 s (6H), conforme à la litt. (4).

DIPHENYL-2,2 DIMETHYLAMINO-4 VALERONITRILE 3a

Il est préparé à partir du diphenylacétonitrile et du chlorhydrate de chloro-2 diméthylamino-1 propane, selon(1,6).Sa structure est confirmée par IR, SM, RMN.

METHADONE D_3 -1 4

Le magnésien est préparé à partir de 2,6 g (107 mat.) de magnésium en tournures, 95,5 mMoles de bromure d'éthyle D_3 -2 et 45 ml d'éther chauffés au reflux pendant 30 mn. A la solution magnésienne sont ajoutés, à la température ambiante, 81,3 mMoles de nitrile 3a en solution dans 80 ml de benzène séché sur sodium, et le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 2 h. 30. Après hydrolyse à 0°C par HCl 3N et extraction à l'éther, la solution aqueuse est rendue alcaline par addition de NaOH 3N et extraite par l'éther. Après évaporation du solvant, on obtient 24 g de produit brut qui est purifié, par fractions de 5 g environ, par chromatographie sur colonne de gel de silice d'adsorption (éluant = MeOH-2% NH_4OH). On recueille ainsi 14,7 g (50%) de méthadone deutériée pure qui est

transformée en chlorhydrate.

Sa pureté, supérieure à 99%, est contrôlée par CCM (Tableau I), UV, RMN et SM. L'analyse par SM donne un enrichissement isotopique supérieur à 99%.

ETHYLTHIO-2 THIAZOLINE-2¹⁴C 6 (R = ¹⁴CH₃).

Le lithien est préparé dans un ballon à 2 tubulures de 100 ml fixé à la rampe à vide et dont l'un des cols est bouché par une capsule en silicone, à partir de 4,4 mmoles de 5, 4 ml THF, 4,4 mmoles de n-Buli à -30° C pendant 30 mn. On ajoute 0,5 ml d'HMPT, congèle la solution dans l'azote liquide, fait le vide puis condense 4 mmoles (157 mCi) d'iodure de méthyle ¹⁴C. Après agitation à -40° C pendant 1 h on traite comme pour le produit deutérié. La purification par chromatographie sur colonne de gel de silice d'adsorption avec un gradient d'élution du mélange hexane-éther donne 88 mCi (56%) d'éthylthio-2 thiazoline-2¹⁴C contrôlé par radiochromatographie en couche mince.

BROMURE D'ETHYLE ¹⁴C-2 8 (R = ¹⁴CH₃).

Préparé à partir de 88 mCi (2,2 mmoles) de 6 et 5,8 mmoles de bromure de benzyle, puis jaugé.

METHADONE ¹⁴C-1 4

Le bromure d'éthyle ¹⁴C ainsi obtenu est transféré sous vide dans un ballon à 2 tubulures surmonté d'un réfrigérant fixé à la rampe à vide et contenant 91 mg (3,7 mat.) de magnésium et 2 ml d'éther. On chauffe le mélange au reflux pendant 30 mn, condense le magnésien avec 1,59 mmoles de 3a dans 5 ml de benzène comme précédemment. Après traitement et extractions en continu, on obtient 25,2 mCi de produit brut qui, après purification, donne 188 mg (22 mCi) de méthadone ¹⁴C-1 (AS = 36 mCi/mmoles) ; rendement radiochimique par rapport à I¹⁴CH₃ = 14%. Les puretés chimique et radiochimique sont contrôlées par radiochromatographie en couche mince (tableau I), par spectrométrie UV et de masse.

REFERENCES

1. E.M. Schultz, Ch. M. Robb et J.M. Sprague, J. Am. Chem. Soc., 1947, 69, 2454.
2. B.M. Tolbert, F. Christenson, F. Nai-Hsuan Chang et P.P.T. Sah, J. Org. Chem., 1949, 14, 525.
3. K. Hirai et Y. Kishida, Tetrahedron Letters, 1972, 27, 2743 ; K. Hirai, H. Matsuda et Y. Kishida, Tetrahedron Letters, 1971, 46, 4359.
4. A.D. Clark et P. Sykes, J. Chem. Soc. (c), 1971, p.103.
5. A.H. Goddin et N.E. Searle, Brevet U.S. 2.516 (1950) ; CA 1951, 45, 810.
6. O.Yu Magidson et V.M. Fedosova, Med. Prom. S.S.S.R., 1957, 11, 25; CA 1957, 52, 7239.