

Dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS danken wir für die Unterstützung dieser Untersuchung vielfach. Desgleichen schulden wir der STIFTUNG FÜR WISSENSCHAFTLICHE FORSCHUNG AN DER UNIVERSITÄT ZÜRICH Dank, die uns freundlichst Mittel zur Anschaffung von an ^{18}O angereichertem Wasser bewilligte.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Dampfdrucke von gewöhnlichem Sauerstoff und einem schweren Sauerstoff mit 0,21% ^{16}O , 0,15% ^{17}O und 99,64% ^{18}O wurden zwischen 63°K und dem Siedepunkt miteinander verglichen. Umgerechnet auf reine Isotope wird das Dampfdruckverhältnis durch die Beziehung

$$\text{Reiner } ^{16}\text{O}_2/^{18}\text{O}_2: \quad \log \frac{p_L}{p_S} = \frac{57,285}{T^2} - \frac{0,145}{T} - 0,661 \cdot 10^{-3}$$

$\frac{90^\circ\text{K}}{63,5^\circ\text{K}}$

dargestellt. Der Siedepunkt des $^{18}\text{O}_2$ liegt 0,105° höher als der des $^{16}\text{O}_2$ (90,19° K); der Dampfdruckunterschied der beiden Isotope beträgt bei dieser Temperatur 8,26 mm Hg. Der Unterschied der Verdampfungswärmen macht 6,28 cal/Mol aus, wobei dem schweren Sauerstoff die höhere Verdampfungswärme zukommt. Aus der Temperaturabhängigkeit der Differenz der Verdampfungswärme folgt, dass die Molwärme des flüssigen $^{18}\text{O}_2$ bei 90°K um 0,06₅ cal/Mol°, bei 65°K um 0,12 cal/Mol° grösser als die des $^{16}\text{O}_2$ ist.

Unterhalb 63°K stellen sich die wahren Dampfdruckdifferenzen offenbar nur langsam ein. Es treten anomal grosse, schlecht reproduzierbare Werte auf, die vielleicht mit einer Hysterese bei der Bildung bzw. dem Zerfall von $(\text{O}_2)_2$ -Molekeln zusammenhängen.

Physikalisch-chemisches Institut der Universität Zürich

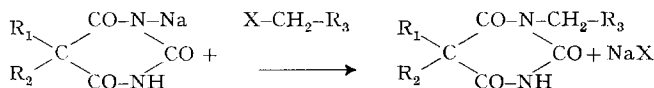
14. Synthèse de nouvelles N-alcoxy-malonylurées hydroxylées et de leurs carbamates

par Ph. Gold-Aubert et E. Gysin

(2 XI 60)

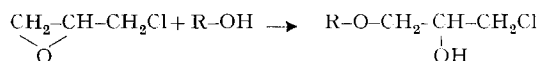
Dans des travaux publiés entre 1949 et 1952, SANDBERG¹⁾ a étudié systématiquement l'influence des modifications du radical fixé sur l'azote chez les barbituriques monosubstitués sur cet atome. Les modifications pharmacologiques obtenues nous ont paru suffisamment intéressantes pour qu'il vaille la peine de synthétiser de nouvelles malonylurées monosubstituées sur l'azote par un radical comportant une fonction alcoolique permettant une carbamatation, ce qui présente un grand intérêt au point de vue pharmacologique. Les dérivés préparés jusqu'ici ne comportaient en effet que des fonctions alcoyle, carboxyle, amide, ester ou amine.

Nous avons introduit des radicaux sur un des azotes barbituriques, selon le schéma suivant (où X = halogène):



¹⁾ F. SANDBERG, Acta physiol. scand. 78, 204 (1949); 22, 311 (1951); 24, 7, 149 (1951); suppl. 91 25, 5, 36 (1952); Sv. Farm. Tidskr. 55, 672 (1951); 56, 31 (1952).

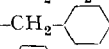
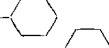
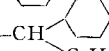
A. *Alcools halogénés*. Les dérivés halogénés ont été synthétisés selon la méthode de FOURNEAU & RIBAS²⁾:



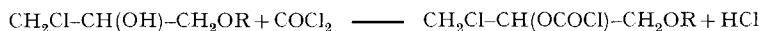
Les rendements sont supérieurs à 50% pour la plupart des alcools aliphatiques, inférieurs à 50% pour les aromatiques.

Outre les substances décrites par FOURNEAU, celles du tableau 1 ont été préparées. Ce sont des liquides plus ou moins huileux.

Tableau 1. *Alcools halogénés* R-OCH₂-CHOH-CH₂Cl

No	R	Formule brute	P. M.	Chlore		Eb. °/Torr	Rdt
				calc.	trouvé		
I	-nC ₃ H ₇	C ₆ H ₁₃ O ₂ Cl	152,5	23,28	23,46	78-80/10	59
II	-iC ₃ H ₇	C ₆ H ₁₃ O ₂ Cl	152,5	23,28	23,62	69-72/10	57
III	-CH ₂ -CH=CH ₂	C ₆ H ₁₁ O ₂ Cl	150,5	23,60	23,91	103-8/25	55
IV	-CH ₂ -C≡CH	C ₆ H ₉ O ₂ Cl	148,5	23,90	24,03	101-3/8	54
V	-iC ₄ H ₉	C ₇ H ₁₅ O ₂ Cl	166,5	21,32	21,60	80-2/10	56
VI	-nC ₅ H ₁₁	C ₈ H ₁₇ O ₂ Cl	180,5	19,68	20,00	120-3/20	70
VII	-nC ₆ H ₁₃	C ₉ H ₁₉ O ₂ Cl	194,5	18,26	18,37	130-5/18	50
VIII	-CH ₂ CH ₂ OC ₂ H ₅	C ₇ H ₁₅ O ₃ Cl	182,5	19,47	19,56	125-8/15	60
IX	-CH ₂ - 	C ₁₀ H ₁₃ O ₂ Cl	200,5	17,70	17,89	105-7/0,5	20
X		C ₉ H ₁₁ O ₂ Cl	186,6	19,04	19,42	140-5/10	32
XI	-CH-  C ₂ H ₅	C ₁₂ H ₁₇ O ₂ Cl	228,5	15,53	15,60	112-4/0,5	35

B. *Chlorocarbonates*. En traitant les alcools-éthers halogénés du type décrit sous A par une solution de phosgène dans le toluène à froid en présence d'absorbant d'acide, nous les avons transformés en leurs chlorocarbonates, selon l'équation:



Les chlorocarbonates ont ensuite été distillés sous vide, mais les rendements obtenus sont faibles, la distillation entraînant une décomposition s'accroissant avec l'élévation des Eb. Nous avons isolé les substances figurant dans le tableau 2. Ce sont des liquides à odeur piquante.

Tableau 2. *Chlorocarbonates* CH₂Cl-CH(OCOCl)-CH₂OR

No	R	Formule brute	P. M.	Chlore		Eb. °/Torr
				calc.	tr.	
XII	-CH ₃	C ₅ H ₈ O ₃ Cl ₂	187	37,80	38,00	99/30
XIII	-C ₂ H ₅	C ₆ H ₁₀ O ₃ Cl ₂	201	35,23	35,32	106/30
XIV	-C ₃ H ₇ i-	C ₇ H ₁₂ O ₃ Cl ₂	215	32,90	33,02	110/30

C. *Carbonates des alcools halogénés*. Au cours de la décomposition marquée des chlorocarbonates qui accompagne leur distillation, il y a formation, entre autres,

²⁾ E. FOURNEAU & E. RIBAS, Bull. Soc. chim. France 39, 1584 (1926).

de carbonates neutres dont nous avons isolé certains représentants (v. tableau 3). Ce sont des substances à odeur fruitée.

Tableau 3. Carbonates $\left[\begin{array}{l} \text{ClCH}_2 \\ \text{ROCH}_2 \end{array} \right] \text{CH-O} \left[\text{CO} \right]_2$

No	R	Formule brute	P. M.	Chlore		Eb. °/Torr
				calc.	tr.	
XV	-CH ₃	C ₉ H ₁₆ O ₃ Cl ₂	243	29,20	29,02	145-8/6
XVI	-C ₂ H ₅	C ₁₁ H ₂₀ O ₃ Cl ₂	271	26,20	25,84	155-9/6
XVII	-C ₃ H ₇ i-	C ₁₃ H ₂₄ O ₃ Cl ₂	299	23,73	23,57	138-40/2

D. *Carbamates des alcools halogénés*. Au vu de ces résultats, nous avons carbamate les chlorocarbonates bruts sans les distiller, en les traitant par le gaz ammoniac (v. tableau 4). Toutes les substances sont blanches, savonneuses au toucher et sont difficiles à cristalliser.

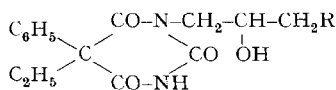
Tableau 4. Carbamates $\begin{array}{c} \text{O-CONH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2\text{Cl-CH-CH}_2\text{R} \end{array}$



No	R	Formule brute	P. M.	Chlore		Azote		Eb. °/Torr	F°
				calc.	tr.	calc.	tr.		
XVIII	-OCH ₃	C ₅ H ₁₀ O ₃ NCl	167,5	21,19	21,24	8,35	8,30	129/4	35
XIX	-OC ₂ H ₅	C ₆ H ₁₂ O ₃ NCl	181,5	19,55	19,55	7,71	7,40	128/6	41
XX	-nOC ₃ H ₇	C ₇ H ₁₄ O ₃ NCl	195,5	18,16	18,28	7,16	6,91	137/5	39
XXI	-iOC ₃ H ₇	C ₇ H ₁₄ O ₃ NCl	195,5	18,16	18,28	7,16	6,91	- -	62
XXII	-nOC ₄ H ₉	C ₈ H ₁₆ O ₃ NCl	209,5	16,94	16,92	6,68	6,65	127/2	36,5
XXIII	-iOC ₄ H ₉	C ₈ H ₁₆ O ₃ NCl	209,5	16,94	17,15	6,68	6,78	150/9	-
XXIV	-nOC ₅ H ₁₁	C ₉ H ₁₈ O ₃ NCl	223,5	15,88	15,68	6,26	6,12	165/12	37
XXV	-iOC ₅ H ₁₁	C ₉ H ₁₈ O ₃ NCl	223,5	15,88	15,70	6,26	6,38	150/14	-
XXVI	-nOC ₆ H ₁₃	C ₁₀ H ₂₀ O ₃ NCl	237,5	14,94	15,20	5,88	5,83	- -	57
XXVII	-OCH ₂ -CH=CH ₂	C ₇ H ₁₂ O ₃ NCl	193,5	18,34	18,02	7,23	7,05	147/5	33
XXVIII	-Cl	C ₄ H ₇ O ₂ NCl ₂	172	41,27	41,50	-	-	- -	76
Brome									
XXIX	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{Br} \\ \\ \text{CHBr} \\ \\ \text{CH}_2\text{OCONH}_2 \end{array}$	C ₄ H ₇ O ₂ NBr ₂	261	61,20	61,40	-	-	- -	89

E. *N-Hydroxyalcoyl-malonylurées*³⁾. Les nouveaux barbituriques préparés selon le processus indiqué p. 105 figurent dans le tableau 5.

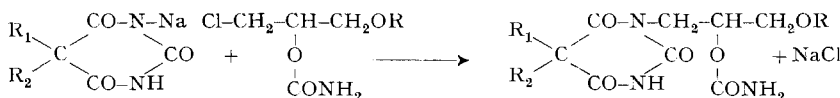
Ces substances se présentent sous la forme de laques très adhésives, incolores, que nous n'avons pu cristalliser. Lors de leur distillation sous vide poussé on obtient des verres cassants qui, mis en poudre, présentent des F. peu nets. Les poudres sitôt mises en flacon s'agglomèrent rapidement en une masse vitreuse homogène facilement fusible.

³⁾ Les composés de la classe E ont été synthétisés par l'un de nous au Laboratoire de l'Institut de Thérapeutique de l'Université de Genève, dirigé par le professeur ED. FROMMEL, que nous remercions ici, en outre, d'avoir bien voulu vérifier les effets pharmacologiques de ces substances.

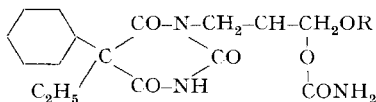
Tableau 5. *N-Hydroxyalcoyl-malonylurées*

No	R	Formule brute	P. M.	Azote		Eb.°/Torr	F°
				calc.	tr.		
XXX	-OH	C ₁₅ H ₁₇ O ₅ N ₂	305	9,50	9,46	200/0,05	98
XXXI	-H	C ₁₅ H ₁₇ O ₄ N ₂	289	9,69	9,60	— —	188
XXXII	-Cl	C ₁₅ H ₁₆ O ₄ N ₂ Cl	323,5	8,68	8,75	205/0,05	—
XXXIII	-OCH ₃	C ₁₆ H ₂₀ O ₅ N ₂	312	9,01	9,24	205/0,05	37
XXXIV	-OC ₂ H ₅	C ₁₇ H ₂₂ O ₅ N ₂	334	8,40	8,48	199/0,04	—
XXXV	-OC ₃ H ₇ n-	C ₁₈ H ₂₄ O ₅ N ₂	348	8,05	8,07	199/0,03	—
XXXVI	-OC ₃ H ₇ i-	C ₁₈ H ₂₄ O ₅ N ₂	348	8,05	8,06	190/0,03	—
XXXVII	-OC ₄ H ₉ n-	C ₁₉ H ₂₆ O ₅ N ₂	362	7,74	7,75	203/0,05	—
XXXVIII	-OC ₄ H ₉ i-	C ₁₉ H ₂₆ O ₅ N ₂	362	7,74	7,75	204/0,05	—
XXXIX	-OCH ₂ C≡CH	C ₁₈ H ₂₀ O ₅ N ₂	344	8,15	7,98	200/0,05	—
XL	-OCH ₂ CH ₂ OC ₂ H ₅	C ₁₉ H ₁₆ O ₅ N ₂	378	7,40	7,01	210/0,10	—
XLI	-OCH ₂ - 	C ₂₂ H ₂₄ O ₅ N ₂	396	7,06	6,40	220/0,05	—
XLII	-O- 	C ₂₁ H ₂₂ O ₅ N ₂	382	7,53	7,53	— —	63

F. *Carbamates des N-hydroxyalcoyl-malonylurées* (tableau 6). La carbamatation des dérivés hydroxylés du tableau 5 se révélant malaisée, nous avons préparé ces substances en condensant les barbituriques sodés avec les carbamates des divers alcools halogénés:



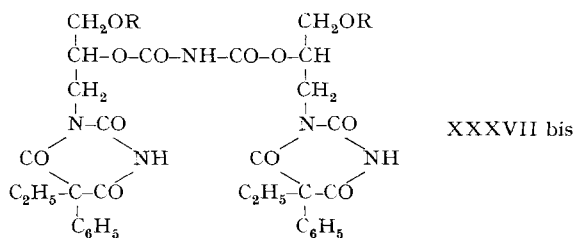
Ces produits ont la même apparence que ceux du tableau 5.

Tableau 6. *Carbamates*

No	R	Formule brute	P. M.	Azote	
				calc.	tr.
XLIII	-CH ₃	C ₁₇ H ₂₁ O ₆ N ₃	363	11,57	11,70
XLIV	-C ₂ H ₅	C ₁₈ H ₂₃ O ₆ N ₃	377	11,13	11,20
XLV	-C ₃ H ₇ n-	C ₁₉ H ₂₅ O ₆ N ₃	391	11,01	11,06
XLVI	-C ₃ H ₇ i-	C ₁₉ H ₂₅ O ₆ N ₃	391	11,01	11,03
XLVII	-C ₄ H ₉ n-	C ₂₀ H ₂₇ O ₆ N ₃	405	10,37	10,33
XLVIII	-C ₄ H ₉ i-	C ₂₀ H ₂₇ O ₆ N ₃	405	10,37	10,60
XLIX	-C ₅ H ₁₁ n-	C ₂₁ H ₂₉ O ₆ N ₃	419	10,01	9,96
L	-C ₅ H ₁₁ i-	C ₂₁ H ₂₉ O ₆ N ₃	419	10,01	9,95
LI	-C ₆ H ₁₃ n-	C ₂₂ H ₃₁ O ₆ N ₃	433	9,70	9,81
LII	-CH ₂ -CH-CH ₂	C ₁₉ H ₂₃ O ₆ N ₃	389	11,07	11,02

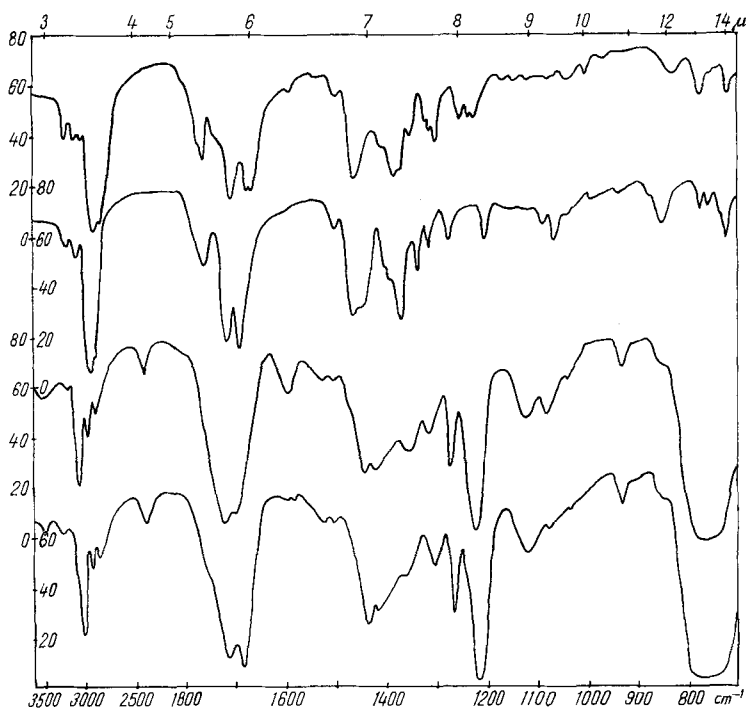
Les substances obtenues n'ont pu être distillées même sous un vide jusqu'à 0,005 Torr. Il se produit lors de la distillation une transformation avec perte d'azote.

Nous avons pensé que par distillation de XXXVII (Eb. 230°/0,005 Torr) par exemple la substance XXXVII bis était obtenue.



En effet, l'analyse élémentaire de la laque incolore a donné le résultat suivant :

$\text{C}_{40}\text{H}_{51}\text{O}_{12}\text{N}_5$ (XXXVII bis)	P. M.	N	C	H
Calculé	793	8,84	60,50	6,44%
Trouvé ⁴⁾	314	9,00	60,65	6,73%
	(2 mesures)	(5 analyses)	(2 analyses)	(2 analyses)



Spectres IR.

De haut en bas :





1. phénobarbital (nujol) ; 2. N-méthyl-phénobarbital (nujol)
3. XXXVIII (chloroforme) ; 4. XXXVII bis (chloroforme)

⁴⁾ Les analyses ont été faites par le Dr EDER à l'Ecole de Chimie de Genève, qui a déterminé le poids moléculaire par cryoscopie (RAST); les spectres IR. ont été déterminés par M. C. HERSCHMANN au Laboratoire de Chimie physique de l'Université de Genève (Prof. B. Susz). Nous les remercions ici de leur aide.

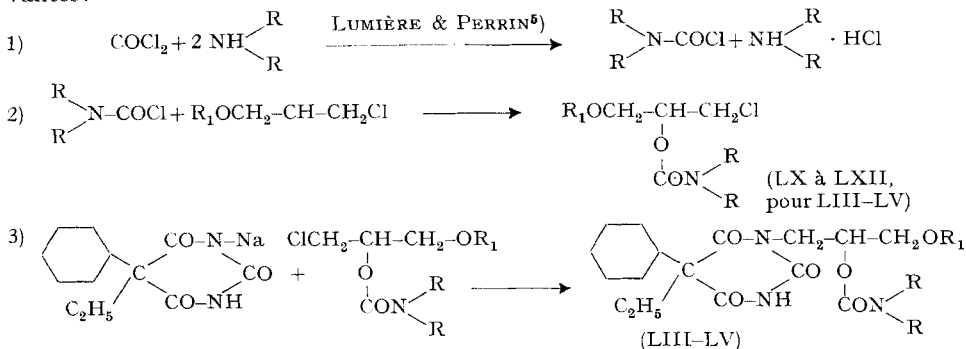
Toutefois le poids moléculaire ne concorde pas avec notre hypothèse. Les spectres IR.⁴⁾ n'ont pas montré de différences sensibles entre la substance avant (XXXVII) et après distillation (XXXVII bis).

Enfin, quelques autres barbituriques substitués qui présentent d'autres modifications de structure ont été préparés (tableau 7). Leur aspect est pareil à celui des corps du tableau 5.

Tableau 7. *Barbituriques substitués*

No	R ₁	R ₂	R ₃	Formule brute	PM	Azote	
						calc.	tr.
LIII		C ₂ H ₅ -	-CH ₂ -CH-CH ₂ OCH ₃ OCO-N-C ₂ H ₅	C ₂₁ H ₂₉ O ₆ N ₃	419	10,01	10,10
LIV		C ₂ H ₅ -	-CH ₂ -CH-CH ₂ OC ₃ H ₇ ⁱ OCO-N-C ₂ H ₅	C ₂₃ H ₃₃ O ₆ N ₃	539	9,40	9,27
LV		C ₂ H ₅ -	-CH ₂ -CH-CH ₂ OC ₄ H ₉ ⁱ OCO-N-C ₃ H ₇ ⁱ	C ₂₆ H ₃₉ O ₆ N ₃	489	8,59	8,50
LVI		C ₂ H ₅ -	-CH ₂ -CH-CH ₂ Cl OCO-NH ₂	C ₁₆ H ₁₈ O ₅ N ₃ Cl	367,5	11,05	11,42
LVII	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	-CH ₂ -CH-CH ₂ OCH ₃ OCONH ₂	C ₁₃ H ₂₁ O ₆ N ₃	315	13,33	13,20
LVIII	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ -CH-CH ₂ OCH ₃ OCONH ₂	C ₁₅ H ₂₁ O ₆ N ₃	339	12,39	12,02

Pour la synthèse des substances LIII-LV nous avons passé par les étapes suivantes:



Plusieurs des substances décrites dans les tableaux 4 à 7 présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Ce sont des tranquillisants non dormitifs⁶⁾.

⁵⁾ A. L. LUMIÈRE & F. PERRIN, Bull. Soc. chim. France 31, 689 (1904).

⁶⁾ Ces substances ont été étudiées à l'Institut de Thérapeutique de l'Université de Genève sous la direction du professeur EDOUARD FROMMEL.

Partie expérimentale

A. *Alcools halogénés.* – α -*n*-Propoxy- γ -chloro-propanol-2 (I). Dans un ballon pourvu d'un agitateur et d'un réfrigérant on introduit 30 g d'épichlorhydrine et 39 g d'alcool propylique normal. En maintenant à la température ambiante, on ajoute en 2 h 1 ml d' H_2SO_4 conc. Ensuite on chauffe 8 h au bain d'huile à 130° , neutralise avec 3,5 g de BaCO_3 , filtre, distille l'excès d'alcool et fractionne. Le produit passe entre $78\text{--}80^\circ/10$ Torr. Rendement 29,3 g (59%).

II, III, V–VIII: même procédé.

α -Propargyloxy- γ -chloro-propanol-2 (IV). Procédé analogue: 56 g d'alcool propargylique, 4,6 g d'épichlorhydrine et 1,5 ml H_2SO_4 . Réaction très violente. Refroidir pendant l'adjonction. Chauffage 1 h 30 à reflux de l'alcool. On obtient 40 g (54%) de produit Eb. $101\text{--}103^\circ/8$ Torr.

α -Benzilyloxy- γ -chloro-propanol-2 (IX). Au mélange de 215 g d'épichlorhydrine et de 500 g d'alcool benzylique, on ajoute 7 ml de H_2SO_4 en 2 h. Le chauffage qui dure 6 h est à contrôler de manière que la température intérieure n'atteigne jamais 140° , autrement la réaction s'emballe. Un premier fractionnement donne 110 g passant de 136 à $150^\circ/6$ Torr; 2e fract.: 85 g à $105\text{--}107^\circ/0,5$ Torr. Rendement 20%.

α -Phénoxy- γ -chloro-propanol-2 (X). 70 g de phénol, 130 g d'épichlorhydrine et 5 ml de H_2SO_4 , 6 h à reflux. Puis entraînement à la vapeur du résidu. Extraction à l'éther du résidu et dist. sous vide. Eb. $140\text{--}145^\circ/10$ Torr. Rendement 32%.

XI: même procédé que X.

B. *Chlorocarbonates.* – Chlorocarbonate d' α -méthoxy- γ -chloropropanol-2 (XII). Dans un ballon de 1 l à 4 cols comportant thermomètre, agitateur, réfrigérant à reflux et ampoule à robinet, on introduit à -5° 250 ml de solution toluénique de phosgène à 16%. De l'ampoule on verse goutte à goutte un mélange de 50 g d' α -méthoxy- γ -chloro-propanol-2, 76 g d'antipyrine, 60 ml de toluène et 120 ml de chloroforme, en maintenant la température intérieure au-dessous de 0° . Durée de l'introduction: 7 h. A la fin on élimine le chloroforme, filtre le chlorhydrate d'antipyrine, distille sous vide le toluène, puis le produit. Eb. $95\text{--}103^\circ/30$ Torr, redistillation: $99^\circ/30$ Torr. Rendement 46 g (62%).

Le résidu, fractionné, donne C.

C. *Carbonates.* – Carbonate d' α -méthoxy- γ -chloropropanol-2 (XV). Eb. $145\text{--}148^\circ/6$ Torr. Rendement 11 g.

Les chlorocarbonates XIII et XIV et les carbonates XVI et XVII ont été préparés respectivement selon les mêmes procédés.

D. *Carbamates.* – Carbamate d' α -*n*-butoxy- γ -chloro-propanol-2 (XXII). Dans un ballon de 500 ml pourvu d'un agitateur, plongé dans un bain à -15° , on introduit à -15° 250 ml de solution toluénique de phosgène à 18%, puis, en agitant vivement, un mélange refroidi à -15° de 110 ml de chloroforme, 85,5 g d'antipyrine et 64 g d' α -*n*-butoxy- γ -chloro-propanol-2. La température s'élève jusqu'à $35\text{--}40^\circ$ puis redescend à la température du bain. On agite 48 h dans le bain en laissant remonter la température d'elle-même, filtre le chlorhydrate d'antipyrine formé qu'on lave avec 150 ml de toluène, et évapore sous vide le chloroforme et le toluène (temp. max. 40°). Le chlorocarbonate brut est additionné de 400 ml de benzène et abandonné 48 h à 4° . Il se dépose une gomme qu'on élimine.

Dans la solution benzénique portée à 50° on fait passer durant 36 h un courant de NH_3 . Après refroidissement on filtre du NH_4Cl qu'on lave à l'alcool, ajoute 5 g de charbon, filtre et élimine le solvant au vide. On cristallise le résidu dans un mélange de benzène et d'éther de pétrole. Rendement 40 g (50%), F. $36,5^\circ$. On obtient des cristaux blancs et savonneux.

Les composés XVIII–XXVII sont préparés selon des procédés analogues.

Carbamate d' α , γ -dichloro-propanol-2 (XXVIII). Le mélange de 15 g d' α , γ -dichloro-propanol-2, 22 g d'antipyrine et 36 ml de chloroforme est introduit en 8 h à $18\text{--}25^\circ$ dans 75 ml de solution toluénique de phosgène à 18%, puis on élimine les solvants à 40° sous vide. Le traitement par NH_3 gazeux se fait au reflux de la solution benzénique durant 15 h. Lors de la concentration sous vide, le produit cristallise. On le recristallise dans le benzène. Rendement 10 g (50%), F. 76° .

Le carbamate XXIX se prépare par le même procédé, en partant de l' α , β -dibromopropanol-2. F. 89° (recrist. $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$). Rendement 35%.

E. *N*-hydroxyalcoyl-malonylurées. – 1-(β , γ -Dihydroxypropyl)-5-phényl-5-éthyl-malonylurée (XXX). Cette substance préparée par la méthode de HENZE & SPURLOCK⁷⁾ est selon ces auteurs très difficile à purifier. Nous avons obtenu un produit cristallisé, par 4 distillations sous vide poussé. Eb. 200°/0,05 Torr, F. 98°.

1-(γ -Méthoxy- β -oxypropyl)-5-phényl-5-éthyl-malonylurée (XXXIII). 25,4 g de phénobarbital sodique sont chauffés à reflux avec 12 g d' α -méthoxy- γ -chloro-propanol-2 dans 100 ml d'éthanol. Peu à peu du NaCl précipite. Après 8 h de chauffe, on concentre après filtration et distille 3 fois sous vide poussé. Eb. 205°/0,05 Torr. F. 37°. Rendement 85%.

XXXI à XXXVII: procédé identique.

1-(γ -Benzoyloxy- β -hydroxypropyl)-5-phényl-5-éthyl-malonylurée (XLI). Procédé identique, mais la substance est délicate à distiller et se décompose à 225°. Eb. 220°/0,05 Torr. Rendement 25%.

1-(γ -Phénoxy- β -hydroxypropyl)-5-phényl-5-éthyl-malonylurée (XLII). Procédé identique. La substance n'est pas distillable. Après élimination du solvant, elle cristallise. Après recristallisation dans C₂H₅OH, F. 63°. Mise en flacon, la poudre se transforme rapidement en une masse vitreuse transparente, comme toutes les substances cristallisées de ce groupe.

F. Carbamates des *N*-hydroxyalcoyl-malonylurées. – 1-(γ -*n*-Butoxy- β -carbamyloxypropyl)-5-phényl-5-éthyl-malonylurée (XLVII). En agitant on chauffe 40 h à reflux le mélange de 128 g de phénobarbital sodique et de 100 g de carbamate d' α -*n*-butoxy- γ -chloro-propanol-2 dans 1,6 l d'alcool *n*-butylique. Peu à peu NaCl se dépose. On filtre, lave le précipité à l'éthanol et évapore le solvant sous vide au b. m. à 100°.

Au résidu on ajoute 1,6 l de dioxanne, chauffe 1 h à reflux, laisse cristalliser puis filtre et évapore au vide jusqu'à 400 ml (au b. m. à 100°). On ajoute 400 ml d'eau distillée et concentre à 400 ml puis met à 0° quelques heures. On décante l'eau et fait encore 3 opérations identiques avec 200 ml de dioxanne et 400 ml d'eau dist., puis évapore sous vide à poids constant au b. m. à 100°.

Le résidu est une laque incolore, limpide, adhésive, que nous n'avons pu cristalliser. Rendement 165 g (85,5%).

C₂₀H₂₇O₆N₃ (405) Calc. C 59,25 H 6,67 N 10,37% Tr. C 59,20 H 6,90 N 10,30%

Les substances XLII–LII ont été préparées selon des procédés analogues. Toutes se présentent comme des laques transparentes non cristallisables.

Diisopropylchloroformamide (LIX) (matière première pour LV). Application de la méthode de LUMIÈRE & PERRIN⁵⁾ pour le diéthylchloroformamide. On refroidit à – 10° 250 ml de solution toluénique de phosgène à 18%, puis verse goutte à goutte en agitant et refroidissant 100 g de diisopropylamine dans 200 ml de toluène. On continue l'agitation durant 8 h au bain de glace, puis abandonne une nuit et agite 4 h à température ambiante, filtre le chlorhydrate d'amine formé, distille les $\frac{3}{4}$ du toluène, refroidit et filtre. Enfin on distille le reste du solvant, puis l'amine. Eb. 90°/10 Torr. La substance cristallise en longues aiguilles, sublimes, à odeur camphrée. Rendement 38,7 g (47%).

C₇H₁₅ONCl (164,5) Calc. N 8,52 Cl 21,59% Tr. N 8,80 Cl 21,72%

α -Méthoxy- γ -chloro- β -diéthylaminocarbamyloxy-propane (LX) (matière première pour LIII). On chauffe 7 h à reflux en agitant 12,5 g d' α -méthoxy- γ -chloro-propanol-2, 13,5 g de diéthylchloroformamide et 18,8 g d'antipyrine dans 100 ml de toluène. Après une nuit au frigo, on filtre, lave à l'éther, concentre et distille. Le fractionnement fournit 12 g (54%) de substance, Eb. 98°/1 Torr. Huile odorante incolore.

C₉H₁₈O₃NCl (223,5) Calc. N 6,28 Cl 15,9% Tr. N 6,37 Cl 16,0%

α -Isopropyloxy- γ -chloro- β -diéthylaminocarbamyloxy-propane (LXI) (matière première pour LIV). Même procédé. 15,3 g d' α -isopropoxy- γ -chloro-propanol-2, 13,5 g de diéthylchloroformamide, 18,8 g d'antipyrine et 100 ml de toluène donnent 11 g (44%). Eb. 102–104°/0,2 Torr.

C₁₁H₂₂O₃NCl (251,5) Calc. N 5,57 Cl 14,13% Tr. N 5,50 Cl 14,31%

α -Isobutoxy- γ -chloro- β -diisopropylaminocarbamyloxy-propane (LXII) (matière première pour LV). Même procédé. 16,7 g d' α -isobutoxy- γ -chloro-propanol-2 et 16,5 g de diisopropylchloroformamide donnent 20 g (68%). Eb. 116–118°/0,2 Torr.

C₁₄H₂₈O₃NCl (293,5) Calc. N 4,78 Cl 12,10% Tr. N 5,03 Cl 12,22%

⁷⁾ H. R. HENZE & J. J. SPURLOCK, J. Amer. chem. Soc. 63, 3360 (1941).

1-(γ -Méthoxy- β -diéthylaminocarbamyloxy-propyl)-5-phényl-5-éthyl-malonylurée (LIII). Même procédé que pour XLVII; 5 g de phénobarbital sodique et 4,4 g de LX donnent 5,1 g de substance (71%). Huile épaisse incolore.

Les composés LIV–LVIII ont été préparés selon le même procédé.

LIV a pu être distillé. Eb. 220°/0,05 Torr. Rendement 40%. Les substances du tableau 7 LIII–LVIII sont toutes des laques adhésives et incolores.

SUMMARY

Some new carbamates and N-substituted barbituric acids with carbamated side chain have been prepared. Several of these substances show interesting pharmacological properties.

SAPOS S.A. Genève, Laboratoire de Recherches

15. Synthèse de la Ileu⁸-oxytocine et de la Val⁸-oxytocine, deux analogues de l'oxytocine modifiés dans la chaîne latérale

par P.-A. Jaquenoud et R. A. Boissonnas

(2 XII 60)

Plus de vingt analogues synthétiques de l'oxytocine portant des modifications dans la partie cyclique de la molécule ont déjà été décrits jusqu'à ce jour¹⁻¹²) et certaines relations ont pu être établies entre leur structure chimique et leurs activités biologiques¹³).

Par contre nos connaissances ne sont encore que très fragmentaires quant aux conséquences de modifications dans la chaîne latérale de l'oxytocine. L'étude des

- 1) R. A. BOISSONNAS, ST. GUTTMANN, P.-A. JAQUENOUD & J.-P. WALLER, *Helv.* **39**, 1421 (1956).
- 2) R. A. BOISSONNAS, ST. GUTTMANN, P.-A. JAQUENOUD, J.-P. WALLER, H. KONZETT & B. BERDE, *Nature* **178**, 260 (1956).
- 3) J. RUDINGER, J. HONZL & M. ZAORAL, *Coll. czechoslov. chem. Commun.* **27**, 770 (1956).
- 4) B. BERDE, W. DOEPFNER & H. KONZETT, *Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy* **12**, 209 (1957).
- 5) P. G. KATSOYANNIS, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 109 (1957); ST. GUTTMANN, P.-A. JAQUENOUD, R. A. BOISSONNAS, H. KONZETT & B. BERDE, *Naturwissenschaften* **44**, 632 (1957); CH. RESSLER & V. DU VIGNEAUD, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 4511, (1957); W. B. LUTZ, CH. RESSLER, D. E. NETTLETON & V. DU VIGNEAUD, *ibid.* **81**, 167 (1959).
- 6) P.-A. JAQUENOUD & R. A. BOISSONNAS, *Helv.* **42**, 788 (1959).
- 7) M. BODANSZKY & V. DU VIGNEAUD, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 1258, 6072 (1959).
- 8) H. KONZETT & B. BERDE, *Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy* **14**, 333 (1959).
- 9) R. A. BOISSONNAS & ST. GUTTMANN, *Helv.* **43**, 190 (1960).
- 10) ST. GUTTMANN & R. A. BOISSONNAS, *Helv.* **43**, 200 (1960).
- 11) H. C. BEYERMAN, J. S. BONTEKOE & A. C. KOCH, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **79**, 1034, 1039, 1044, 1050 (1960); H. L. LAW & V. DU VIGNEAUD, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 4579 (1960).
- 12) R. L. HUGUENIN & R. A. BOISSONNAS, *Helv.* **44**, 213 (1961).
- 13) Pour une revue sur l'influence de ces modifications sur les propriétés biologiques, voir les articles de H. KONZETT et de R. A. BOISSONNAS dans «Symposium on polypeptides which affect smooth muscles and blood vessels» (Londres, 23–24 mars 1959), Pergamon Press, Londres (1960).