

ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΤΗΣ 11^{ΗΣ} ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 1982

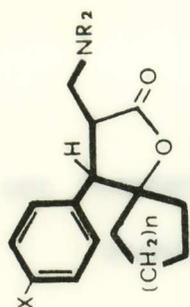
ΠΡΟΕΔΡΙΑ ΠΕΡΙΚΛΗ ΘΕΟΧΑΡΗ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ.— γ -Lactones (3). **Synthèse de spirolactones et leurs dérivés ayant une activité pharmacologique importante**, par G. Tsatsas - E. Costakis et G. Foscolos*. Ἀνεκοινώθη ὑπὸ τοῦ Ἀκαδημαϊκοῦ κ. Γ. Τσατσᾶ.

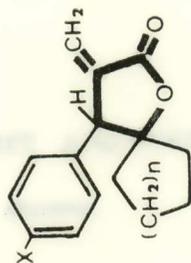
Dans de communications précédentes sur les γ -lactones [1-4] nous avons étudié les possibilités de transformation, par transposition intramoléculaire, de β -hydroxy-acides ou esters en γ -lactones (1). Nous avons d'autre part, étudié pharmacologiquement une série de dérivés des γ -lactones que nous avons préparé dans ce but [5]. Les résultats encourageants que nous avons obtenu jusqu'à présent, nous ont amené à la synthèse de γ -lactones nouvelles et leurs dérivés qui sont à l'étude dans le présent travail.

Comme on peut voir, le nouvel élément de ces lactones est la présence du groupe cyclopentano- ou cyclohexano- en position- γ . La structure spiranique des β -aryl- γ -lactones, introduit dans les nouvelles molécules le squelette pharmacodynamique de la cycloalcoyl- β -aryl- β propylamine (signalée avec un trait large), connu par un nombre de produits de large application thérapeutique, comme parasymphatolytiques et antiparkinsoniens [6-11].

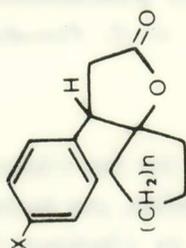
* G. ΤΣΑΤΣΑ - Ε. ΚΩΣΤΑΚΗ - Γ. ΦΩΣΚΟΛΟΥ, γ -Λακτόναι (3). Σύνθεσις σπειρολακτονῶν καὶ παραγῶγων αὐτῶν μὲ ἀξιόλογον φαρμακολογικὴν δράσιν.



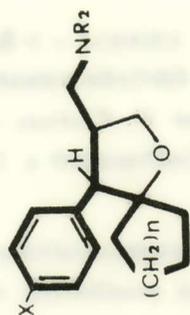
48-53



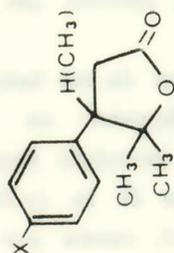
72-74



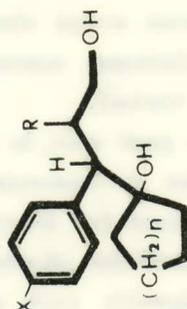
(6) 26-32



66-69



1



54-62

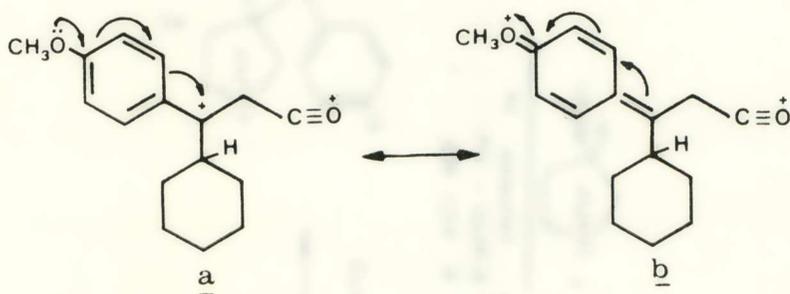
Chimie.

Pour la synthèse de composés qui sont signalés dans le présent travail, ont été utilisées, comme matières premières, les spirolactones de formule 6 qui ont été préparées selon le schéma I.

Les cycloalcoylarylcétones 3 ont été préparées par action du bromure de cycloalcoylmagnésium ($n = 1$ ou 2) sur les benzonitriles correspondants (2) dans le toluène. Les constantes physiques et les rendements se trouvent sur le tableau I.

Les cétones 3, par la réaction du Reformatsky conduisent aux éthylesters des acides β -cycloalcoyl- β -hydroxyhydrocinnamiques, correspondants 4 qui, ensuite, sont hydrolysés aux acides correspondants 5. Les constantes physiques et les rendements des esters 4 et acides 5 préparés se trouvent sur le tableau II et III.

Les acides β -cycloalcoyl- β -hydroxy hydrocinnamiques (5), par traitement à 0° avec de l'acide sulfurique conc., sont transformés en aryl-4 oxa-1 spirolactones-2- (6) [1-4]. Les rendements des spirolactones 6, à partir des acides 5 sont presque quantitatives, sauf la spirolactone 30 qui a été préparée avec un rendement de 44%. Ce fait peut être attribué à l'équilibre du carbonium $\alpha \leftrightarrow \beta$ qui se forme intermediairement [4].



La structure des spirolactones 6 a été déterminée, en dehors des analyses élémentaires, par la spectroscopie, I.R. et RMN. Au tableau IV se trouvent leurs constantes physiques et les rendements.

La synthèse des α -dialcoylaminométhyl- spirolactones 34, des polyhydroxy 35, 38, dialcoylamino-polyhydroxy-dérivés 39 et des spiroethers 40 est donnée par le schéma II.

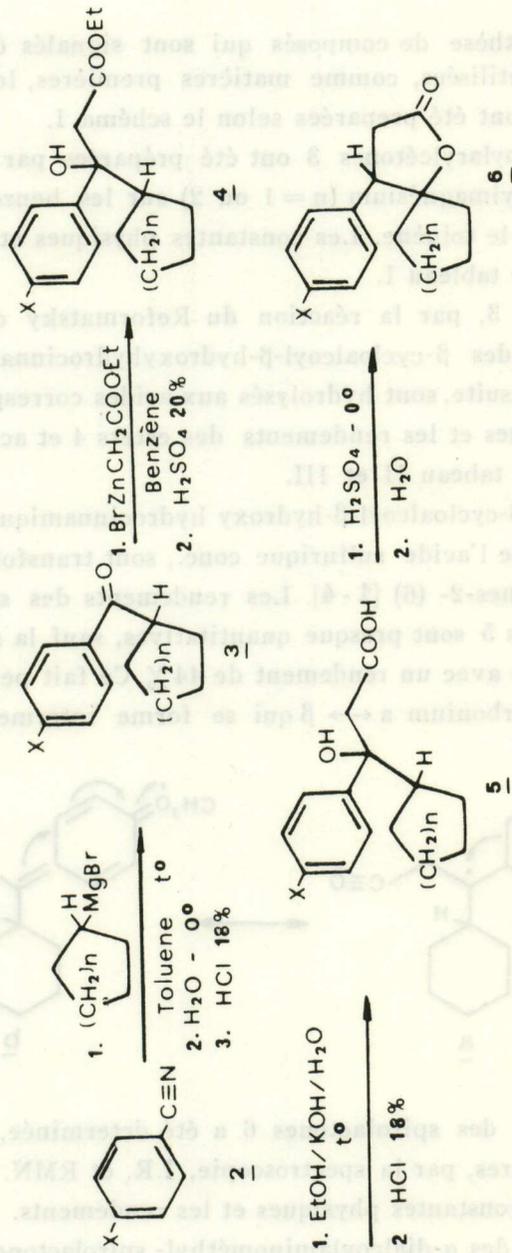
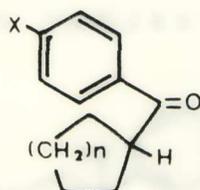


Schéma I.

TABLEAU I

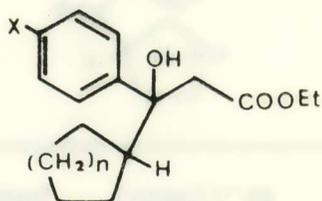


| No | X | n | Rdt % | Eb °C (mmHg) F °C | Formule moléculaire | IR cm ⁻¹ ν(C=O) |
|----|-------------------|---|-------|-----------------------|--|-------------------------------|
| 7 | H | 1 | 73 | 105 (0,04) | C ₁₂ H ₁₄ O | 1670 |
| 8 | H | 2 | 96 | 108 (0,005) 50-51* | C ₁₃ H ₁₆ O | 1680 |
| 9 | CH ₃ | 1 | 75 | 105 (0,02) | C ₁₃ H ₁₆ O** | 1690 |
| 10 | CH ₃ | 2 | 89 | 130 (0,02) 62-63* | C ₁₄ H ₁₈ O | 1695 |
| 11 | CH ₃ O | 2 | 90 | 136 (0,01) | C ₁₄ H ₁₈ O ₂ | 1650 |
| 12 | Cl | 1 | 67 | 112 (0,01) | C ₁₂ H ₁₃ ClO | 1680 |
| 13 | Cl | 2 | 84 | 132 (0,03) 62-64* | C ₁₃ H ₁₅ ClO | 1690 |

* Recristallisation dans le n-pentane.

** Les résultats analytiques (C, H) obtenus sont conformes aux normes exigées ($\pm 0,4\%$ de la valeur théorique).

TABLEAU II

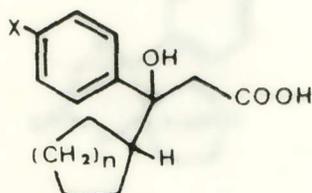


| No | X | n | Rdt % | Eb °C (mmHg) F °C | Formule** moléculaire | IR cm ⁻¹ | |
|----|-----------------|---|-------|---------------------------|--|---------------------|--------|
| | | | | | | v(OH) | v(C=O) |
| 14 | H | 1 | 70 | 124-126 (0,02) | C ₁₆ H ₂₂ O ₃ | 3500 | 1710 |
| 15 | H | 2 | 76 | 127-130 (0,005) 55-56* | C ₁₇ H ₂₄ O ₃ | 3600 | 1710 |
| 16 | CH ₃ | 1 | 64 | 127-130 (0,01) | C ₁₇ H ₂₄ O ₃ | 3500 | 1720 |
| 17 | Cl | 1 | 71 | 132-134 (0,01) | C ₁₆ H ₂₁ ClO ₃ | 3500 | 1715 |
| 18 | Cl | 2 | 75 | 155-156 (0,05) | C ₁₇ H ₂₃ ClO ₃ | 3600 | 1720 |

* Recristallisation dans le n-pentane.

** Les résultats analytiques (C, H) obtenus sont conformes aux normes exigées ($\pm 0,4\%$ de la valeur théorique).

TABLEAU III

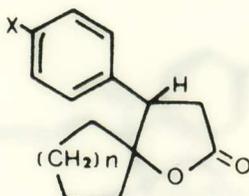


| No | X | n | Rdt % | F° C * | Formule moléculaire ** | IR cm ⁻¹ | |
|----|-------------------|---|-------|---------|--|---------------------|--------|
| | | | | | | v(OH) | v(C=O) |
| 19 | H | 1 | 98 | 135-136 | C ₁₄ H ₁₈ O ₃ | 3500 | 1670 |
| 20 | H | 2 | 97 | 177-178 | C ₁₅ H ₂₀ O ₃ | 3500 | 1680 |
| 21 | CH ₃ | 1 | 98 | 111-112 | C ₁₅ H ₂₀ O ₃ | 3500 | 1680 |
| 22 | CH ₃ | 2 | 64 | 175-176 | C ₁₆ H ₂₂ O ₄ | 3580 | 1700 |
| 23 | CH ₃ O | 2 | 37 | 155 | C ₁₆ H ₂₂ O ₄ | 3450 | 1700 |
| 24 | Cl | 1 | 94 | 118-120 | C ₁₄ H ₁₇ ClO ₃ | 3520 | 1695 |
| 25 | Cl | 2 | 90 | 182-184 | C ₁₅ H ₁₉ ClO ₃ | 3520 | 1690 |

* Recristallisation dans l'éther-éther de pétrole.

** Les résultats analytiques (C, H) obtenus sont conformes aux normes exigées ($\pm 0,4\%$ de la valeur théorique).

TABLEAU IV



| No | X | n | Rdt % | Eb ^o C (mmHg) F ^o C | Formule ^{**} moléculaire | IR cm ⁻¹ ν(C=O) |
|----|-------------------|---|-------|--|--|-------------------------------|
| 26 | H | 1 | 90 | 134-136 (0,02) | C ₁₄ H ₁₆ O ₂ | 1760 |
| 27 | H | 2 | 99 | 104-105 [*] | C ₁₅ H ₁₈ O ₂ | 1755 |
| 28 | CH ₃ | 1 | 85 | 144-146 (0,01) | C ₁₅ H ₁₈ O ₂ | 1765 |
| 29 | CH ₃ | 2 | 92 | 92-93 [*] | C ₁₆ H ₂₀ O ₂ | 1760 |
| 30 | CH ₃ O | 2 | 44 | 96-97 [*] | C ₁₆ H ₂₀ O ₃ | 1750 |
| 31 | Cl | 1 | 86 | 162-164 (0,01) 69-71 [*] | C ₁₄ H ₁₅ ClO ₂ | 1760 |
| 32 | Cl | 2 | 94 | 104-106 [*] | C ₁₅ H ₁₇ ClO ₂ | 1775 |

* Recristallisation dans l'éther-n-pentane.

** Les résultats analytiques (C, H) obtenus sont conformes aux normes exigées (±0,4% de la valeur théorique).

Par action de carbonate de méthyl et de magnésium [12-14] dans DMF et dans une atmosphère de gaz carbonique sur les spirolactones 6 on obtient les α -carboxy- spirolactones 33 dont les constantes et les rendements se trouvent au tableau V. Le traitement des α -carboxy- spirolactones 33 avec du formaldéhyde et une solution alcoolique d'une amine secondaire (réaction de Mannich) donne, avec décarboxylation contemporaine les α -dialcoylaminométhyl- spirolactones 34 (tableau V).

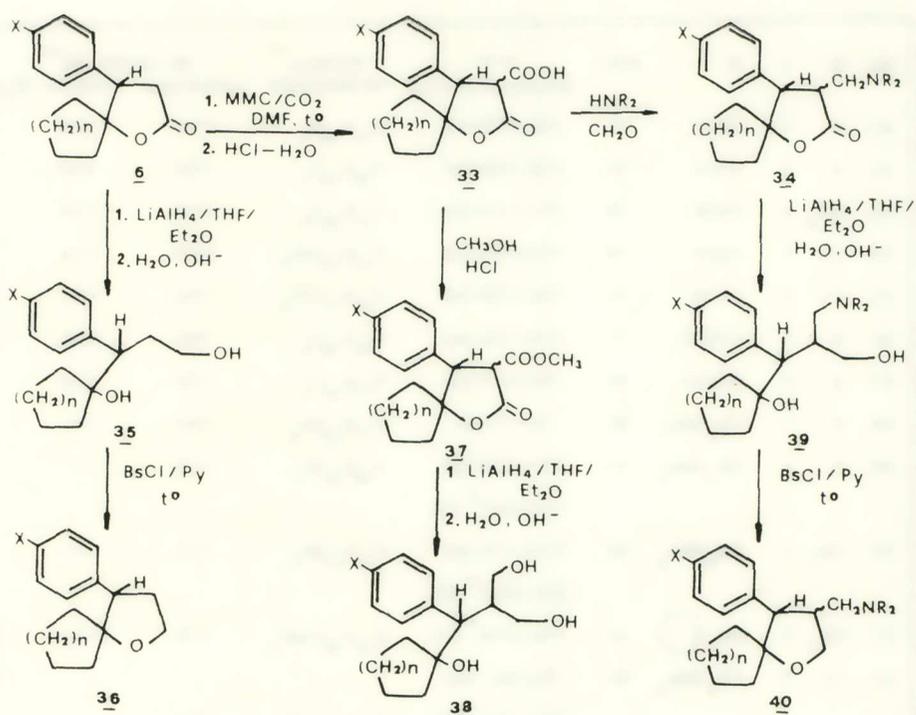
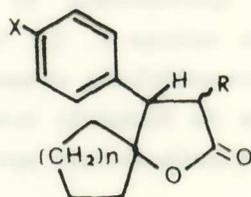


Schéma II.

Les méthylesters 37 ont été obtenus par traitement des acides 33 par une solution méthanolique de gaz chlorure d'hydrogène. Les constantes etc se trouvent au tableau V.

La réduction à l'aide de LiAlH_4 des spirolactones 6, des spirolactoneesters 37 et des α -dialcoylaminométhyl- spirolactones 34 a fourni les diols correspondants 35, les triols 38 et les dialcoylaminodiols 39. Les constantes physiques et les rendements se trouvent au tableau VI.

TABLEAU V



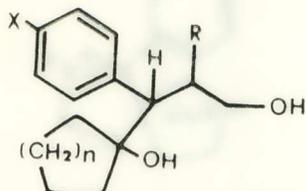
| No | X | n | R | Rdt % | F° C (cristal. Solv.) | Formule ** moléculaire | IR ν(C=O) cm ⁻¹ Lactonique -COOH (au CH ₃) |
|----|-----------------|---|----------------------------------|-------|-----------------------------|---|--|
| 41 | H | 1 | COOH | 95 | 148-150 (A) | C ₁₅ H ₁₆ O ₄ | 1760 1690 |
| 42 | H | 2 | COOH | 86 | 158-160 (A) | C ₁₆ H ₁₈ O ₄ | 1750 1690 |
| 43 | CH ₃ | 2 | COOH | 79 | 171-172 (A) | C ₁₇ H ₂₀ O ₄ | 1770 1720 |
| 44 | Cl | 1 | COOH | 78 | 153-155 (A) | C ₁₅ H ₁₅ ClO ₄ | 1770 1722 |
| 45 | Cl | 2 | COOH | 92 | 156-158 (A) | C ₁₆ H ₁₇ ClO ₄ | 1768 1715 |
| 46 | H | 1 | COOCH ₃ | 77 | 115-116 (A) | C ₁₆ H ₁₈ O ₄ | 1768 1725 |
| 47 | H | 2 | COOCH ₃ | 89 | 146-147 (A) | C ₁₇ H ₂₀ O ₄ | 1790 1740 |
| 48 | H | 1 | CH ₂ NMe ₂ | 81 | 76-77 (B) | C ₁₇ H ₂₃ NO ₂ | 1760 -- |
| 49 | H | 2 | CH ₂ NMe ₂ | 91 | 117-119 (B) 206-207* (C) | C ₁₈ H ₂₅ NO ₂ | 1730 -- |
| 50 | CH ₃ | 2 | CH ₂ NMe ₂ | 60 | 133-134 (B) 221-222* (C) | C ₁₉ H ₂₇ NO ₂ | 1720 -- |
| 51 | CH ₃ | 2 | CH ₂ N | 34 | 216-218* (C) | C ₂₂ H ₃₂ ClNO ₂ | 1778 -- |
| 52 | Cl | 1 | CH ₂ NMe ₂ | 60 | 92-94 (B) 221-223* (C) | C ₁₇ H ₂₂ ClNO ₂ | 1755 -- |
| 53 | Cl | 2 | CH ₂ N | 30 | 75-78 (B) 214-216* (C) | C ₂₁ H ₂₈ ClNO ₂ | 1778 -- |

A=Benzène-éther de pétrole, B=Éther-n-pentane, C=Éthanol-éther.

* Chlorhydrates.

** Les résultats analytiques (C, H et N) obtenus sont conformes aux normes exigées ($\pm 0,4\%$ de la valeur théorique).

TABLEAU VI

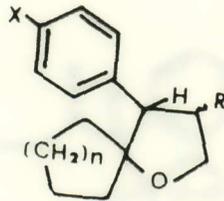


| No | X | n | R | Rdt % | F°C (cristaln.sol.) | Formule* moléculaire |
|----|-----------------|---|---|-------|------------------------|---|
| 54 | H | 1 | H | 98 | 89-90 (B) | C ₁₄ H ₂₀ O ₂ |
| 55 | H | 2 | H | 97 | 106-107 (D) | C ₁₅ H ₂₂ O ₂ |
| 56 | CH ₃ | 2 | H | 96 | 83-84 (B) | C ₁₆ H ₂₄ O ₂ |
| 57 | H | 1 | CH ₂ OH | 38 | 104-105 (D) | C ₁₅ H ₂₂ O ₃ |
| 58 | H | 2 | CH ₂ OH | 25 | 113-114 (D) | C ₁₆ H ₂₄ O ₃ |
| 59 | H | 2 | CH ₂ NMe ₂ | 87 | 146-147 (D) | C ₁₈ H ₂₉ NO ₂ |
| 60 | CH ₃ | 2 | CH ₂ N  | 79 | 155-158 (D) | C ₂₂ H ₃₅ NO ₂ |
| 61 | Cl | 1 | CH ₂ NMe ₂ | 91 | 164-166 (D) | C ₁₇ H ₂₆ ClNO ₂ |
| 62 | Cl | 2 | CH ₂ N  | 82 | 195-197 (D) | C ₂₁ H ₃₂ ClNO ₂ |

B = Éther-n-pentane, D = Éther.

* Les résultats analytiques (C, H et N, Cl) obtenus sont conformes aux normes exigées ($\pm 0,4\%$ de la valeur théorique).

TABLEAU VII



| No | X | n | R | Rdt % | Eb°C (mmHg) F°C (cristaln. solv.) | Formule ** moléculaire |
|----|-----------------|---|---|-------|--|--|
| 63 | H | 1 | H | 80 | 86-88 (0,04) | C ₁₄ H ₁₈ O |
| 64 | H | 2 | H | 93 | 110-112 (0,05) 42 (E) | C ₁₅ H ₂₀ O |
| 65 | CH ₃ | 2 | H | 85 | 115-116 (0,05) | C ₁₆ H ₂₂ O |
| 66 | H | 2 | CH ₂ NMe ₂ | 78 | 130-132 (0,02) 65 (B) 201-201* (C) | C ₁₈ H ₂₇ O |
| 67 | CH ₃ | 2 | CH ₂ N  | 35 | 283-285* (C) | C ₂₂ H ₃₄ ClNO |
| 68 | Cl | 1 | CH ₂ NMe ₂ | 48 | 221-223* (C) | C ₁₇ H ₂₅ Cl ₂ NO |
| 69 | Cl | 2 | CH ₂ N  | 47 | 281-283* (C) | C ₂₁ H ₃₁ Cl ₂ NO |

B = Éther-n-pentane, C = Éthanol-éther, E = n-Pentane.

* Chlorhydrates.

** Les résultats analytiques (C, H et N, Cl) obtenus sont conformes aux normes exigées ($\pm 0,4\%$ de la valeur théorique).

Les éthers spiraniques 36 et 40 ont été préparés à partir des diols, 35 et des dialcoylaminodiols 39 correspondants par action de chlorure de p-bromobenzènesulfonyle (BsCl) en présence de pyridine (Schema II). Les constantes physiques et les rendements des spiroethers préparés (36 et 40) se trouvent au tableau VII.

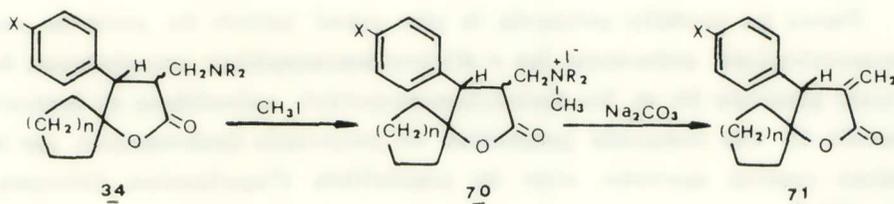
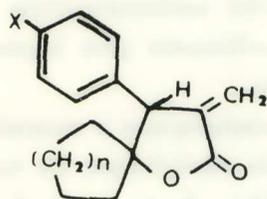


Schéma III.

Les α -méthylène-spirolactones 71 ont été obtenues à partir des α -dialcoylaminométhyl-spirolactones 34 correspondantes, en préparant

T A B L E A U VIII



| No | X | n | Rdt % | F°C (cristaln.Solv.) | Formule* moléculaire | IR cm ⁻¹ | |
|----|-----------------|---|-------|-------------------------|--|--------------------------|--------------------------|
| | | | | | | $\nu(\text{C}=\text{O})$ | $\nu(\text{C}=\text{C})$ |
| 72 | H | 1 | 81 | 62 (E) | C ₁₅ H ₁₆ O ₂ | 1750 | 1655 |
| 73 | H | 2 | 75 | 115-117 (B) | C ₁₆ H ₁₈ O ₂ | 1720 | 1640 |
| 74 | CH ₃ | 2 | 74 | 86-87 (B) | C ₁₇ H ₂₀ O ₂ | 1760 | 1680 |

B = Éther-n-pentane, E = n-pentane.

* Les résultats analytiques (C, H) obtenus sont conformes aux normes exigées ($\pm 0,4\%$ de la valeur théorique).

les iodométhylates 70 et en traitant ces derniers avec une solution de carbonate de sodium [15 - 16]. Les méthylènedérivés 71 ainsi obtenus se trouvent au tableau VIII.

RESULTATS PHARMACOLOGIQUES

Parmi les produits préparés, le plus grand intérêt du point de vue pharmacologique présentent les α -dialcoylaminométhyl-spirolactones de formule générale 34 et les dialcoylaminométhyl-spiroéthers de formule générale 40. Ces composés présentent de propriétés intéressantes sur le système central nerveux, avec de possibilités d'application thérapeutique [19].

Plus spécialement les dérivés de formule générale 40 ont présenté une activité antagoniste envers la reserpine et une augmentation importante de la toxicité de l'amphétamine et de la yohimbine. D'une manière générale il a été prouvé que ces dérivés, présentent une plus grande activité proadrénérigique et pro-thryptaminergique que les produits connus comme l'imipramine et l'amitriptyline. Il a été prouvé d'autre part, qu'ils possèdent une activité anticataléptique équivalente de l'imipramine et une activité tranquillisante plus importante vis-à-vis de l'imipramine et de la phénégine.

L'étude de l'activité analgésique a montré que les dérivés 40 présentent une activité centrale analgésique du type des narcotiques, équivalente à celle de la codéine. A ce point, il faut signaler qu'aucun, jusqu'à présent parmi les médicaments psychotropes connus ne présente une activité analogue. Ils présentent aussi une activité analgésique analogue à celle de l'aspirine de l'amitriptyline et de l'amphétamine. Ils possèdent aussi une activité centrale et périphérique anticholinérgique. Enfin dérivés de formule 34 et 40 présentent, en plus, une activité anti-arrythmique qui a été contrôlée après administration d'aconitine à un ventricule isolé de cobaye.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été pris dans un appareil de Büchi et ne sont pas corrigés. De même, ne sont pas corrigés les points d'ébullition.

Les spectres RMN ont été enregistrés dans un spectrophotomètre Bruker Hx90 dans CDCl_3 . Les spectres IR ont été pris dans un spectrophotomètre Perkin - Elmer 177 sous forme de comprimés (KBr) pour les solides ou sous forme d'une couche mince (film) pour les liquides.

Les analyses élémentaires ont été effectuées dans les Laboratoires de Microanalyse du CNRS (France) auxquels nous adressons nos remerciements.

Cyclopentyl- et Cyclohexylarylcétone 3.

Dans une solution étherée de bromure de cyclopentyl- ou cyclohexyl-magnésium, soumise à une agitation mécanique, qui a été préparée à partir de 0,4 mole de bromure de cyclopentyl- ou cyclohexyle et de 0,36 g atomes de Mg dans 250 ml d'éther anhydre, on ajoute goutte à goutte dans une atmosphère d'azote 0,25 mole de benzonitrile 2 dissous dans 300 ml de toluène anhydre. Après la fin de l'addition de ce dernier, on distille l'éther on remplace par 150 ml de toluène anhydre et on soumet à l'ébullition pendant 5 heures. Le complexe est hydrolysé en refroidissement, acidifié par HCl à 18% et le mélange est chauffé avec agitation sur un b-marie pendant 2h (hydrolyse de la cetimine). On sépare la couche organique, lave à l'eau, ensuite au KOH à 10%, de nouveau à l'eau et sèche (Na_2SO_4). On distille le solvant sous vide et l'on fractionne le résidu sous pression réduite.

Ethylesters des acides β -cyclopentyl- ou cyclohexyl β -hydroxycinnamiques. 4 (Réaction Réformatsky).

Un mélange de 0,2 mole de cétone 3, 0,2 mole de bromoacétate d'éthyle et de 0,21 g atomes de zinc activé dans 140 ml de benzène anhydre est chauffé prudemment jusqu'au commencement d'une réaction violente. Après que cette dernière soit calmée la réaction se termine par chauffage sur b. marie pendant 2 heures. En refroidissant on hydrolyse le complexe par une solution H_2SO_4 à 20%, la couche benzénique est isolée, lavée à l'eau, puis avec une solution de K_2CO_3 à 10%, enfin à l'eau et séchée. On élimine le solvant sous vide et l'on fractionne le résidu.

(Dans le cas le l'ester éthylique de l'acide p-cyclohexyl-p-méthoxy-β-hydroxy hydrocinnamique (4, n=2, X=CH₃O) nous avons utilisé la poudre de zinc au lieu de rubans).

Acides β-cyclopentyl- ou cyclohexyl β-hydroxy-hydrocinnamiques 5.

On chauffe pendant 5 heures un mélange de 0,15 mole de β-hydroxy-ester 250 ml d'éthanol et 30 g de KOH dans 80 ml d'eau. On chesse le solvant sous vide, presque jusqu'à sec, on ajoute de l'eau et on lave à l'éther. La couche alcaline aqueuse est acidifiée avec HCl à 18% et laissée pendant une nuit au froid. Le produit solide formé est essoré, séché et recristallisé.

RMN. Les spectres RMN des β-hydroxy acides 15 présentent à δ 13 ppm l'absorption du proton carboxylique et l'absorption caractéristique des protons méthyléniques >C(OH)—CH₂CO sous forme de système AB: δ_A 2,89-3,02 p.p.m., δ_B 2,85-29 p.p.m. J_{AB} ≈ 16 cps.

Aryl-4 oxa-1 spiro [4, 4] nonanones-2 et Aryl-4 oxa-1 spiro [4, 5] decanones-2 6.

0,14 mole de β-hydroxy-acide 5 sont ajoutés par petites portions à 0° et sous agitation dans un mélange de 80 ml de H₂SO₄ à 96% et 3 ml de H₂S₂O₇. Le mélange est agité à 0° pendant 30 minutes et ensuite est hydrolysé dans 300-400 ml d'eau glacée. Le produit est extrait à l'éther et les solutions étherées sont lavées à l'eau., avec une solution de Na₂CO₃ à 10% et de nouveau à l'eau. On sèche les solutions étherées, élimine le solvant et le residu est recristallisé (solide) ou fractionné (liquide).

RMN. Tous les spectres RMN présentent l'absorption multiple de la spirale cycloalcanique à δ = 0,7-2,1 p.p.m. ainsi que l'absorption du système ABC des protons Ar-CH-CH₂-CO à δ = 2, 7-3, 8 p.p.m.

Acides Aryl-4 oxo-2 oxa-1 spiro [4, 4] nonane carboxyliques-3 33.

Un mélange de 0,06 mole de spirolactone 6 et 200 ml d'une solution de carbonate de méthyl et de magnésium (MMC) (0,12 g Mg/2,5 ml) est sou-

mis à l'ébullition pendant 12 heures dans une atmosphère de CO_2 . Après refroidissement le mélange est versé sous agitation dans 400-500 g d'eau-glacé. Il est acidifié par HCl 18% et laissé pendant une nuit sous refroidissement. Le solide formé, est essoré, lavé à l'eau et traité sur b. marie avec une solution de Na_2CO_3 à 10%. On lave à l'éther et la solution aqueuse limpide est acidifiée par HCl à 18%. Après repos d'une nuit, on essore, lave à l'eau et on recristallise.

IR du carbonyle γ -lactonique, $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1750 - 1770 cm^{-1} et du carbonyle carboxylique, $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1690 - 1720 cm^{-1} .

(Dialkylamino-méthyl)-3-aryl-4-oxa-1-spiro[4,4]nonanones-2 et (Dialcoylaminométhyl)-3-aryl-4-oxa-1-spiro[4,5]decanones-2 34.

Dans un mélange de 0,08 mole de spirolactone-acide 33 et de 0,3 mole d'amine secondaire dans 50 ml d'éthanol, on ajoute goutte à goutte en refroidissant et sous agitation 16 ml d'une solution de formaldéhyde à 35%. Le mélange est agité pendant 48 heures à la t^0 ambiante. Les solvants sont évaporés sous vide, presque à sec, le résidu est traité à l'eau et extrait à l'éther. La solution étherée est lavée à l'eau, à une solution de Na_2CO_3 à 10% et enfin à l'eau et extrait avec HCl à 10%. Les extraits acides aqueux, sont alcalinisés avec Na_2CO_3 et la base de Mannich est extraite à l'éther. Après le traitement habituel le résidu est recristallisé.

RMN. Tous les spectres RMN présentent le groupe caractéristique $-\text{CH}_2\text{NR}_2$ à δ 2,5-2,7 p.p.m. (m, 2H) et $\text{Ar}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_2\text{NR}_2$ à δ 2,8-3,48 p.p.m. (m, 2H).

Aryl-4-oxo-2-oxa-1-spiro[4,4]nonane carboxylates-3 de méthyl et Aryl-4-oxo-2-oxa-1-spiro[4,5]decane carboxylates-3 de méthyl.

0,02 mole de spirolactone-acide 33 sont ajoutés par petites portions en refroidissant dans 50 mole de méthanol qui contient 8 g de gaz chlo-

rhydrique sec. La solution est agité à 40° pendant 3 heures. On élimine le méthanol sous vide, on reprend le résidu avec du benzène, lave à l'eau, Na₂CO₃ à 10% de nouveau à l'eau et on sèche le solvant sous vide. Le résidu est recristallisé. RMN. Les méthylesters 37 avec squelette de oxa-1 spiro [4,5] decanone-2 (n = 2) présentent à l'RMN les protons des positions 3 et 4 à δ 4,07 ppm sous forme de système AB (q) avec JAB=12 cps (trans diaxial) tandis que, avec squelette de oxa-1 spiro[4,4] nonanone-2 (n = 1) les deux protons correspondants se coordinent comme un simple sommet à δ 4,12 ppm dans un système A₂.

(Hydroxy-3 phényl-1 propyl)-1 cyclopentanols
et cyclohexanols 35.

0,06 mole de spirolactone 6 dans 100 ml d'éther anhydre sont ajoutés goutte à goutte et en agitant dans une suspension de 0,094 mole de LiAlH₄ dans 500 ml de THF anhydre, et le mélange, après l'addition du produit, est soumis à l'ébullition en agitant pendant 7 heures. Après l'hydrolyse du mélange avec H₂O et NaOH 10%, suivie, d'un traitement habituel, le résidu sec est recristallisé.

[Hydroxy-3 (hydroxyméthyl)-2 phényl-1 propyl]-1 cyclopentanols et cyclohexanols 38.

Ont été préparés comme précédemment à partir de 0,06 mole de spirolactone-ester 37 et 0,18 mole de LiAlH₄.

[Hydroxy-3 (dialoylaminométhyl)-2 phényl-1 propyl]-1 cyclopentanols et cyclohexanols 39.

Ils sont préparés par réduction de 0,06 mole de base de Mannich 34 avec 0,13 mole de LiAlH₄, comme les composés précédents.

RMN. Les spectres RMN de tous les dérivés polyhydroxy 35, 38 et 39 présentent l'absorption caractéristique des protons hydroxyméthyléniques -CH₂OH à δ 3,1 - 3,4 p.p.m. et le large sommet des protons hydroxyliques à δ 4,0 - 6,0 p.p.m.

Aryl-4 oxa-1 spiro [4, 4] nonanes et Aryl-4 oxa-1 spiro [4, 5] decanes 36.

Dans une solution de 0,04 mole de diol 35 dans la pyridine anhydre on ajoute goutte-à-goutte et sous agitation et refroidissement 0,04 mole de chlorure de p-bromobenzènesulfonyl et le mélange est chauffé pendant 8 heures. Ensuite il est versé dans un grand volume d'eau et extrait au chloroforme. Les extraits sont lavés à l'eau, séchés et évaporés à sec. Le spiroéther 36 est isolé par chromatographie sur colonne (oxyde neutre d'alumigium et solvant d'élution mélange éther-n-héxane).

(Dialcoylaminométhyl)-3 aryl-4 oxa-1 spiro [4, 4] nonanes et (Dialcoylaminométhyl)-3 aryl-4 oxa-1 spiro [4, 5] decanes 40.

Ils sont préparés comme les spiroéthers 36 à partir des dialcoylaminodiols 39.

Méthylène-3 aryl-4 oxa-1 spiro [4, 4] nonanes-2 et méthylène-3 aryl-4 oxa-1 spiro [4, 5] decanes-2 71.

0,02 mole de base de Mannich 34 et 15 ml d'iodure de méthyle dans 150 ml d'acétone anhydre sont agités à la t° ambiante pendant 72 heures. On ajoute de nouveau 5 ml d'iodure de méthyle et le mélange est soumis à l'ébullition pendant 3 heures. Après élimination de l'acétone, le résidu est traité à l'éther, essoré et recristallisé dans acétone-éther, 0,01 mole de sel iodométhylé 70 est dissous dans 70 ml de dichlorométhane, on ajoute 50 ml d'une solution de Na₂CO₃ à 10% et le mélange est agité à 50° pendant une nuit. On sépare la couche organique, lave à l'eau, on sèche et on chasse le solvant. Le résidu est soumis à la chromatographie sur colonne (oxyde d'aluminium et solvant éther). Après l'élimination du solvant le résidu est recristallisé.

RMN. Dans les spectres RMN chacun des protons méthyléniques se présente avec un double sommet à δ 5,48 - 5,5 p.p.m. et δ 6,37 - 6,4 p.p.m.

à cause de conjugaison avec le proton de la position-4 qui se présente avec triple sommet à δ 3,87 - 4,2 p.p.m. [17 - 18].

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Ι Σ

Εἰς τὴν παροῦσαν μελέτην περιγράφεται ἡ σύνθεσις νέων σπειρολακτονῶν δι' ἔνδομοριακῆς μεταθέσεως ἐκ β-ὑδροξυ-οξέων. Ἐκ τῶν λακτονῶν τούτων παρεσκευάσθησαν 58 νέα προϊόντα τὰ ὅποια ὑπεβλήθησαν εἰς φαρμακολογικὴν μελέτην. Τόσον αἱ σπειρολακτόναι ὅσον καὶ οἱ ἀντίστοιχοι αἰθέρες ὡς καὶ παράγωγα τούτων, ἔδειξαν ἀξιολόγους φαρμακολογικὰς ιδιότητας ἐπὶ τοῦ Κ. Ν. Σ. μὲ δυνατότητας θεραπευτικῆς ἐφαρμογῆς.

BIBLIOGRAPHIE

1. G. Tsatsas, Ann. Chim., **1**, 342 (1946).
2. G. Tsatsas et G. Cotakis, Bull. Soc. Chim. (Fr.), 3609 (1970).
3. G. Fytas - E. Costakis et G. Tsatsas, Praktika de l'Académie d'Athènes, **54**, 409 (1980).
4. E. Costakis - A. Lavidas et G. Tsatsas, (en cours de publication).
5. E. Costakis - A. Lavidas - G. Fytas et G. Tsatsas, (en cours de publication).
6. O. D. Priddle et Y. T. Oesten, J. Am. Pharm. Assoc, **42**, 609 (1953).
7. K. R. Magee et R. N. De Jong, J. Am. Med. Assoc., **153**, 715 (1953).
8. A. Zier et L. J. Dosly, Neurology, **4**, 682 (1954).
9. G. J. Salzberger, Clin. Med., **73**, 71 (1966).
10. E. Montuschi - J. Philipps - F. Prescott et A. F. Green, Lancet, **1**, 583 (1952).
11. M. H. Alp et A. K. Grant, Med. J. Aust., 447 (1969).
12. M. Stiles et H. Finkbeiner, J. Am. Chem. Soc., **81**, 505 (1959).
13. H. Finkbeiner et M. Stiles, J. Am. Chem. Soc., **85**, 619 (1963).
14. J. Martin - P. C. Watts et F. Johnson, Chem. Comm., 27 (1970).
15. E. E. Van Tamellen et S. R. Bach, J. Am. Chem. Soc., **77**, 4603 (1955).
16. E. E. Van Tamellen et S. R. Bach, J. Am. Chem. Soc., **80**, 3079 (1958).

17. E. W. Doskotch et F. S. El Farady, J. Pharm. Sci., **55**, 877 (1969).
 18. W. Hertz - O. S. Subramian et J. A. Geissman, J. Org. Chem., **33**, 3743 (1968).
 19. G. Tsatsas - E. Costakis et G. Foscolos, Fr. Pat., 2, 467, 202/17-4-81.

Ο Ἀκαδημαϊκὸς κ. **Γεώργιος Μερίας**, ἀφοῦ πῆρε τὸ λόγο, εἶπε τὰ ἑξῆς:

Μοῦ ἐπιτρέπετε νὰ προσθέσω δυὸ λόγια στὴν πολὺ ἐνδιαφέρουσα ἀνακρί-
 νωση τοῦ κ. Τσατσᾶ.

α) Ὅτι θὰ εἶναι πολὺ εὐχάριστο ἂν τὰ εἰς τὰ πειραματόζωα ἐπιτευχθέντα ἀποτελέσματα διαπιστωθῇ ὅτι ἰσχύουν καὶ εἰς τὸν ἄνθρωπο. Καὶ τοῦτο διότι διὰ πολλὰ φάρμακα ψυχοτρόπα, αἱ εἰς τὰ πειραματόζωα ἀσκούμεναι φαρμακολογικαὶ δράσεις δὲν σημειοῦνται καὶ εἰς τοὺς ἀνθρώπους.

β) Νὰ ἐρωτήσω ἂν κατὰ τὰς ἐρεῦνας τοῦ κ. Τσατσᾶ προέκυψαν ὕδατο-
 ηλεκτρολυτικαὶ διαταραχαὶ ἐκ τῶν χρησιμοποιηθέντων φαρμάκων.