

0316
1974
150

UNIVERSITÉ DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

50376
1971
150

Année scolaire 1970-1971

N° d'ordre 83

Monique DEVERGNIES

Licenciée ès-Sciences

DÉRIVÉS DE LA PAPAVERALDINE

*Thèse d'Université - Mention Sciences
présentée et soutenue publiquement le 26 juin 1971*



COMMISSION D'EXAMEN

Président : M. le Professeur C. GLACET
Rapporteur : M. le Professeur A. LESPAGNOL
Examineur : M. le Professeur A. LABLACHE-COMBIER
Membre invité : M. le Professeur M. DEBAERT

A NOTRE MAÎTRE,

Monsieur le Professeur A. LESPAGNOL

Officier de la Légion d'Honneur
Membre de l'Académie de Médecine
Membre correspondant de l'Académie de Pharmacie
Membre correspondant de l'Académie Royale
de Médecine de Belgique
Commandeur des Palmes Académiques
Commandeur de l'Ordre National du Mérite

Nous lui sommes reconnaissante de nous avoir
accueillie avec tant de bienveillance dans son
Laboratoire. Nous le remercions de nous avoir fait
profiter de sa grande expérience et de ses éminents
conseils. Il a suggéré, orienté et éclairé notre
travail du début à la fin.

Il nous est agréable de lui témoigner ici
l'expression de notre respectueuse et sincère
gratitude.

A NOTRE PRESIDENT DE JURY

Monsieur le Professeur Ch. GLACET

Nous le remercions de l'honneur qu'il
nous fait de présider notre jury de thèse.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur A. LABLACHE-COMBIER

Qui a bien voulu accepter de siéger
parmi nos juges.

Monsieur le Professeur M. DEBAERT

Nous le prions de trouver ici l'expression
de notre réelle reconnaissance pour les nombreux
et précieux conseils qu'il nous a prodigués au
cours de notre travail et pour la part active
qu'il a prise dans l'élaboration de cette thèse.

A Mademoiselle le Professeur D. BAR

Officier des Palmes Académiques

Nous sommes très sensible à l'amabilité et à la gentillesse avec lesquelles elle nous a toujours accueillie, conseillée et soutenue sans réserve et sans hésitation.

A Monsieur le Professeur Ch. LESPAGNOL

Nous lui exprimons notre gratitude pour l'intérêt qu'il a pris à nos travaux.

A Mademoiselle le Professeur N. GAROT

Vous nous avez fait profiter de vos connaissances et vous n'avez pas mesuré votre temps pour nous apporter votre précieux concours lors de l'étude de la résonance magnétique nucléaire des produits que nous avons synthétisés.

A Monsieur le Professeur A. ROBELET

A Monsieur le Professeur agrégé J.C. CAZIN

Vous avez accepté d'entreprendre l'étude pharmacodynamique de nos produits et nous vous remercions vivement de votre efficace collaboration.

A Mademoiselle O. LABIAU

A Madame DEFOSSEZ-STICHELBAUT

En témoignage de gratitude pour la part active et indispensable que vous avez prise à l'édification technique de cette thèse.

A MA FAMILLE

A MES CAMARADES DE LABORATOIRE.

UNIVERSITE DES SCIENCES
ET TECHNIQUES DE LILLE

DOYENS HONORAIRES

MM. H. LEFEBVRE, PARREAU

PROFESSEURS HONORAIRES

M. ARNOULT, Mme BEAUJEU, MM. BEGHIN, BROCHARD, CAU, CHAPPELON, CHAUDRON, CORDONNIER, DEHEUVELS, DEHORNE, DEHORS, FAUVEL, FLEURY, P. GERMAIN, HEIM DE BALSAC, HOCQUETTE, KAMPE DE FERIET, KOURGANOFF, LAMOTTE, LELONG, Mme LELONG, MM. LIEBAERT, MARTINOT-LAGARDE, MAZET, MICHEL, NORMANT, PARISELLE, PASCAL, PAUTHENIER, PEREZ, ROIG, ROSEAU, ROUBINE, ROUELLE, WIEMAN, ZAMANSKY.

PRESIDENT DE L' UNIVERSITE DE LILLE I

M. DEFRETIN René, Professeur de Biologie Animale -
Directeur de l'Institut de Biologie Maritime
de Wimereux

PROFESSEURS TITULAIRES

M. ANGRAND Jean-Pierre	Géographie et Aménagement Spatial
M. BACCHUS Pierre	Astronomie et Calcul Numérique
M. BEAUFILS Jean-Pierre	Chimie Générale
M. BECART Maurice	I.U.T. Lille
M. BLOCH Vincent	Psychophysiologie
M. BIAYS Pierre	Géographie et Aménagement Spatial
M. BONNEMAN Pierre	Chimie Industrielle
M. BONTE Antoine	Géologie Appliquée
M. BOUGHON Pierre	Mathématiques
M. BOURIQUET Robert	Biologie Végétale
M. CAPET Marcel-Francis	Institut de Préparation aux Affaires
M. CELET Paul	Géologie générale
M. CONSTANT Eugène	Electronique
M. CORSIN Pierre	Paléobotanique
M. DECUYPER Marcel	Mathématiques
M. DEDECKER Paul	Mathématiques
M. DELATTRE Charles	Géologie Générale
M. DURCHON Maurice	Biologie Animale
M. FLATRES Pierre	Géographie et Aménagement Spatial
M. FOURET René	Physique
M. GABILLARD Robert	Electronique
M. GEHU Jean-Marie	Institut Agricole
M. GLACET Charles	Chimie Organique
M. GONTIER Gérard	Mécanique des Fluides

M. GUILLAUME Jean	Biologie Végétale
M. HEUBEL Joseph	Chimie Minérale
Mme LENOBLE Jacqueline	Physique
M. MONTREUIL Jean	Chimie Biologique
M. POUZET Pierre	I.U.T. Lille
Mme SCHWARTZ Marie-Hélène	Mathématiques
M. TILLIEU Jacques	Physique
M. TRIDOT Gabriel	Chimie Minérale Appliquée
M. VIDAL Pierre	Automatique
M. VIVIER Emile	Biologie Animale
M. WATERLOT Gérard	Géologie et Minéralogie
M. WERTHEIMER Raymond	Physique

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

M. BOUISSET Simon	Physiologie Animale
M. DELHAYE Michel	Chimie Physique et Minérale 1er Cycle
M. LEBRUN André	Electronique
M. LINDER Robert	Biologie Végétale
M. LUCQUIN Michel	Chimie Physique
M. PARREAU Michel	Mathématiques
M. PRUDHOMME Rémy	Sciences Economiques et Sociales
M. SAVARD Jean	Chimie Générale
M. SCHALLER François	Biologie Animale
M. SCHILTZ René	Physique

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. BELLET Jean	Physique
M. BODARD Marcel	Biologie Végétale
M. BOILLET Pierre	Physique
M. DERCOURT Jean-Michel	Géologie et Minéralogie
M. DEVRAINNE Pierre	Chimie Minérale
M. LOMBARD Jacques	Sciences Economiques et Sociales
Mlle MARQUET Simone	Mathématiques
M. MONTARIOL Frédéric	Chimie Minérale Appliquée
M. PROUVOST Jean	Géologie et Minéralogie
M. VAILLANT Jean	Mathématiques

MAITRES DE CONFERENCES (et chargés des fonctions)

M. ADAM Michel	Sciences Economiques et Sociales
M. ANDRE Charles	Sciences Economiques et Sociales
M. AUBIN Thierry	Mathématiques Pures
M. BEGUIN Paul	Mécanique des Fluides
M. BILLARD Jean	Physique

M. BKUCHE Rudolphe	Mathématiques
M. BOILLY Bénoni	Biologie Animale
M. BONNEMAIN Jean-Louis	Biologie Végétale
M. BONNOT Ernest	Biologie Végétale
M. BRIDOUX Michel	I.U.T. Béthune
M. BRUYELLE Pierre	Géographie et Aménagement Spatial
M. CAPURON Alfred	Biologie Animale
M. CARREZ Christian	Calcul Numérique
M. CHOQUET Marcel	I.U.T. Lille
M. CORDONNIER Vincent	Calcul Numérique
M. CORTOIS Jean	Physique
M. COULON Jean-Paul	Electrotechnique
M. DEBRABANT Pierre	Sciences Appliquées
M. ESCAIG Bertrand	Physique
Mme EVRARD Micheline	I.U.T. Lille
M. FAIDHERBE Jacques	Biologie Animale
M. FONTAINE Jacques	I.U.T. Lille
M. FROELICH Daniel	Sciences Appliquées
M. GAMBLIN André	Géographie et Aménagement Spatial
M. GOBLOT Rémi	Mathématiques
M. GOSSELIN Gabriel	Sciences Economiques et Sociales
M. GOUDMAND Pierre	Chimie Physique
M. GRANELLE	Sciences Economiques et Sociales
M. GRUSON Laurent	Mathématiques
M. GUILBAULT Pierre	Physiologie Animale
M. HERMAN Maurice	Physique
M. HUARD DE LA MARRE Pierre	Calcul Numérique
M. JOLY Robert	Biologie (Amiens)
M. JOURNEL Gérard	Sciences Appliquées
Mle KOSMANN Yvette	Mathématiques
M. LABLACHE-COMBIER Alain	Chimie Générale
M. LACOSTE Louis	Biologie Végétale
M. LANDAIS Jean	Chimie Organique
M. LAURENT François	Automatique
M. LAVAGNE Pierre	Sciences Economiques et Sociales
Mle LEGRAND SOLANGE	Mathématiques
M. LEHMANN Daniel	Mathématiques
Mme LEHMANN Josiane	Mathématiques
M. LENTACKER Firmin	Géographie et Aménagement Spatial
M. LEROY Jean-Marie	E.N.S.C.L.
M. LEROY Yves	I.U.T. Lille
M. LHENAFF René	Géographie et Aménagement Spatial
M. LOCQUENEUX Robert	Physique
M. LOUAGE Francis	Sciences Appliquées
M. LOUCHEUX Claude	Chimie Physique
M. MAES Serge	Physique
Mme MAILLET Monique	Sciences Economiques et Sociales
M. MAIZIERES Christian	Automatique
M. MALAUSSENA Jean-Louis	Sciences Economiques et Sociales
M. MESSELYN Jean	Physique
M. MIGEON Michel	Sciences Appliquées

M. MONTEL Marc	Physique
M. MONTUELLE Bernard	I.U.T. Lille
M. MUSSCHE Guy	Sciences Economiques et Sociales
M. NICOLE Jacques	E.N.S.E.C.L.
M. OUZIAUX Roger	Sciences Appliquées
M. PANET Marius	Electrotechnique
M. PAQUET Jacques	Sciences Appliquées
M. PARSY Fernand	Mécanique des Fluides
M. PONSOLLE Louis	Chimie (Valenciennes)
M. POVY Jean-Claude	Sciences Appliquées
M. RACZY Ladislas	Radioélectricité
Mme RENVERSEZ Françoise	Sciences Economiques et Sociales
M. ROUSSEAU Jean-Paul	Physiologie Animale
M. ROYNETTE Bernard	Mathématiques
M. SALMER Georges	Electronique
M. SEGUIER Guy	I.U.T. Béthune
M. SIMON Michel	Sciences Economiques et Sociales
M. SMET Pierre	Physique
M. SOMME Jean	Géographie et Aménagement Spatial
M. THOMAS Daniel	Chimie Minérale Appliquée
M. TOULOTTE Jean-Marc	Sciences Appliquées
M. TREANTON Jean-René	Sciences Economiques et Sociales
M. VANDORPE Bernard	Sciences Appliquées
M. VILETTE Michel	I.U.T. Béthune
M. WATERLOT Michel	Géologie Générale
Mme ZINN-JUSTIN Nicole	Mathématiques

S O M M A I R E

INTRODUCTION

Synthèses de la papavérine

Quelques succédanés synthétiques de la papavérine

Plan

LA PAPAVERALDINE

CHAPITRE I - ESTERS DU PAPAVERINOL

Préparation et étude des matières premières :

- . Papavérinol
- . Chlorures d'acides

Préparation et étude des esters du papavérinol.

CHAPITRE II - DERIVES DE LA PAPAVERALDYLAMINE

Préparation et étude de la papavéraldylamine

Préparation et étude d'amides obtenus à partir de la papavéraldylamine

Préparation et étude d'uréthannes obtenus à partir de la papavéraldylamine

Préparation et étude d'amines secondaires obtenues à partir de la papavéraldylamine.

CHAPITRE III - REACTION DE GRIGNARD ENTRE LA PAPAVERALDINE ET LES DERIVES DE SUBSTITUTION DE LA γ -CHLOROPROPYLAMINE

Préparation des amines chlorées du type $\text{Cl-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ <

Préparation des alcools tertiaires provenant de la réaction de Grignard entre la papavéraldine et la γ -chloro-propylamine.

RESUME

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



Dans un travail où il sera question de dérivés de la papavérine, il nous a semblé nécessaire de situer l'importance de cette dernière dont on peut mesurer indirectement l'intérêt thérapeutique par le nombre et la variété de ses synthèses. En effet, la quasi totalité de la papavérine utilisée actuellement est d'origine synthétique. C'est pourquoi, avant d'aborder la relation de nos travaux personnels, nous rappellerons les diverses méthodes d'accès à la papavérine ainsi que quelques aspects de ses effets thérapeutiques.

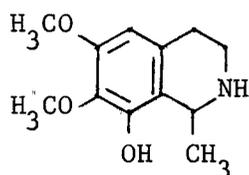
La papavérine est un des alcaloïdes de l'opium qui est, actuellement, parmi les plus utilisés comme antispasmodique. Son destin a, d'ailleurs, mis longtemps à s'instaurer pour des raisons qu'il ne paraît pas superflu d'esquisser.

La papavérine existe, en effet, dans l'opium à des concentrations qui sont relativement faibles, de l'ordre du dixième de la teneur en morphine de cette drogue. Avant que la synthèse de la papavérine ait été réalisée, ses usages étaient extrêmement limités en raison des mesures législatives qui restreignent l'importation de l'opium. D'autre part, sa provenance même la frappait d'un certain ostracisme. Bien que, même après un long usage, on n'ait pas observé de manifestations de toxicomanie et d'accoutumance, ce n'est que très lentement que la papavérine acquit, en thérapeutique, l'importance qu'elle revêt actuellement.

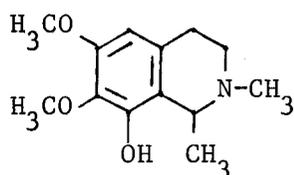
Son emploi, initialement restreint, avait cependant suffi à mettre en évidence, malgré l'insuffisance des doses, mais surtout grâce à des déterminations pharmacodynamiques, une action antispasmodique sur les fibres musculaires lisses. Les usages de la papavérine ne prirent l'importance qu'ils connaissent aujourd'hui dans le traitement des affections cardiovasculaires qu'à partir du moment où sa synthèse fut réalisée

industriellement. Cette synthèse a, d'ailleurs, fait l'objet de recherches extrêmement intenses en raison de l'importance de l'enjeu thérapeutique et commercial. On s'est, en effet, cliniquement rendu compte des bienfaits que l'on pouvait tirer de l'usage de la papavérine à doses relativement fortes (de plusieurs décigrammes par jour) dans des maladies auxquelles l'humanité paie un lourd tribut et, plus particulièrement, les maladies du système circulatoire.

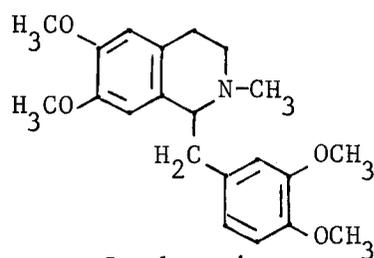
La structure même de la papavérine mérite que l'on s'y arrête quelques instants. Sa constitution isoquinoléique la rattache biogénétiquement à la dioxypénylalanine (D.O.P.A.), précurseur de l'adrénaline dans l'organisme animal et est un exemple classique des relations structurales (souvent confirmées par l'étude de leur biogénèse) entre les alcaloïdes et les aminoacides. Les formules ci-après sont caractéristiques de ces notions. Sans vouloir y décèler plus qu'une coïncidence, on remarquera, par ailleurs, dans ce tableau, que des alcaloïdes de structure isoquinoléique (tels que l'anhalonidine, la pelletine, la laudanosine et beaucoup d'autres) sont des tétrahydroisoquinoléines comme si la biogénèse suivait les mêmes chemins que la synthèse chimique (v. synthèses de PICTET et SPENGLER).



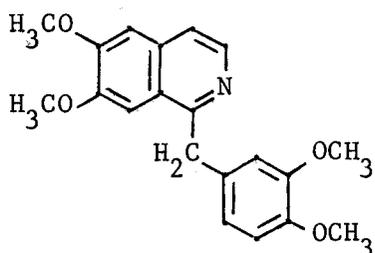
Anhalonidine



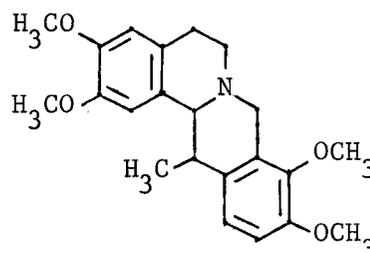
Pellotine



Laudanosine

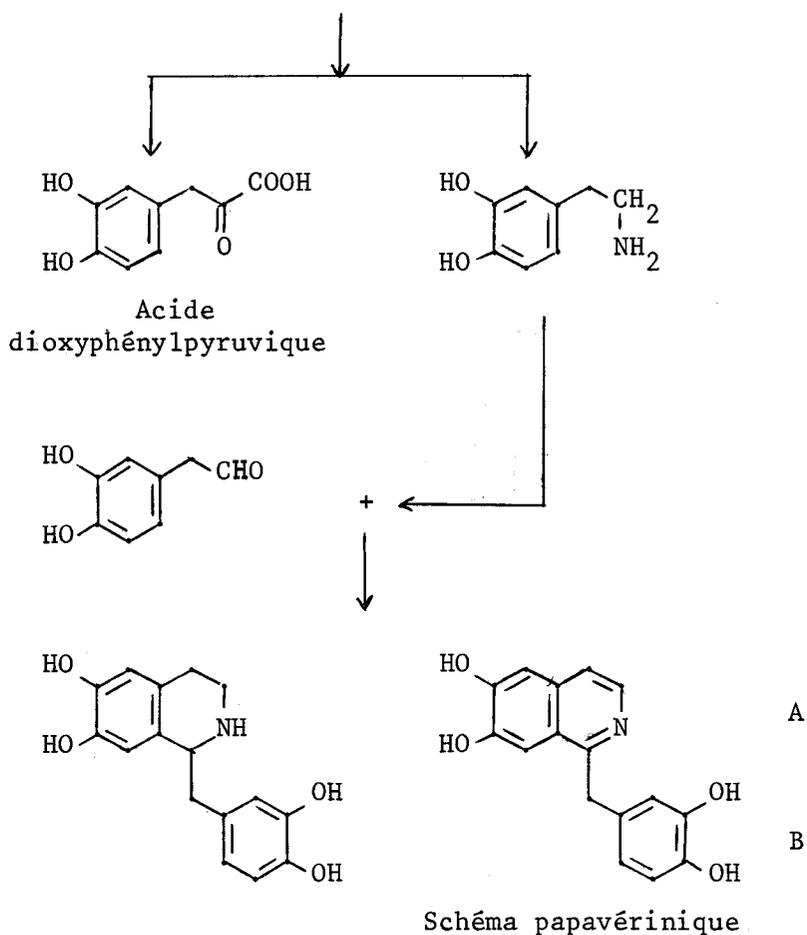
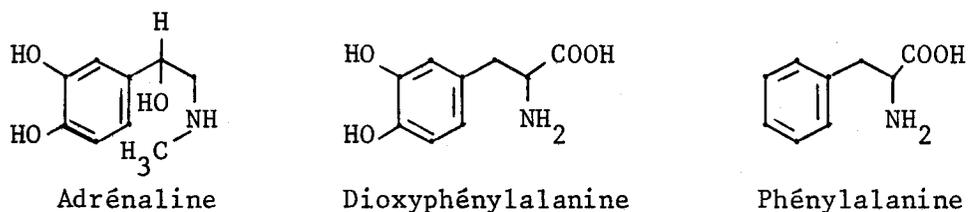


Papavérine



Corydaline

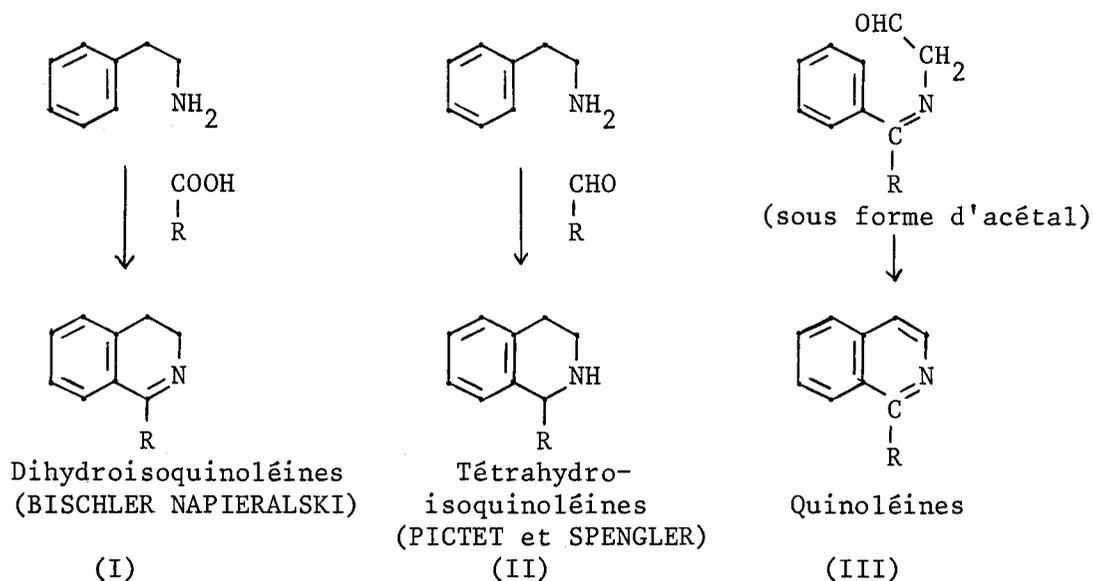
Ceci attire l'attention sur la similitude entre les deux fragments qui constituent les alcaloïdes benzylisoquinoléiques reliés l'un et l'autre aux mêmes produits fondamentaux ainsi que l'indiquent les schémas ci-dessous.



Cette étroite analogie des éléments (A) et (B) influence, d'ailleurs, sur les possibilités d'accès à ces deux fractions. Il en est résulté certaines commodités dans les synthèses de l'alcaloïde que nous signalerons plus loin.

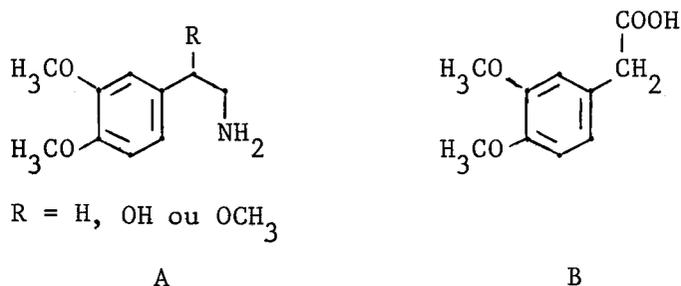
L'édification de l'hétérocycle isoquinoléique peut être réalisée de multiples façons parmi lesquelles, les principales sont schématisées ci-dessous.

Il est à remarquer que, dans les deux premières méthodes, on obtient intermédiairement une dihydroisoquinoléine (I) ou une tétrahydroisoquinoléine (II). Une autre méthode, moins courante mais non négligeable, est schématisée en III (FRITSCH-POMERANZ).



En ce qui concerne plus spécialement la papavérine, ce sont presque exclusivement les réactions de type I qui sont mises en oeuvre.

Il en résulte que les fractions nécessaires à la réaction seront d'une part, un ensemble possédant la structure fondamentale A et d'autre part, l'acide homovératrique B.



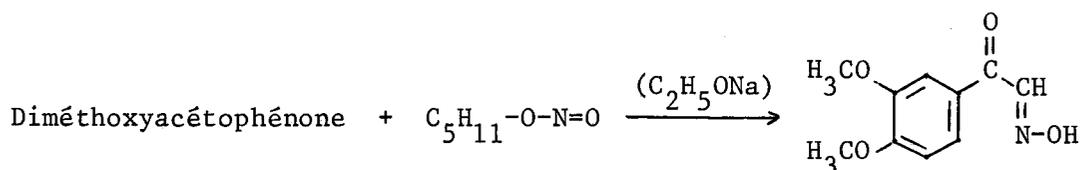
I - PREPARATIONS DE DERIVES DE STRUCTURE A

Il est nécessaire d'indiquer pourquoi il apparaît souvent commode d'introduire un substituant R qui soit un hydroxyle (ou un groupe OCH_3 par exemple). Nous avons dit plus haut que le procédé BISCHLER et NAPIERALSKI conduisait à des dihydroisoquinoléines (ne possédant pas en 3-4 la double liaison des isoquinoléines). Il est donc essentiel de la créer en fin de parcours. La déshydrogénation en cette position est une difficulté de la préparation. Cette difficulté s'atténue quand on remplace la déshydrogénation par une déshydratation, ce qui nécessite la présence d'un hydroxyle en position 4.

1°) Synthèse de PICTET et GAMS (34) : R = OH

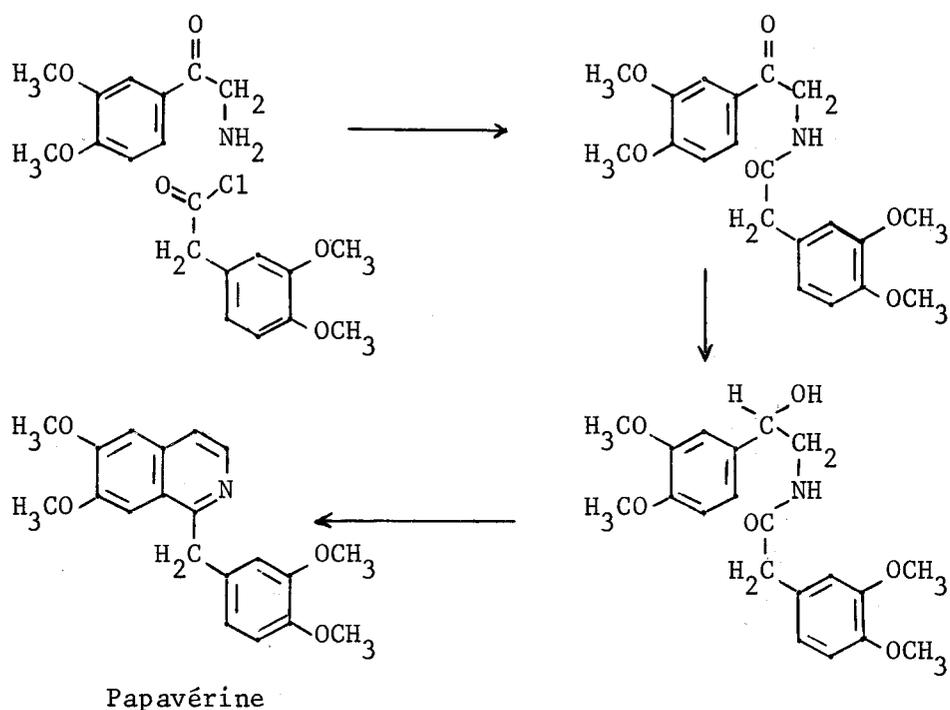
La diméthoxy-3,4 acétophénone est, dans un premier temps, obtenue par une réaction classique de FRIEDEL et CRAFTS entre le véraltre et le chlorure d'acétyle.

Cette cétone, traitée par le nitrite d'amyle en présence d'éthylate de sodium, donne naissance à un dérivé isonitrosé :



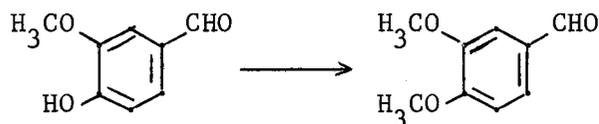
Par action du chlorure stanneux, le dérivé précédent est réduit en ω amino-diméthoxyacétophénone que l'on amidifie par le chlorure d'homovératroyle. La cétone est réduite en alcool secondaire.

Enfin, la cyclisation est réalisée par l'oxychlorure de phosphore tandis qu'une déshydratation en 3-4 termine l'édification de l'ensemble papavérinique.

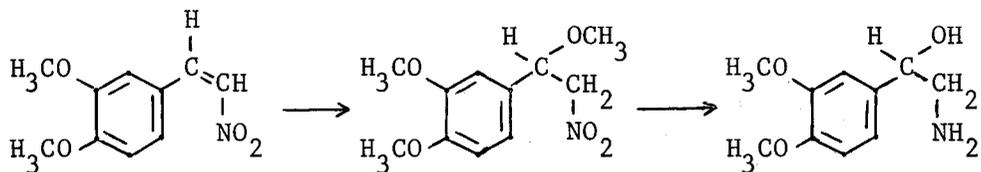


Modification apportée par ROSENMUND (37), puis MANNICH (26).-

Par méthylation, la vanilline est transformée en aldéhyde véricatrique :



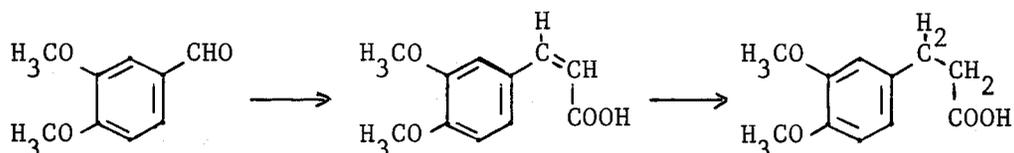
L'action du nitrométhane sur cet aldéhyde en milieu alcalin conduit au diméthoxy-3,4 ω-nitrostyrène qui fixe l'alcool méthylique et fournit un éther facilement transformable en alcool en même temps que le groupe nitré se transforme en amine par l'alliage Zinc-Cuivre, en présence d'acide formique. On est ainsi ramené, à quelques détails près, au cas précédent.



2°) Synthèse de PICTET et FINKELSTEIN (33) : R = H

Contrairement aux précédentes méthodes, cette synthèse met en oeuvre (outre, le chlorure d'homovératroyle) une amine ne comportant pas d'hydroxyle en β du NH_2 . Il s'agit de l'homovératrylamine. Cette amine peut être obtenue de diverses façons. Bien qu'elle ait été utilisée dans d'autres suites de réactions que celles qui sont ici décrites à propos de la synthèse dite de "PICTET et FINKELSTEIN", nous décrivons les différentes étapes qui peuvent être suivies pour son obtention. Cette amine peut être obtenue :

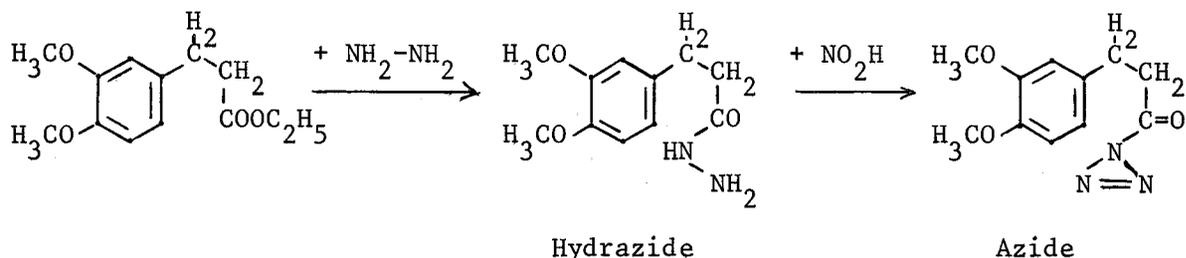
a) A partir de l'aldéhyde vèratrique (méthylvanilline) condensée, d'abord, avec l'acide acétique (condensation de PERKIN) en acide diméthoxy-3,4 cinnamique, facilement réduit en acide β diméthoxy-3,4 phénylpropionique.



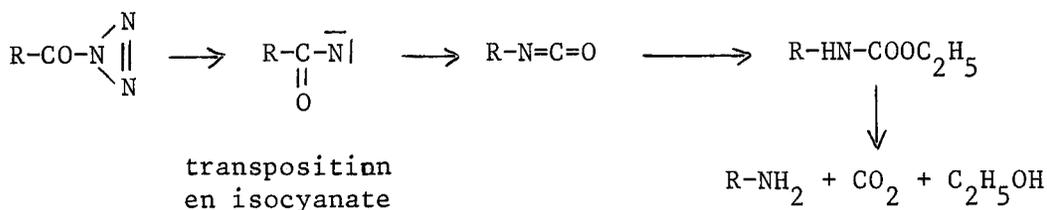
Il s'agit, alors, de passer de cet acide à l'amine possédant un atome de carbone de moins : l'homovératrylamine.

Deux procédés, classiques depuis plus d'un demi-siècle, peuvent être utilisés que nous rappellerons néanmoins :

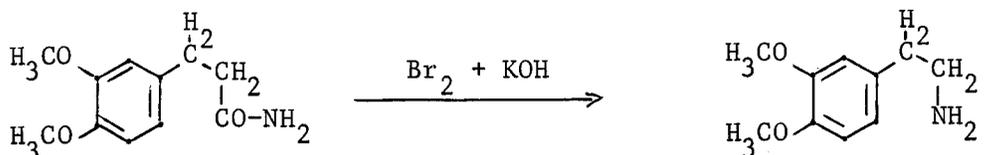
- soit une dégradation de Curtius par l'intermédiaire de l'azide, ces composés sont obtenus soit par action de l'acide azothydrique (HN_3) sur l'acide, soit suivant le procédé original de Curtius : traitement d'un ester par l'hydrazine, puis par l'acide nitreux.



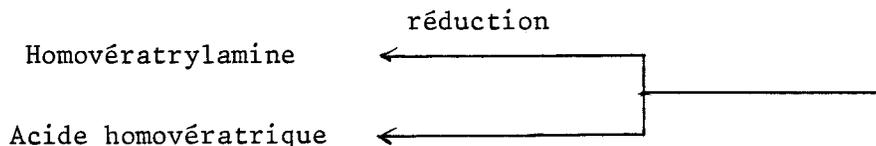
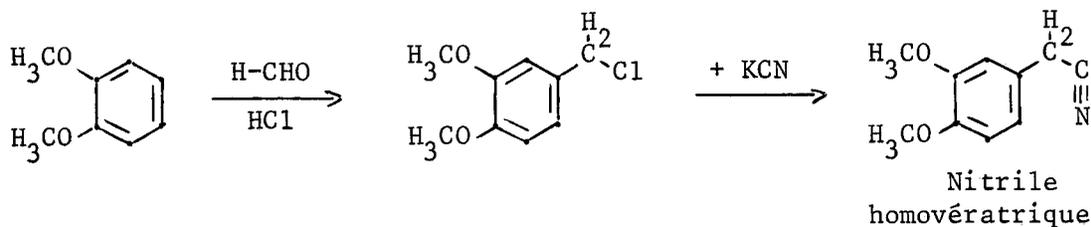
Ces azides, chauffés avec l'alcool (ou les alcools), conduisent à des uréthanes, transformés en amines si le milieu est alcalin. On peut, d'ailleurs, dans certaines conditions, stopper la réaction à l'obtention de l'uréthanne.



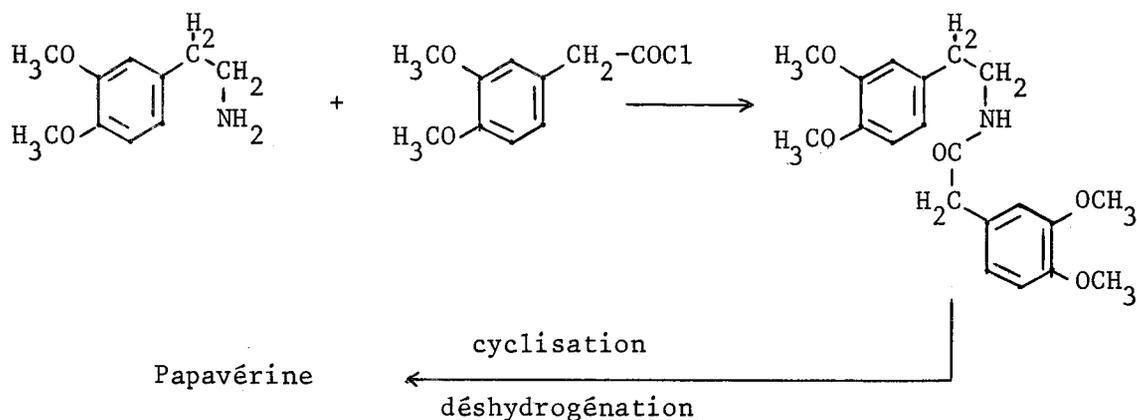
- soit une dégradation d'Hoffman (passage par l'amide et dégradation de cette dernière par action du brome et de la potasse).



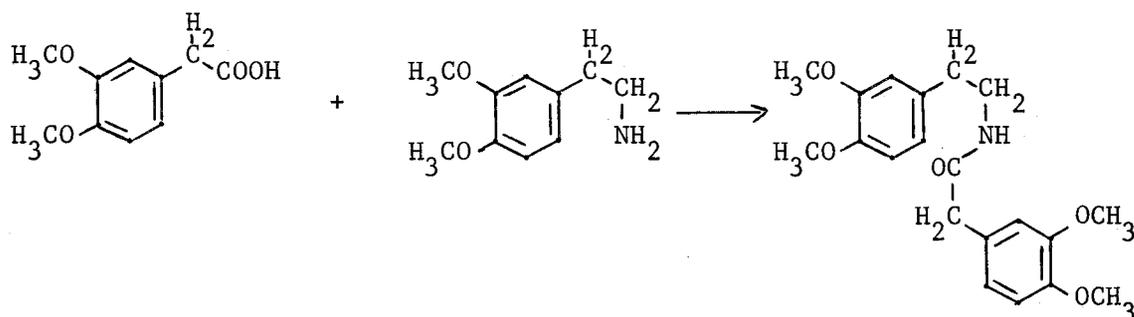
b) L'homovératrylamine peut être obtenue par d'autres procédés. Celui qui paraît le plus simple et qui peut être jumelé avec l'obtention de l'acide homovératrique, consiste en la réduction du nitrile homovératrique.



Pour accéder à la papavérine, le procédé est, en principe, toujours le même : condensation de l'homovératrylamine avec le chlorure d'homovératroyle, puis cyclisation par l'oxychlorure de phosphore. On obtient la dihydro-3,4 papavérine que l'on déshydrogène à 200°C en présence d'air et d'amiante palladiée.



L'amide intermédiaire peut être obtenue sans passer par le chlorure d'acide en condensant directement l'acide homovératrique avec la β -(diméthoxy-3,4 phényl) éthylamine, par chauffage dans la tétraline et distillation simultanée de l'eau qui se forme.



L'amide est obtenue avec un rendement presque quantitatif. On cyclise, ensuite, comme précédemment par l'oxychlorure de phosphore, puis déshydrogène par le palladium dans le dihydrophéllandrène bouillant ou d'autres diluants de point d'ébullition voisin, permettant de régler facilement la température (KINDLER et PESCHKE).

II - PREPARATIONS DE DERIVES DE STRUCTURE B

(Nitrile et Acide homovératrique)

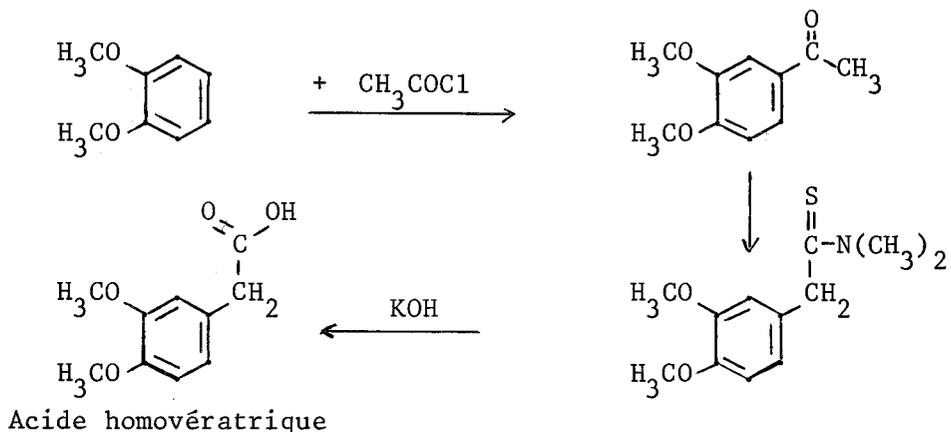
Au cours de la description des précédentes synthèses, nous avons bien évidemment introduit l'acide homovératrique et ses dérivés. Nous en rappellerons ci-après quelques préparations.

1°) A partir du vétratrole :

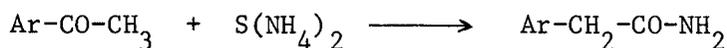
a) Suivant la méthode de BIDE et WILKINSON (4) : par une chlorométhylation de BLANC (action du formol et de l'acide chlorhydrique), puis par action du cyanure de potassium.

Nous avons signalé, dans le paragraphe précédent, que le nitrile pouvait être réduit en homovératrylamine.

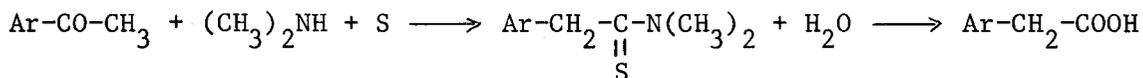
b) Suivant la méthode de KINDLER et PESCHKE (24) : par transformation du vétratrole en diméthoxyacétophénone par une réaction de FRIEDEL et CRAFTS au moyen du chlorure d'acétyle. Le groupe CO-CH₃ est, ensuite, transformé en CH₂-COOH par une réaction de WILLGERODT (*).



(*) Lorsqu'on traite, en tube scellé une aryl-méthyl-cétone par une solution aqueuse de sulfure jaune d'ammonium à température élevée, on aboutit, par un mécanisme d'ailleurs assez mal élucidé, à une amide possédant le même nombre d'atomes de carbone que la cétone de départ, l'amide se trouvant souillée d'un peu de sel d'ammonium de l'acide correspondant.

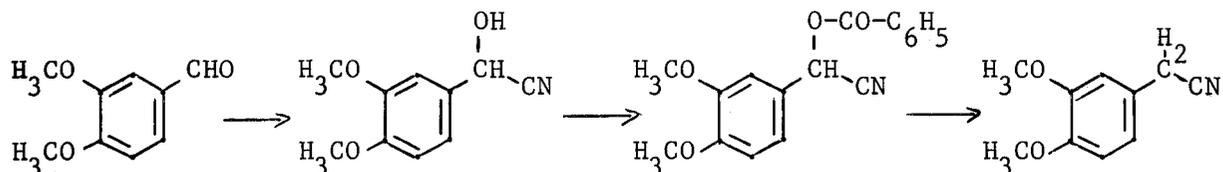


Quelques modifications ont été ultérieurement apportées à cette réaction de WILLGERODT. C'est ainsi que, si on chauffe la cétone en l'absence d'eau avec une quantité équimoléculaire de soufre et d'une amine, on obtient comme principal produit une thio-amide qui, par action des acides ou des bases, est hydrolysée avec un bon rendement en acide carboxylique. On utilise de préférence une amine secondaire, telle que la diméthylamine.

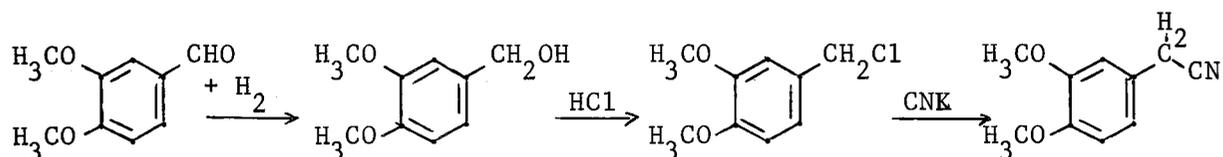


2°) A partir de l'aldéhyde vétratrique :

a) Suivant la méthode de KINDLER et PESCHKE (24) : transformation de l'aldéhyde en cyanhydrine, benzylation, puis hydrogénolyse en présence de noir de palladium et dans la tétraline :



b) Suivant la méthode de KINDLER et GEHLHAAR (23) : réduction de l'aldéhyde en alcool primaire, estérification par l'acide chlorhydrique et transformation en nitrile par action du cyanure de potassium.

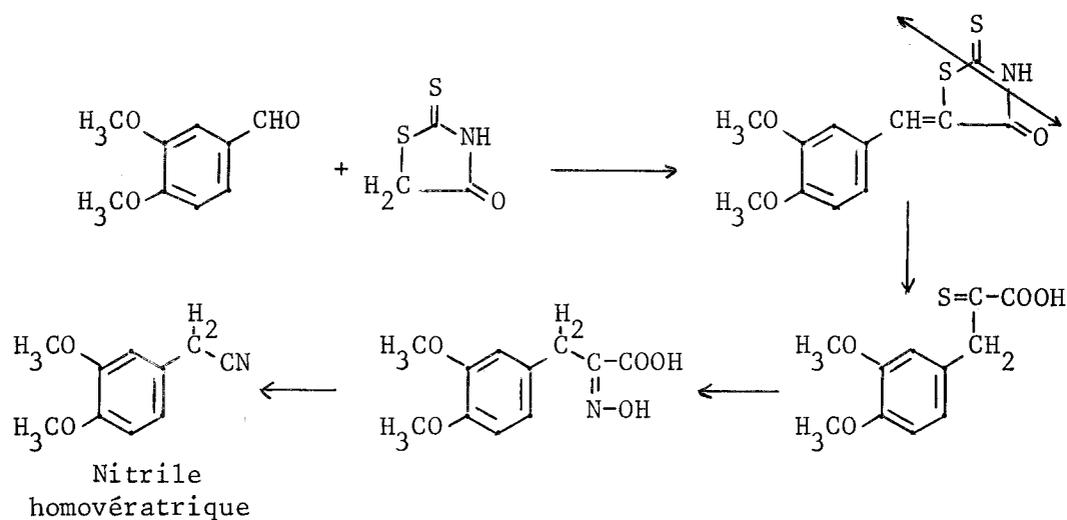


c) Suivant la méthode de JULIAN et STURGIS (22) : ce procédé nécessite de nombreuses étapes mais donne de très bons résultats à chaque stade :

. Condensation de l'aldéhyde vétratrique avec la mercapto-2 thiazolinone-4 ou rhodanine. Cette réaction est possible grâce au groupe méthylénique situé entre S et CO. Elle s'apparente au premier stade de la réaction d'ERLENMEYER de passage des aldéhydes aux amino-acides.

. Par ouverture du cycle, on obtient un acide α thiocétonique qui, se comportant comme une cétone, conduit à une oxime-acide.

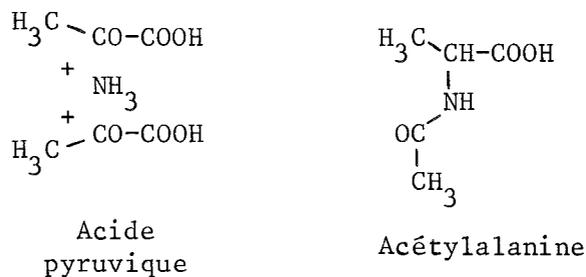
. Cette dernière, chauffée avec l'anhydride acétique, se décarboxyle et se déshydrate en nitrile homovétratrique, facilement hydrolysable en l'acide correspondant.

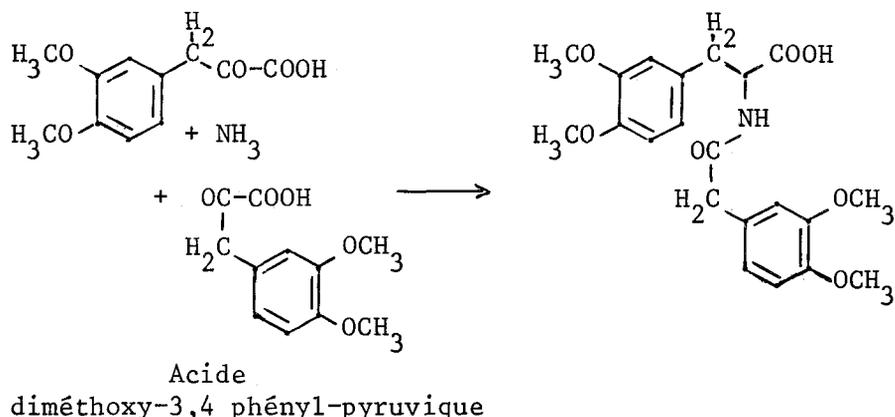


III - SYNTHÈSE DE WAHL ET GALAT (13)

Cette synthèse est particulière à la papavérine en raison de la symétrie que nous avons signalée plus haut entre les fractions A et B de cet alcaloïde. Elle est une application fort ingénieuse d'une propriété des acides α cétoniques à savoir que l'acide pyruvique, chauffé avec l'ammoniaque, conduit à l'acétylalanine.

Si, dans la formule de l'acide pyruvique, on remplace le groupement CH_3 par un reste diméthoxy-benzyle, c'est-à-dire, si on substitue à l'acide pyruvique l'acide diméthoxy-3,4 phényl-pyruvique, on aboutit dès lors à une amide qui, cyclisée, va donner la carboxy-3 dihydro-3,4 papavérine, ultérieurement décarboxylée et déshydrogénée.





L'acide diméthoxy-3,4 phénylpyruvique (IV) est obtenu par action de l'acide hippurique (I) sur l'aldéhyde véricatrique (II).

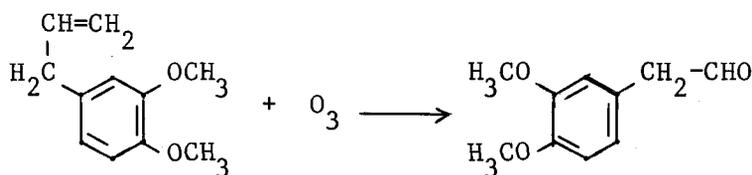
Il est à noter que le traitement par l'ammoniaque du dérivé de condensation (III), intermédiaire formé, donne un rendement en amide carboxylée (V) plus élevé que le traitement de l'acide diméthoxy-phényl-pyruvique lui-même par ce réactif.

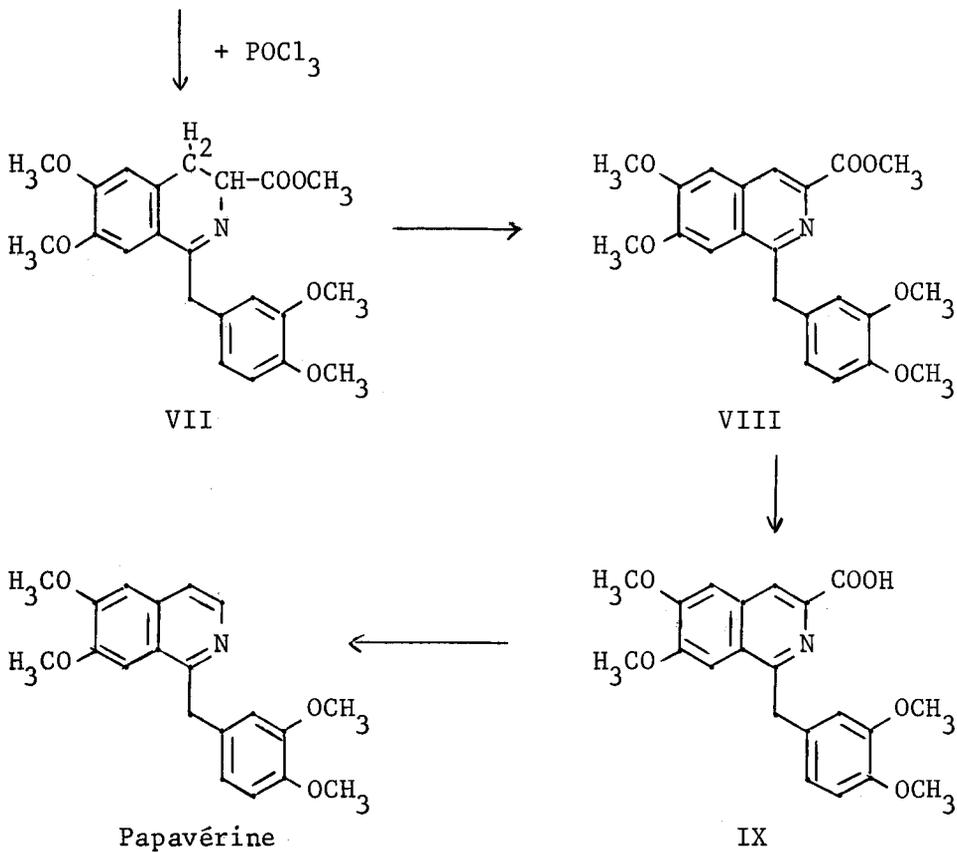
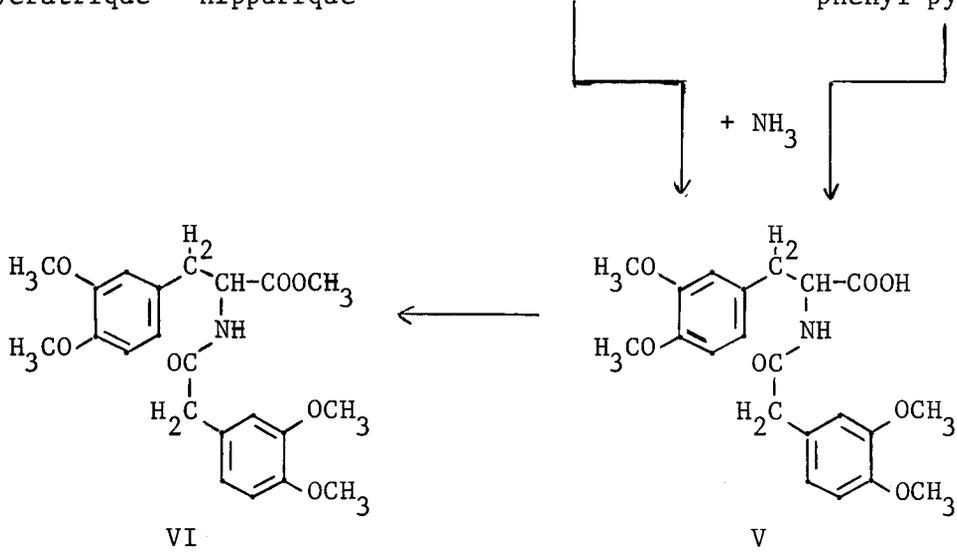
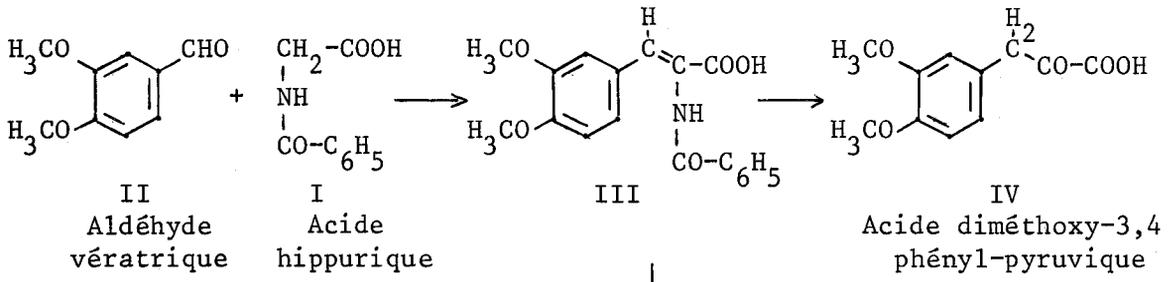
L'amide obtenue est estérifiée au niveau de la fonction carboxyle libre (VI). On effectue, ensuite, la cyclisation par action de l'oxychlorure de phosphore. La déshydrogénation de la carbométhoxy-3 dihydro-3,4 papavérine (VII) ainsi obtenue conduit à la carbométhoxy-papavérine (VIII). On saponifie l'ester et décarboxyle, ensuite, l'acide libre (IX) pour aboutir à la papavérine (voir tableau suivant).

IV - SYNTHÈSE DE SPATH ET BERGER (40)

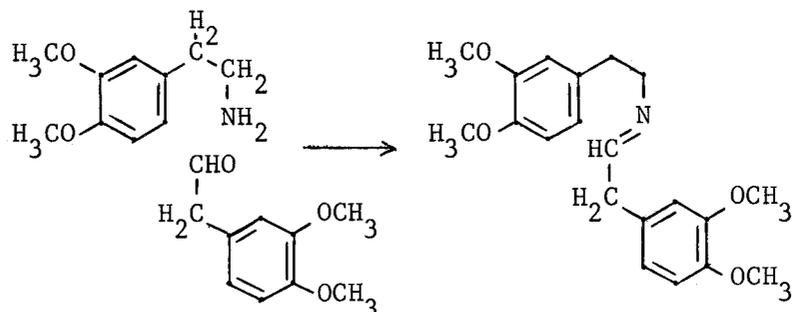
Cette synthèse donne des rendements peu élevés mais les matières premières et les produits intermédiaires pourraient être, éventuellement, les précurseurs de l'alcaloïde dans la plante.

En traitant l'éther méthylique de l'eugénoï par l'ozone, on aboutit au diméthoxy-3,4 phényl-acétaldéhyde, c'est-à-dire, l'aldéhyde homovéricatrique.





Cet aldéhyde, condensé avec l'homovératrylamine, donne une base de Schiff :

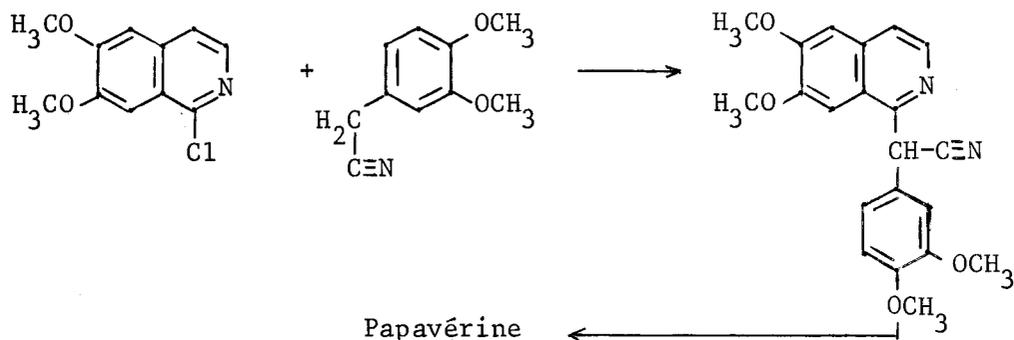


Chauffée avec l'acide chlorhydrique, cette base de Schiff donne, avec un mauvais rendement, la tétrahydropapavérine qui est déshydrogénée.

V - SYNTHESE DE F. ELOY ET A. DERYCKERE (9)

Plus récemment, ces auteurs ont proposé une nouvelle synthèse de la papavérine. Elle n'égale pas celle de WAHL (45) et GALAT (13) qui se déroule en sept étapes et avec un rendement de 35 %, mais elle reste compétitive par rapport aux autres synthèses puisqu'elle se fait avec 20 % de rendement et en neuf étapes.

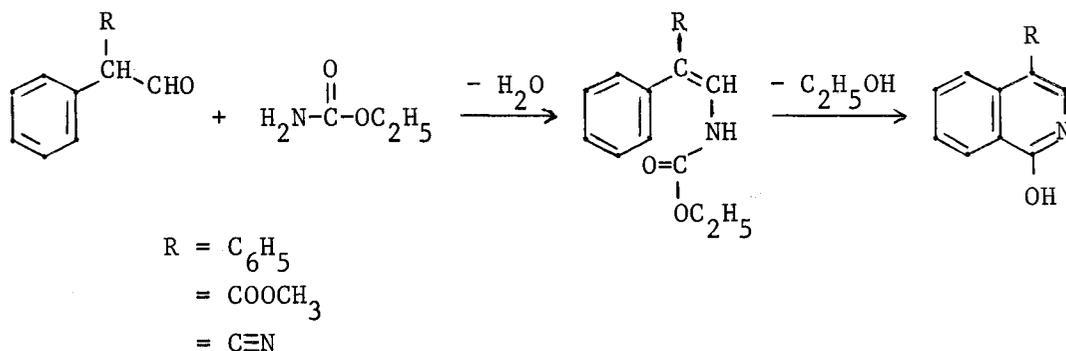
Elle a été réalisée en utilisant comme intermédiaire la chloro-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine. Celle-ci, grâce à la mobilité du chlore en 1, est mise en réaction avec le diméthoxy-3,4 phényl-acétonitrile. Le nitrile résultant de la substitution est hydrolysé, puis décarboxylé en papavérine.



Cette synthèse nécessite la préparation de la chloro-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine. Celle-ci a été obtenue par traitement du diméthoxy-6,7 isocarbostyryle par l'oxychlorure de phosphore.

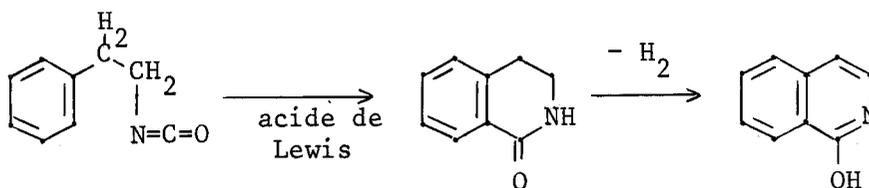
De manière générale, les isocarbostyryles sont accessibles au moyen des procédés suivants :

1) EIDEN et NAGAR (8) ont préparé des isocarbostyryles par cyclisation thermique de N-styryluréthanes substitués en position β par des groupements à caractère électronégatif. Cette méthode donne souvent de bons rendements (80 %) et évite la déshydrogénéation après cyclisation.

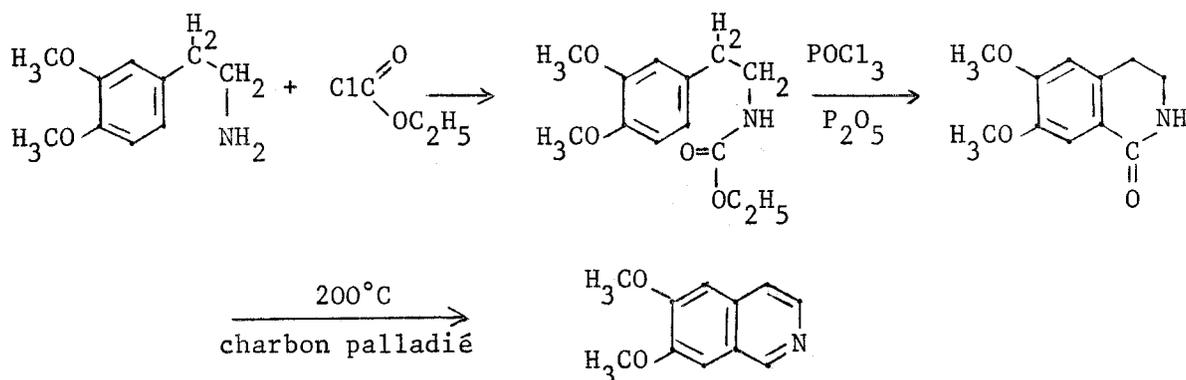


2) MANSKE et HOLMES (26), en huit étapes, obtiennent des dihydro-3,4 isocarbostyryles par cyclisation de β -phényléthyl-isocyanates en présence d'acide de Lewis.

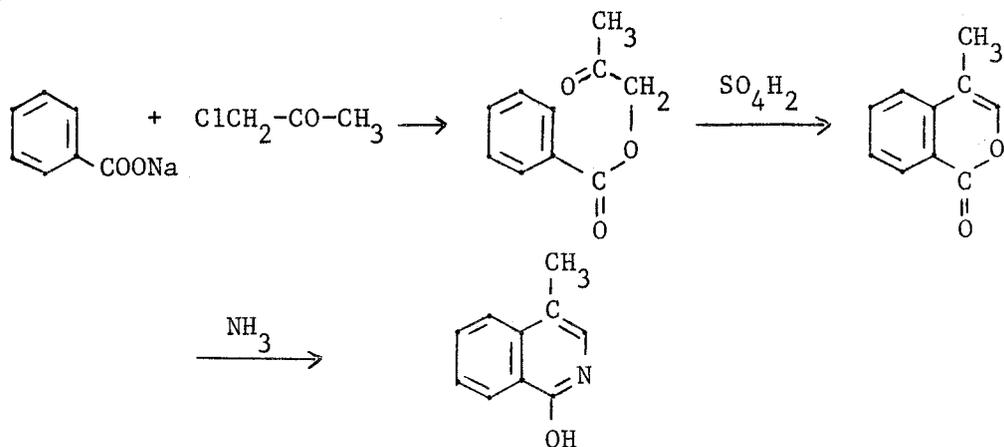
Les isocarbostyryles sont préparés par déshydrogénéation.



3) ANDERSON et WILSON (1) ont préparé les dihydro-3,4 isocarbostyryles en cyclisant selon BISCHLER et NAPIERALSKI (5) à l'aide d'oxychlorure ou de pentoxyde de phosphore, les carbamates de β-phényléthylamines formés à partir d'aldéhydes aromatiques :

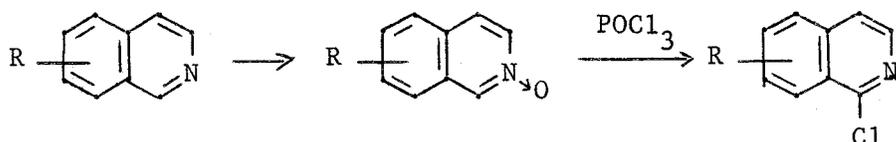


4) FRITSCH (10) a utilisé l'action de l'ammoniaque sur les isocoumarines.



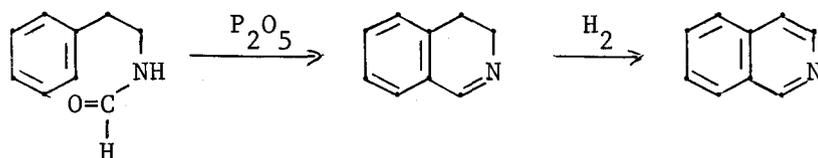
Cependant, d'après SRIVASTAVA et D. CHAUDHURY (41), la synthèse des isocoumarines utilise classiquement les acides homophthaliques difficiles à préparer quand il y a des substituants sur le noyau.

Il est à remarquer que les chloro-isoquinoléines peuvent être aussi obtenues par chloration des N-oxydes d'isoquinoléines.

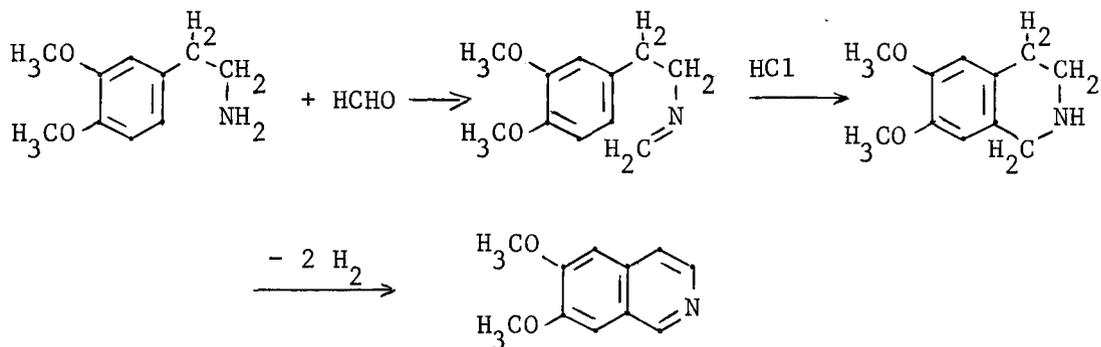


Les isoquinoléines ont été synthétisées par différents procédés dont certains ont été déjà évoqués.

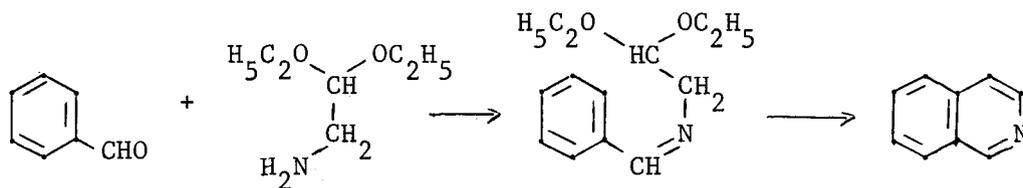
1) BISCHLER et NAPIERALSKI (5) ont cyclisé les N-formyl-β-phényl-éthylamines. Les dérivés cyclisés ont été déshydrogénés catalytiquement.



2) PICTET et SPENGLER (35) ont cyclisé les N-méthylène-β-phényl-éthylamines en tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléines qui sont, ensuite, oxydées catalytiquement :

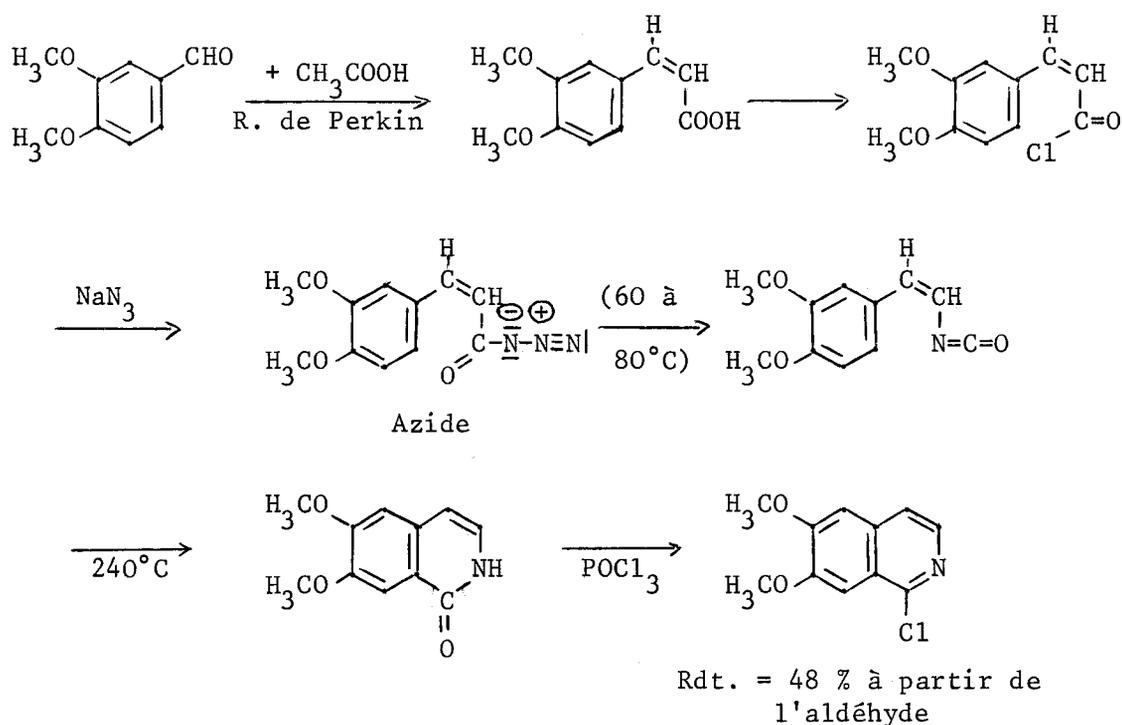


3) FRITSCH et POMERANZ (11) ont obtenu directement des isoquinoléines par cyclisation d'amino-acétals formés en condensant les aldéhydes aromatiques avec l'amino-acétal.

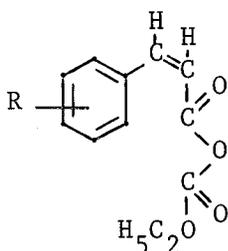


Cependant, dans le cas de la papavérine, le rendement de la synthèse réalisée à partir de l'aldéhyde vétratrique est particulièrement faible.

Puisque les méthodes ci-dessus décrites nécessitaient un certain nombre d'étapes dont les rendements sont peu élevés, surtout lorsqu'il y a des substituants sur le noyau benzénique, F. ELOY et A. DERYCKERE ont recherché un meilleur procédé de préparation du diméthoxy-6,7 isocarbostyryle qui évite la déshydrogénéation et dont le schéma est présenté ci-dessous :



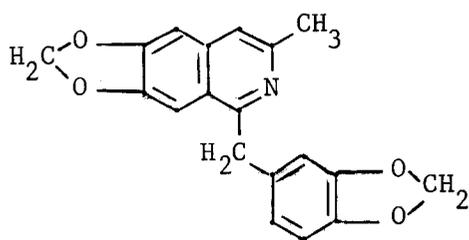
Il est possible, pour obtenir les azides, d'utiliser l'action de l'azothhydrate de sodium sur les anhydrides carboxyliques mixtes.



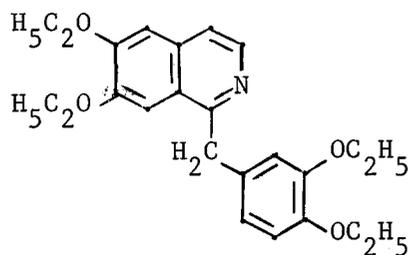
(action des chloroformiates sur les acides)

QUELQUES SUCCEDANES SYNTHETIQUES DE LA PAPAVERINE

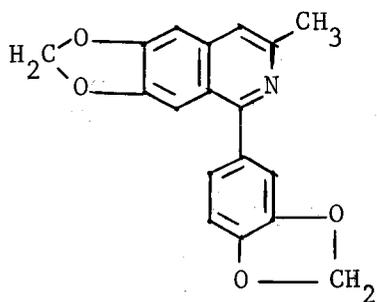
Ainsi qu'il est de règle dans des cas analogues, ces méthodes de synthèse ont fait surgir un certain nombre de succédanés synthétiques qui ont conservé la structure fondamentale de l'alcaloïde dont ils diffèrent, le plus souvent, par le nombre et la nature des groupements alcoylés attachés au noyau aromatique ou bien par la présence de substituants sur l'hétérocycle pyridinique de l'isoquinoléine ou, enfin, par la nature de la chaîne qui relie l'hétérocycle isoquinoléique au noyau benzénique substitué :



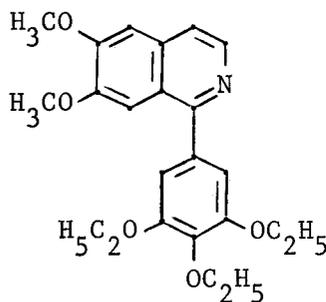
Eupavérine



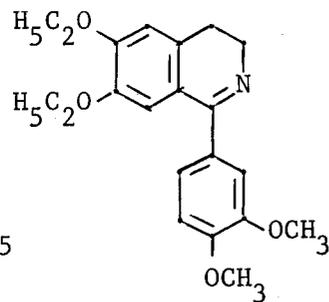
Perparine



Neupavérine

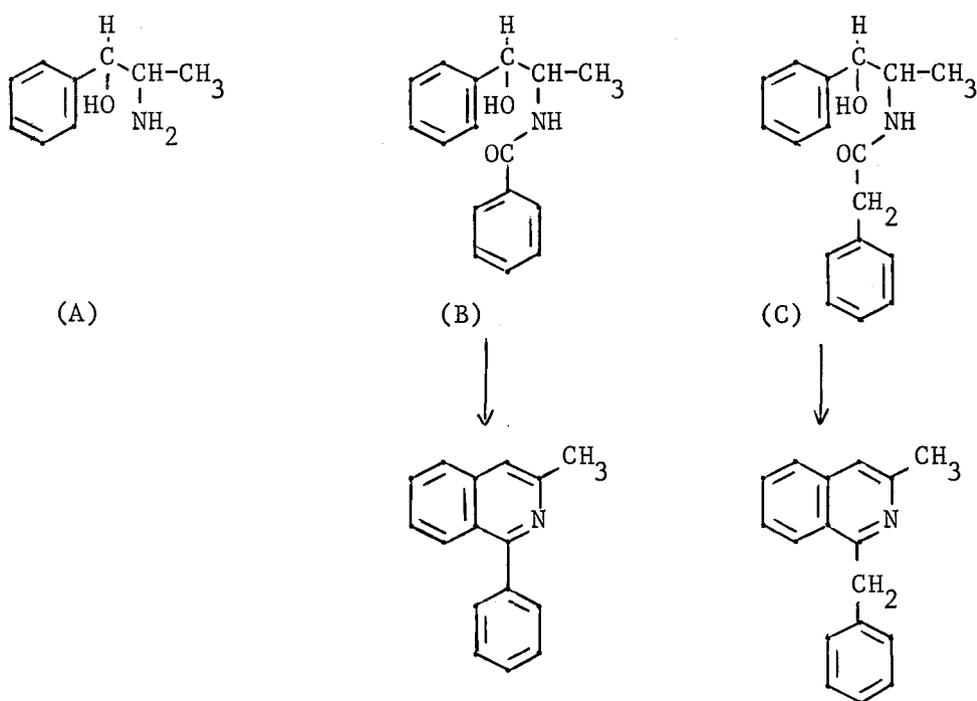


Octavérine

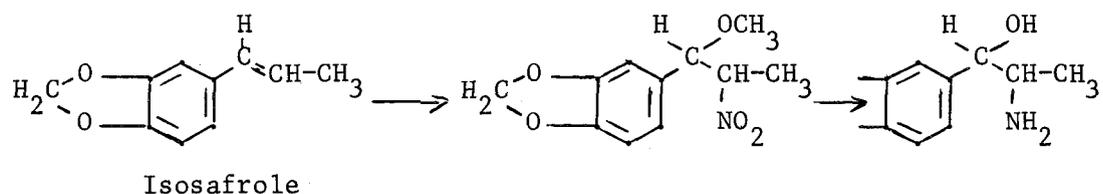


Thédryl

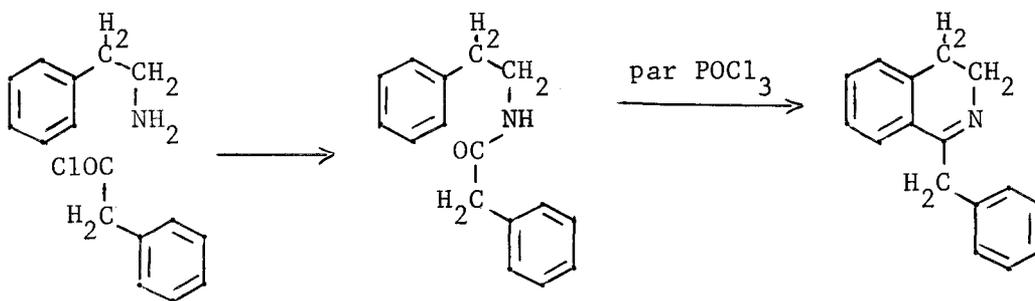
Pour préparer les composés tels que l'eupavérine et la neupavérine, on part de composés possédant la structure fondamentale (A) dont les amides benzoïques (B) ou phénylacétiques (C), diversement substituées, sont traitées par l'oxychlorure de phosphore.



La présence d'un groupe CH_3 en 3 dans bon nombre de ces dérivés tient à l'utilisation, comme matières premières, d'éthers phénoliques naturels à chaîne latérale allylique, facilement transposables en dérivés isoallyliques (eugénol, safrol, etc...). Ces composés fixent l'acide nitreux en milieu méthylique pour conduire à un dérivé facilement réductible en amino-alcool.



L'attention s'est portée également sur les dérivés dihydrés de l'isoquinoléine obtenus par un procédé analogue à celui que nous venons d'indiquer, mais utilisant, au départ, les amines simples au lieu des amino-alcools souvent moins aisément accessibles.



C'est dans une toute autre catégorie que se placent les recherches que nous avons entreprises et qui font l'objet de ce travail.

Elles résultent de modifications réalisées au niveau du groupement CH₂ "méthylénique" qui se trouve entre l'ensemble isoquinoléique et le noyau benzénique. Ce groupement est facilement transformable ainsi qu'on l'a établi depuis très longtemps et son oxydation donne facilement lieu à la formation d'un groupement cétonique. On obtient ainsi la papavéraldine.

Nous avons suivi trois orientations à partir de cette cétone :

1°) L'une a consisté à réduire cette papavéraldine en l'alcool secondaire qui lui correspond, le papavérinol, lui-même décrit depuis longtemps et dont nous avons étudié un grand nombre d'esters. Les acides que nous avons utilisés dans cette estérification ont été choisis en vue de plusieurs objectifs.

Les uns : esters acétique et butyrique ont été préparés en vue de les comparer à d'autres esters d'acides aliphatiques mais dont le carboxyle était le siège d'un empêchement stérique, à savoir : les acides pivalique, diméthyl-2,2 valérianique, éthyl-2 butyrique, méthyl-2 éthyl-2 caproïque. Il était possible, en effet, que cet empêchement stérique change la stabilité des dérivés obtenus. Par ailleurs, en modifiant leur solubilité dans les graisses, on pouvait espérer influencer sur les propriétés pharmacodynamiques.

D'autres acides : benzoïque, diphénylacétique, éthyl-2 phényl-2 acétique étaient susceptibles, en raison de leurs propriétés particulières qui les font utiliser très fréquemment dans des antispasmodiques d'une autre série, d'élargir le domaine thérapeutique de la papavérine.

Il faut dire que, si notre travail chimique s'est déroulé sans grandes difficultés, l'expérimentation pharmacodynamique n'a pu être entreprise jusqu'ici avec succès car elle est limitée par la diminution considérable de solubilité de la structure papavérinique modifiée ainsi que nous venons de l'exposer, même à l'état de chlorhydrate. Des artifices de solubilisation ont été nécessaires et les problèmes posés ne sont pas encore résolus.

2°) A partir de la papavéraldine et par l'intermédiaire de l'oxime, on accède à la papavéraldylamine. La préparation de cette dernière avait été tentée depuis longtemps mais d'une façon qui nous a semblé assez imparfaite et les propriétés qui avaient été décrites étaient notablement différentes de celles du composé que nous avons obtenu. La question de son identification se posait donc et nous l'avons résolue en mettant en oeuvre les méthodes actuelles de spectrographie que nous avons confirmées par des considérations chimiques.

La papavéraldylamine nous a servi à préparer trois séries de composés :

a) Nous avons obtenu, par action des chlorures d'acides, des amides en utilisant les mêmes acides que ceux que nous avons employés dans la préparation des esters du papavérinol.

Nous y avons, cependant, ajouté le chlorure de l'acide nicotinique dans l'espoir d'influer favorablement sur l'action hypotensive des dérivés papavériniques. Mais, dans cette série également, nous nous sommes heurtée aux mêmes difficultés de solubilité que celles que nous avons rencontrées avec les esters du papavérinol.

b) La relative facilité de passage des amines aux uréthanes par l'intermédiaire des chlorocarbonates nous a amenée à préparer divers uréthanes. On pouvait se demander si cette transformation était susceptible d'avoir une quelconque signification pharmacodynamique : si nous l'avons effectuée, c'est en raison du fait que la papavérine est souvent utilisée en clinique pour des symptômes où le facteur nerveux est fréquemment mis en cause, en particulier, dans les maladies du système circulatoire. Or, les uréthanes constituent des médicaments très souvent employés comme sédatifs. Mais les techniques pharmacodynamiques sont nombreuses, parfois complexes et, pour réaliser de tels essais, il conviendrait de préparer tous les produits en quantités très importantes en vue de l'expérimentation sur des séries d'animaux de l'ordre de plusieurs centaines. Bien que ces essais soient, actuellement, en cours, les conclusions risquent de se faire longtemps attendre, ce qui différerait d'autant la présentation d'un travail qui doit conserver une prépondérance chimique.

c) Le fait que les β -phényléthylamines, généralement hypertensives, acquièrent des propriétés hypotensives par introduction d'un substituant "important" au niveau de l'atome d'azote en β du noyau, nous a amenée à préparer une amine secondaire que l'on peut considérer comme une β -phényléthylamine substituée par un reste papavérinique. De cette "association", devraient découler des actions antispasmodiques, hypotensives et vasodilatatrices, particulièrement recherchées dans les affections du coeur et des vaisseaux. De surcroît, la structure du dérivé obtenu présente un enchaînement de deux atomes d'azote séparés par deux atomes de carbone. Or, la présence d'atomes d'azote unis par deux chaînons carbonés se rencontre fréquemment dans la série des

antihistaminiques qui présentent, en outre, une activité antispasmodique. L'homologue inférieur a été synthétisé dans un but comparatif.

3°) Les difficultés de solubilité que nous avons évoquées nous ont amenée à imaginer une transformation du groupement cétonique de la papavéraldine en introduisant, à ce niveau, un groupement solubilisant (amine tertiaire). -

Nous avons, à ce propos, mis à profit une observation de A. MARXER (28) et de ses collaborateurs qui avaient remarqué que si la préparation de dérivés magnésiens d'amines tertiaires halogénées en bêta (répondant aux chaînes $\text{Cl-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}<$) ne pouvait être effectuée, il en était tout différemment en ce qui concerne les mêmes dérivés en position gamma.

Nous avons donc préparé des produits résultant de l'action de γ chloro-aminopropanes $\text{Cl-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}<$ sur le groupement cétonique de la papavéraldine.

Nous avons ainsi obtenu des dérivés qui, en raison de la forte basicité de la chaîne aminée introduite, donnent des sels solubles qui seront accessibles aux techniques habituelles d'essais des médicaments papavé-
riniques sur les organes isolés. Telles sont donc les orientations qu'a prises notre travail qui se divisera en trois chapitres :

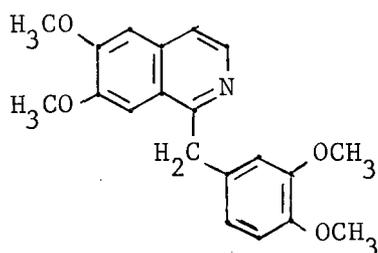
Chapitre I : Esters du Papavérinol

Chapitre II : Dérivés de la Papavéraldylamine

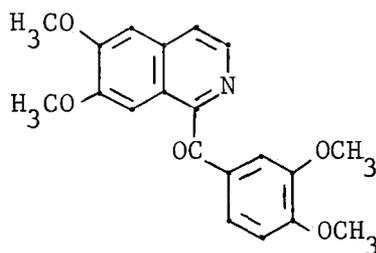
Chapitre III : Réactions de Grignard entre la Papavéraldine et les dérivés de la γ -chloro-propylamine substituée.

PREPARATION DE LA
P A P A V E R A L D I N E

Différents oxydants ont été préconisés pour transformer la papavérine en papavéraldine : le permanganate en milieu sulfurique, le bichromate de sodium et l'anhydride sélénieux. C'est ce dernier que nous avons choisi. Lors de nos essais, il nous a paru avantageux de dessécher avec beaucoup d'attention réactifs et solvants.



Papavérine



Papavéraldine

Dans une fiole conique d'un litre, on place 42g (environ 0,124 mole) de papavérine base et 800 cm³ de benzène anhydre. On adapte une tête à distiller et un réfrigérant descendant et on distille environ 150 cm³ de benzène afin de réaliser une élimination azéotropique de l'humidité éventuelle.

Par ailleurs, dans une fiole conique de deux litres, on place 25,2g (0,227 mole) d'anhydride sélénieux, sous agitation magnétique, dans 900 cm³ de benzène anhydre. Comme pour la papavérine, on procède à une distillation jusqu'à obtention de 200 cm³ de distillat.

La solution benzénique chaude de papavérine est versée dans la suspension d'anhydride sélénieux. Le mélange est chauffé à reflux, sous agitation, pendant 6 heures. Après filtration, on abandonne à cristallisation. Par essorage, on obtient 32g environ de papavéraldine (recristallisée dans le benzène ou le dioxanne).

Cristaux blancs. F = 210-211°C.

Analyse : C₂₀H₁₉NO₅ P.M. = 353,36

	C	H	N	O
Calculé % :	67,97	5,41	3,96	22,63
Trouvé % :	67,97	5,36	3,99	22,77

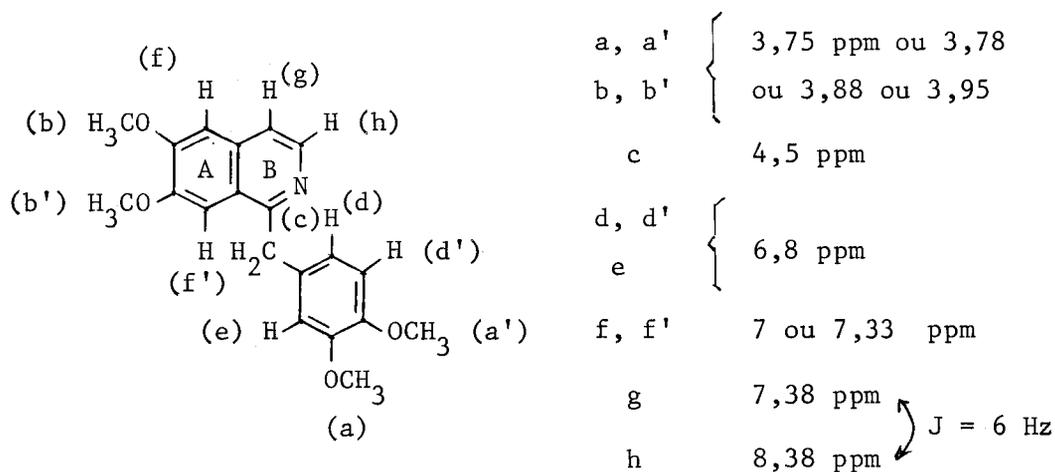
Par concentration des eaux-mères, se produit une deuxième cristallisation permettant l'obtention de 11g de produit. Rendement global : 98 %.

Résonance magnétique nucléaire.-

Les spectres de la papavérine et de la papavéraldine ont été tracés avec un JEOL C 60 HL, les produits étant en solution dans le deutéro-chloroforme.

Les déplacements chimiques sont exprimés en parties par million (ppm) à partir du tétraméthyl-silane utilisé comme référence interne et les constantes de couplage sont exprimées en Hertz.

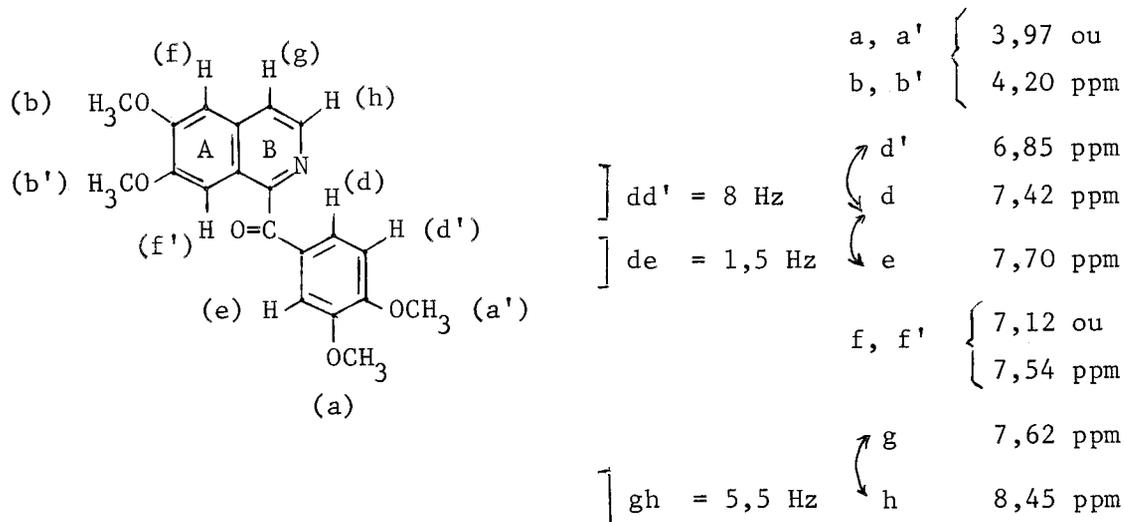
Papavérine



L'hydrogène en ortho de l'azote est caractéristique : il se trouve nettement déplacé vers les champs faibles par rapport à un hydrogène benzénique (il résonne, en effet, à 8,38 ppm). Il donne un doublet par couplage avec l'hydrogène voisin qui, lui, résonne à 7,38 ppm.

Si on compare ce spectre à celui de la laudanosine dans laquelle il y a eu réduction du noyau B, on constate que les deux doublets dus aux hydrogènes g et h ont disparu et sont remplacés par un massif dû aux CH₂ dans la zone des 3 ppm.

Papavéraldine



Par rapport à la papavérine, seuls les hydrogènes benzéniques d et e, situés de part et d'autre du groupement C=O, ont subi un déplacement assez notable vers les champs faibles ; de ce fait, d et d' sont maintenant nettement différenciés et donnent un spectre AX.

- Chlorhydrate de papavéraldine :

Cristaux jaunes (chloroforme-acétate d'éthyle).

F = 202°C.

Analyse : $C_{20}H_{20}NO_5Cl$

P.M. = 389,83

	C	H	N	O	Cl
Calculé % :	61,61	5,15	3,59	20,52	9,09
Trouvé % :	61,01	5,11	3,51	20,60	9,00

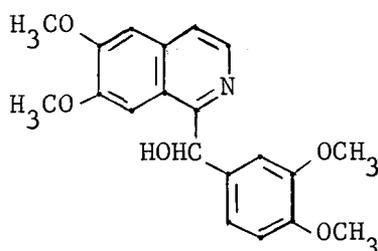
CHAPITRE I

ESTERS DU PAPAVERINOL

Les propriétés antispasmodiques de la papavérine et celles de nombreux esters d'amino-alcools étant couramment utilisées en thérapeutique, il nous a paru intéressant de préparer différents esters du papavérinol.

A.- PREPARATION DES MATIERES PREMIERES

1.- PREPARATION DU PAPAVERINOL



Le papavérinol avait été préparé soit par réduction de la papavéraldine par le zinc et l'acide sulfurique (7) ou le zinc et l'acide acétique (42), soit par oxydation de la papavérine par l'acétate de mercure en milieu acétique (12). Nous l'avons obtenu par réduction catalytique de la papavéraldine, à température et pression ordinaires.

Dans une fiole à hydrogénation de six litres, placée sur un agitateur magnétique, on introduit 30g (0,085 mole) de papavéraldine, 4 l de dioxanne pur, 10g de nickel de Raney. L'hydrogénation est arrêtée lorsque la quantité calculée d'hydrogène a été absorbée. Après élimination du catalyseur par filtration, le filtrat est distillé sous pression

réduite jusqu'à réduction à environ 250 cm³, puis à siccité sous vide poussé au-dessus des vapeurs d'un bain-marie. Le résidu solide est recristallisé dans le méthanol.

Cristaux jaune pâle. Très soluble dans le méthanol, le dioxanne.

F = 138-139°C.

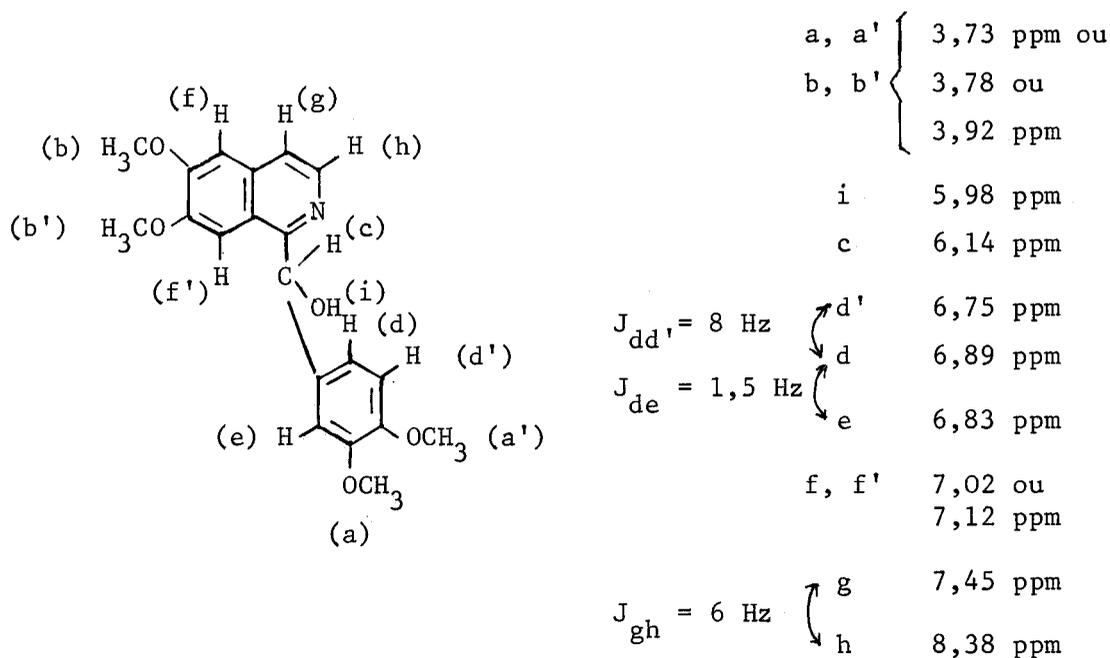
Analyse : C₂₀H₂₁N O₅

P.M. = 355,37

	C	H	N	O
Calculé % :	67,59	5,95	3,94	22,51
Trouvé % :	67,62	6,11	4,08	22,53

Résonance magnétique nucléaire.-

Papavérinol



Le spectre du papavérinol est très voisin de celui de la papavéraldine. Ici, les hydrogènes d et d' sont moins différenciés et fournissent un spectre AB dont seule, la partie correspondant à d est couplée en e.

- Chlorhydrate de papavérinol :

Cristaux jaune pâle (méthanol-dioxanne).

F = 216-217°C (décomposition).

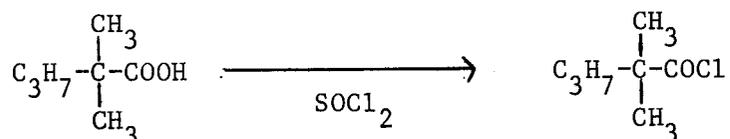
Analyse : $C_{20}H_{22}NO_5Cl$ P.M. = 391,84

	C	H	N	O	Cl
Calculé % :	61,29	5,65	3,57	20,41	9,04
Trouvé % :	61,18	5,64	3,58	20,63	9,03

2.- PREPARATION DES CHLORURES D'ACIDES

Nous avons utilisé les chlorures d'acétyle, de benzoyle et de butyryle commerciaux.

1) CHLORURE DE L'ACIDE DIMETHYL-2,2 VALERIANIQUE - (25)



Dans un ballon de 500 cm³ surmonté d'un réfrigérant à reflux, on introduit 66g (0,5 mole) d'acide diméthyl-2,2 valérianique et 298g

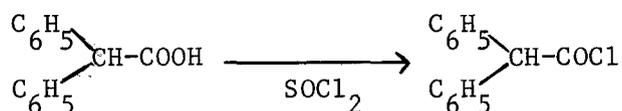
(2,5 moles) de chlorure de thionyle. On chauffe cinq à six heures, à douce ébullition, jusqu'à cessation du dégagement d'acide chlorhydrique. La solution obtenue est, alors, distillée sous le vide de la trompe à eau (11-12 mm de Hg).

La première fraction, constituée par le chlorure de thionyle en excès, passe jusqu'à 30°C. La deuxième fraction, constituée par le chlorure d'acide attendu, est recueillie vers 50-52°C.

Le rendement est de l'ordre de 80 %.

Formule brute : $C_7H_{13}OCl$ P.M. = 148,63

2) CHLORURE DE L'ACIDE DIPHENYLACETIQUE - (17)



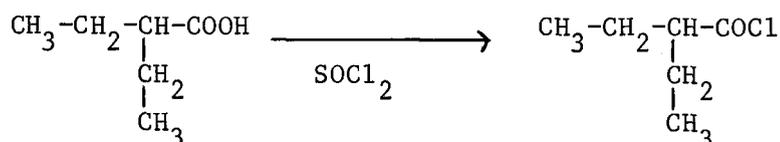
Dans un ballon de 500 cm³ surmonté d'un réfrigérant à reflux, on introduit 106g (0,5 mole) d'acide diphenylacétique et 90g (0,75 mole) de chlorure de thionyle. Après chauffage de cinq à six heures à douce ébullition, on chasse l'excès de chlorure de thionyle sous le vide de la trompe à eau, puis on distille sous vide.

Le chlorure de l'acide diphenylacétique est recueilli à 178°C sous une pression de 15 mm de Hg.

Le chlorure de l'acide diphenylacétique est un solide fondant à 56-57°C.

Formule brute : $C_{14}H_{11}OCl$ P.M. = 230,68

3) CHLORURE DE L'ACIDE ETHYL-2 BUTYRIQUE - (20)



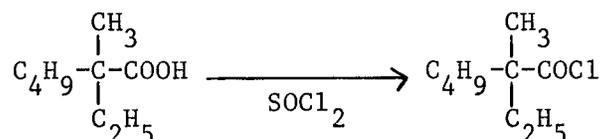
Dans un ballon de 250 cm³, on fait réagir 50g (0,37 mole) d'acide éthyl-2 butyrique sur 75g (0,63 mole) de chlorure de thionyle.

Cette dissolution a lieu avec refroidissement ; l'anhydride sulfureux et l'acide chlorhydrique se dégagent. Après trois à quatre heures, on chauffe à reflux, avec une toute petite flamme, le ballon étant surmonté d'une colonne de Vigreux. Après une heure, on monte la flamme et on distille.

Le chlorure de l'acide éthyl-2 butyrique passe à 138°C sous pression atmosphérique.

Formule brute : $C_6H_{11}OCl$ P.M. = 134,59

4) CHLORURE DE L'ACIDE ETHYL-2 METHYL-2 CAPROIQUE - (29, 32)



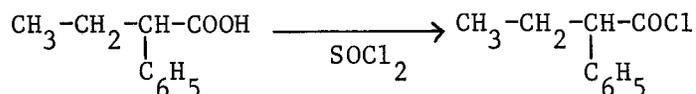
Dans un ballon de 500 cm³ surmonté d'un réfrigérant ascendant, on fait réagir 78g (0,5 mole) d'acide éthyl-2 méthyl-2 caproïque et 298g (2,5 moles) de chlorure de thionyle. Après chauffage de cinq à six heures à douce ébullition, on chasse l'excès de chlorure de thionyle sous le vide de la trompe à eau, puis on distille sous vide.

Le chlorure d'acide est recueilli par distillation sous pression réduite (10-11 mm de Hg) à 74-76°C.

Le rendement est de l'ordre de 80 %.

Formule brute : $C_9H_{17}OCl$ P.M. = 176,68

5) CHLORURE DE L'ACIDE ETHYL-2 PHENYL-2 ACETIQUE - (38)



Dans un ballon de 500 cm³, surmonté d'un réfrigérant ascendant, on introduit 82g (0,5 mole) d'acide éthyl-2 phényl-2 acétique et 90g (0,75 mole) de chlorure de thionyle. Après chauffage de cinq à

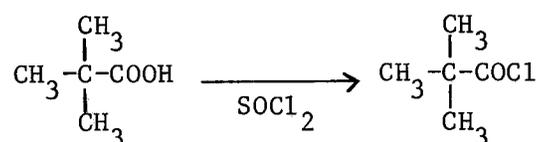
six heures à douce ébullition, on chasse l'excès de chlorure de thionyle au vide de la trompe à eau. Puis on distille sous vide.

Le chlorure de l'acide éthyl-2 phényl-2 acétique est recueilli à 125-127°C sous une pression de 36 mm de Hg.

Le rendement est de l'ordre de 97 %.

Formule brute : $C_{10}H_{11}OCl$ P.M. = 182,60

6) CHLORURE DE L'ACIDE TRIMETHYL - ACETIQUE OU PIVALIQUE - (31)



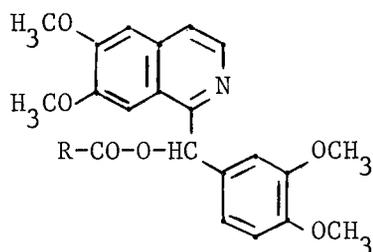
Dans un ballon de 500 cm³ surmonté d'un réfrigérant à reflux, on introduit 51g (0,5 mole) d'acide pivalique et 298g (2,5 moles) de chlorure de thionyle. On chauffe cinq à six heures à douce ébullition jusqu'à cessation du dégagement d'acide chlorhydrique.

Après avoir chassé l'excès de chlorure de thionyle sous le vide de la trompe à eau, on distille, à la pression atmosphérique, le chlorure d'acide en utilisant une colonne de Vigreux de un mètre. Il est recueilli à 104-105°C.

Le rendement est de l'ordre de 60 %.

Formule brute : C_5H_9OCl P.M. = 120,58

B.- PREPARATION DES ESTERS DU PAPAVERINOL



Le principe consiste à dissoudre à chaud, dans du dioxanne pur, du papavérinol. Après refroidissement, on ajoute de la triéthylamine redistillée et un léger excès de chlorure d'acide. A l'exception des préparations des esters acétique et diphénylacétique pour lesquels un chauffage a été réalisé, le mélange est abandonné durant des temps variant de 1 à 5 jours. Puis, on essore le chlorhydrate de triéthylamine. On évapore le filtrat à siccité, précipite le résidu par de l'éther anhydre.

Après précipitation et essorage, on procède à une ou plusieurs recristallisations dans l'éthanol. (L'ester benzoïque avait été précédemment décrit sous forme de picrate ayant un point de fusion de 126°C) (43).

Les rendements en produit recristallisé varient entre 76 et 80 %.

ETUDE DES ESTERS DU PAPAVERINOL

1 - ESTER ACETIQUE DU PAPAVERINOL : $R = CH_3-$

Acétate d'(α -hydroxy diméthoxy-3,4 benzyl)-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine.-

Dans un ballon surmonté d'un réfrigérant de 250 cm³, on introduit 7,10g (0,02 mole) de papavérinol que l'on dissout dans 70 cm³ environ de dioxanne pur à chaud. Quand la solution est refroidie, 2,50g de triéthylamine fraîchement distillée et 1,7g de chlorure d'acétyle (0,022 mole) sont ajoutés. On chauffe à reflux pendant une heure, on laisse refroidir et essore le chlorhydrate de triéthylamine. Le filtrat est évaporé à siccité sous vide, maintenu au-dessus d'un bain-marie bouillant.

Le résidu est repris par 20 cm³ environ d'éther anhydre. On essore le précipité et procède à deux recristallisations dans l'éthanol.

Le produit se présente sous forme de cristaux blancs, fondant à 155-156°C.

Analyse	: C ₂₂ H ₂₃ NO ₆	P.M. = 397,41		
	C	H	N	O
Calculé %	: 66,48	5,85	3,52	24,15
Trouvé %	: 66,30	5,74	3,56	24,24

Nous avons aussi préparé cet ester en chauffant à reflux, pendant une heure, 3,55g (0,01 mole) de papavérinol dissous dans 50 cm³ de dioxanne, 1,25g de triéthylamine et 1,02g (0,01 mole) d'anhydride acétique.

On concentre, alors, au bain-marie sous vide de la trompe à eau. On abandonne à la cristallisation. On essore et recristallise dans l'alcool absolu.

On obtient un produit fondant à 154-155°C avec un rendement de 75 %, ayant un pourcentage d'azote de 3,47.

2 - ESTER BENZOÏQUE DU PAPAVERINOL : $R = C_6H_5-$

Benzoate d'(α -hydroxy diméthoxy-3,4 benzyl)-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine.-

Dans un erlenmeyer de 150 cm³ susceptible d'être fermé par un bouchon rodé, on introduit 3,55g (0,01 mole) de papavérinol. On les dissout à chaud dans le dioxanne. Après refroidissement, on ajoute 1,7 cm³ de triéthylamine fraîchement distillée et 1,5g (0,011 mole) de chlorure de benzoyle. On abandonne plusieurs jours à température ambiante. Le chlorhydrate de triéthylamine formé est alors essoré, le filtrat évaporé à sec. Le résidu est trituré dans l'éther anhydre. On essore et on recristallise deux fois dans l'alcool absolu.

Le produit se présente sous forme de cristaux blancs fondant à 135-138°C.

Analyse :	$C_{27}H_{25}NO_6$	P.M. = 459,47		
	C	H	N	O
Calculé % :	70,57	5,48	3,04	24,15
Trouvé % :	70,50	5,59	2,98	24,24

3 - ESTER N - BUTYRIQUE DU PAPAVERINOL : $R = CH_3-(CH_2)_3-$

n-butyrate d'(α -hydroxy diméthoxy-3,4 benzyl)-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine.-

Dans une fiole de 150 cm³ susceptible d'être fermée par un bouchon rodé, on dissout à chaud, dans 40 cm³ de dioxanne, 3,55g (0,01 mole) de papavérinol. Après refroidissement, on ajoute 1,7 cm³ de triéthylamine redistillée et 1,17g (0,011 mole) de chlorure de n-butyryle. On abandonne plusieurs jours à la température ambiante. On filtre le précipité de chlorhydrate de triéthylamine, puis le filtrat est évaporé à siccité. Le résidu est recristallisé deux fois dans l'alcool absolu.

Il se présente sous forme de cristaux blancs fondant à 140°C.

Analyse :	$C_{24}H_{27}NO_6$	P.M. = 425,46		
	C	H	N	O
Calculé % :	67,74	6,39	3,29	22,56
Trouvé % :	67,69	6,37	3,26	22,71

4 - ESTER DIMETHYL-2,2 VALERIANIQUE DU PAPAVERINOL : $R = CH_3-(CH_2)_2-\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}-\underset{\underset{CH_3}{|}}{C}$
 Diméthyl-2,2 valérianate d'(α-hydroxy diméthoxy-3,4 benzyl)-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine.-

Dans un "erlenmeyer" de 250 cm³ fermant par un bouchon rodé, on dissout 7,10g (0,02 mole) de papavérinol à chaud dans le dioxanne. A la solution refroidie, on ajoute 3,4 cm³ de triéthylamine redistillée et 3,3g (0,022 mole) de chlorure de l'acide diméthyl-2,2 valérianique. Au bout de 4 jours, on essore le chlorhydrate de triéthylamine. On évapore le dioxanne à siccité. Le résidu est repris par de l'éther anhydre. On essore l'insoluble dans l'éther qui est du papavérinol non entré en réaction. On évapore l'éther et recristallise trois fois dans l'alcool absolu.

Le produit se présente sous forme de cristaux blancs fondant à 106-107°C.

Analyse :	$C_{27}H_{33}NO_6$	P.M. = 467,54		
	C	H	N	O
Calculé % :	69,35	7,11	2,99	20,53
Trouvé % :	69,36	7,21	3,10	20,60

5 - ESTER DIPHENYLACETIQUE DU PAPAVERINOL : $R = \overset{\overset{C_6H_5}{|}}{C}-\underset{\underset{C_6H_5}{|}}{C}-CH-$
 Diphénylacétate d'(α-hydroxy diméthoxy-3,4 benzyl)-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine.-

A une solution dans le dioxanne de 5,1g (0,022 mole) de chlorure de l'acide diphénylacétique, on ajoute, goutte à goutte, une solution dioxannique de 7,10g (0,02 mole) de papavérinol et 3,4 cm³ de triéthylamine fraîchement distillée. Il se forme un précipité de

chlorhydrate de triéthylamine et la solution prend une teinte foncée. On chauffe à reflux pendant 24 heures. On laisse refroidir. On essore le chlorhydrate de triéthylamine et évapore à siccité la solution dioxanique. Le résidu est repris à chaud par environ 5 cm³ d'alcool absolu. On abandonne à cristallisation. On essore. Les cristaux ainsi obtenus sont recristallisés une première fois dans l'alcool absolu, puis deux fois dans le méthanol.

Le produit se présente sous forme de cristaux blancs fondant à 138-139°C.

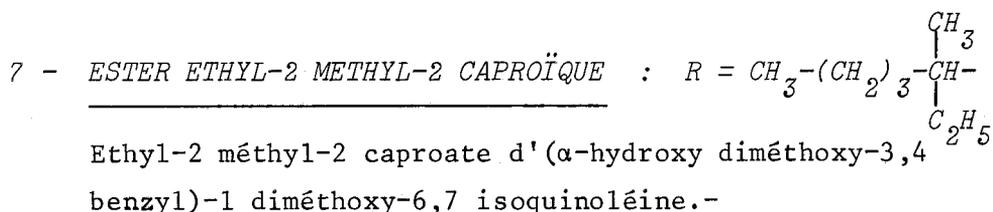
Analyse :	$C_{34}H_{31}NO_6$	P.M. = 549,58		
	C	H	N	O
Calculé % :	74,30	5,67	2,54	17,46
Trouvé % :	74,13	5,55	2,55	17,33

6 - ESTER ETHYL-2 BUTYRIQUE DU PAPAVERINOL : $R = CH_3-CH_2-\underset{\substack{| \\ C_2H_5}}{CH}-$
Ethyl-2 butyrate d'(α-hydroxy diméthoxy-3,4 benzyl)-1
diméthoxy-6,7 isoquinoléine.-

Dans un "erlenmeyer" fermant par un bouchon rodé, on dissout à chaud 7,10g (0,02 mole) de papavérinol. Après refroidissement, on ajoute 3,4 cm³ de triéthylamine fraîchement distillée, puis 3g (0,022 mole) de chlorure de l'acide éthyl-2 butyrique. On abandonne plusieurs jours à température ambiante. On essore le précipité de chlorhydrate de triéthylamine. On évapore à siccité la solution. On recristallise deux fois le résidu dans l'alcool absolu.

Le produit se présente sous forme de cristaux blancs fondant à 123-124°C.

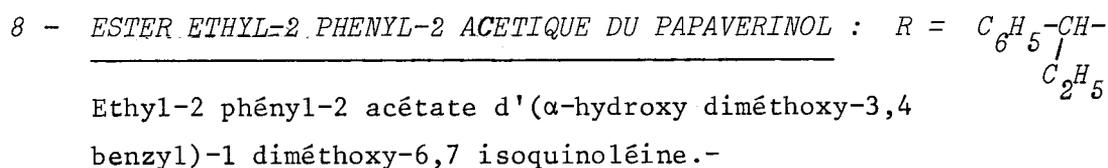
Analyse :	$C_{26}H_{31}NO_6$	P.M. = 453,51		
	C	H	N	O
Calculé % :	68,85	6,89	3,08	21,16
Trouvé % :	68,89	6,90	3,08	21,41



Dans un "erlenmeyer" fermant par un bouchon rodé, on dissout dans le dioxanne à chaud, 7,10g (0,02 mole) de papavérinol et, après refroidissement, on ajoute 3,4 cm³ de triéthylamine fraîchement distillée, puis 3,3g (0,022 mole) de chlorure de l'acide éthyl-2 méthyl-2 caproïque. On abandonne plusieurs jours à température ambiante. On essore le chlorhydrate de triéthylamine, évapore à siccité la solution dioxannique en la maintenant dans les vapeurs d'un bain-marie bouillant. On recristallise le résidu deux fois de suite dans l'alcool absolu.

Le produit se présente sous forme de cristaux blancs fondant à 100°C.

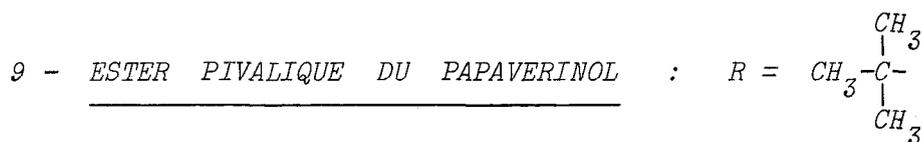
Analyse :	$C_{29}H_{37}NO_6$	P.M. = 495,59		
	C	H	N	O
Calculé % :	70,27	7,53	2,82	19,37
Trouvé % :	70,19	8,11	2,81	19,45



Dans un "erlenmeyer" fermant par un bouchon rodé, on dissout à chaud 7,10g (0,02 mole) de papavérinol dans le dioxanne et laisse refroidir. On ajoute, ensuite, 3,4 cm³ de triéthylamine fraîchement distillée et 4g (0,022 mole) de chlorure de l'acide éthyl-2 phényl-2 acétique. On abandonne plusieurs jours à température ambiante. On essore le précipité de chlorhydrate de triéthylamine, évapore à siccité la solution dioxannique en la maintenant au-dessus des vapeurs d'un bain-marie bouillant. Le résidu est recristallisé deux fois de suite dans l'alcool absolu.

Le produit se présente sous forme de cristaux blancs fondant à 134-136°C.

Analyse :	$C_{30}H_{31}NO_6$	P.M. = 501,55		
	C	H	N	O
Calculé % :	71,83	6,23	2,79	19,14
Trouvé % :	71,92	6,33	2,80	19,31



Pivalate d'(α-hydroxy diméthoxy-3,4 benzyl)-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine.

Dans un "erlenmeyer" fermant par un bouchon rodé, on dissout à chaud, dans le dioxanne, 7,10g (0,02 mole) de papavérinol. Après refroidissement, on ajoute 3,4 cm³ de triéthylamine fraîchement distillée, puis 2,65g (0,022 mole) de chlorure de l'acide pivalique. On abandonne plusieurs jours à température ambiante. Le précipité de chlorhydrate de triéthylamine est essoré et le dioxanne évaporé à siccité au bain-marie. On recristallise le résidu deux fois de suite dans l'alcool absolu.

Le produit se présente sous forme de cristaux blancs fondant à 192-194°C.

Analyse :	$C_{25}H_{29}NO_6$	P.M. = 439,50		
	C	H	N	O
Calculé % :	68,31	6,65	3,18	21,84
Trouvé % :	68,64	6,66	3,17	21,79

C.- DETERMINATIONS SPECTROGRAPHIQUES

SPECTROGRAPHIE DANS L' ULTRA - VIOLET

Les maxima d'absorption ont été déterminés et sont indiqués dans l'ordre croissant des longueurs d'onde.

La longueur d'onde en nm correspondant à l'absorption la plus forte est en italique.

Papavérine	<i>239</i>	277-280	314	327
Papavéraldine	<i>236</i>	282	317	
Papavérinol	<i>240</i>	280	314	327
Différents esters	<i>239-241</i>	280-281	314-317	327

Les spectres sont presque identiques à celui de la papavérine.

SPECTROGRAPHIE DANS L' INFRA - ROUGE

Tous nos produits ont été soumis à l'analyse spectrographiques infra-rouge entre 700 et 5000 cm^{-1} . Dans la zone 800-900 cm^{-1} , ils présentent tous comme la papavérine :

- d'une part, une bande vers 860 cm^{-1} , attribuée aux vibrations de déformations C-H en dehors du plan des atomes d'hydrogène isolés présents dans le noyau benzénique de l'hétérocycle (carbones 5 et 8) et dans le reste diméthoxybenzyle ;

- d'autre part, un pic vers 830 cm^{-1} , dû aux mêmes types de vibrations des deux atomes d'hydrogène adjacents libres, existant dans l'hétérocycle de l'isoquinoléine (carbones 3 et 4) et dans le reste diméthoxybenzyle ;

- dans la zone 1500-1650 cm^{-1} , à la différence des dérivés benzéniques qui présentent 3 bandes (dues aux vibrations de valence C=C vers 1500-1580-1600 cm^{-1}), la bande 1580 étant généralement faible et ne constituant souvent qu'un épaulement (2), les dérivés de structures isoquinoléïques présentent quatre bandes très nettes, dues aux vibrations de valence C=C et C=N vers 1505-1560-1580 et 1615 cm^{-1} . L'augmentation importante de l'intensité de la bande 1580 se rencontre dans les composés possédant une ou plusieurs doubles liaisons, conjuguées avec le noyau aromatique. Cette augmentation de la bande 1580 cm^{-1} est particulièrement nette dans la papavéraldine qui présente, en outre, un pic à 1645 cm^{-1} environ, dû aux vibrations de valence C=O et une bande faible à 1240 cm^{-1} rencontrée dans les cétones aryliques.

Le papavérinol, qui a été obtenu par hydrogénation catalytique de la papavéraldine possède les quatre bandes dans la zone 1500-1650 cm^{-1} correspondant à la structure isoquinoléïque. Il ne présente plus la bande 1645 cm^{-1} et il y a diminution du pic 1580 cm^{-1} qui est comparable à celui rencontré dans la papavérine. En plus, il y a une bande large à 3350 cm^{-1} , due à la vibration de valence OH et une bande vers 1260 cm^{-1} , provoquée par la valence C-O et par les vibrations de déformations OH dans le plan.

Les esters obtenus à partir du papavérinol ne présentent plus de bande à 3350 cm^{-1} mais un grand pic net vers 1720 cm^{-1} , dû aux vibrations de valence C=O et des bandes dues aux vibrations C-O dans les zones 1250 et 1170-1200 cm^{-1} , selon la nature de l'acide.

D.- ASPECT PHARMACODYNAMIQUE

L'activité spasmodique, étudiée jusqu'à présent sur le papavérinol seulement, a été déterminée par l'enregistrement, selon la méthode de MAGNUS, des mouvements d'un fragment d'iléon de cobaye.

Le papavérinol possède une action antispasmodique atropinique mais il faut des doses de l'ordre de 1.10^{-5} pour obtenir 100 % de relâchement.

Il a une action papavérinique, mais une concentration de l'ordre de 5.10^{-5} est nécessaire pour obtenir 100 % de relâchement.

Il présente, vis-à-vis de ces tests, une activité moins intense que celle de la papavérine.

Des examens sur le transit intestinal ont été effectués sur quelques esters du papavérinol.

Des souris femelles sont maintenues à une diète de 48 heures. On intube à dix de ces souris, per os, 25 mg/kg du produit à essayer dans du sirop de gomme au demi. Une demi-heure après, on leur intube une suspension de noir animal à 2 % dans de l'empois d'amidon à 1 %. Dix minutes plus tard, on les sacrifie et on mesure la longueur parcourue par le bol au charbon comparée à la longueur totale de l'intestin, ce qui nous donne un pourcentage :

Souris témoins	63,5 %
Papavérine	41 %
Ester éthyl-2 phényl-2 acétique du papavérinol	44 %
Ester diphénylacétique du papavérinol	44,5 %

CHAPITRE II

DERIVES DE LA PAPAVERALDYLAMINE

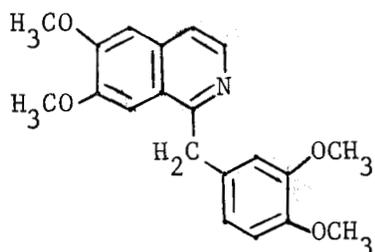
Les dérivés de la papavéraldylamine ne paraissent pas avoir été étudiés. Nous avons donc préparé cette matière première et avons établi avec précision ses propriétés physiques.

Nous avons, ensuite, préparé des dérivés de ce produit :

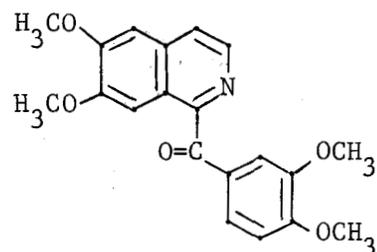
I.- Des Amides

II.- Des Uréthannes

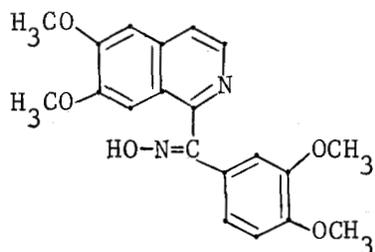
III.- Des Amines secondaires : N-arylalkylpapavéraldylamines.



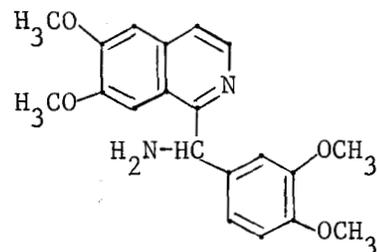
Papavérine



Papavéraldine



Papavéraldinoxime



Papavéraldylamine

LA PAPAVERALDYLAMINE

1) PREPARATION DE LA PAPAVERALDYLAMINE A PARTIR DE LA PAPAVERALDINOXIME.

a) - La papavéraldinoxime.-

Elle a été préparée par HIRSCH (18) à partir de la papavéraldine en solution éthanolique, soit par action d'un sel d'hydroxylamine en présence de carbonate de sodium, soit par action d'un sel d'hydroxylamine seul. Dans ce dernier cas, le sel de papavéraldinoxime est, ensuite, transformé en oxime par action de carbonate de sodium. Nous l'avons obtenu par un autre mode opératoire (44), utilisant la potasse comme agent alcalin. Nous ayant donné satisfaction, ce procédé n'a pas été modifié.

Dans une fiole conique de 3 litres munie d'un réfrigérant ascendant, on introduit 49,2g (0,139 mole) de papavéraldine, un excès (38,7g) de chlorhydrate d'hydroxylamine, 15,6g (0,278 mole) de potasse en pastilles et 1800 cm³ d'alcool à 95°.

On maintient sous agitation (agitateur magnétique) et à ébullition à reflux pendant 24 heures. On abandonne à cristallisation. Les cristaux sont essorés, lavés, d'abord, avec une solution diluée de bicarbonate de sodium, puis avec de l'eau.

On obtient des cristaux blancs recristallisant dans l'alcool ou le dioxanne.

Rendement : 85 %.

Analyse : $C_{20}H_{20}N_2O_5$

P.M. = 368,389

	C	H	N	O
Calculé % :	65,20	5,47	7,60	21,71
Trouvé % :	65,32	5,67	7,77	21,41

b) - La papavéraldylamine.-

La préparation de cette amine avait été tentée par HIRSCH (18) et G. TSATSAS (44) par réduction de la papavéraldinoxime au moyen de l'amalgame de sodium.

Nous avons préféré, d'emblée, procéder à la réduction de l'oxime par l'hydrogène en présence de nickel de Raney. Ce choix s'est avéré particulièrement heureux puisque nous avons obtenu un produit nettement différent de ceux précédemment décrits. L'étude de sa structure qui, de ce fait, était très importante a confirmé qu'il s'agissait réellement du produit correspondant à la formule de la papavéraldylamine qui vient donc d'être obtenue pour la première fois.

Avant nous, HIRSCH (19), par réduction de l'oxime (fondant à 235°C) par l'amalgame de sodium en milieu alcool-acétique, avait obtenu une amine se présentant sous forme d'une masse jaune-brunâtre, fondant à 80-85°C en moussant et à laquelle il avait attribué la formule de la papavéraldylamine.

Plus récemment, un autre essai de réduction de l'oxime en papavéraldylamine par le sodium et l'alcool absolu donna à son auteur (43, 44), après traitement, un produit huileux verdâtre, impossible à faire cristalliser. De même, son chlorhydrate ne cristallisait pas. C'est pourquoi, ce même auteur abandonna cette méthode et utilisa l'amalgame de sodium comme rapporté ci-dessous :

3g de papavéraldinoxime sont dissous à chaud dans 500 cm³ d'alcool absolu. Après refroidissement, de l'acide acétique est ajouté, puis, par petites portions et avec agitation mécanique, 350g d'amalgame de sodium pulvérisé à 3 %. L'opération dure plusieurs heures et il faut que le mélange soit toujours acide. Les solutions sont décantées, concentrées au tiers et alcalinisées avec une solution de carbonate de sodium. L'amine - qui précipite sous forme de flocons - est extraite à l'éther. Les solutions éthérées sont séchées sur carbonate de potassium et évaporées à moitié. La solution, refroidie dans la glace, est traitée par un lent courant de gaz chlorhydrique. Le chlorhydrate

précipite sous forme de poudre jaune ; celui-ci est essoré et séché sous vide phosphorique. Ce chlorhydrate est soluble dans l'eau et, à partir de ses solutions aqueuses, la base précipite par alcalinisation et fond vers 82°C. Il lui fut attribué, à tort nous semble-t-il, la formule de la papavéraldylamine.

- Préparation : Nous avons procédé à une hydrogénation en présence de nickel de Raney.

Dans un autoclave à hydrogénation de 1 litre, on place 25g d'oxime, 700 cm³ de méthanol, 10g de nickel de Raney. La réduction est réalisée à 95°C, sous une pression initiale variable d'hydrogène (60 à 100 kg/cm²) pendant cinq heures. Après refroidissement, le catalyseur est éliminé par essorage et le méthanol est chassé par distillation sous vide. Le résidu pâteux verdâtre obtenu est repris par 40 cm³ d'acétate d'éthyle bouillant, puis abandonné à cristallisation. On obtient 19g environ de cristaux blancs, jaunissant à l'air, fondant à 158-160°C.

Par recristallisation dans l'acétate d'éthyle ou l'éthanol, on obtient des cristaux blancs.

F = 165-167°C.

Analyse :	$C_{20}H_{22}N_2O_4$	P.M. = 354,406		
	C	H	N	O
Calculé % :	67,78	6,25	7,90	18,05
Trouvé % :	67,63	6,31	7,93	18,04

Le poids moléculaire a été calculé à l'aide d'un dosage indirect d'alcalinité de la base. La prise d'essai (environ 100 mg) est mise en solution dans 10 cm³ d'acide sulfurique N/10, en présence d'une faible quantité d'alcool. L'excès d'acide est déterminé à l'aide d'une solution de soude N/10, en présence de rouge d'alizarine : P.M. trouvé = 348. L'amine se comporte comme un équivalent-base dans les conditions du dosage.

L'analyse centésimale ne permettait pas de détecter la présence de 2 ou 4 hydrogènes supplémentaires, c'est-à-dire, de fournir

la preuve que la structure isoquinoléique avait été conservée et qu'il n'y avait pas eu transformation en dihydro- ou en tétrahydro-isoquinoléine au cours de la réduction catalytique.

Puisque le produit aisément obtenu était nettement différent de ceux décrits antérieurement, nous avons établi des preuves de conformité de structure en le soumettant à l'analyse par spectrographie U.V. et I.R. ; Mademoiselle le Professeur GAROT a réalisé l'étude par résonance magnétique nucléaire.

2) DETERMINATIONS SPECTROGRAPHIQUES.

a) - Spectrographie dans l'ultra-violet.- -----

Le spectre est comparable à celui de la papavérine et présente des maxima à 239, 280, 315, 327 nm alors que les produits ayant une structure d'isoquinoléine réduite (Hydrastinine, Cotarnine, Laudanosine...) absorbent moins intensément et présentent une courbe d'aspect différent avec un maximum vers 210 nm (Laudanosine).

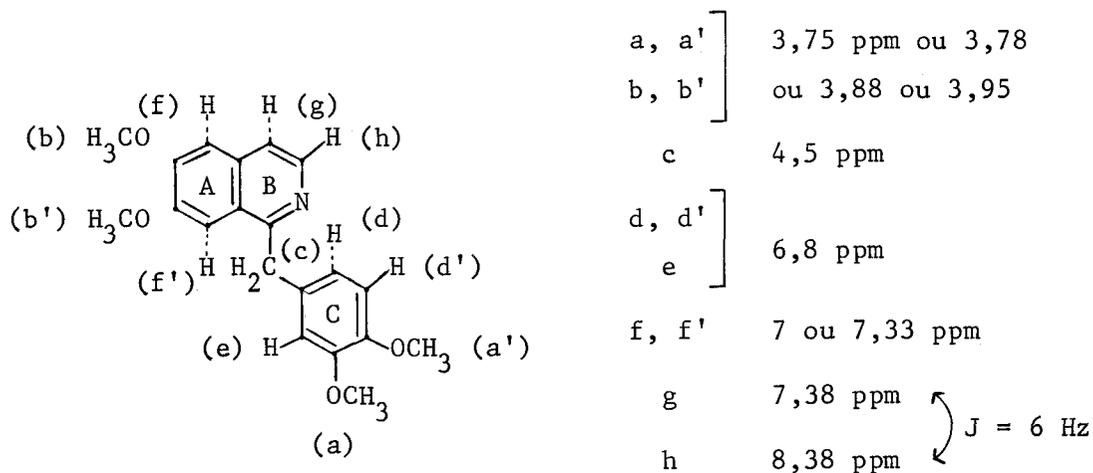
b) - Spectrographie dans l'infra-rouge.- -----

Pour des raisons énoncées à propos des esters du papavérinol et bien que l'on retrouve les pics vers 830 et 860 cm^{-1} correspondant aux vibrations de déformation CH hors du plan, c'est surtout la région 1500-1650 cm^{-1} qui sera rapportée. Dans cette zone, on trouve quatre bandes très nettes dues aux vibrations de valence C=C et C=N vers 1505-1560-1580 et 1615 cm^{-1} , ce qui correspond à une structure isoquinoléique. Ces bandes présentent une similitude quant aux emplacements et aux intensités avec celles données par la papavérine. Par ailleurs, dans la zone 3300-3500, se trouvent deux pics d'absorption dus aux vibrations de valence NH.

c) - Résonance magnétique nucléaire.-

Les spectres ont été tracés avec un JEOL C 60 HL, les produits étant en solution dans le deutéro-chloroforme. Les déplacements chimiques sont exprimés en parties par million (ppm) à partir du tétraméthyl-silane utilisé comme référence interne et les constantes de couplage sont exprimées en Hertz.

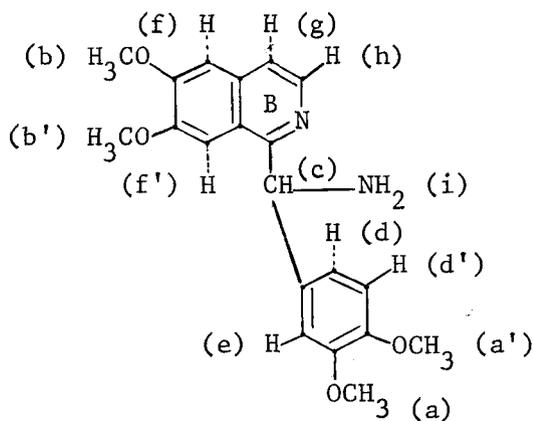
Papavérine



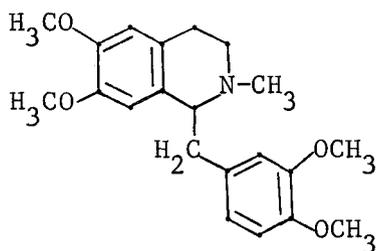
L'hydrogène en ortho de l'azote est caractéristique : il se trouve nettement déplacé vers les champs élevés par rapport à un hydrogène benzénique (il résonne, en effet, à 8,38 ppm). Il donne un doublet par couplage avec l'hydrogène voisin qui, lui, résonne à 7,38 ppm.

Si on compare ce spectre à celui de la laudanosine dans laquelle il y a eu réduction du noyau B, on constate que les deux doublets dus aux hydrogènes g et h ont disparu et sont remplacés par un massif dû aux CH₂ dans la zone des 3 ppm.

Papavéraldylamine



i	2,62 ppm	
a, a'	3,78 ppm ou 3,85 ou 3,92	}
b, b'		
c	5,70 ppm	
d	6,7 ppm ou 6,95	}
d'		
Entre d et d', on a J = 9 Hz		
e	6,80 ppm	
f, f'	6,96 ppm ou 7,27	
g	7,38 ppm	J = 6 Hz.
h	8,38 ppm	



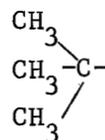
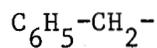
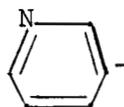
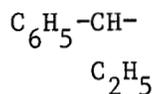
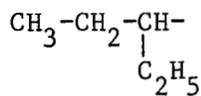
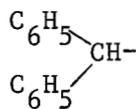
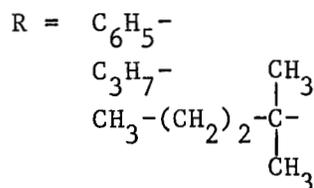
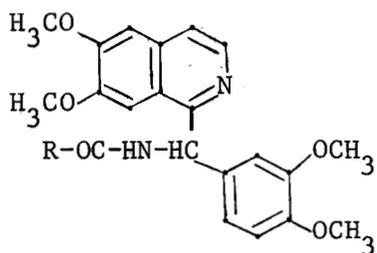
Laudanosine

La partie du spectre correspondant à la fraction isoquinoléique de la papavérine se retrouve ici pratiquement inchangée, mis à part un très léger glissement de l'une des raies dû à l'introduction du groupement NH_2 , ce qui a pour résultat de séparer le pic dû à f ou f' du doublet de l'hydrogène g. En ce qui concerne la fraction benzénique, les hydrogènes d et d' sont un peu déplacés par suite de la proximité du groupement NH_2 ; d et d' ne résonnent donc plus à la même fréquence comme pour la papavérine et ils donnent un spectre AB dont seule la partie correspondant à d est couplée avec e.

Les analyses précédentes nous permettent de déduire que le produit fondant à 165-167°C que nous avons obtenu correspond à la structure de la papavéraldylamine dont les préparations et propriétés physiques se trouvent ainsi présentées pour la première fois. Quant aux produits antérieurement décrits, leurs points de fusion, par comparaison avec ceux des dérivés tétrahydroquinoléiques, nous font émettre l'hypothèse que c'est la tétrahydro-papavéraldylamine qui avait été obtenue.-

I.- L E S A M I D E S

La papavérine est oxydée en papavéraldine. Celle-ci est transformée en papavéraldinoxime qui est réduite en papavéraldylamine. L'amine primaire est soumise à l'action de différents chlorures d'acides.



A.- MATIERES PREMIERES

1) - PREPARATION DE LA PAPAVERALDYLAMINE

(Voir ci-dessus)

2) - PREPARATION DES CHLORURES D' ACIDES

Nous utilisons les chlorures de benzoyle et de butyryle commerciaux. Nous avons vu la préparation des chlorures d'acides diméthyl-2,2, valérianique (25), diphénylacétique (17), éthyl-2 butyrique (20), phényl-2 butyrique (38) et pivalique (31) dans l'étude des esters du papavérinol.

- Chlorure de nicotoyle (6).-

Dans un ballon de 500 cm³, parfaitement desséché et surmonté d'un réfrigérant à reflux terminé par un tube de garde à chlorure de calcium, on introduit successivement 12,3g (0,1 mole) d'acide nicotique séché à 105°C et 74g (0,62 mole) de chlorure de thionyle rectifié.

On chauffe à reflux, au bain d'huile à 100-110°C, en agitant de temps en temps pour disloquer le dépôt cristallin qui se forme sur les parois. Au bout de 2 heures, sans modifier le chauffage, on distille, sous la pression ordinaire, l'excès de chlorure de thionyle, puis parachève cette élimination en réduisant la pression à 20 mm. Le résidu est constitué par de belles aiguilles, facilement sublimables, de chlorhydrate de chlorure de nicotoyle. F = 155°C.

On obtient le chlorure de nicotoyle en recouvrant ces aiguilles avec 20 cm³ de pyridine séchée sur potasse et en chauffant à reflux durant 3 heures. La solution est distillée sous pression réduite. En tête, passe l'excès de pyridine (Eb₂₀ = 30-35°C), puis vient le chlorure de nicotoyle (Eb₁₄ = 90-100°C), se prenant par refroidissement, en une masse cristalline jaune serin, suivi - de 140 à 190°C sous la même pression - d'un produit de queue, solide orangé, fumant à l'air. Le résidu est constitué par du chlorhydrate de pyridine.

Rendement en chlorure d'acide distillé : 86 %.

Formule brute : C₆H₄ONCl P.M. = 141,5

- Chlorure de l'acide phénylacétique (32).-

Dans un ballon de 500 cm³ surmonté d'un réfrigérant à reflux, on introduit 136g (1 mole) d'acide phénylacétique et 119g (1 mole) de chlorure de thionyle. On chauffe cinq à six heures à douce ébullition jusqu'à cessation du dégagement d'acide chlorhydrique.

La solution obtenue est distillée sous le vide de la trompe à eau. On recueille la fraction passant à 110-111°C sous une pression de 23 mm de mercure.

Formule brute : C₈H₇OC1 P.M. = 154,5

B.- PREPARATION DES AMIDES

Les amides ont été préparés en milieu étheré, par action des différents chlorures d'acides en présence de triéthylamine.

Un temps de contact de trois semaines a été approximativement établi par l'observation de la transformation de l'aspect des cristaux d'amine peu soluble dans l'éther et du développement du précipité de chlorhydrate de triéthylamine.

1 - AMIDE BENZOÏQUE : $R = C_6H_5-$

(N-benzoyl-papavéraldylamine). [α-N-benzamido (diméthoxy-3,4 benzyl)]-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine.

Dans une fiole, on introduit 2g (0,0056 mole) de papavéraldylamine, 70 cm³ d'éther anhydre, 0,8g (0,0056 mole) de chlorure de benzoyle et 1 cm³ de triéthylamine fraîchement distillée. On soumet à agitation pendant trois semaines. On essore, lave le précipité par quelques cm³ d'eau pour éliminer le chlorhydrate de triéthylamine formé. Le résidu est, alors, recristallisé dans un mélange alcool et eau.

L'amide obtenu fond à 183-185°C.

Analyse : $C_{27}H_{26}N_2O_5$

P.M. = 458,58

	C	H	N	O
Calculé % :	70,73	5,71	6,10	17,44
Trouvé % :	70,72	5,83	6,11	17,15

2 - AMIDE BUTYRIQUE : $R = CH_3-CH_2-CH_2-$

(N-n butyryl-papavéraldylamine). $\left[\alpha\text{-N-n butyramido (diméthoxy-3,4 benzyl)} \right]$ -1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine.-

Dans une fiole conique, on introduit 2g (0,0056 mole) de papavéraldylamine, 70 cm³ d'éther anhydre, 0,6g (0,0056 mole) de chlorure de butyryle et 1 cm³ de triéthylamine fraîchement distillée. On soumet à agitation pendant trois semaines. On essore, on lave le précipité par quelques cm³ d'eau pour éliminer le chlorhydrate de triéthylamine. Le résidu est, alors, recristallisé dans un mélange eau et alcool.

L'amide obtenu fond à 158-159°C.

Analyse :	$C_{24}H_{28}N_2O_5$	P.M. = 424,56		
	C	H	N	O
Calculé % :	67,91	6,64	6,60	18,84
Trouvé % :	67,58	6,66	6,63	18,14

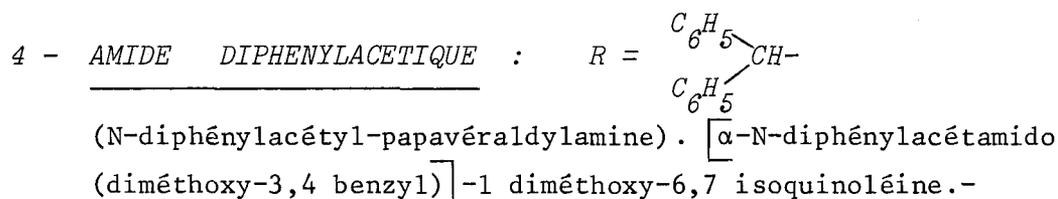
3 - AMIDE DIMETHYL-2,2 VALERIANIQUE : $R = CH_3-CH_2-CH_2-\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}-$

(N-diméthyl-2,2 valéryl-papavéraldylamine). $\left[\alpha\text{-N-diméthyl-2,2 valéramido (diméthoxy-3,4 benzyl)} \right]$ -1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine.-

Dans une fiole conique, on introduit 2g (0,0056 mole) de papavéraldylamine, 70 cm³ d'éther anhydre, 0,9g (0,0056 mole) de chlorure de l'acide diméthyl-2,2 valérianique et 1 cm³ de triéthylamine fraîchement distillée. On soumet à agitation pendant trois semaines. On essore et lave le précipité par quelques cm³ d'eau pour éliminer le chlorhydrate de triéthylamine. Le résidu est, alors, recristallisé dans un mélange eau et alcool.

L'amide obtenu fond à 136-137°C.

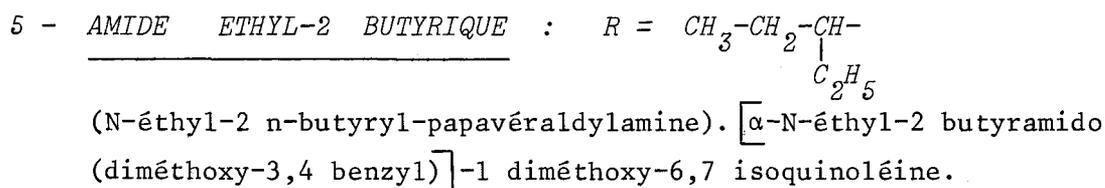
Analyse :	$C_{27}H_{34}N_2O_5$	P.M. = 466,63		
	C	H	N	O
Calculé % :	69,50	7,34	6,00	17,14
Trouvé % :	69,46	7,36	6,04	17,43



Dans une fiole conique, on introduit 2g (0,0056 mole) de papavéraldylamine, 70 cm³ d'éther anhydre, 1,3g (0,0056 mole) de chlorure de l'acide diphénylacétique et 1 cm³ de triéthylamine fraîchement distillée. On soumet à agitation pendant trois semaines. On essore le précipité et le lave par quelques cm³ d'eau pour éliminer le chlorhydrate de triéthylamine formé. Le résidu est recristallisé dans un mélange eau et alcool.

L'amide obtenu fond à 203-204°C.

Analyse :	$C_{34}H_{32}N_2O_5$	P.M. = 548,75		
	C	H	N	O
Calculé % :	74,43	5,87	5,10	14,57
Trouvé % :	73,85	5,91	5,10	14,79



Dans une fiole conique, on introduit 2g (0,0056 mole) de papavéraldylamine, 70 cm³ d'éther anhydre, 0,75g (0,0056 mole) de chlorure de l'acide éthyl-2 butyrique et 1 cm³ de triéthylamine fraîchement distillée. On soumet à agitation pendant trois semaines. On essore le précipité et le lave par quelques cm³ d'eau pour éliminer le chlorhydrate de triéthylamine formé. Le résidu est recristallisé dans un mélange eau et alcool.

L'amide obtenu fond à 184-185°C.

Analyse :	$C_{26}H_{32}N_2O_5$	P.M. = 452,60		
	C	H	N	O
Calculé % :	69,00	7,12	6,18	17,67
Trouvé % :	69,10	7,33	6,14	17,87

Analyse :	$C_{26}H_{25}N_3O_5$	P.M. = 459,50		
	C	H	N	O
Calculé % :	67,96	5,48	9,14	17,40
Trouvé % :	68,03	5,46	9,22	17,72

8 - AMIDE PHENYLACETIQUE : $R = C_6H_5-CH_2-$

(N-phénylacétyl-papavéraldylamine). $\left[\alpha \text{ N-phénylacétamido (diméthoxy-3,4 benzyl)} \right]$ -1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine.-

Dans une fiole conique, on introduit 2g (0,0056 mole) de papavéraldylamine, 70 cm³ d'éther anhydre, 0,85g (0,0056 mole) de chlorure de l'acide phénylacétique et 1 cm³ de triéthylamine fraîchement distillée. On soumet à agitation pendant trois semaines. On essore et lave le précipité par quelques cm³ d'eau pour éliminer le chlorhydrate de triéthylamine. Le résidu est recristallisé dans l'alcool absolu.

L'amide obtenu fond à 190-192°C.

Analyse :	$C_{28}H_{28}N_2O_5$	P.M. = 472,60		
	C	H	N	O
Calculé % :	71,17	5,97	5,92	16,92
Trouvé % :	71,22	6,05	5,96	17,00

9 - AMIDE PIVALIQUE : $R = CH_3-\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}-\underset{\underset{CH_3}{|}}{C}-$

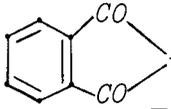
(N-pivaloyl-papavéraldylamine). $\left[\alpha \text{ N-pivalylamido (diméthoxy-3,4 benzyl)} \right]$ -1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine.-

Dans une fiole conique, on introduit 2g (0,0056 mole) de papavéraldylamine, 70 cm³ d'éther anhydre, 0,7g (0,0056 mole) de chlorure de l'acide pivalique et 1 cm³ de triéthylamine fraîchement distillée. On soumet à agitation pendant trois semaines. On essore et lave le précipité par quelques cm³ d'eau pour éliminer le chlorhydrate de triéthylamine. Le résidu est, alors, recristallisé dans un

mélange eau et alcool.

L'amide obtenu fond à 184-186°C.

Analyse :	$C_{25}H_{30}N_2O_5$	P.M. = 438,58		
	C	H	N	O
Calculé % :	68,47	6,89	6,38	18,23
Trouvé % :	68,17	6,89	6,38	18,58

10 - PHTALIMIDE : R = 
(N-phtaloyl-papavéraldylamine). [α N-phtalimido (diméthoxy-3,4 benzyl)]-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine.-

Dans le but d'obtenir un amide possédant, en outre, un groupement carboxylique susceptible de favoriser la solubilisation dans l'eau, nous avons soumis, molécule à molécule, la papavéraldylamine à l'action de l'anhydride phtalique en solution dioxannique à l'ébullition pendant trois heures. Ceci a permis l'isolement de la phtalimide se présentant sous forme de cristaux blancs par recristallisation dans l'alcool.

La phtalimide fond à 209-210°C.

Analyse :	$C_{28}H_{24}N_2O_6$	P.M. = 484,508		
	C	H	N	O
Calculé % :	69,41	4,99	5,78	19,81
Trouvé % :	69,42	5,02	5,76	19,40

C.- DETERMINATIONS SPECTROGRAPHIQUES

SPECTROGRAPHIE DANS L' ULTRA - VIOLET

On retrouve les mêmes maxima que pour la papavérine.
La longueur d'onde correspondant à l'absorption la plus forte est en italique.

Papavérine	<i>239</i>	277-280	314	327
Différents amides	<i>239</i>	280	317	327

SPECTROGRAPHIE DANS L' INFRA - ROUGE

Les amides présentent vers 1660 cm^{-1} un pic intense dû aux vibrations de valence C=O (Bande Amide I) et vers 3400 cm^{-1} une absorption due aux vibrations de valence -NH-.

D.- ASPECT PHARMACODYNAMIQUE

Sur la papavéraldylamine - qui donne un chlorhydrate assez soluble -, ont été étudiées l'activité spasmodique et l'action sur la tension artérielle.

- La papavéraldylamine présente une activité spasmodique atropinique, mais il faut des doses de l'ordre de 1.10^{-4} pour obtenir 100 % de relâchement.

Pour l'activité spasmodique papavérinique, il faut des doses de l'ordre de 4.10^{-5} pour obtenir ce même taux.

- L'action sur la tension artérielle a été recherchée chez le rat anesthésié au Nembutal. La pression carotidienne a été enregistrée : une dose de 5 mg/kg provoque une hypotension variant de 15 à 45 % de la tension initiale, une dose de 10 mg/kg entraîne une hypotension de 30 à 60 %.

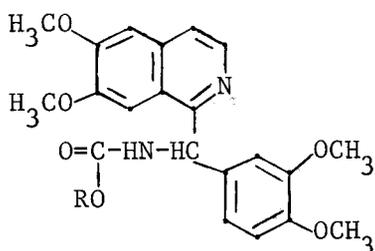
Sur quelques amides, le test du transit intestinal a été étudié dans les mêmes conditions que pour les esters du papavérinol.

Si, pour l'essai témoin, le bol a parcouru 63,5 % de la longueur totale de l'intestin,

pour la papavérine, il a parcouru	41 %
pour l'amide éthyl-2 phényl-2 acétique	46 %
pour l'amide phénylacétique	48 %
pour l'amide diphénylacétique	51 %.

II.- LES URETHANNES

La papavéraldylamine a été transformée en uréthannes afin de tenter de lui communiquer les propriétés pharmacologiques, éventuellement sédatives, de cette fonction :



PREPARATION DES URETHANNES

Les uréthannes ont été préparés en milieu étheré ou en milieu dioxannique par action des différents chlorocarbonates d'alcoyle en présence de triéthylamine fraîchement distillée.

1 - URETHANNE obtenu à partir du CHLOROCARBONATE DE METHYLE : $R = \text{CH}_3$

[α -carbamoyloxyméthyl (diméthoxy-3,4 benzyl)-N]-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine.-

Dans une fiole, on introduit 2g (0,0056 mole) de papavéraldylamine, 150 cm³ d'éther anhydre, 0,565g (0,0056 mole) de chlorocarbonate de méthyle et 1 cm³ de triéthylamine fraîchement distillée. On abandonne à la température ambiante pendant trois semaines. On essore

le précipité constitué de chlorhydrate de triéthylamine et de l'uréthane attendu. On lave le précipité avec un peu d'eau pour éliminer le chlorhydrate de triéthylamine. Le résidu est soumis à deux recristallisations successives dans l'alcool absolu.

L'uréthane obtenu fond à 155-156°C.

Analyse :	$C_{22}H_{24}N_2O_6$	P.M. = 421,41		
	C	H	N	O
Calculé % :	64,07	5,82	6,79	23,30
Trouvé % :	64,29	5,64	6,82	23,33

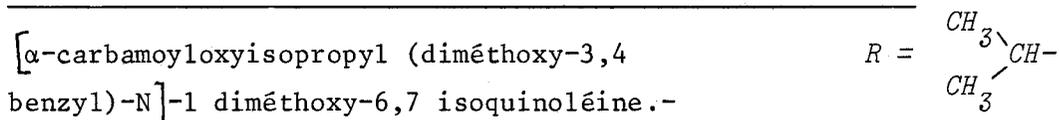
2 - URETHANNE obtenu à partir du CHLOROCARBONATE D'ETHYLE : R = CH₃-CH₂-
[α-carbamoyloxyéthyl (diméthoxy-3,4 benzy1)-N]-1 diméthoxy-6,7
isoquinoléine.-

Dans une fiole, on dissout à chaud dans le dioxanne 2g (0,0056 mole) de papavéraldylamine. On laisse refroidir, puis on ajoute 1 cm³ de triéthylamine et une solution de 0,95g (0,0056 mole) de chlorocarbonate d'éthyle dans le dioxanne. On l'abandonne dix jours à la température ambiante. On essore le précipité de chlorhydrate de triéthylamine. Le dioxanne est chassé sous vide et le résidu obtenu est recristallisé deux fois dans l'alcool absolu.

L'uréthane ainsi obtenu fond à 163-164°C.

Analyse :	$C_{23}H_{26}N_2O_6$	P.M. = 426,44		
	C	H	N	O
Calculé % :	64,78	6,13	6,56	22,51
Trouvé % :	64,77	6,29	6,52	22,69

3 - URETHANNE obtenu à partir du CHLOROCARBONATE D'ISOPROPYLE :

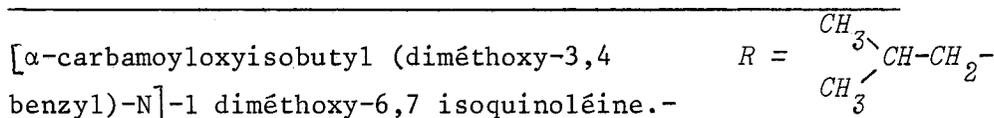


Dans une fiole, on introduit 2g (0,0056 mole) de papavéraldylamine, 150 cm³ d'éther anhydre, 0,7g (0,0056 mole) de chlorocarbonate d'isopropyle et 1 cm³ de triéthylamine. On abandonne un certain temps à température ambiante. On élimine le chlorhydrate de triéthylamine par essorage. La solution éthérée est, alors, évaporée sous vide. Le résidu pulvérulent est recristallisé deux fois dans l'alcool absolu.

L'uréthane fond à 168°C.

Analyse :	$C_{24}H_{28}N_2O_6$	P.M. = 440,46		
	C	H	N	O
Calculé % :	65,44	6,40	6,36	21,79
Trouvé % :	65,42	6,43	6,32	21,60

4 - URETHANNE obtenu à partir du CHLOROCARBONATE D'ISOBUTYLE :

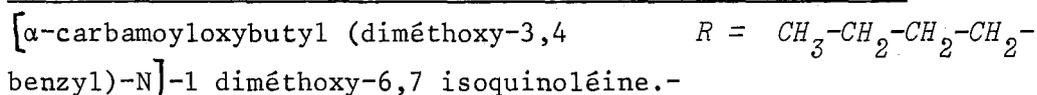


Dans une fiole, on introduit 2g (0,0056 mole) de papavéraldylamine, 150 cm³ d'éther anhydre, 0,8g (0,0056 mole) de chlorocarbonate d'isobutyle et 1 cm³ de triéthylamine fraîchement distillée. On abandonne un certain temps à la température ambiante. On essore pour éliminer le chlorhydrate de triéthylamine formé. On chasse l'éther sous vide et on soumet le résidu à deux recristallisations successives dans l'alcool absolu.

L'uréthane ainsi obtenu fond à 130-131°C.

Analyse :	$C_{25}H_{30}N_2O_6$	P.M. = 454,52		
	C	H	N	O
Calculé % :	66,08	6,60	6,16	21,14
Trouvé % :	66,17	6,80	6,09	21,40

5 - URETHANNE obtenu à partir du CHLOROCARBONATE DE n-BUTYLE :

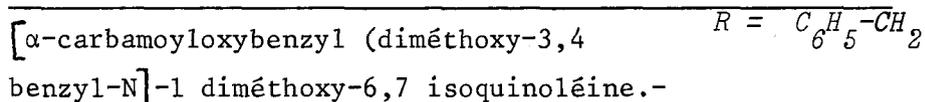


Dans une fiole, on dissout à chaud, dans le dioxanne, 3,55g (0,01 mole) de papavéraldylamine. On laisse refroidir puis ajoute 1 cm³ de triéthylamine et une solution de 1,4g (0,01 mole) de chlorocarbonate de n-butyle dans le dioxanne. Il nous a fallu 100 cm³ de dioxanne en tout. On abandonne trois semaines à température ambiante. On essore le précipité de chlorhydrate de triéthylamine. Le filtrat est, alors, évaporé à sec sous vide. Le résidu est recristallisé, une fois, dans un mélange eau et alcool, puis deux fois dans l'alcool à 95°.

L'uréthane ainsi obtenu fond à 95-97°C et cristallise avec une molécule d'eau.

Analyse :	$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7$	P.M. = 472,53		
	C	H	N	O
Calculé % :	63,54	6,81	5,92	23,70
Trouvé % :	63,51	6,71	5,90	23,80

6 - URETHANNE obtenu à partir du CHLOROCARBONATE DE BENZYLE :

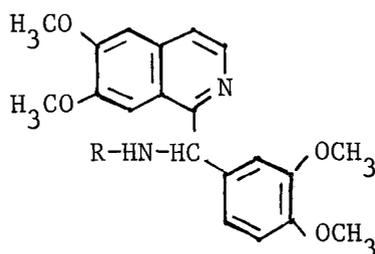


Dans une fiole conique, on dissout 2g (0,0056 mole) de papavéraldylamine à chaud dans le dioxanne. On laisse refroidir, puis ajoute 1 cm³ de triéthylamine et une solution de 0,95g (0,0056 mole) de chlorocarbonate de benzyle dans 30 cm³ de dioxanne. Il se forme immédiatement un précipité. On abandonne trois semaines à température ambiante. On essore le précipité de chlorhydrate de triéthylamine. Le dioxanne est évaporé à siccité sous vide. On reprend le résidu par quelques cm³ d'alcool absolu qu'on évapore sous vide. On obtient une huile qui, triturée dans l'alcool à 95°, donne des cristaux. On essore et recristallise dans l'alcool à 95°.

L'uréthane fond à 134°C. On l'obtient avec un rendement de 80,7 % en produit brut.

Analyse :	$\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$	P.M. = 488,512		
	C	H	N	O
Calculé % :	68,84	5,77	5,73	19,65
Trouvé % :	68,91	5,74	5,72	19,67

III.- LES AMINES SECONDAIRES



Les amines secondaires ont été préparées par action des dérivés halogénés sur la papavéraldylamine.

1 - N-BENZYL-PAPAVERALDYLAMINE : $R = C_6H_5-CH_2-$

[α -benzylamino (diméthoxy-3,4 benzyl)]-1 diméthoxy-6,7
isoquinoléine.-

Dans un ballon de 250 cm³, on introduit 10,65g (0,03 mole) de papavéraldylamine que l'on dissout à chaud dans 100 cm³ de dioxanne. Après refroidissement, on ajoute 4,77g (0,045 mole) de carbonate de sodium et 3,8g (0,03 mole) de chlorure de benzyle. Après chauffage à reflux de 12 heures, on laisse refroidir, on filtre et évapore à siccité le filtrat. Le résidu est recristallisé dans l'acétate d'éthyle.

L'amine secondaire ainsi obtenue fond à 126-127°C.

Analyse :	$C_{27}H_{28}N_2O_4$	P.M. = 444,503		
	C	H	N	O
Calculé % :	72,95	6,34	6,30	14,39
Trouvé % :	73,24	6,40	6,45	14,25

2 - N-PHENYLETHYL-PAPAVERALDYLAMINE : $R = C_6H_5-CH_2-CH_2-$

$\left[\alpha \text{-(phényl-2 éthylamino-1) diméthoxy-3,4 benzy1} \right]$ -1 diméthoxy-6,7
isoquinoléine.-

Dans un ballon de 250 cm³, on dissout à chaud 10,65g (0,03 mole) de papavéraldylamine dans 100 cm³ de dioxanne. Après refroidissement, on ajoute 4,77g (0,045 mole) de carbonate de sodium et 5,55g (0,03 mole) de bromure de phényléthyle. Après chauffage à reflux, pendant 12 heures, on laisse refroidir, on filtre et évapore à siccité le filtrat. Le résidu est recristallisé dans le cyclohexane.

L'amine secondaire ainsi obtenue fond à 114°C.

Analyse : $C_{28}H_{30}O_4N_2$

P.M. = 458,526

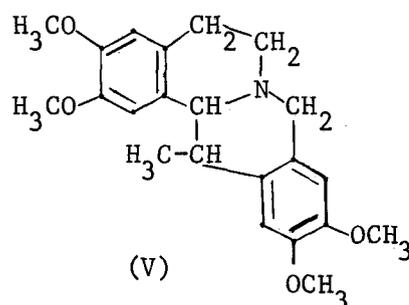
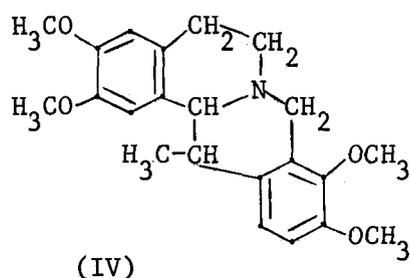
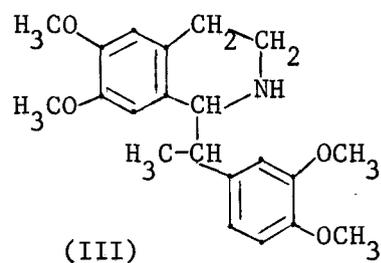
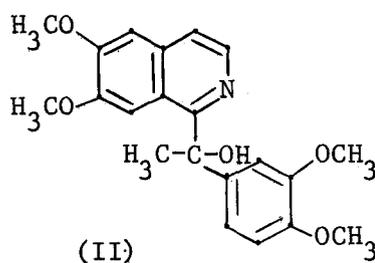
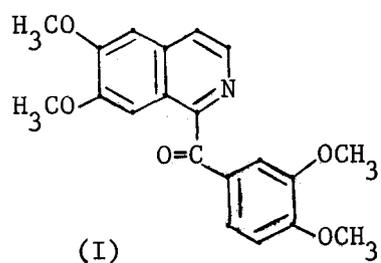
	C	H	N	O
Calculé % :	73,34	6,58	6,10	13,95
Trouvé % :	73,24	6,66	6,17	13,97

CHAPITRE III

REACTION DE GRIGNARD ENTRE LA PAPAVERALDINE
ET LES DERIVES DE SUBSTITUTION DE LA
 γ - CHLOROPROPYLAMINE

Les différents produits décrits dans ce chapitre ont été préparés, certes assez classiquement dans le but d'établir des relations entre structure et activité pharmacodynamique, mais aussi dans celui d'obtenir des dérivés de structure papavérinique plus solubles que le chlorhydrate de papavérine et donnant, de surcroît, des sels dont les solutions aqueuses auraient un pH voisin de la neutralité.

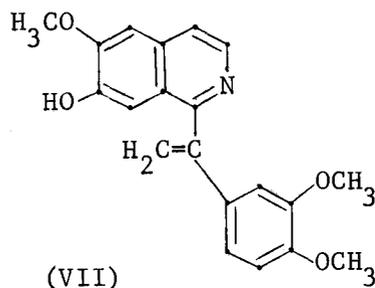
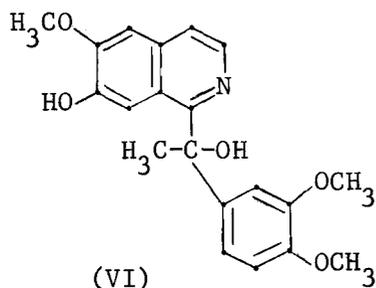
Ils ont été obtenus par addition d'organohalogéno-magnésiens sur la fonction cétonique de la papavéraldine (I). Avant nous, R.D. HAWORTH et W.H. PERKIN (16) avaient soumis la papavéraldine à l'action de l'iodure de méthyl-magnésium afin de tenter l'obtention de la corydaline (IV) à partir de cette matière première. En effet, ils avaient supposé que la papavéraldine (I), par traitement par l'iodure de méthyl-magnésium, donnerait le méthyl-papavérinol (II), transformable par réduction en méthyl-tétrahydropapavérine (III) et que ce dernier composé, s'il réagissait normalement avec le méthylal ou le formaldéhyde, fournirait soit la corydaline (IV), soit son isomère (V).



Or, ces auteurs n'ont pas obtenu le méthyl-papavérinol (II) par action de l'iodure de méthyl-magnésium sur la papavéraldine puisque :

1) par action, molécule à molécule, d'une solution étherée d'iodure de méthyl-magnésium ajoutée lentement à une suspension de papavéraldine dans l'anisole et chauffage du mélange durant une heure au bain-marie, ils n'ont obtenu, après acidification, que la papavéraldine de départ récupérée à plus de 90 %.

2) par action de l'iodure de méthyl-magnésium en excès (2 moles, pour une de cétone), ces auteurs n'aboutirent qu'au "7-déméthyl-méthyl-papavérinol" (VI) : la papavéraldine (30g) était mise en suspension dans l'anisole (500 cm³), additionnée du magnésien préparé à partir de 6g de magnésium et le mélange était chauffé pendant une heure au bain-marie. Le précipité gris formé était décomposé par l'acide chlorhydrique et, d'après les auteurs, ce serait pendant cette décomposition par les acides qu'il y aurait perte du groupement méthyle en 7. Le "7-déméthyl-méthyl-papavérinol" était sensible à l'action des acides concentrés qui provoquaient sa déshydratation en "anhydro-7 déméthyl-méthyl-papavérinol" (VII).



Ayant connaissance de ces faits, nous avons utilisé le processus général suivant :

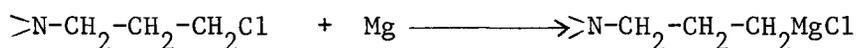
a) préparation des amines chlorées.-

Les amines chlorées sont préparées extemporanément à partir de leur chlorhydrate. On passe à la base par de la lessive de soude, puis on extrait à l'éther. Les solutions étherées sont séchées sur

carbonate de potassium, puis l'éther est chassé sous vide et on distille la base.

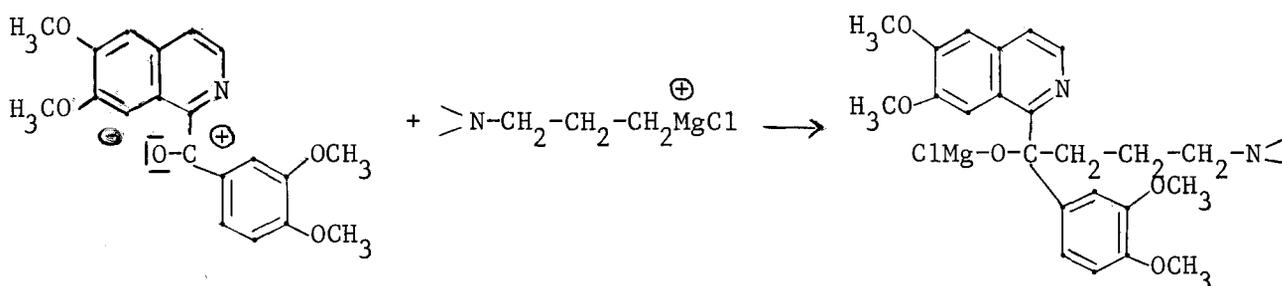
b) préparation des magnésiens.-

Les magnésiens se font dans le tétrahydrofuranne. A une suspension de magnésium dans le tétrahydrofuranne, on ajoute, goutte à goutte, la solution de l'amine γ -chlorée dans le tétrahydrofuranne. (On amorce la réaction par un peu de bromure d'éthyle).



c) réaction de Grignard.-

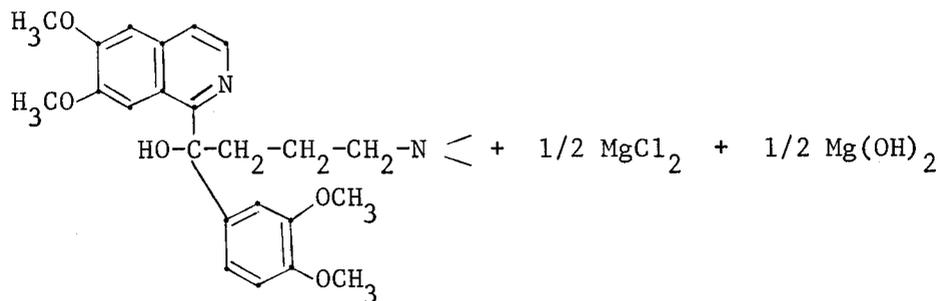
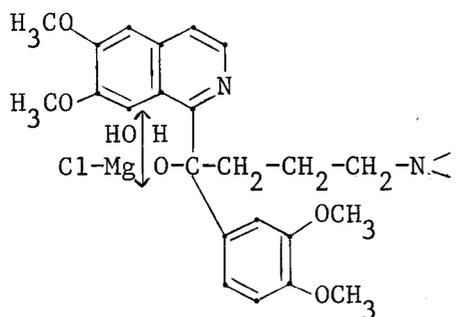
Quand nous avons obtenu le magnésien, c'est-à-dire, quand la presque totalité du magnésium a disparu, nous ajoutons la solution du chlorure d' amino propyl magnésium à une suspension de papavéraldine dans le tétrahydrofuranne en quantité équimoléculaire à une température inférieure à 10°C. Quand nous avons terminé l'addition de la solution de magnésien, nous laissons agiter pendant 48 heures à température ambiante.



d) obtention des alcools tertiaires.-

Nous détruisons l'alcoolat mixte de magnésium par une solution saturée d'ammoniaque et de chlorure d'ammonium. Nous recueillons la phase tétrahydrofurannique, puis extrayons à l'éther. Les solutions tétrahydrofuranniques et éthérées sont évaporées à siccité en évitant de

trop chauffer. Le résidu qui n'est autre que l'alcool tertiaire attendu est recristallisé.



A.- MATIERES PREMIERES

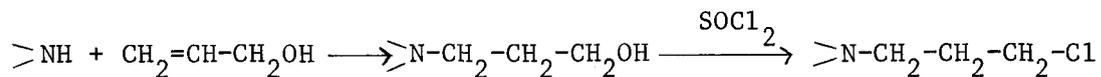
1) - PREPARATION DE LA PAPAVERALDINE

Nous avons vu sa préparation lors de l'étude des esters du papavérinol. Nous effectuons deux recristallisations successives dans le dioxanne sur le produit terminé pour éliminer toute trace de dérivés séléniés.

2) - PREPARATION DES CHLORHYDRATES D'AMINES CHLOREES

du type $\text{Cl-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}<$

Les amines chlorées dont la formule est du type $\text{Cl-(CH}_2)_3\text{-N}<$ se préparent en traitant par le chlorure de thionyle les amino-alcools obtenus en suivant une méthode décrite par O. HROMATKA (21) et qui consiste à fixer une amine secondaire sur la double liaison de l'alcool allylique :



En ce qui concerne le chlorhydrate de diméthylamino-chloropropane, nous nous servons du produit commercial.

3) - PREPARATION DES AMINO - PROPANOLS

Dans un ballon de 500 cm³, surmonté d'un réfrigérant ascendant et contenant 174g (3 moles) d'alcool allylique, on introduit peu à peu 23g (1 mole) de sodium.

Quand tout le sodium est dissous (il est parfois nécessaire de chauffer à reflux pour en dissoudre les derniers fragments), on ajoute à la solution d'allylate de sodium ainsi obtenue une molécule d'amine

secondaire: . morpholine 87g
. pipéridine 85g
. pyrrolidine 71g.

Ce mélange est, alors, chauffé au bain d'huile vers 110°C pendant 90 heures. La réaction terminée, on verse - après refroidissement du produit pâteux obtenu - 80 cm³ d'eau, puis 300 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. Le mélange est extrait plusieurs fois à l'éther : les solutions étherées contiennent l'alcool allylique non entré en réaction.

A la solution aqueuse, on ajoute très lentement et en agitant 560g d'une solution de potasse à 40 %. Le mélange est soumis à plusieurs extractions étherées, puis chloroformiques. Les liqueurs d'extraction sont réunies, séchées sur sulfate de sodium, puis évaporées. Le résidu huileux obtenu est distillé sous vide.

- Morpholinopropanol-3.-

A partir de 87g de morpholine, nous avons obtenu 112g de morpholinopropanol qui distille à 133-135°C sous vide de 20 mm de mercure. Rendement : 77 %.

- N-pipéridinopropanol-3.-

GABRIEL et COLMAN (11bis) préparèrent le pipéridinopropanol par chauffage de la pipéridine avec le chloropropanol.

C'est par la méthode de O. HROMATKA que nous l'avons synthétisé. A partir de 85g de pipéridine, nous avons obtenu 114g de pipéridinopropanol qui distille à 125°C sous vide de 26 mm de mercure. Rendement : 80 %.

- Diéthylaminopropanol-3.-

BEREND (3) le prépara par chauffage du chloropropanol et de la diéthylamine. H. GAULT (14) l'obtint par réduction de l'ester éthylique de l'acide diéthylaminopropionique par sodium-alcool.

C'est par la méthode de O. HROMATKA que nous l'avons synthétisé.

On effectue la synthèse à partir de l'allylate et de la diéthylamine en autoclave, en raison de la volatilité de cette amine.

On dissout 6,50g de sodium dans 44g d'alcool allylique ; on termine la réaction en chauffant à reflux. La solution d'allylate de sodium est introduite dans un autoclave de 125 cm³. On y ajoute 29 cm³ de diéthylamine. On chauffe pendant 40 heures à 115-120°C. Puis, le mélange réactionnel est refroidi, additionné de 20 cm³ d'eau, on transvase dans une fiole conique et on ajoute 80 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. On extrait trois fois à l'éther pour éliminer l'alcool allylique n'ayant pas réagi.

A la solution aqueuse acide, on ajoute 150g de potasse à 40 % pour neutraliser l'acide chlorhydrique en excès et pour transformer le chlorhydrate de diéthylaminopropanol en base.

On extrait cinq fois à l'éther. Les solutions éthérées sont réunies, desséchées sur carbonate de potassium. On filtre et évapore le solvant.

Le résidu est distillé. On obtient 18,3g de diéthylaminopropanol de point d'ébullition 189-190°C. Rendement : 50 %.

- Pyrrolidinopropanol-3.-

A partir de 71g de pyrrolidine, nous avons obtenu 74g de pyrrolidinopropanol qui distille à 109-112°C sous vide de 20 mm de mercure. Rendement : 57 %.

4) - PREPARATION DES CHLORHYDRATES D' AMINO - CHLOROPROPANE

Ils sont préparés par action du chlorure de thionyle sur les amino-propanols.

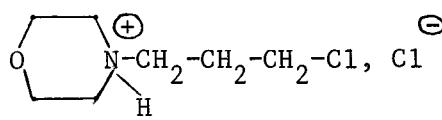
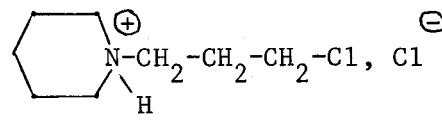
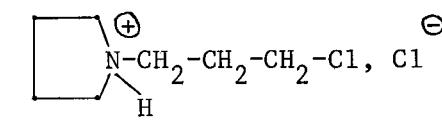
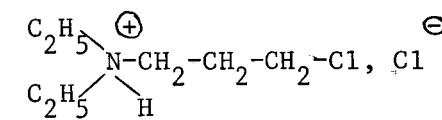
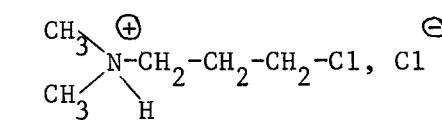
On ajoute, goutte à goutte, une solution chloroformique de chlorure de thionyle à l' amino-alcool dissous dans le chloroforme, la température étant maintenue à 10°C :

- . le morpholinopropanol : 30g (0,2 mole) dans 100 cm³ de chloro-
forme ont été traités par une solution de 80g de chlorure de thionyle dans 300 cm³ de chloroforme.
- . le pyrrolidinopropanol : 73g (0,6 mole) dans 130 cm³ de chloro-
forme ont été traités par une solution de 130g de chlorure de thionyle dans 450 cm³ de chloroforme.
- . le pipéridinopropanol : 43g (0,3 mole) dans 120 cm³ de chloro-
forme ont été traités par une solution de 120g de chlorure de thionyle dans 380 cm³ de chloroforme.
- . le diéthylaminopropanol : 27g (0,2 mole) dans 100 cm³ de chloro-
forme ont été traités par une solution de 80g de chlorure de thionyle dans 300 cm³ de chloroforme.

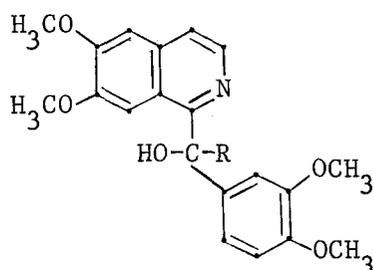
Après l'addition du chlorure de thionyle, le mélange est abandonné 1 heure à la température du laboratoire, puis on termine par un chauffage à reflux de 2 heures, au bain-marie à l'ébullition.

Après concentration et élimination du chloroforme au bain-marie, sous pression réduite, on ajoute 200 cm³ environ d'alcool absolu que l'on chasse, ensuite, par chauffage sous vide. Cette opération est répétée deux fois.

Les chlorhydrates des amines chlorées attendus se prennent en une masse cristalline suffisamment pure pour passer à la base de l'amine chlorée correspondante.

	F° C	Rendement
 <chem>[NH+]1CCOCC1.CCCCl.[Cl-]</chem>	170	72 %
 <chem>[NH+]1CCCCC1.CCCCl.[Cl-]</chem>	217	70 %
 <chem>[NH+]1CCCC1.CCCCl.[Cl-]</chem>	139	52 %
 <chem>[NH+]1CC1.CCCCl.[Cl-]</chem>	82	89 %
 <chem>[NH+]1C1C1.CCCCl.[Cl-]</chem>	(produit commercial)	

B.- PREPARATION DES ALCOOLS TERTIAIRES



formule générale



[α -hydroxy α -(diméthylamino-1 n-propyl-3) diméthoxy-3,4 benzyl]-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine.-

a) 80g de chlorhydrate de diméthylamino γ -chloropropane sont dissous dans le minimum d'eau; On ajoute 20 cm³ environ de lessive de soude. On extrait sept à huit fois par 20 à 30 cm³ d'éther. Les solutions étherées sont séchées sur carbonate de potassium et filtrées. On chasse l'éther sous vide. Puis, on distille la base à la pression atmosphérique. On recueille le diméthylamino γ -chloropropane à 128°C à la pression atmosphérique. On obtient 43,42g, soit 0,357 mole.

b) A une suspension de 10,4g (0,357 mole + 20 %) de magnésium dans 30 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute 0,8 cm³ de bromure d'éthyle. Quand la réaction paraît nettement amorcée, on ajoute, goutte à goutte, la solution du diméthylamino γ -chloropropane dans 50 cm³ de tétrahydrofurane sous agitation. Il est, quelquefois, nécessaire de calmer la réaction par addition d'un peu de tétrahydrofurane seul.

c) Quand la presque totalité du magnésium a disparu, nous ajoutons, goutte à goutte, la solution du magnésien ainsi obtenu à une suspension de 118g (0,350 mole) de papavéraldine dans 300 cm³ de tétrahydrofurane maintenu sous agitation. Cette addition se fait à une température inférieure à 10°C. Quand elle est terminée, l'agitation est maintenue à température ambiante pendant 48 heures encore.

d) L'alcoolate mixte de magnésium est détruit par une solution de 150 cm³ d'ammoniaque et de 75g de chlorure d'ammonium dans 150 cm³ d'eau. La papavéraldine non entrée en réaction est essorée. La phase tétrahydrofurannique est décantée et les eaux-mères extraites cinq fois par de l'éther. Les solutions tétrahydrofurannique et éthérées sont rassemblées, séchées sur carbonate de potassium, filtrées, évaporées sous vide au-dessus d'un bain-marie. Le résidu est repris deux fois par de l'alcool absolu, puis évaporé à siccité. Le résidu est, alors, repris par 50 cm³ environ d'éther anhydre. L'alcool tertiaire cristallise. Le précipité est essoré, lavé par de l'éther anhydre, puis recristallisé dans le xylène.

C'est un produit blanc fondant à 104-106°C.

Analyse :	$C_{25}H_{32}N_2O_5$	P.M. = 440,50		
	C	H	N	O
Calculé % :	68,16	7,31	6,35	18,15
Trouvé % :	68,37	7,24	6,48	17,99

Iodométhylate : 2,2g (1/200 mole) de l'alcool tertiaire précédent sont dissous dans le minimum d'acétone. On ajoute 0,9g (1,3/200 mole) d'iodure de méthyle, on abandonne 24 heures à la température ambiante. On chauffe quelques instants pour chasser l'iodure de méthyle en excès. On évapore sous vide l'acétone. Le résidu est recristallisé deux fois dans l'alcool absolu. On obtient des cristaux blancs fondant à 127-130°C. L'analyse centésimale comme le spectre infra-rouge montrent que le produit cristallise avec une molécule d'alcool (bande large et intense

vers 3350 cm^{-1}).

Analyse : $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_6\text{I}$

P.M. = 628,51

	C	H	N	O	I
Calculé % :	53,50	6,56	4,45	15,27	20,19
Trouvé % :	52,64	6,46	4,40	15,30	20,12

2 - PAPAVERINOL - DIETHYLAMINOPROPANE : $R = -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$
 $\left[\alpha\text{-hydroxy } \alpha\text{-(diéthylamino-1 n-propyl-3) diméthoxy-3,4} \right.$
 $\left. \text{benzyl} \right] \text{-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine. -}$

a) 65g de chlorhydrate de diéthylamino γ -chloropropane sont dissous dans le minimum d'eau. On alcalinise par environ 20 cm³ de lessive de soude. On extrait cinq fois par 10 à 20 cm³ d'éther. Les solutions étherées sont rassemblées et séchées sur du carbonate de potassium. On filtre, l'éther est chassé sous vide à basse température, puis on distille sous vide. Le diéthylamino γ -chloropropane passe à 65-66°C sous 20 mm de mercure. On obtient 49,8g (0,3 mole) de base.

b) A une suspension de 9,7g (0,4mole) de magnésium dans 27 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute 0,8 cm³ de bromure d'éthyle. Quand la réaction est amorcée, on ajoute, goutte à goutte, la solution des 49,8g de diéthylamino γ -chloropropane dans 50 cm³ de tétrahydrofurane, sous agitation.

c) Quand la presque totalité du magnésium a disparu, on ajoute, goutte à goutte, la solution du magnésien ainsi obtenu à une suspension de 117g (0,3 mole) de papavéraldine dans 300 cm³ de tétrahydrofurane. Cette addition se fait sous agitation et à une température inférieure à 10°C. Quand elle est terminée, l'agitation est maintenue pendant 48 heures à température ambiante.

d) L'alcoolate mixte de magnésium est détruit par une solution de 150 cm³ d'ammoniaque et de 75g de chlorure d'ammonium dans 100 cm³ d'eau.

On essore la papavéraldine qui n'a pas réagi. On décante la phase tétrahydrofurannique et on procède à cinq ou six extractions étherées. Les solutions tétrahydrofurannique et étherées rassemblées sont séchées sur carbonate de potassium, filtrées et évaporées sous vide à basse température (au-dessus d'un bain-marie). Le résidu est repris trois fois par de l'alcool absolu (environ 50 cm³) et, chaque fois, on évapore à siccité. La masse sirupeuse est reprise par très peu d'acétone. Par grattage, il y a prise en masse. On essore et recristallise deux fois successivement dans l'acétone. On obtient un produit blanc, fondant à 93-94°C.

L'analyse centésimale ayant révélé la présence d'une molécule d'acétone de cristallisation, ce produit a été soumis à des déterminations spectrographiques en infra-rouge et en résonance magnétique nucléaire. Dans l'infra-rouge, l'échantillon présente un pic intense vers 1710 cm⁻¹ dû à la vibration de valence C=O, alors que la papavéraldine - qui est une arylcétone - fournit un pic C=O vers 1645 cm⁻¹. En résonance magnétique nucléaire, il présente à 2,14 ppm un pic fin correspondant aux six atomes d'hydrogène de l'acétone de cristallisation. Enfin, le produit donne la réaction colorée caractéristique avec l'aldéhyde salicylique en milieu alcalin concentré.

Analyse	: C ₃₀ H ₄₂ N ₂ O ₆	P.M. = 526,63			
		C	H	N	O
Calculé %	:	68,42	8,03	5,31	18,22
Trouvé %	:	68,27	7,93	5,26	18,47

Iodométhylate : 3,5g (0,0075 mole) de l'alcool tertiaire sont dissous dans le minimum de méthanol à froid. On ajoute 10 cm³ environ d'acétone, puis 1,25g (0,0088 mole) d'iodure de méthyle. On abandonne 24 heures à température ambiante. On chauffe quelques instants pour chasser l'iodure de méthyle en excès, puis on évapore à siccité sous vide l'acétone et le méthanol. On recristallise dans l'alcool absolu.

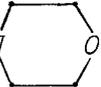
C'est un produit blanc, cristallisant avec une molécule d'alcool (Infra-rouge : bande large et intense vers 3380 cm^{-1}).

Il fond à $115-116^\circ\text{C}$.

Analyse : $\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_6\text{I}$

P.M. = 656,56

	C	H	N	O	I
Calculé % :	54,88	6,90	4,26	14,62	19,32
Trouvé % :	54,32	6,49	4,28	14,59	19,55

3 - PAPAVERINOL-3 MORPHOLINO-1 PROPANE : $R = -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$ 

[α -hydroxy α -(N-morpholino-1 n-propyl-3) diméthoxy-3,4 benzyl]-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine.-

a) 86,5g de chlorhydrate de N-morpholino-1 chloro-3 propane sont dissous dans le minimum d'eau. On alcalinise par environ 20 cm³ de lessive de soude. On procède à cinq extractions par 20 cm³ d'éther à chaque fois. Les solutions étherées rassemblées sont séchées sur du carbonate de potassium. On filtre, chasse l'éther à basse température sous vide et distille à la pression de la trompe à eau. On recueille 57g (0,348 mole) de N-morpholino-1 chloro-3 propane passant à 120°C sous 30 mm de mercure.

b) A une suspension de 10,2g (0,42 mole) de magnésium dans 30 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute 0,6 cm³ de bromure d'éthyle. Quand la réaction est amorcée, on ajoute, goutte à goutte, sous agitation, la solution des 57g de N-morpholino-1 chloro-3 propane dans 50 cm³ de tétrahydrofurane.

c) Quand la presque totalité du magnésium a disparu, on ajoute cette solution de magnésien ainsi obtenu goutte à goutte à une suspension de 122,8g (0,348 mole) de papavéraldine dans 300 cm³ de tétrahydrofurane. Cette addition se fait sous agitation et à une température inférieure à 10°C . Quand elle est terminée, on maintient l'agitation à température ambiante pendant 48 heures encore.

d) L'alcoolate mixte de magnésium est détruit par une solution de 150 cm³ d'ammoniaque et de 75g de chlorure d'ammonium dans 150 cm³ d'eau. On essore la papavéraldine qui n'a pas réagi et on la pèse. On retrouve 42,3g (soit 34,5 %) de la papavéraldine mise en réaction. On décante la phase tétrahydrofurannique et on extrait trois fois à l'éther. Les solutions tétrahydrofurannique et étherées rassemblées sont séchées sur sulfate de sodium, filtrées puis évaporées à siccité, sous vide à basse température. Trois fois de suite, on reprend le résidu par 50 cm³ environ d'alcool et on évapore à chaque fois à siccité. Le résidu sec est repris par de l'éther anhydre. Le produit cristallise. On l'essore, le triture soigneusement deux fois de suite dans 50 cm³ d'éther anhydre. On obtient 74,6g de produit, soit un rendement de 44,5 %. On procède à la recristallisation dans un mélange eau et alcool. On obtient un produit blanc, fondant à 129-130°C.

Analyse : $C_{27}H_{34}N_2O_6$ P.M. = 482,54

	C	H	N	O
Calculé % :	67,21	7,10	5,81	19,89
Trouvé % :	67,10	7,01	5,82	19,96

Iodométhylate : 3,62g (0,0075 mole) de l'alcool tertiaire

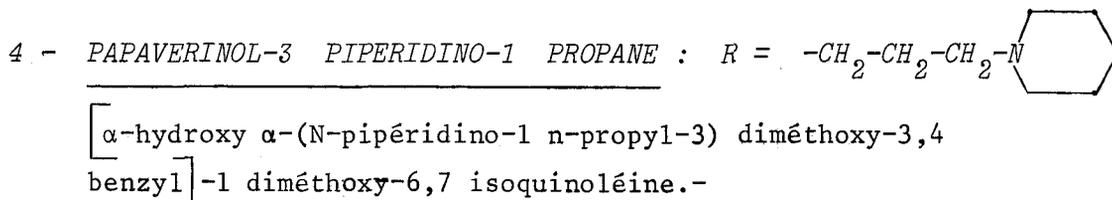
sont dissous dans une dizaine de cm³, on ajoute 1,25g (0,0088 mole) d'iodure de méthyle. On abandonne 24 heures à température ambiante. On chauffe quelques instants pour chasser l'iodure de méthyle en excès, puis on évapore sous vide l'acétone. Le résidu est recristallisé dans l'alcool absolu.

C'est un produit blanc, cristallisant avec une molécule d'alcool comme le démontrent l'analyse centésimale et le spectre infra-rouge (bande large et intense vers 3350 cm⁻¹).

Il fond à 144-145°C.

Analyse : $C_{30}H_{43}N_2O_7I$ P.M. = 670,55

	C	H	N	O	I
Calculé % :	53,73	6,45	4,17	16,70	18,92
Trouvé % :	53,52	6,32	4,05	16,79	18,94



a) 50g de chlorhydrate de pipéridino-1 chloro-3 propane sont dissous dans le minimum d'eau. On alcalinise par environ 15 cm³ de lessive de soude. On décante la base qui relargue, puis on procède à trois extractions étherées par 10 cm³ d'éther chaque fois. Les solutions étherées rassemblées sont séchées sur du carbonate de potassium, puis filtrées. On chasse l'éther sous vide, à basse température et on distille à la pression de la trompe à eau. Le pipéridino-1 chloro-3 propane est recueilli à 95-97°C sous 12 mm de mercure.

b) A une suspension de 5g (0,206 mole) de magnésium dans 20 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute 0,6 cm³ de bromure d'éthyle. Quand la réaction est amorcée, on ajoute lentement une solution de 33,2g (0,206 mole) de pipéridino-1 chloro-3 propane dans 30 cm³ de tétrahydrofurane, sous agitation.

c) Quand la presque totalité du magnésium a disparu, on ajoute lentement la solution du magnésien ainsi obtenu à une suspension de 73,7g (0,206 mole) de papavéraldine dans 200 cm³ de tétrahydrofurane. On maintient une température inférieure à 10°C sans cesser d'agiter. Quand l'addition de la solution de l'organo-halogénomagnésien est terminée, on laisse agiter pendant 48 heures encore, à la température ambiante.

d) A la suspension dans le tétrahydrofurane, on ajoute 100 cm³ d'eau saturée par 100 cm³ d'ammoniaque et 60g de chlorure d'ammonium. On essore la papavéraldine non entrée en réaction, décante la phase tétrahydrofurannique, puis on procède à trois extractions étherées. Les solutions tétrahydrofurannique et étherées rassemblées sont séchées sur du sulfate de sodium, filtrées, évaporées à sec sous vide, à basse

température. On reprend par de l'éther anhydre. L'alcool tertiaire attendu cristallise. On le recristallise dans un mélange eau et alcool.

C'est un produit blanc, fondant à 154-155°C.

Analyse :	$C_{28}H_{36}N_2O_5$	P.M. = 480,57			
	C	H	N	O	
Calculé % :	69,98	7,54	5,83	16,65	
Trouvé % :	69,98	7,59	5,83	16,72	

Iodométhylate : 2,4g (1/200 mole) de l'alcool tertiaire pré-cédent sont dissous dans l'acétone. On ajoute 0,72g (1/200 mole) d'iodure de méthyle. On laisse en contact 24 heures. On chasse sous vide, à basse température, l'acétone. On obtient une huile qui cristallise. La recristallisation est faite dans l'alcool absolu : c'est un produit blanc, fondant à 158°C, recristallisant avec une molécule d'alcool comme le démontrent l'analyse centésimale et l'analyse spectrale dans l'infra-rouge (bande large et intense vers 3380 cm^{-1}).

Analyse :	$C_{31}H_{45}N_2O_6I$	P.M. = 668,57				
	C	H	N	O	I	
Calculé % :	55,69	6,77	4,19	14,35	18,98	
Trouvé % :	55,52	6,77	4,16	14,22	18,98	

5 - PAPAVERINOL-3 PYRROLIDINO-1 PROPANE : $R = -CH_2-CH_2-CH_2-N$ 

[α -hydroxy α -(N-pyrrolidino-1 n-propyl-3) diméthoxy-3,4 benzy]l]-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine.-

a) 100g de chlorhydrate de pyrrolidino-1 chloro-3 propane sont dissous dans le minimum d'eau. On alcalinise par environ 20 cm³ de soude concentrée. On procède à cinq extractions étherées. Les solutions étherées rassemblées sont séchées sur du carbonate de potassium et filtrées. On chasse l'éther sous vide, à basse température et on distille à la pression de la trompe à eau. Le pyrrolidino-1 chloro-3 propane passe à

76°C sous 13 mm de mercure.

b) A une suspension de 12g (0,5 mole) de magnésium dans 50 cm³ de tétrahydrofuranne, on ajoute 0,8 cm³ de bromure d'éthyle. Quand la réaction est amorcée, on ajoute lentement une solution de 61,3g (0,415 mole) de pyrrolidino-1 chloro-3 propane dans 50 cm³ de tétrahydrofuranne et ceci sous agitation.

c) Quand la presque totalité du magnésium a disparu, on ajoute lentement la solution de l'organo-halogénomagnésien ainsi obtenu à une suspension de 146,5g (0,415 mole) de papavéraldine dans 350 cm³ de tétrahydrofuranne. Ceci se fait sous agitation et à une température inférieure à 10°C. Quand l'addition de l'organo-halogénomagnésien est terminée, on maintient l'agitation pendant 48 heures encore, à la température ambiante.

d) A cette suspension, on ajoute 150 cm³ d'eau saturée de 200 cm³ d'ammoniaque et de 100g de chlorure d'ammonium. On essore la papavéraldine non entrée en réaction. Il en reste 37,17g. On décante la phase tétrahydrofurannique, puis on procède à trois extractions éthérées. Les solutions tétrahydrofurannique et éthérées sont rassemblées, séchées sur sulfate de sodium, filtrées puis évaporées à siccité, à basse température et sous vide. On reprend par deux fois 30 cm³ environ d'alcool absolu et on évapore à siccité chaque fois. On reprend par de l'éther anhydre ; l'alcool tertiaire attendu cristallise. On obtient 96g, soit un rendement de 49 % en produit brut. On le recristallise dans la méthyléthylcétone (butanone-2).

C'est un produit blanc fondant à 109-110°C;

Analyse : C₂₇H₃₄N₂O₅

P.M. = 466,54

	C	H	N	O
Calculé % :	69,51	7,34	6,00	17,15
Trouvé % :	69,59	7,34	6,06	17,29

Iodométhylate : 1,64g (0,0035 mole) de l'alcool tertiaire précédent est dissous dans l'acétone. On ajoute 0,65g (0,0045 mole) d'iodure de méthyle. On abandonne 24 heures à la température ambiante. On chauffe cinq minutes environ pour chasser l'excès d'iodure de méthyle. On évapore à siccité sous vide. On reprend par de l'alcool absolu. Le produit se dissout, puis se prend en masse.

C'est un produit blanc, fondant à 135-136°C, cristallisant avec une molécule d'alcool comme le démontre l'analyse centésimale et l'analyse spectrale dans l'infra-rouge (bande large et intense vers 3380 cm^{-1}).

Analyse : $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_6\text{I}$

P.M. = 654,55

	C	H	N	O	I
Calculé %:	55,05	6,61	4,27	14,66	19,38
Trouvé %:	54,43	6,41	4,32	14,43	19,49

C.- DETERMINATIONS SPECTROGRAPHIQUES

DANS L' INFRA - ROUGE

Dans la zone $800-1600\text{ cm}^{-1}$, tant pour les bases que pour les iodométhylates, les principales absorptions signalées précédemment à propos de la papavéraldylamine sont retrouvées et les spectres sont très similaires.

Dans le cas des bases amino-alcooliques, on note, par rapport à la papavéraldine qui est la matière première, la disparition des absorptions à 1240 cm^{-1} (vibration de valence C-O) et à 1640 cm^{-1} (vibration de valence C=O) ainsi que l'apparition d'une bande très large ($3350-3575\text{ cm}^{-1}$) due à la fonction hydroxylée.

Dans le cas des iodométhylates, on relève, par rapport aux bases dont ils dérivent, le remplacement de la bande précédente ($3350-3575\text{ cm}^{-1}$) par une bande d'absorption très intense ($3200-3600\text{ cm}^{-1}$) mais relativement aiguë à 3370 cm^{-1} . Cette différence est due à la présence d'une molécule d'éthanol de cristallisation.

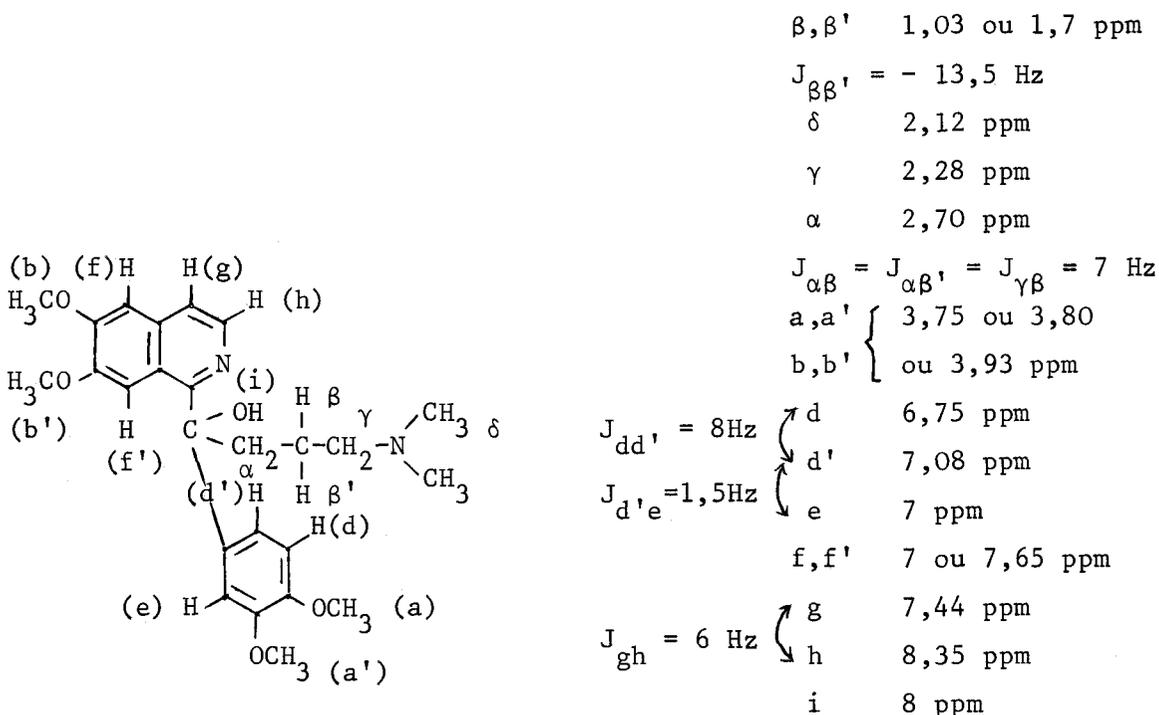
EN RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE

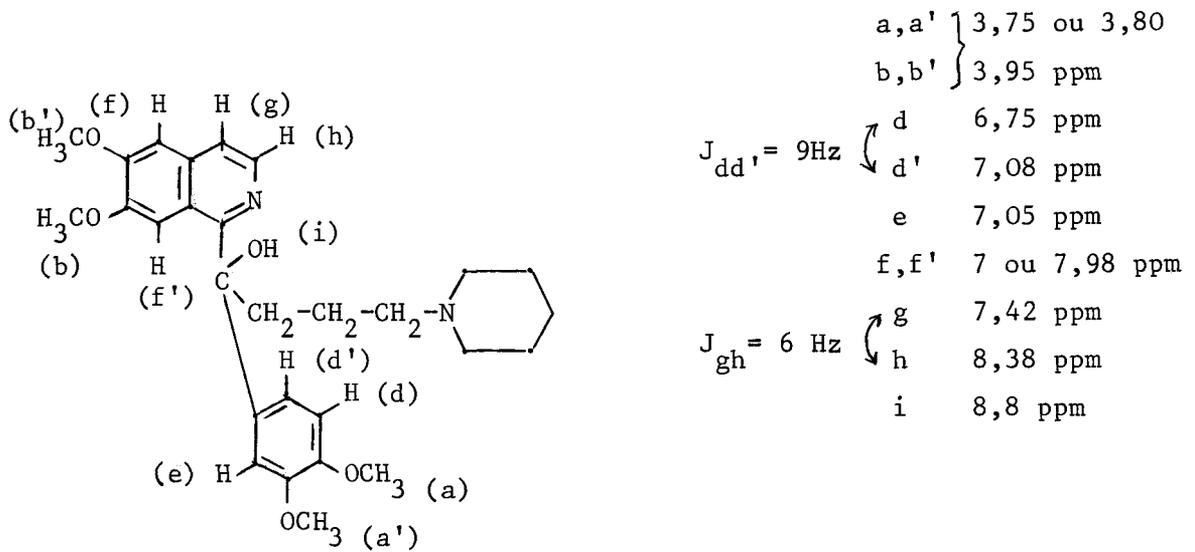
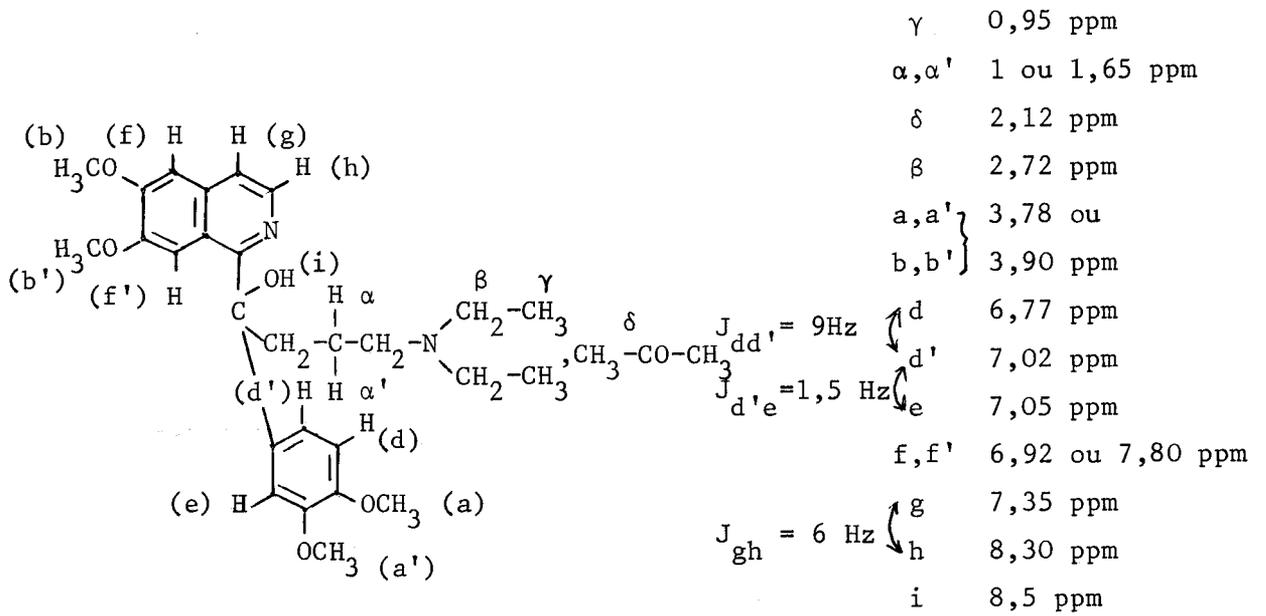
Il nous est apparu suffisant de soumettre trois de nos produits à cette étude.

Les parties des spectres correspondant aux noyaux isoquinoléiques et benzéniques sont très semblables à celles du papavérinol.

L'hydrogène de la fonction alcool résonne, ici, pour des champs plus faibles que dans le papavérinol et il donne une raie beaucoup plus aplatie ; dans le dérivé à chaîne "diméthylamino-propyl", elle est même à peine marquée.

En ce qui concerne l'enchaînement propyl", la particularité essentielle est l'inéquivalence des hydrogènes du groupement méthylénique en β de l'atome de carbone asymétrique porteur de l'hydroxyle ($\delta = 0,65$ ppm entre les deux).





R E S U M E

Nos desseins pharmacodynamiques nous ont amenée :

- à améliorer et à préciser les conditions les plus pratiques de préparation de la papavéraldine,

- à transformer cette matière première cétonique :

. en papavérinol au moyen d'un procédé différent de ceux décrits, par adaptation d'un procédé classique de réduction.

Le papavérinol a servi à l'obtention de différents esters.

. en l'amine primaire qu'est la papavéraldylamine, par l'intermédiaire de l'oxime et ceci pour la première fois.

En effet, notre produit est différent de ceux décrits par plusieurs auteurs et nous avons prouvé que sa structure correspondait à la formule de la papavéraldylamine.

Cette étude de structure a été étendue à la papavéraldine et au papavérinol.

Cette amine primaire a servi à l'obtention d'amides, d'amines secondaires et d'uréthanes.

. en amino-alcools tertiaires par réaction de Grignard avec des chloro-3 propylamines substituées.

Ces amino-alcools tertiaires ont été transformés en leur ammonium quaternaire.

Les essais pharmacodynamiques en cours révèlent, dès maintenant, que les amines secondaires ont des propriétés hypotensives intéressantes ainsi que les amino-alcools tertiaires, moins toxiques que leur ammonium quaternaire.

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

- 1 - E.L. ANDERSON et J.W. WILSON, Amer. pharm. Soc., (1952), 41, 643
- 2 - L.J. BELLAMY, The infrared Spectra of complex molecules, Methuen
Londres, (1954)
- 3 - BEREND, Ber., 17, 512
- 4 - A.E. BIDE et P.A. WILKINSON, J. Soc. Chem. Ind., (1945), 64, 84
- 5 - A. BISCHLER et B. NAPIERALSKI, Ber., (1893), 26, 1903
- 6 - R. CHARONNAT et coll., Bull. Soc. Chim., (1947), 339
- 7 - B. DOBSON et W.H. PERKIN, J. Chem. Soc., (1911), 99, 135 (et cf. réf. 39)
- 8 - P. EIDEN et B.S. NAGAR, Arch. Pharm., (1964), 297, 488
- 9 - F. ELOY et A. DERYCKERE, Chim. Thérap., (1969), 4, 469
- 10 - P. FRITSCH, Ber., (1893), 26, 419
- 11 - P. FRITSCH et POMERANZ, Am. Chem., (1895), 286, 1
- 11^{bis} S. GABRIEL et J. COLMAN, Ber., (1907), 40, 425
- 12 - J. GADAMER, Arch. Pharm., (1915), 253, 284
- 13 - A. GALAT, J. Am. Chem. Soc., (1951), 73, 3654
- 14 - H. GAULT, C. R. Acad. Sci., (1907), 145, 127
- 15 - G. GOLDSCHMIEDT, Monatsh. Chem., (1885), 6, 956 et (1886), 7, 486
- 16 - R.D. HAWORTH et W.H. PERKIN, J. Chem. Soc., (1925), 127, 1453
- 17 - HELLERMANN, J. Am. Chem. Soc., 50, 1725
- 18 - R. HIRSCH, Monatsh. Chem., (1895), 16, 829

- 19 - R. HIRSCH, *Monatsh. Chem.*, (1895), 16, 847
- 20 - M. HOMMELEN, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, (1933), 42, 245
- 21 - O. HROMATKA, *Ber.*, (1942), 75, 131
- 22 - P.L. JULIAN et B.M. STURGIS, *J. Am. Chem. Soc.*, (1935), 57, 1126
- 23 - K. KINDLER et E. GEHLAAR, *Arch. Pharm.*, (1936), 274, 377
- 24 - K. KINDLER et W. PESCHKE, *Arch. Pharm.*, (1933), 271, 431
et (1934), 272, 236
- 25 - LOCQUIN et LEERS, *C. R. Acad. Sci.*, (1924), 178, 2097
- 26 - C. MANNICH et O. WALKER, *Arch. Pharm.*, (1927), 265, 1
- 27 - R. MANSKE et H. HOLMES, *J. Am. Chem. Soc.*, (1945), 67, 95
- 28 - A. MARXER, *Helv. Chim. Acta*, (1941), 24, 209 E
- 29 - M. MURAYAMA, *Bull. Soc. Chem. Tokyo*, (1958), 6, 186-194
- 30 - K.N. MENON, *Proc. Indian. Acad. Sci.*, (1944), 19 A, 21,2
Chem. Abst., (1945), 39, 390
- 31 - H. MEYER, *Monatsh. Chem.*, (1906), 27, 36
- 32 - H. MEYER, *Monatsh Chem.*, (1901), 22, 427
- 33 - A. PICTET et M. FINKELSTEIN, *Ber.*, (1909), 42, 1979
- 34 - A. PICTET et A. GAMS, *Ber.*, (1909), 42, 2942
- 35 - A. PICTET et SPENGLER, *Ber.*, (1911), 44, 2030
- 36 - R. PSCHORR, *Ber.*, (1904), 37, 1936
- 37 - K.W. ROSENMUND et coll., *Ber.* (1927), 60, 392
- 38 - G.S. SKINNER et J.P. PERKINS, *J. Am. Chem. Soc.*, (1950), 72, 5569
- 39 - T. SMITH et M. SMITH, *Ber.*, (1893), 26, 593
- 40 - SPATH et BERGER, *Ber.*, (1930), 63, 2098
- 41 - J. SRIVASTAVA et D. CHAUDURY, *J. Org. Chem.*, (1962), 27, 4337

- 42 - L. STUCHLIK, Monatsh. Chem., (1900), 21, 814
- 43 - L. STUCHLIK, Monatsh. Chem., (1900), 21, 822
- 44 - G. TSATSAS, Ann. Pharm. Fr., (1952), 10, 64
- 45 - H. WALL, Bull. Soc. Chim., (1950), 680
- 46 - J. WEIMSTOCH, J. Org. Chem., (1961), 26, 3511
- 47 - Th. WEYL, Méthodes de Chimie Organiques, (1923), 3, 697

TABLE DES MATIERES

	Pages
Papavérine (synthèses)	6
Papavéraldine : préparation	28
déterminations spectrographiques	29
Chlorhydrate de papavéraldine	30
Papavérinol : préparation	32
déterminations spectrographiques	33
Chlorhydrate de papavérinol	33 bis
Papavéraldinoxime	49
Papavéraldylamine [α -amino (diméthoxy-3,4 benzyl)]-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine ..	50

LES CHLORURES D' ACIDES

Diphénylacétique (chlorure d'acide)	34
Diméthyl-2,2 valérianique (chlorure d'acide)	33 bis
Ethyl-2 butyrique (chlorure d'acide)	34
Ethyl-2 méthyl-2 caproïque (chlorure d'acide)	35
Ethyl-2 phényl-2 acétique (chlorure d'acide)	35
Nicotoyle (chlorure d'acide)	56
Phénylacétique (chlorure d'acide)	57
Triméthylacétique ou pivalique (chlorure d'acide)	36

LES ESTERS DU PAPAVERINOL

(α -hydroxy diméthoxy-3,4 benzyl)-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine acétate	38
(α -hydroxy diméthoxy-3,4 benzyl)-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine benzoate	39
(α -hydroxy diméthoxy-3,4 benzyl)-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine n-butyrate	39
(α -hydroxy diméthoxy-3,4 benzyl)-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine diméthyl-2,2 valérianate	40
(α -hydroxy diméthoxy-3,4 benzyl)-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine diphénylacétate	40
(α -hydroxy diméthoxy-3,4 benzyl)-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine éthyl-2 butyrate	41
(α -hydroxy diméthoxy-3,4 benzyl)-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine éthyl-2 méthyl-2 caproate	42

(α -hydroxy diméthoxy-3,4 benzyl)-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine éthyl-2 phényl-2 acétate	42
(α -hydroxy diméthoxy-3,4 benzyl)-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine pivalate	43

LES AMIDES obtenus à partir de la PAPAVERALDYLAMINE

[α -N-benzamido (diméthoxy-3,4 benzyl)]-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine ou N-benzoyl-papavéraldymaine	58
[α -N-n-butyramido (diméthoxy-3,4 benzyl)]-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine ou N-n-butyryl-papavéraldylamine	59
[α -N-diméthyl-2,2 valéramido (diméthoxy-3,4 benzyl)]-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine ou N-diméthyl-2,2 valéryl-papavéraldylamine	59
[α -N-diphénylacétamido (diméthoxy-3,4 benzyl)]-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine ou N-diphénylacétyl-papavéraldylamine	60
[α -N-éthyl-2 butyramido (diméthoxy-3,4 benzyl)]-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine ou N-éthyl-2 n-butyryl-papavéraldylamine	60
[α -N-éthyl-2 phényl-2 acétamido (diméthoxy-3,4 benzyl)]-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine ou N-éthyl-2 phényl-2 acétylpapavéraldylamine	61
[α -N-nicotamido (diméthoxy-3,4 benzyl)]-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine ou N-nicotinoyl-papavéraldylamine	61
[α -N-phénylacétamido (diméthoxy-3,4 benzyl)]-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine ou N-phényl-acétyl-papavéraldylamine	62
[α -N-phtalimido (diméthoxy-3,4 benzyl)]-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine ou N-phtaloyl-papavéraldylamine	63
[α -N-pivalylamido (diméthoxy-3,4 benzyl)]-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine ou N-pivaloyl-papavéraldylamine	62

LES URETHANNES obtenus à partir de la PAPAVERALDYLAMINE

[α carbamoyloxybenzyl (diméthoxy-3,4 benzyl)-N]-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine	69
[α carbamoyloxybutyl (diméthoxy-3,4 benzyl)-N]-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine	69
[α carbamoyloxyéthyl (diméthoxy-3,4 benzyl)-N]-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine	67
[α carbamoyloxyisobutyl (diméthoxy-3,4 benzyl)-N]-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine	68
[α carbamoyloxyisopropyl (diméthoxy-3,4 benzyl)-N]-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine	68
[α carbamoyloxyméthyl (diméthoxy-3,4 benzyl)-N]-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine	66



LES AMINES SECONDAIRES obtenues à partir de la

PAPAVERALDYLAMINE

[α -benzylamino (diméthoxy-3,4 benzyl)]-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine	70
[α -(phényl-2 éthylamino-1) (diméthoxy-3,4 benzyl)]-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine	71

AMINES CHLOREES du type Cl-CH₂-CH₂-CH₂-N

Chlorhydrate de diéthylamino-1 chloro-3 propane	80
Chlorhydrate de diméthylamino-1 chloro-3 propane	80
Chlorhydrate de N-morpholino-1 chloro-3 propane	80
Chlorhydrate de N-pipéridino-1 chloro-3 propane	80
Chlorhydrate de N-pyrrolidino-1 chloro-3 propane	80

ALCOOLS TERTIAIRES provenant de la REACTION DE GRIGNARD

entre la PAPAVERALDINE et les DERIVES DE SUBSTITUTION

de la γ -CHLOROPROPYLAMINE

[α -hydroxy α -(diéthylamino-1 n propyl-3) diméthoxy-3,4 benzyl]-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine	84
[α -hydroxy α -(diméthylamino-1 n propyl-3) diméthoxy-3,4 benzyl]-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine	82
[α -hydroxy α -(N-morpholino-1 n propyl-3) diméthoxy-3,4 benzyl]-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine	86
[α -hydroxy α -(N-pipéridino-1 n propyl-3) diméthoxy-3,4 benzyl]-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine	88
[α -hydroxy α -(N-pyrrolidino-1 n propyl-3) diméthoxy-3,4 benzyl]-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléine	89