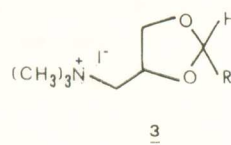
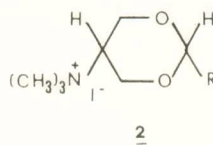
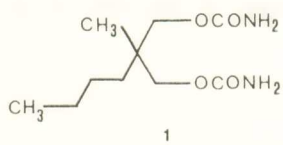


ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ.— **Synthèse de quelques esters carbamidiques et acétals cycliques, dérivés du propanediol-1,3**, par *S. Papaconstantinou - Garoufalias - E. Costakis - G. Ttatsas* *.

*Ανεκοινώθη ὑπὸ τοῦ Ἀκαδημαϊκοῦ κ. Γ. Τσατσᾶ.

I N T R O D U C T I O N

Nous connaissons aujourd'hui un très grand nombre des carbamates dérivés en particulier des alcools aliphatiques qui possèdent un grand spectre des propriétés pharmacologiques telles que : hypnotique, myorelaxante, sédatrice, antipyrétique etc. Bien que le rôle de la fonction carbamidique dans la démonstration des propriétés pharmacologiques ne soit pas encore éclairci, il y a pourtant des indications qu'elle communique des propriétés biologiques intéressantes à une grande variété d'alcools; il y a même des cas d'alcools qui possèdent une activité biologique qui est améliorée aussi bien au point de vue qualitatif que quantitatif s'ils sont transformés en carbamates [1, 2]. Comme exemples nous pouvons citer le Meprobamate (1) avec une activité myorélexante et sédatrice de durée prolongée [2-6], l'éthynyl-1 cyclohexanol dont la transformation en carbamate est suivie par une augmentation de son activité hypnotique (Ethinamate [7, 8]), et le (méthyl-2 phénoxy)-3 propanediol-1, 2 (méphénésine) qui possède des propriétés myorelaxantes et sédatrices de courte durée. La transformation de celui-ci en carbamate (Méphénésine Carbamate) conserve son activité qui est rendue de longue durée [10, 11]. Pour ce dernier exemple il y a des preuves [9] que l'activité de courte durée de la Méphénésine est due à l'oxydation rapide de la fonction alcool dans l'organisme et que la fonction carbamidique y joue un rôle protecteur.

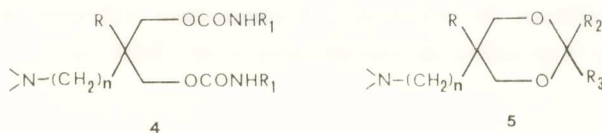


* Σ. ΠΑΠΑΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ - ΓΑΡΟΥΦΑΛΙΑ - Ε. ΚΩΣΤΑΚΗ - Γ. ΤΣΑΤΣΑ, Σύνθεσις μερικῶν καρβαμιδικῶν ἑστέρων καὶ κυκλικῶν ἀκεταλῶν, παραγῶγων τῆς 1, 3-προπανοδιόλης.

L'intérêt pharmacologique des esters carbamidiques a incité plusieurs chercheurs de synthétiser des esters dicarbamidiques basiques [6, 12] et une série d'acétals basiques [6, 13-15], dérivés du propane-1,3-diol et du propane-1,2-diol dont les sels d'ammonium quaternaires (2, 3) possèdent des propriétés intéressantes notamment muscariniques et antispasmodiques.

Le rôle de la fonction carbamidique et/ou acétalique à la démonstration de l'activité biologique de certains alcools et aussi l'évolution de la recherche pour arriver aux dérivés basiques des propane-1,3-diol et -1,2 nous a poussé à la conception des substances du présent travail de recherche des formules générales 4 et 5.

Le but de notre travail est l'étude comparative de la relation entre les nouvelles caractéristiques structurales des substances 4 et 5 et leur activité pharmacologique. Dans le présent article nous n'exposons que l'étude de la synthèse de les caractéristiques de ces substances.



PARTIE CHIMIQUE

Afin de préparer les dérivés dicarbamidiques basiques de formule générale 4 nous avons suivi la voie des réactions qui est donnée dans le schéma 1. Comme matières premières nous avons utilisé les diéthy-

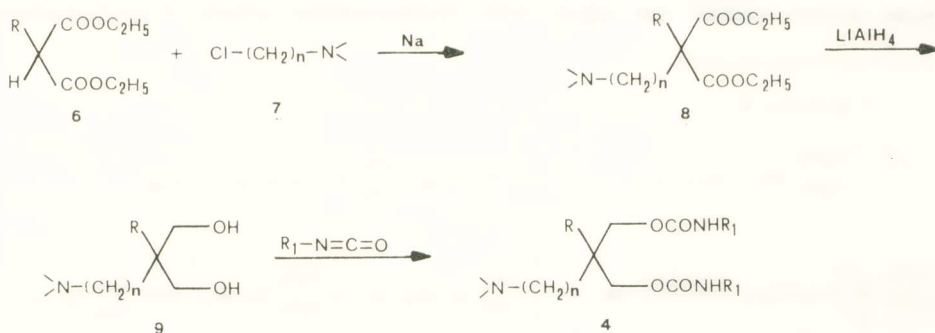


Schéma 1.

lesters maloniques alcoylés 6 qui réagissent avec le chlorure de dialkylamino-éthyl ou le chlorure de dialkylamino-méthyl (7, $n = 2$ ou $= 1$) en présence de sodium et dans les conditions décrites dans la partie expérimentale; nous obtenons ainsi les diéthylesters des acides alkyl-2 (ω -dialkylamino-alkyl)-2-maloniques (8) [16].

La réduction des diéthyl esters 8 avec le LiAlH_4 dans l'éther anhydre fournit les alkyl-2 (ω -dialkylamino-alkyl)-2-propanediols-1,3 qui réagissent avec les esters isocyaniques pour donner les dicarbamates correspondants de formule générale 4.

Le chlorure de dialkylamino-méthyl (7, $n = 1$) que nous avons utilisé à la synthèse des diesters 8 a été synthétisé selon Stewart-Bradley [17] et Böhme- Ellenberg [18] comme il est indiqué dans le schéma 2*.

La structure des dicarbamates préparés a été vérifiée avec les analyses élémentaires et la spectroscopie IR. Dans tous les spectres IR les valeurs de fréquence d'absorption des fonctions représentent leur structures [21]: les valeurs de fréquence d'absorption $\nu(\text{C}=\text{O})$ se situent vers $1690 - 1720 \text{ cm}^{-1}$ et celles de $\nu(\text{NH})$ vers $3130 - 3400 \text{ cm}^{-1}$.

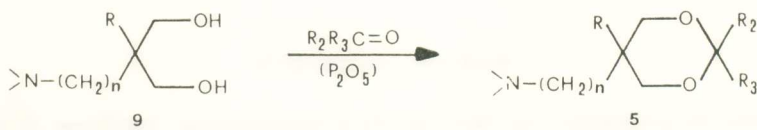
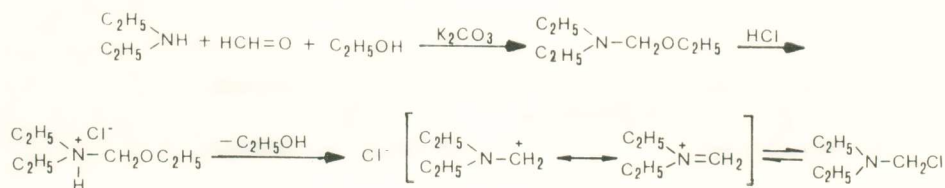


Schéma 3.

Afin de synthétiser les acétales de formule générale 5 (schéma 3) nous avons utilisé les alkyl-2 (ω -dialkylamino-alkyl)-2-propanediols

* Schéma 2.



- 1,3 (9) synthétisés dont les chlorhydrates sont traités avec un aldéhyde ou une cétone appropriée en présence de P_2O_5 dans les conditions qui sont décrites dans la partie expérimentale.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été obtenues en utilisant l'appareil de Büchi et ne sont pas corrigés. Les analyses ont été effectuées au Service Central de Microanalyse de CNRS que nous remercions vivement. Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer modèle 177 en pastille KBr.

Diéthylamines des acides alkyl - 2 (ω - dialkylamino - alkyl) - 2 - maloniques (8).

10) Diéthylester de l'acide éthyl - 2 (diméthylamino - éthyl) - 2 malonique.

Nous l'avons préparé en faisant réagir des quantités équimoléculaires de diéthylester de l'acide éthylmalonique de sodium et de chlorure de diéthylaminoéthyl dans le benzène à reflux pendant 8 h.

Rdt = 92 %, $Eb_8 = 142-144^{\circ}C$ (Litt. $Eb_1 = 115-117^{\circ}C$ [16]).

11) Diéthylester de l'acide éthyl - 2 (pipéridine - éthyl) - 2 malonique.

Nous le préparons de la même façon. Rdt = 85 %, $Eb_8 = 167-169^{\circ}C$.

Chlorhydrate, $F = 141-143^{\circ}C$ (éthanol - éther).

Analyse $C_{16}H_{30}ClNO_4$, Calc. % : C 57,2 H 9,0

Tr. % : C 57,0 H 9,0

12) Diéthylamine de l'acide méthyl - 2 (diéthylamino - éthyl) - 2 malonique.

Nous le synthétisons en faisant réagir des quantités équimoléculaires de diéthylester de l'acide méthyl-malonique, de chlorure de diéthylaminométhyl et de sodium dans l'acétonitrile anhydre. Rdt = 70 %, $Eb_{12} = 127^{\circ}C$ [19].

13) *Diéthylester de l'acide éthyl-2 (diéthylamino-méthyl)-2 malonique.*

Nous le préparons comme précédemment. Rdt=60 %, Eb₁₇=142-144° C [19].

Alkyl-2(ω-dialkylamino-alkyl)-2-propanediols-1,3 (9).

14) *Éthyl-2 (diméthylamino-éthyl)-2-propanediol-1,3.*

Une solution de 0,1 mole de diéthylester de l'acide éthyl-2(diméthylamino-éthyl)-2 malonique (10) dans 40 ml d'éther anhydre est ajoutée goutte à goutte et sous agitation dans une suspension de 0,12 mole de LiAlH₄ dans 60 ml d'éther anhydre. On continue l'agitation pendant 1 h, puis hydrolyse le mélange avec de l'eau et extrait à l'éther. Après avoir séché (Na₂SO₄) et évaporé l'éther, le résidu est distillé sous pression réduite. Rendement=83 %, Eb₁=119-122° C.

Chlorhydrate, F=142-144° C (éthanol-éther).

Analyse C₉H₂₂ClNO₂, Calc. % : C 51,0 H 10,5

Tr. % : C 51,0 H 10,4

15) *Éthyl-2 (pipéridine-éthyl)-2-propanediol-1,3.*

On le prépare comme précédemment.

Eb₂₀=196-198° C, Rendement=88 %.

Chlorhydrate, F=152-154° C (éthanol-éther).

Analyse C₁₂H₂₆ClNO₂, Calc. % : C 57,3 H 10,4

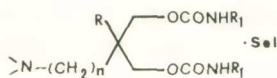
Tr. % : C 57,5 H 10,3

16) *Méthyl-2 (diéthylamino-méthyl)-2-propanediol-1,3.*






On le prépare de la même façon en réduisant le diéthylester de l'acide méthyl-2 (diéthylamino-méthyl)-2 malonique avec le LiAlH₄.

Rendement=65 %, Eb₁₁=137-139° C [20].

T A B L E A U I



Dérivés dicarbamidiques de l'alkyl-2(ω-dialkylamino-alkyl)-2 propanediol-1,3

N ^o	-N<	n	R	R ₁	Sels	F ^o C	FORMULE BRUTE	ANALYSE*
18	-N(C ₂ H ₅) ₂	1	CH ₃	C ₆ H ₅	HCl	165-166	C ₂₃ H ₃₂ N ₃ ClO ₄	C,H
19	-N(C ₂ H ₅) ₂	1	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃ I	134-136	C ₂₄ H ₃₄ N ₃ IO ₄	C,H
20	-N(CH ₃) ₂	2	C ₂ H ₅	CH ₃	HCl	161-163	C ₁₃ H ₂₈ N ₃ ClO ₄	C,H
21	-N(CH ₃) ₂	2	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃ Br	167-169	C ₁₄ H ₃₀ N ₃ BrO ₄	C,H
22	-N(CH ₃) ₂	2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	HCl	175-176	C ₁₅ H ₃₂ N ₃ ClO ₄	C,H
23	-N(CH ₃) ₂	2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃ Br	170-171	C ₁₆ H ₃₄ N ₃ BrO ₄	C,H
24	-N(CH ₃) ₂	2	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	HCl	121-123	C ₁₇ H ₃₆ N ₃ ClO ₄	C,H
25	-N(CH ₃) ₂	2	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	CH ₃ Br	129-131	C ₁₈ H ₃₈ N ₃ BrO ₄	C,H
26	-N(CH ₃) ₂	2	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	oxalate	115-117	C ₁₉ H ₃₇ N ₃ O ₈	C,H
27	-N(CH ₃) ₂	2	C ₂ H ₅	C ₄ H ₉	HCl	124-125	C ₁₉ H ₄₀ N ₃ ClO ₄	C,H
28	-N(CH ₃) ₂	2	C ₂ H ₅	C ₄ H ₉	CH ₃ Br	164-165	C ₂₀ H ₄₂ N ₃ BrO ₄	C,H
29	-N 	2	C ₂ H ₅	CH ₃	oxalate	82-85	C ₁₈ H ₃₃ N ₃ O ₈	C,H
30	-N 	2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	oxalate	95-97	C ₂₀ H ₃₇ N ₃ O ₈	C,H
31	-N 	2	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	oxalate	102-104	C ₂₂ H ₄₁ N ₃ O ₈	C,H
32	-N 	2	C ₂ H ₅	C ₄ H ₉	oxalate	111-113	C ₂₄ H ₄₅ N ₃ O ₈	C,H
33	-N 	2	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	oxalate	166-168	C ₂₈ H ₃₇ N ₃ O ₈	C,H

(*) Voir tableau III.

17) *Éthyl - 2 (diéthylamino - méthyl) - 2 - propanediol - 1, 3.*

On le prépare d'une manière semblable.

E_b₁₆=155-157° C, Rendement 66 %.

Chlorhydrate, F=84-86° C (éthanol-éther).

Analyse C₁₀H₂₄ClNO₂, Calc. % : C 53,2 H 10,7

Tr. % : C 53,5 H 10,6

Dérivés dicarbamidiques de l'alkyl-2 (ω-dialkylamino-alkyl)-2-propanediol-1, 3 (4).

Méthode générale. Dans une solution de 0,02 mole d'alkyl-2 (ω-dialkylamino-alkyl)-2-propanediol-1,3 dans un petit volume de benzène anhydre on ajoute 0,02 mole d'ester isocyanique (avec un excès de 30 %) du type R₁-N=C=O (R₁=CH₃, C₂H₅, n-C₃H₇, n-C₄H₉ et C₆H₅). La réaction est exothermique. Après avoir laissé au repos pendant 5 jours ou porté à reflux pendant 4 h. On élimine le solvant et le résidu est traité avec un grand volume d'éther. La solution étherée est filtrée sur alumine, puis le solvant est évaporé. Les bases obtenues se décomposent durant la distillation; nous les utilisons à l'état brut pour la préparation de leurs sels.

Chlorhydrates.

Dans une solution éthanolique d'une base dicarbamidique on ajoute une solution étherée d'acide chlorhydrique jusqu'à réaction acide. On recristallise les chlorhydrates obtenus dans un mélange acétone-éther.

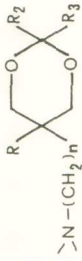
Iodométhylates.

Dans une solution acétonique de la base on ajoute un excès de CH₃I et le mélange est porté à reflux pendant 1 ou 2 h. L'iodométhylate ainsi obtenu est recristallisé dans l'éthanol-éther.




Bromométhylates.

Dans une solution acétonique de base carbamidique nous faisons passer un courant de bromure de méthyle jusqu'à saturation et le mélange est laissé au repos pendant 15 h à la température ambiante. Les bromométhylates ainsi obtenus sont recristallisés dans l'acétone-éther.

T A B L E A U II



Acétals de l'alkyl-2 (ω-dialkylamino-alkyl)-2-propanediol-1,3

N ^o	R	R ₂	R ₃	-N	n	B A S E S			I O D O M E T H Y L A T E S		
						Eb ^o C/mm	RDT%	N ^o	F ^o C	FORMULE BRUTE ANALYSE*	
34	C ₂ H ₅	H	CH ₃	-N(C ₂ H ₅) ₂	1	131-132 ^o /21	78	42	124-126	C ₁₃ H ₂₈ INO ₂	C, H
35	C ₂ H ₅	H	C ₆ H ₅	-N(C ₂ H ₅) ₂	1	192-194 ^o /16	75	43	158-159	C ₁₈ H ₃₀ INO ₂	C, H
36	C ₂ H ₅	H	H	-N(CH ₃) ₂	2	108-110 ^o /12	70	44	186-188	C ₁₁ H ₂₄ INO ₂	C, H
37	C ₂ H ₅	H	CH ₃	-N(CH ₃) ₂	2	98-100 ^o /8	67	45	164-166	C ₁₂ H ₂₆ INO ₂	C, H
38	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	-N(CH ₃) ₂	2	110-112 ^o /12	60	46	180-181	C ₁₃ H ₂₈ INO ₂	C, H
39	C ₂ H ₅	H	H		2	148-150 ^o /13	68	47	143-145	C ₁₄ H ₂₈ INO ₂	C, H
40	C ₂ H ₅	H	CH ₃		2	138-140 ^o /8	70	48	168-170	C ₁₅ H ₃₀ INO ₂	C, H
41	C ₂ H ₅	H	C ₆ H ₅		2	208-210 ^o /8	65	49	121-123	C ₂₀ H ₃₂ INO ₂	C, H

(*) Voir tableau III.

T A B L E A U III
ANALYSES (tabl. I et II)

N ^o	FORMULE BRUTE	Calc. %		Tr. %	
		C	H	C	H
18	$C_{23}H_{32}N_3ClO_4$	61,4	7,2	61,5	7,1
19	$C_{24}H_{34}N_3IO_4$	51,9	6,2	52,0	6,3
20	$C_{13}H_{28}N_3ClO_4$	47,9	8,7	47,9	8,7
21	$C_{14}H_{30}N_3BrO_4$	43,7	7,9	43,8	8,0
22	$C_{15}H_{32}N_3ClO_4$	50,9	9,0	50,8	8,8
23	$C_{16}H_{34}N_3BrO_4$	46,6	8,3	46,3	8,5
24	$C_{17}H_{36}N_3ClO_4$	53,5	9,5	53,5	9,3
25	$C_{18}H_{38}N_3BrO_4$	49,1	8,7	49,2	8,5
26	$C_{19}H_{37}N_3O_8$	52,4	8,5	52,6	8,3
27	$C_{19}H_{40}N_3ClO_4$	55,6	9,8	55,5	9,8
28	$C_{20}H_{42}N_3BrO_4$	51,2	9,0	50,9	8,8
29	$C_{18}H_{33}N_3O_8$	51,5	7,9	51,3	7,9
30	$C_{20}H_{37}N_3O_8$	53,7	8,3	53,5	8,5
31	$C_{22}H_{41}N_3O_8$	55,6	8,7	55,8	8,7
32	$C_{24}H_{45}N_3O_8$	57,2	9,0	57,5	9,2
33	$C_{28}H_{37}N_3O_8$	61,8	6,8	61,5	6,5
42	$C_{13}H_{28}INO_2$	43,7	7,9	43,4	8,1
43	$C_{18}H_{30}INO_2$	51,6	7,2	51,7	7,2
44	$C_{11}H_{24}INO_2$	40,1	7,3	40,4	7,4
45	$C_{12}H_{26}INO_2$	42,0	7,6	41,8	7,6
46	$C_{13}H_{28}INO_2$	43,7	7,9	43,4	7,8
47	$C_{14}H_{28}INO_2$	45,5	7,6	45,6	7,8
48	$C_{15}H_{30}INO_2$	47,0	7,9	46,9	7,8
49	$C_{20}H_{32}INO_3$	53,9	7,2	53,9	7,2

Oxalates.

Dans une solution étherée de la base dicarbamidique on ajoute une quantité équimoléculaire d'acide oxalique en solution dans un peu d'éthanol. L'oxalate formé est recristallisé dans l'éthanol-éther.

Les constantes physiques, les rendements et les analyses élémentaires sont citées dans le tableau I.

Acétals de l'alkyl-2 (ω -dialkylamino-alkyl)-2-propanediol-1,3 (5).

Dans 0,02 mole de chlorhydrate de l'alkyl-2(ω -dialkylamino-alkyl)-2-propanediol-1,3 on ajoute 20 ml d'aldéhyde ou de cétone appropriée puis 0,8 g de P_2O_5 et le mélange est agité pendant 18 h à la température ambiante. Le mélange est alcalinisé avec une solution de Na_2CO_3 à 10% et extrait à l'éther. La solution étherée est séchée sur K_2CO_3 , le solvant éliminé et le résidu se distille sous pression réduite.

Les bases obtenus sont transformées en iodométhylates.

Les constantes physiques, les rendements et les analyses élémentaires des bases et des iodométhylates obtenus sont données dans le tableau II.

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Ι Σ

Εἰς τὴν παροῦσαν ἐργασίαν μελετᾶται ἡ σύνθεσις τῶν δικαρβαμιδικῶν παραγῶγων τῆς 2-αλκυλο-2-(ω -διαλκυλαμινο-αλκυλο)-1,3-προπανοδιόλης καὶ τῶν κυκλικῶν ἀκεταλῶν τῆς 2-αιθυλο-2-(ω -διαλκυλαμινο-αλκυλο)-1,3-προπανοδιόλης.

Διὰ τὴν σύνθεσιν τῶν ἐνώσεων αὐτῶν παρασκευάζεται ὁ 2-αλκυλο-2-(ω -διαλκυλαμινο-αλκυλο)-μηλονικός διαιθυλεστήρ, ὁ ὁποῖος ἀνάγεται πρὸς 2-αλκυλο-2-(ω -διαλκυλαμινο-αλκυλο)-1,3-προπανοδιόλη ἐπὶ τῆς ὁποίας δι' ἐπιδράσεως ἰσοκυανικῶν ἐστέρων λαμβάνονται τὰ ἀντίστοιχα δικαρβαμικά παράγωγα ἢ δι' ἐπιδράσεως ἀλδεϋθης ἢ κετόνης λαμβάνονται αἱ ἀντίστοιχοι κυκλικά ἀκετάλαι.

BIBLIOGRAPHIE

1. F. Berger, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1952, **105**, p. 468.
2. F. Berger, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1954, **112**, p. 413.
3. B. Ludwig et E. Piech, *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, **73**, p. 5779.
4. F. Berger, *Fed. Proc.*, 1955, **14**, p. 318.
5. C. D. Hendley, *Fed. Proc.*, 1955, **14**, p. 351.
6. F. Blicke et E. L. Schumann, *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, **76**, p. 1226.
7. H. Langecker et H. Schumann, *Arch. Exp. Pathol. Pharm.*, 1953, **219**, p. 130.
8. W. Keil, *Arzneim. Forsch.*, 1954, **4**, p. 477.
9. R. Riley et F. Berger, *Arch. Biophys.*, 1949, **20**, p. 159.
10. F. Berger et R. Riley, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1949, **96**, p. 269.
11. F. Berger et B. Ludwig, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1950, **100**, p. 27.
12. G. Tsatsas et A. Papadakis - Valirakis, *J. Med. Chem.*, 1970 **13**, 648.
13. E. Fourneau - D. Bovet - F. Bovet et G. Montezin, *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1944, **26**, pp. 135 et 516.
14. J. P. Fourneau et S. Chantalou, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1945, p. 845.
15. G. Tsatsas, *ann. Pharm. Fr.*, 1950, **8**, p. 273.
16. R. Selleri et W. Chiti, *il Farmaco, Ed. Sci.*, 1957, **12**, p. 449.
17. T. Stewart et W. Bradley, *J. Am. Chem. Soc.*, 1932, **54**, p. 4172.
18. H. Böhme et H. Ellenberg, *Chem. Ber.*, 1959, **92**, p. 2978.
19. H. Böhme - E. Mundlos et G. Keitzer, *Chem. Ber.*, 1958, **91** p. 656.
20. J. Barbieri et J. Matti, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1938, p. 1565.
21. L. J. Bellamy, «The infrared spectra of complex molecules», John Wiley and Sons, Inc., N. Y., Vol. I, 3d ed., 1975.