

ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΤΗΣ 6ΗΣ ΜΑΪΟΥ 1976

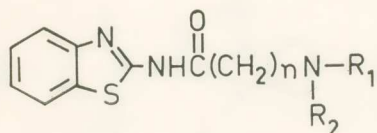
ΠΡΟΕΔΡΙΑ ΝΙΚ. Κ. ΛΟΥΡΟΥ

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ.—(Alcoylaminoacylamino)-2 benzothiazoles : **Formation de tautomères et leur influence sur l'activité biologique**, par G. Tsatsas et E. Costakis*.

En vue d'étudier leur activité biologique, on prépare un certain nombre d'amides basiques dérivés de l'amino-2 benzothiazole et des imides dérivés de l'imino-2 méthyl-3 benzothiazoline, dont on forme les chlorhydrates et les sels d'ammonium quaternaires. L'action sur les bases tertiaires, d'iodure de méthyle, conduit à un mélange de produits isomères ou tautomères, qui sont aisément séparés ou préparés par des méthodes univoques.

* * *

Dans un précédent travail [1] l'un de nous avait préparé quelques (alcoylaminoacylamino)-2 benzothiazoles, de formule générale (I), ainsi que leurs chlorhydrates et leurs sels d'ammonium quaternaires, dans le cadre d'un programme d'étude de divers amides basiques, comme anesthésiques locaux.



I, n=1 ou 2

* Γ. ΤΣΑΤΣΑ και Ε. ΚΩΣΤΑΚΗ, 'Αλκυλαμινοακυλαμινο-2 βενζοθειαζόλια: Σχηματισμός ταυτομερών και επίδρασις αὐτῶν ἐπὶ τῆς βιολογικῆς δράσεως.

En comparant la formule (I) au modèle de Löfgren [2] concernant la molécule des anesthésiques locaux, on voit que, dans notre cas, la partie lipophile de ce modèle classique est constituée par le noyau du benzothiazole. Or, l'étude pharmacologique des composés de formule (I) essayés sous forme de chlorhydrates, n'a montré qu'une très faible activité anesthésique locale. Par contre, leurs sels d'ammonium quaternaires et plus particulièrement l'iodométhylate de (pipéridineacétylamino)-2 benzothiazole présentait une remarquable action antiparkinsonienne, qui a suscité un grand intérêt dans les Laboratoires où ces produits ont été essayés.

Cette dernière constatation nous a amenés à entreprendre la préparation d'un plus grand nombre de produits et d'étudier de près leur structure. En effet, la chromatographie sur couche mince du produit obtenu par action de l'iodure de méthyle sur le (pipéridineacétylamino)-2 benzothiazole a prouvé qu'il s'agit d'un mélange de trois composés (trois taches distinctes). Par ailleurs, dans un autre travail [3], nous avons prouvé que les dérivés N-acylés des amino-2 benzothiazoles, aussi bien en solution qu'en état solide, existaient sous deux formes: la forme amide et celle imide. A la lumière de ces constatations il était logique de penser que le (pipéridineacétylamino)-2 benzothiazole existait sous deux formes tautomères (II) et (III) en équilibre entre elles et que, sous l'influence de l'iodure de méthyle, ils se formaient trois dérivés (a), (b), (c), suivant le schéma 1.

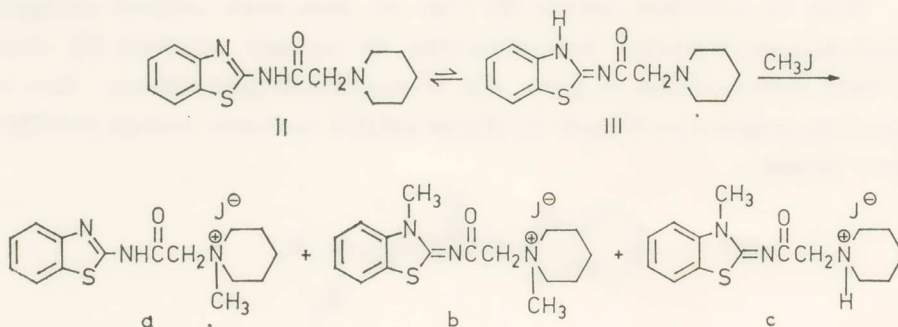


Schéma 1.

En vue de vérifier les structures (b) et (c) nous en avons préparé des échantillons authentiques, que nous avons comparés aux produits de

la réaction selon le schéma 1, après avoir isolé ces derniers du mélange, par chromatographie préparatoire sur couche mince. La préparation des dérivés (b) et (c) a eu lieu en partant de la base (V), obtenue par action de pipéridine sur le chlorure (IV) [3], dans des conditions qui sont décrites dans la partie expérimentale :

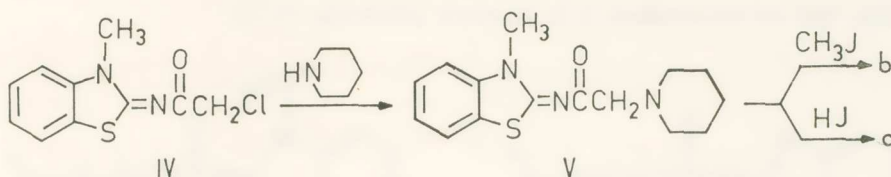


Schéma 2.

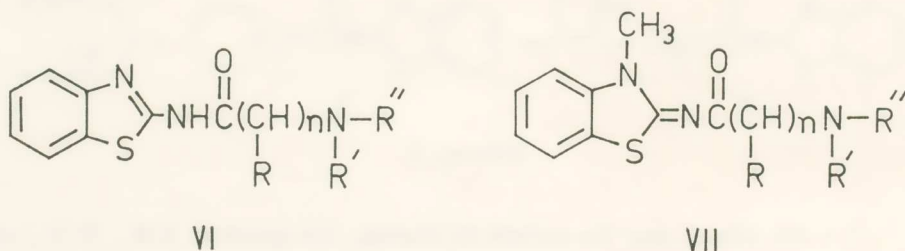
Il a été relevé que les points de fusion, les spectres I.R., U.V., et RMN, les R_f des chromatographies sur couche mince et les analyses élémentaires étaient identiques pour les produits (b) et (c) préparés selon le schéma 2 et ceux isolés du mélange, suivant le schéma 1.

L'étude des relations quantitatives des produits obtenus par action de l'iodure de méthyle sur les formes tautomères (II) et (III) a montré que les proportions dans lesquelles sont obtenus les dérivés (a), (b) et (c) restent constantes, pour les mêmes conditions opératoires. Des expériences analogues ont été effectuées avec d'autres mélanges, provenant de l'action d'iodure de méthyle sur des dérivés dialcoylaminoacétylés [1] et α -dialcoylaminopropionylés de l'amino-2 benzothiazole. Dans tous les cas étudiés, le principal composé du mélange était le produit de forme amide [voir produit (a) dans le schéma 1], qui se formait avec un rendement supérieur à 82%. L'influence, d'ailleurs, de la nature de la fonction dialcoylamino sur les proportions, dans lesquelles sont obtenus les dérivés correspondants aux formes (a), (b) et (c) du schéma 1, ne doit pas être considérable, puisque nous n'avons observé que de petits changements dans ces proportions en nous expérimentant avec de divers groupes dialcoylamino.

La séparation des constituants du mélange du schéma 1 et leur préparation par des méthodes univoques, nous a permis d'étudier chacun d'eux pour leur attribuer les propriétés physiologiques. Il a été prouvé que la forme amide [voir forme (a) du schéma 1], surtout comme sel

d'ammonium quaternaire, possède les propriétés antiparkinsoniennes tandis que le chlorhydrate de la forme imide [comparer à l'iodhydrate (c) du schéma 1] est doué des propriétés anesthésiques locales.

D'après ce qui précède il nous a paru intéressant de préparer deux séries de produits, l'une comprenant des dérivés de forme amide, qui correspondent à la formule générale (VI) et l'autre des dérivés de forme imide, qui correspondent à la formule générale (VII) :



Les composés (VI) sont des dérivés de l'2-amino-2 benzothiazole, dont nous avons surtout préparé les sels d'ammonium quaternaires, afin de les faire examiner comme antiparkinsonniens. Les composés (VII) sont des dérivés de l'imino-2 méthyl-3 benzothiazoline et nous en avons préparé aussi bien les chlorhydrates pour les faire essayer comme anesthésiques locaux que les sels d'ammonium quaternaires, qui pourraient éventuellement présenter une activité intéressante sur le S. N. C.

Dans les formules ci-dessus NR'R'' représente le reste d'une amine, aliphatique ou hétérocyclique. Suivant la nature des symboles n et R les produits de formule générale (VI) peuvent être divisés comme suit :

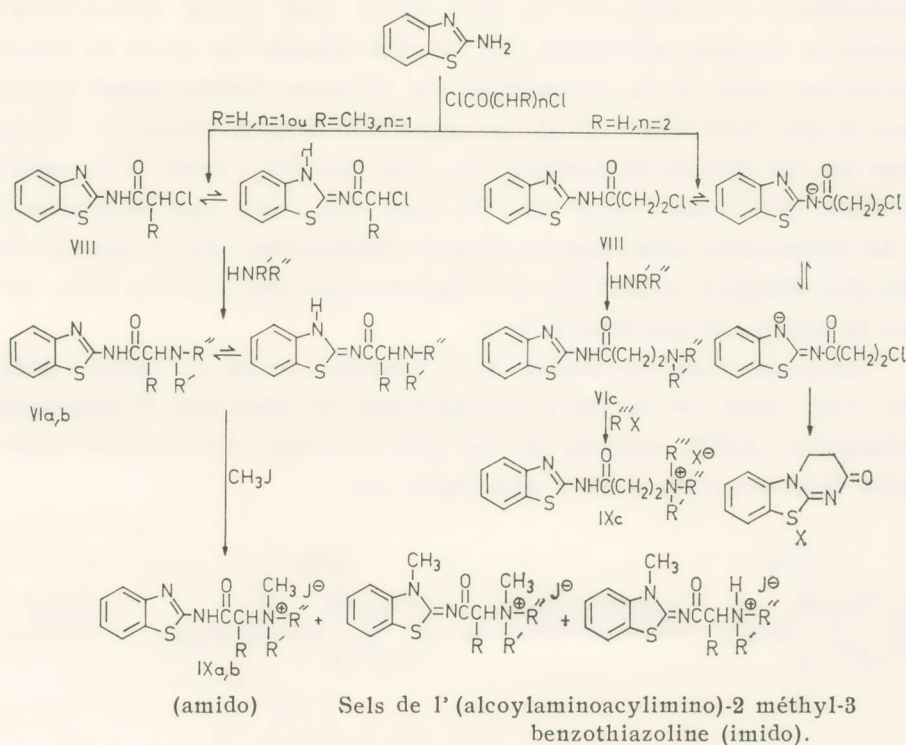
- A) (Alcoylaminoacétylamino)-2 benzothiazoles (VIa) : R=H, n=1.
- B) (α-Alcoylaminopropionylamino)-2 benzothiazoles (VIb) : R=CH₃, n=1.
- C) (β-Alcoylaminopropionylamino)-2 benzothiazoles (VIc) : R=H, n=2.

De même, suivant la nature de ces mêmes symboles, les produits de formule générale (VII) peuvent être divisés comme suit :

- A) (Alcoylaminoacétylimino)-2 méthyl-3 benzothiazolines (VIIa) : R=H, n=1.

B) (α -Alcoylaminopropionylimino)-2 méthyl-3 benzothiazolines (VIIb): $R = CH_3$, $n=1$.

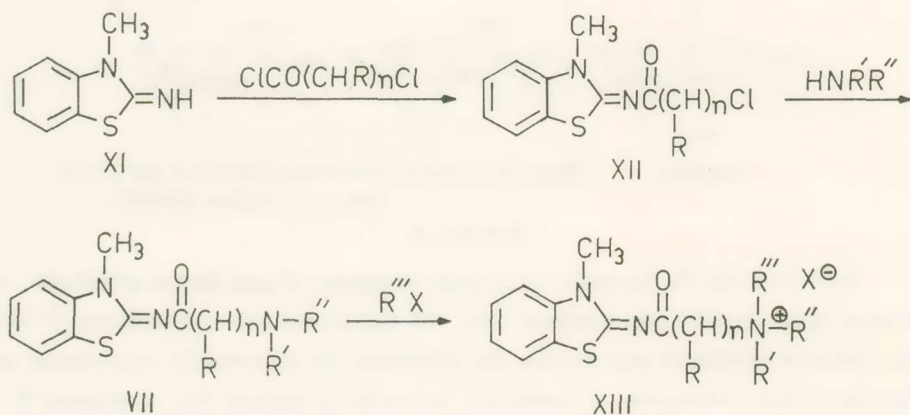
C) (β -Alcoylaminopropionylimino)-2 méthyl-3 benzothiazolines (VIIc): $R = H$, $n=2$.



Les dérivés de formule (VI) sont obtenus, d'une façon générale, en faisant agir de diverses amines sur les chlorures correspondants (VIII), eux mêmes préparés par action du chlorure de chloracyle approprié sur l'2-amino-3 benzothiazole. Cependant, suivant la nature des symboles R et n, les produits de la réaction diffèrent. En effet, les bases (VIa) et (VIb) existent sous deux formes tautomères, les formes amide et imide, tandis que les réactions précitées ne donnent naissance qu'à la forme amide de la base (VIc), la forme imide correspondante conduisant à la formation d'un produit secondaire, l'hétérocycle (X), dont nous avons déjà parlé dans un travail précédent [4]. Quant aux sels d'ammonium quaternaires des produits (VI) forme amide, ceux des dérivés (VIa) et

(VIb) sont obtenus par action d'un halogénure d'alcoyle sur le mélange des deux formes (amide et imide) des bases correspondantes, suivie de recristallisations répétées afin de débarrasser la forme amide (IXa) ou (IXb) désirée de l'indésirable forme imide (sels de l'alcoylaminoacylimino-2 méthyl-3 benzothiazoline) et ceux des dérivées (VIc) par action d'halogénure d'alcoyle sur la base (VIc) sans aucun inconvénient, puisque le produit secondaire (X) est déjà éliminé au cours de l'étape précédente, celle de la préparation du chlorure correspondant (VIII). Tout ce qui vient d'être décrit est représenté dans le schéma 3. Il faut noter que les dérivés de formule VIa ont déjà fait l'objet d'un article précédent publié par l'un de nous [1], mais nous avons jugé indispensable de les comprendre aussi dans la présente description, afin de donner une idée plus complète et générale du comportement des produits (VI), suivant la nature des symboles R et n.

La préparation des dérivés de la benzothiazoline de formule générale (VII), ainsi que de leurs chlorhydrates et leurs sels d'ammonium quaternaire (XIII), consiste en une généralisation des réactions représentées dans le schéma 2 (voir plus haut), soit :



(XIII), $R''' = H$ $X = Cl$: Chlorhydrates

(XIII), $R''' = CH_3$ $X = J$: Iodométhylates

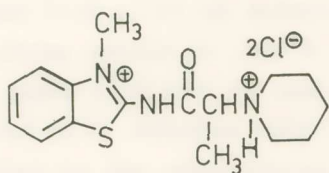
(VII), $R = H$, $n = 1$: (VIIa) Chlorhydrates ou Iodométhylates (XIIIa)

(VII), $R = CH_3$, $n = 1$: (VIIb) » » » (XIIIb)

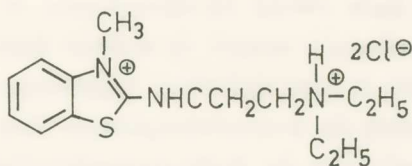
(VII), $R = H$, $n = 2$: (VIIc) » » » (XIIIc)

Il est intéressant de signaler que pendant la préparation des chlorhydrates dans les conditions expérimentales courantes, nous avons obtenu dans deux cas des dichlorhydrates, comme il a été prouvé par les analyses des sels (α -pipéridinepropionylimino) et (β -diéthylaminopropionylimino)-2 méthyl-3 benzothiazolines, [(VIIb), $\text{NR}'\text{R}'' = \text{pipéridine}$] et [(VIIc), $\text{NR}'\text{R}'' = \text{diéthylamine}$] respectivement.

Étant donné que les valeurs de fréquence d'absorption de carbonyle de la fonction imide pour tous les produits préparés (bases et sels, tableau II et III), se trouvent entre 1600 cm^{-1} et 1645^{-1} (à cause du système conjugué $-\text{C}=\text{N}-\text{C}=\text{O}$ [3]), les valeurs des dichlorhydrates ci-dessus, trouvées respectivement 1735 cm^{-1} et 1726 cm^{-1} , doivent représenter des fonctions amides ($=\text{C}-\text{NH}-\text{C}=\text{O}$ [3]). Cette observation conduit à penser que la structure des chlorhydrates des produits [(VIIb), $\text{NR}'\text{R}'' = \text{pipéridine}$] et [(VIIc), $\text{NR}'\text{R}'' = \text{diéthylamine}$] doit être celle représentée par les formules (XIV) et (XV) ci-après respectivement. Il s'agit, c'est-à-dire, de chlorhydrates — sels d'ammonium quaternaires.



XIV



XV

Le fait que pour le carbonyle, du chlorhydrate de l'(α -pipéridinepropionylamino)-2 benzothiazole [(VIb), $\text{NR}'\text{R}'' = \text{pipéridine}$], on a trouvé une valeur de fréquence d'absorption de 1700 cm^{-1} , plaide pour l'hypothèse formulée plus haut.

La détermination de la structure des produits préparés (bases et sels), en dehors des analyses élémentaires, a été faite par les spectres IR et RMN.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion ont été pris dans l'appareil de Büchi et ne sont pas corrigés.

Les microanalyses ont été effectuées au Service Central de Microanalyse de CNRS, que nous remercions vivement.

Les spectres RMN proton¹H ont été enregistrés sur un appareil Varian A60; les déplacements chimiques sont donnés en δ (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) en référence interne. Dans le texte : s singulet, d doublet, m multiplet et sl signal large.

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer modèle 521, en suspension dans le bromure de potassium et les spectres UV sur un appareil Beckmann DK-1, dans l'éthanol.

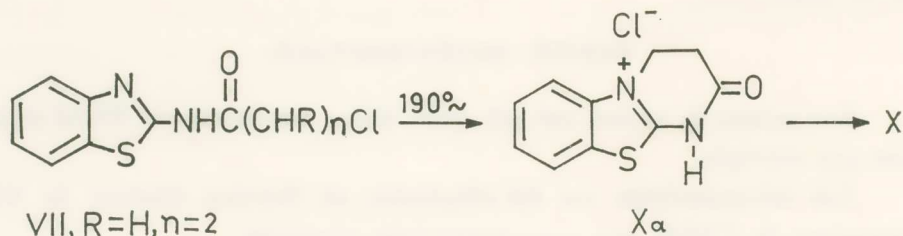
1. Alcoylaminoacylamino-2 Benzothiazoles (VI) et leurs sels.

a) Chloroacylamino-2 benzothiazoles (VIII).

Les chloroacétylamino- et α -chloropropionylamino-2 benzothiazoles, respectivement, sont des produits déjà décrits, dans d'autres travaux [1, 3, 5]. Le β -chloropropionylamino-2 benzothiazole, (VIII), R=H, n=2), est obtenu comme suit :

Au mélange d'une solution de 15 g (0,1 mole) d'amino-2 benzothiazole dans 200 ml de chloroforme et d'une solution de 11,7 g (0,11 mole) de carbonate neutre de sodium dans 100 ml d'eau, on ajoute, goutte à goutte et sous agitation vigoureuse, la solution de 14 g (0,11 mole) de chlorure de β -chloropropionyle dans 30 ml d'éther anhydre. Il se forme un précipité de β -chloropropionylamino-2 benzothiazole, qui est essoré, lavé, séché et recristallisé dans le mélange benzène-éther de pétrole. Rendement: 45-50 % (11-12 gr). F = 179-180° [Lit. F = 186-187° [6]; 192° (éthanol-acétone) [1]]. Au dessus de cette température, le produit se resolidifie pour fondre de nouveau vers 260° (*). Le filtrat est laissé au

(*) J. Neumeyer et K. Weinhardt [6, 7] ont démontré qu'au cours de la fusion il se forme le sel (Xa) (F = 279° C), qui donne, dans un milieu alcalin [HN(C₂H₅)₂], le noyau hétérocyclique (X):



repos pour la séparation des phases, après que la couche chloroformique est lavée à l'eau, séchée sur le sulfate de sodium anhydre et évaporée à sec. Le résidu est un liquide épais qui peu à peu se prend en masse. Après recristallisation dans le mélange éthanol-éther, on obtient 4,0 g (rdt 20 %) du produit hétérocyclique (X) ($C_{10}H_8N_2OS$), $F = 214 - 216^0$ [4, 7].

b) Alcoylaminoacylamino-2 benzothiazoles (VI)-bases.

Les conditions opératoires sont les mêmes pour les trois types de bases, (VIa), (VIb) (VIc), soit :

La solution de 0,05 mole, de chloroacylamino-2 benzothiazole (VIII), et de 0,15 mole de l'amine appropriée dans 50 ml d'éthanol, est chauffé au reflux durant trois heures, puis évaporée à sec sous pression réduite. Le résidu est repris par une solution aqueuse de carbonate neutre de sodium à 10 % et extrait au chloroforme. Les solutions chloroformiques réunies, lavées à l'eau, séchées sur le sulfate de sodium anhydre, puis évaporées à sec, abandonnent la base (VI), qui est recristallisée dans l'éther ou le mélange benzène-éther de pétrole.

Les bases (VI) préparés comme il vient d'être décrit, sont rassemblées au tableau I avec leurs constantes et analyses.

c) Alcoylaminoacylamino-2 benzothiazoles -sels (IXa), (IXb), (IXc). -Iodométhylates forme amide, (IXa) et (IXb) des bases (VIa) et (VIb).

Comme il est démontré dans le schéma 3, le produit de la réaction entre les diverses amines et le chloroacétylamino (VIII), $R = H$, $n = 1$ ou le α -chloropropionylamino-2 benzothiazole, [(VIII), $R = CH_3$, $n = 1$] est un mélange dans lequel les formes amides et imides des bases (VIa) et (VIb) respectivement, se trouvent en équilibre entre elles et que l'action d'iodure de méthyle sur ces mélanges conduit chaque fois à trois produits. Pour obtenir les iodométhylates de forme amide (IXa) ou (IXb) on fait chauffer au reflux, pendant 8 heures, 0,05 mole de produit basique (XIa) ou (VIb) avec 6 ml d'iodure de méthyle, dans 60 ml d'éthanol, puis, après refroidissement, on ajoute un grand volume d'éther anhydre et on essore le produit solide (rdt. 95 - 99 %), qui se répare. Ce produit est le mélange des trois composés rapportés au schéma 3, dont on sépare l'iodométhylate de forme amide, (IXa) ou (IXb), par recristallisations répétées dans l'éthanol absolu, jusqu'à ce que le produit obtenu montre un point

de fusion constant et ne donne qu'une seule tache par chromatographie sur couche mince. Les conditions opératoires de la chromatographie sont celles décrites plus loin au sujet du (pipéridine-acétylamino)-2 benzothiazole (V) et de ses dérivés (a), (b) et (c). L'iodométhylate désiré est contenu dans le mélange dans une proportion de 80 % environ dans les cas étudiés. Pour les iodométhylates obtenus de cette façon, voir le tableau I.

- Sels des bases (VIc).

Contrairement à ce qui se passe avec les bases (VIa) et (VIb), les bases (VIc) sont obtenues seulement sous la forme amide, vu que la forme imide du chlorure correspondant, [(VIII), R = H, n = 2], donne naissance à l'hétérocycle (X), qui est éliminé à l'étape de la préparation même dudit chlorure comme il a été déjà décrit. La transformation donc de ces bases (VIc) de forme amide en chlorhydrates ou en sels d'ammonium quaternaires ne présente aucune difficulté.

C'est ainsi que les bromométhylates et bromoéthylates, (IXc), qui figurent dans le tableau I ont été aisément préparés en faisant passer un courant de bromure de méthyle ou en ajoutant un excès de bromure d'éthyle à la solution de la base (VIc) appropriée dans l'éthanol ou l'acétone et en laissant le mélange obtenu au repos pendant 24 heures, à la température ambiante. Le sel formé se sépare sous forme solide et est essoré et recristallisé dans l'acétone ou le mélange éthanol-éther.

De même, les chlorhydrates des bases (VIc) de ce même tableau I ont été obtenus en ajoutant, sous refroidissement une solution étherée de gaz chlorhydrique dans la solution éthanolique de la base (VIc) appropriée. Le chlorhydrate qui précipite est essoré et recristallisé dans le mélange éthanol-éther.

2. Alcoylaminoacylimino-2 méthyl-3 benzothiazolines, (VII).

a) Chloroacylimino-2 méthyl-3 benzothiazolines, (XII).

La préparation de la chloroacétylimino- [(XII), R = H, n = 1] et de la α -chloropropionylimino-2 méthyl-3 benzothiazoline, [(XII), R = CH₃, n = 1], a été déjà décrite dans un travail précédent [3]. La β -chloropropionylimino-2 méthyl-3 benzothiazoline, [(XII), R = H, n = 2] est obtenue comme suit :

La solution de 16,4 g (0,1 mole) d'imino-2 méthyl-3 benzothiazoline, (XI) [3], dans 300 ml de chloroforme est additionnée d'une solution de 11,7 g (0,11 mole) de carbonate neutre de sodium dans 100 ml d'eau. Dans le mélange obtenu on ajoute goutte à goutte et sous agitation vigoureuse, la solution de 14 g (0,11 mole) de chlorure de β -chloropropionyle. Puis on sépare la couche chloroformique, qui est lavée à l'eau, séchée et évaporée à sec. Le résidu contient le chlorure désiré sous forme solide. Après recristallisation dans le mélange benzène-éther de pétrole, le produit fond à 147 - 148°. Rdt. 95 % (24,2 g).

Analyse: Calc. % pour $C_{11}H_{11}ClN_2OS$	C 51,9	H 4,4	N 11,0	Cl 13,9
Tr. %	51,8	4,4	11,0	13,8

b) Alcoylaminoacylimino-2 méthyl-3 benzothiazolines - bases, (VII) et sels, (XIII).

Les bases (VII) ont été préparées à partir des chlorures (XIII) et des amines appropriées dans les mêmes conditions expérimentales que celles pour les alcoylaminoacylamino-2 benzothiazoles-bases (VI).

Les bases (VII) ainsi obtenues figurent dans le tableau II. Dans le même tableau on peut trouver les chlorhydrates, [(XII), $R'''=H$, $X=Cl$] de ces bases, tandis que le tableau III comporte leurs iodométhylates, [(XIII), $R'''=CH_3$, $X=J$].

Les chlorhydrates sont obtenus par action de gaz chlorhydrique, en solution étherée, sur les bases, dissoutes dans l'éthanol et sont recristallisés dans le mélange éthanol-éther.

Pour obtenir les iodométhylates on abandonne, pendant 24 heures à la température ambiante, le mélange de 0,01 mole de base (VII) et de 3 ml d'iodure de méthyle dans 50 ml d'acétone, puis on ajoute une petite quantité d'éther. Ils sont recristallisés dans le mélange éthanol-éther.

3. Spectres et autres caractéristiques de certains de produits décrits dans ce travail.

Les caractéristiques des composés (a), (b), (c) et (V), suivant les schémas 1 et 2 sont les suivants:

Iodométhylate de (pipéridineacétylamino) - 2 benzothiazole, (a).

F = 203 - 204° (après recristallisation dans l'éthanol absolu).

Rf \simeq 0,42. Chromatographie sur couche mince, plaques recouvertes de gel de silice G. Merk, solvant de développement eau: diméthylformamide 75:25 révélation à l'aide du réactif iodoplatinate.

Spectre IR (KBr): 1690 cm^{-1} ($\nu\text{C}=\text{O}$ d'amide).

Spectre UV (EtOH): $\lambda_{\text{max}} = 304 \text{ mn}$ ($\epsilon = 12,600$), 248 mn ($\epsilon = 6,200$), 221 mn ($\epsilon = 33,300$).

Spectre RMN (CF_3COOH): $\delta = 1,60 - 2,50 \text{ ppm}$ [sl, 6H, $-(\text{CH}_2)_3$ -pipéridine]; 3,60 ppm (s, 3H, $+ \text{N}-\text{CH}_3$); 3,70 - 4,20 ppm [sl, 4H, $+ \text{N}-\text{CH}_2$ -pipéridine]; 5,02 ppm (s, 2H, $-\text{COCH}_2\text{N}+$) et 7,60 - 8,20 ppm (m, 4H aromatiques). Pas de bande $-\text{NHCO}-$ (elle se trouve au dessus du solvant).

(Pipéridineacétylimino) - 2 méthyl - 3 benzothiazoline (V).

F = 131 - 132° (éther-éther de pétrole).

Spectre IR (KBr): 1628 cm^{-1} ($\nu\text{C}=\text{O}$ d'imide).

Spectre RMN (CDCl_3): $\delta = 1,20 - 1,95 \text{ ppm}$ [sl (m), 6H, $-(\text{CH}_2)_3$ -pipéridine]; 2,65 ppm [sl (m), 4H, $\text{N}-\text{CH}_2$ -pipéridine]; 3,49 ppm (s, 2H, $-\text{COCH}_2\text{N}$); 3,80 ppm (s, 3H, $\text{N}-\text{CH}_3$) et 7,10 - 7,75 ppm (m, 4H aromatiques).

Iodométhylate de (pipéridineacétylino) - 2 méthyl - 3 benzothiazoline (b).

F = 281 - 282° (éthanol absolu).

Rf \simeq 0,18 mêmes conditions que pour l'iodométhylate (a).

Spectre IR: 1612 cm^{-1} ($\nu\text{C}=\text{O}$ d'imide).

Spectre UV (EtOH): $\lambda_{\text{max}} = 312 \text{ mn}$ ($\epsilon = 24,800$), 262 mn ($\epsilon = 5,800$).

Spectre RMN (CF_3COOH): $\delta = 1,60 - 2,20 \text{ ppm}$ [sl, 6H, $-(\text{CH}_2)_3$ -pipéridine]; 3,61 ppm (s, 3H, $+ \text{N}-\text{CH}_3$); 3,80 - 4,19 ppm [sl, 4H, $+ \text{N}-\text{CH}_2$ -pipéridine]; 4,46 ppm (s, 3H, $\text{N}-\text{CH}_3$); 5,15 ppm (s, 2H, $-\text{COCH}_2\text{N}+$) et 7,65 - 8,27 ppm (m, 4H aromatiques).

Iodhydrate de (pipéridineacétylimino)-2 méthyl-3 benzothiazoline (c).

$F = 246 - 247^{\circ}$ (éthanol absolu).

$R_f \simeq 0,24$ (mêmes conditions que pour les iodométhylates).

Spectre IR (KBr): 1624 cm^{-1} ($\nu C=O$ d'imide).

Spectre UV (EtOH): $\lambda_{\text{max}} = 314\text{ m}\mu$ ($\epsilon = 26,500$), $280\text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6,500$).

Spectre RMN (CF_3COOH): $\delta = 1,42 - 2,20\text{ ppm}$ [sl, 6H, $-(\text{CH}_2)_3$ - pipéridine]; $3,47\text{ ppm}$ (sl, 4H, $+N-\text{CH}_2$ - pipéridine); $4,43\text{ ppm}$ (s, 3H, $N-\text{CH}_3$); $5,05\text{ ppm}$ (d, 2H, $-\text{COCH}_2N$); $7,72 - 8,34\text{ ppm}$ (m, 4H aromatiques); $9,13\text{ ppm}$ (1H, $+N-H$).

Voir ci-après les spectres RMN d'une autre alcoylaminoacétylimino-2 méthyl-3 benzothiazoline-base et sels :

(Diméthylaminoacétylimino)-2 méthyl-3 benzothiazoline, [(VIa), $\text{NR}'\text{R}'' = \text{N}(\text{CH}_3)_2$].

RMN (CDCl_3): $\delta = 2,44\text{ ppm}$ [s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$]; $3,47\text{ ppm}$ (s, 2H, COCH_2N); $3,80\text{ ppm}$ (s, 3H, NCH_3); $7,10 - 7,70\text{ ppm}$ (m, 2H aromatiques).

Chlorhydrate de (diméthylaminoacétylimino)-2 méthyl-3 benzothiazoline, [(XIIIa), $\text{NRR}'' = \text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{R}''' = \text{H}$, $\text{X} = \text{Cl}$].

RMN (CF_3COOH): $\delta = 3,37\text{ ppm}$ [d, 6H, $+N(\text{CH}_3)_2$]; $4,41\text{ ppm}$ (s, 3H, NCH_3); $4,99\text{ ppm}$ (d, 2H, COCH_2N); $7,70 - 8,30\text{ ppm}$ (m, 4H aromatiques); $8,69\text{ ppm}$ (1H, $+NH$).

Iodométhylate de (diméthylaminoacétylimino)-2 méthyl-3 benzothiazoline, [(XIIIa), $\text{NR}'\text{R}'' = \text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{R}''' = \text{CH}_3$, $\text{X} = \text{I}$].

RMN (CF_3COOH , 60°C): $\delta = 3,62\text{ ppm}$ [s, 9H, $+N(\text{CH}_3)_3$]; $4,47\text{ ppm}$ (s, 3H, NCH_3); $5,23\text{ ppm}$ (s, 2H, COCH_2N); $7,70 - 8,30\text{ ppm}$ (m, 4H aromatiques).

T A B L E A U I

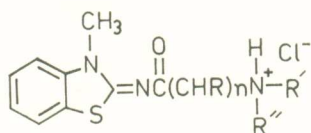
(Alcoylaminoacylamino) - 2 benzothiazoles et sels.



NR'R''	n	R	B a s e s						S e l s							
			Rdt %	F (°C)	A n a l y s e s						R'''X	F (°C)	A n a l y s e s			
					Calc. %			Tr. %					Calc. %	Tr. %		
					C	H	N	C	H	N						
N<>	1	CH ₃	84	87 - 89	62,3	6,6	14,5	62,2	6,6	14,6	CH ₃ I	225 - 226	9,7	29,4	9,8	29,5
N<□	1	CH ₃	80	résine	61,1	6,2	15,3	61,1	6,1	15,1	CH ₃ I	238 - 239	10,1	30,4	10,0	30,5
N(CH ₃) ₂	2	H	92	110 - 111	57,8	6,1	16,9	57,7	6,2	16,8	CH ₃ Br	206 - 208	12,2	23,2	12,2	23,3
N(C ₂ H ₅) ₂	2	H	84	résine	60,6	6,9	15,2	60,5	7,0	15,1	CH ₃ Br	170 - 171	10,8	20,7	10,6	20,8
N<□	2	H	78	155 - 156	61,1	6,2	15,3	61,2	6,4	15,2	CH ₃ Br	165 - 166	11,3	21,6	11,3	21,4
NHCH(CH ₃) ₂	2	H	96	128 - 129	59,3	6,5	15,9	59,2	6,4	16,0	HCl	193 - 195	14,0	11,8	14,1	11,9
NH - n - C ₄ H ₉	2	H	98	97 - 98	60,6	6,9	15,2	60,5	7,0	15,2	HCl	192 - 193	13,4	11,3	13,2	11,3

TABLEAU II

(Alcoylaminoacylimino) - 2 méthyl - 3 benzothiazolines.
Bases et chlorhydrates.

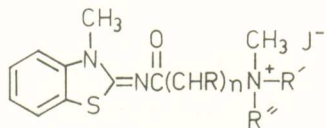


R	n	NR'R''	Bases			Chlorhydrates					
			F (°C)	Rdt %	IR (νC=O) cm ⁻¹	F (°C)	Analyses				IR (νC=O) cm ⁻¹
							Calculé %		Trouvé %		
							N	Cl	N	Cl	
CH ₃	1	N (CH ₃) ₂	78 - 79	87	1644	245 - 247	14,0	11,8	14,1	11,8	1645
CH ₃	1	N (C ₂ H ₅) ₂	104 - 105	75	1636	180 - 181	12,8	10,8	13,0	10,5	1635
CH ₃	1	N<◻>	117 - 118	78	1617	198 - 200*	11,2	18,8	11,1	19,0	1735
CH ₃	1	N<◻>O	146 - 147	81	1638	211 - 212	12,3	10,4	12,2	10,5	1625
CH ₃	1	N<◻	70 - 71	67	1618	216 - 218	12,9	10,9	13,0	11,0	1602
H	1	N (CH ₃) ₂	103 - 104	82	1644	233 - 235	14,7	12,4	14,6	12,5	1634
H	1	N (C ₂ H ₅) ₂	84 - 85	65	1635	210 - 212	13,4	11,3	13,3	11,3	1625
H	1	N<◻>O	143 - 144	92	1630	242 - 244	12,8	10,8	12,5	11,0	1623
H	1	N<◻	105 - 106	64	1637	256 - 258	13,5	11,4	13,6	11,6	1632
H	2	N (C ₂ H ₅) ₂	résine	76	1617	181 - 183*	11,5	19,5	11,5	19,3	1726
H	2	N<◻>	76 - 77	71	1612	251 - 253	12,4	10,4	12,5	10,5	1623
H	2	N<◻>O	104 - 105	88	1602	236 - 238	12,3	10,4	12,4	10,2	1619
H	2	N<◻	86 - 87	70	1624	232 - 234	12,9	10,9	12,6	11,0	1624
H	2	N (CH ₃) ₂	107 - 108	66	1603	206 - 208	14,0	11,8	13,9	11,9	1625

* Bis-chlorhydrates.

T A B L E A U I I I

(Alcoylaminoacylimino) - 2 méthyl - 3 benzothiazolines, Iodométhylates.



R	n	NR'R''	I o d o m é t h y l a t e s									
			F (°C)	A n a l y s e s								IR (νC=O) cm ⁻¹
				C a l c u l é %				T r o u v é %				
				C	H	N	I	C	H	N	I	
CH ₃	1	N (CH ₃) ₂	224 - 226	41,5	5,0	10,4	31,3	41,7	4,8	10,4	31,3	1624
CH ₃	1	N (C ₂ H ₅) ₂	171 - 172	44,3	5,6	9,7	29,3	44,2	5,6	9,6	29,0	1608
CH ₃	1	N<◻>	194 - 195	45,8	5,4	9,4	28,5	45,9	5,5	9,4	28,8	1617
CH ₃	1	N<◻>O	200 - 202	42,9	4,9	9,4	28,4	43,0	4,9	9,5	28,2	1626
CH ₃	1	N<◻	189 - 190	44,6	5,1	9,7	29,4	44,7	5,2	10,0	29,0	1617
H	1	N (CH ₃) ₂	237 - 239 (d)	39,9	4,6	10,7	32,4	39,9	4,5	10,6	32,5	1619
H	1	N (C ₂ H ₅) ₂	212 - 213 (d)	42,9	5,3	10,0	30,3	43,0	5,2	9,8	30,3	1601
H	1	N<◻>O	213 - 214 (d)	41,6	4,6	9,7	29,3	41,9	4,6	9,6	29,4	1613
H	1	N<◻	228 - 230 (d)	43,2	4,8	10,0	30,4	42,9	5,0	9,9	30,3	1603
H	2	N (CH ₃) ₂	238 - 240	41,5	5,0	10,4	31,3	41,6	5,1	10,4	31,2	1602
H	2	N (C ₂ H ₅) ₂	186 - 187	44,3	5,6	9,7	29,3	44,4	5,5	9,6	29,4	1615
H	2	N<◻>	206 - 208	45,8	5,4	9,4	28,5	45,6	5,3	9,5	28,8	1601
H	2	N<◻>O	167 - 168	42,9	4,9	9,4	28,4	43,1	5,0	9,4	28,4	1617
H	2	N<◻	180 - 181	44,6	5,1	9,7	29,4	44,4	5,0	9,6	29,4	1612

(d), Décomposition.

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Ι Σ

Εἰς τὴν παροῦσαν ἐργασίαν μελετᾶται ἡ ἐπίδρασις γλωρακυλοχλωριδίων ἐπὶ τοῦ ἀμινο-2 βενζοθειαζολίου καὶ ἐν συνεχείᾳ διαφόρων δευτεροταγῶν ἀμινῶν. Ἡ ἐπίδρασις ἐπὶ τῶν σχηματισθέντων βασικῶν ἀμιδίων μεθυλοϊωδίου ὁδηγεῖ εἰς μῖγμα ταυτομερῶν προϊόντων, παραγῶγων τοῦ διακυλαμινοακυλαμινο-2 βενζοθειαζολίου (ἀμινο-μορφῇ) καὶ τῆς διακυλαμινοακυλαμινο-2 μεθυλο-3 βενζοθειαζολίνης (ἱμιδο-μορφῇ). Τὰ εὐρήματα ταῦτα ἐπεβεβαιώθησαν τόσον διὰ τῆς συνθέσεως ὅσον καὶ διὰ τῶν φασμάτων, ὑπερύθρου, ὑπεριώδους καὶ μαγνητικοῦ πυρηνικοῦ συντονισμοῦ.

Μία πρόδρομος φαρμακολογικὴ μελέτη ἔδειξεν ὅτι τὰ παράγωγα τῆς ἀμιδομορφῆς καὶ δὴ τὰ ἅλατα τοῦ τεταρτοταγοῦς ἀμμωνίου κέκτῃνται ἀντιπαρκινσονικὴν δρᾶσιν, ἐνῶ ἐκεῖνα τῆς ἱμιδο-μορφῆς, ὡς ὑδροχλωρικὰ ἅλατα, εἶναι προκισμένα μὲ τοπικὴν ἀναισθητικὴν δρᾶσιν.

B I B L I O G R A P H I E

1. G. Tsatsas et N. Vassiliadou, Bull. Soc. Chim., 1962, 736.
2. N. Löfgren, Ark. Kemi. Mineral. Geol., 1946, **22**, 30.
3. E. Costakis, P. Canone et G. Tsatsas, Canad. J. Chem. 1969, **47**, 4483.
4. G. Tsatsas et E. Costakis, Chem. Comm., 1967, 991.
5. P. Bhargava et G. Singh, Jour. Indian. Chem. Soc., 1961, **38**, 77.
6. J. Neumeyer et K. Weinhardt, Chem. Comm., 1968, 1423.
7. K. Weinhardt et J. Neumeyer, J. Org. Chem., 1970, **35**, 1176.