

135. Note sur quelques complexes entre nicéthamide (N,N-diéthyl-nicotamide) et/ou de la pémoline (phényl-5-imino-2-oxazolidone-4) et divers sels, particulièrement de sels calciques de monoesters aminoalkylphosphoriques

par J. Rabinowitz, S. Thorndahl¹⁾ et Ph. Gold-Aubert²⁾

Centre universitaire d'écologie humaine et des sciences de l'environnement,
Université de Genève, 1211 Genève 4

(30. III. 77)

Note on some complexes between nikethamide and/or pemoline with various salts,
especially calcium aminoalkylphosphates

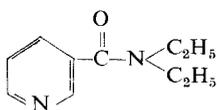
Summary

A number of binary and ternary complexes of nikethamide and/or pemoline with various calcium salts, particularly calcium aminoalkylphosphates, have been prepared in order to assess their pharmacological properties. The formation of such complexes has been established by IR. spectroscopy.

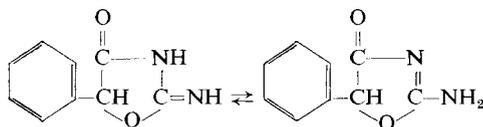
L'obtention de complexes entre composés à fonction carbonyle (amide, *etc.*) et/ou à fonction amine d'une part, et divers sels organiques ou inorganiques d'autre part, a été déjà décrite (v. par ex. [1]). Dans le cas des complexes de l'urée avec des sels de métaux bivalents, Antonenko & Nuger [1] ont montré par spectroscopie IR. qu'il se forme des liaisons soit CO-métal soit N-métal; pour un métal donné le type de liaison dépend de la nature de l'anion. La liaison CO-métal se traduit par le déplacement de la bande C=O de 1680 à 1642–1665 cm⁻¹; la liaison N-métal est caractérisée par un déplacement de la bande NH₂ de 3265 vers 3116 cm⁻¹ au maximum.

Le nicéthamide et la pémoline, qui possèdent à côté d'un groupement C=O deux fonctions azotées différentes, se prêtent bien à ce type de complexation. Dans le cas du nicéthamide, intervient en plus la facilité de complexation du cycle pyridinique [2].

Par ailleurs, on connaît aussi des complexes entre acide nicotinique ou dérivés (nicotamide, nicéthamide, *etc.*) avec l'acide ascorbique [3] [4]; les produits obtenus



«nicéthamide»
N, N-diéthylnicotamide



«pémoline»
phényl-5-imino-2-oxazolidone-4
(ou phényl-5-amino-2-oxazolinone-4)

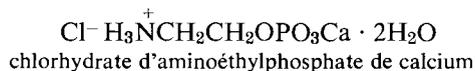
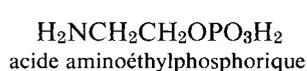
¹⁾ SAPOS SA, Genève.

²⁾ Département de pharmacologie, Faculté de médecine de l'Université de Genève.

sont jaunes (produits de départ incolores) et leurs spectres UV. sont différents de ceux qui résulteraient de la superposition des spectres de leurs composants [3].

Nous avons déjà décrit des dérivés solides du nicéthamide (liquide huileux) obtenus par complexation avec divers sels calciques, notamment avec des aminoalkylphosphates mono- et di-calciques, ou encore mieux avec les chlorhydrates dicalciques correspondants [5].

Dans le présent mémoire, nous nous occuperons particulièrement de complexes avec divers sels calciques de l'acide aminoéthylphosphorique.



Vu les propriétés pharmacologiques du nicéthamide (stimulant du système respiratoire et circulatoire), de la pémoline (stimulant du système nerveux central) et des sels calciques des acides aminoalkylphosphoriques (apport d'aminoolcool, de phosphore sous forme organique et de Ca), il nous a paru intéressant de préparer un complexe comportant ces trois composants. Ici, nous décrirons surtout le complexe «chlorhydrate d'aminéthylphosphate de Ca, nicéthamide et pémoline».

Dans tous les cas envisagés ici, la formation d'un complexe est révélée non seulement par l'apparition de propriétés spectroscopiques nouvelles, mais encore par les propriétés physiques des produits obtenus (disparition du composant huileux).

1. Complexes du nicéthamide avec des sels métalliques ou des composés organiques (Tableau 1). *A priori*, le nicéthamide peut former des complexes par l'intervention soit du groupe CO, soit de l'azote pyridinique. *Khakimov et al.* [2] ont montré que dans le cas du complexe (nicéthamide)₂ · CoCl₂, les deux modes interviennent (déplacement de la bande CO de 1633 à 1612 cm⁻¹ et des bandes correspondant aux

Tableau 1. Spectres IR. de complexes du nicéthamide avec divers sels métalliques [Nicéthamide]_n · A (A = sel métallique)

[Nicéthamide] _n · A		Référence	Spectres IR.		Remarques
n	A		C=O cm ⁻¹	vibr. cycle pyridinique cm ⁻¹	Coordination du nicéthamide au métal par les groupements
1	–	[2]	1633	1590	
		a)	1625	1588, 1570	
1	CoBr ₂	[2]	1615	1595 ^{b)}	C=O et N cyclique
2	CoCl ₂	[2]	1612	1600	C=O et N cyclique
2	MnCl ₂	[2]	1633	1607	N cyclique uniquement
4	CoCl ₂	[2]	1633	1611	
4	MnCl ₂	[2]	1633	1597	
1 ou 2	CaCl ₂	a)	1602	1593	C=O et N cyclique
1	CH ₃ OPO ₃ Ca	a)	1615	1589 ^{c)}	C=O et N cyclique
1	H ₂ NCH ₂ CH ₂ OPO ₃ HCa _{0,5}	a)	1615	1589 ^{c)}	C=O et N cyclique
1	H ₂ NCH ₂ CH ₂ OPO ₃ Ca	a)	1610	1589 ^{c)}	C=O et N cyclique
1	Cl ⁻ H ₃ N ⁺ CH ₂ CH ₂ OPO ₃ Ca	a)	1625	1589 ^{c)}	surtout N cyclique
2	Cl ⁻ H ₃ N ⁺ CH ₂ CH ₂ OPO ₃ Ca	a)	1615	1589 ^{d)}	C=O et N cyclique

a) Ce mémoire.

b) Intensité plus forte.

c) Affaiblissement.

d) Affaiblissement moindre que sous c).

vibrations du cycle de 1590 à 1595 cm^{-1}) alors que dans le cas du complexe (nicéthamide)₂ · MnCl₂ c'est uniquement l'azote pyridinique qui intervient.

Dans le cas du complexe avec le chlorure de calcium, il y a déplacement de la bande CO de 1625 à 1602 cm^{-1} et de la bande correspondant aux vibrations cycliques de 1588 à 1593 cm^{-1} ; par conséquent les deux modes de complexation interviennent. Dans les complexes avec les sels calciques des monoesters phosphoriques, on observe les deux modes mais avec prépondérance de liaisons N(pyridine) ... Ca; ce dernier type de liaison prédomine presque complètement dans le cas du complexe équimoléculaire avec le chlorhydrate d' aminoéthylphosphate dicalcique. Si on complexe ce dernier sel avec deux molécules de nicéthamide, la coordination par l'intermédiaire de CO intervient plus nettement.

Dans tous les cas cités, l'atome d'azote hétérocyclique du nicéthamide intervient donc toujours dans la complexation tandis que l'intervention de la liaison CO amide est moins générale.

Pour corroborer ce résultat, nous avons comparé avec le nicéthamide le *N,N*-diéthylacétamide, c'est-à-dire un amide à azote tertiaire, ne comportant plus de cycle pyridinique. Effectivement tous les sels complexés par le nicéthamide avec participation du groupe carbonyle réagissent avec le *N,N*-diéthylacétamide par coordination avec ce même groupe (déplacement de la bande CO de l'amide initial de 1628 à 1602 cm^{-1}). Par contre avec les sels d'acides alkylphosphoriques, qui coordonnent le nicéthamide plutôt par l'azote pyridinique, le *N,N*-diéthylacétamide ne forme pas de complexes.

Quant à la complexation du nicéthamide avec des dérivés organiques, nous ne citerons ici que deux exemples.

L'ascorbate de nicéthamide présente un spectre IR. dans lequel l'absorption du groupe CO du nicéthamide (1625 cm^{-1}) est déplacée à 1600 cm^{-1} , ce qui implique son intervention (accompagnée vraisemblablement de la formation de liaisons hydrogène intramoléculaires avec les OH de l'acide ascorbique, se traduisant par une forte absorption au niveau des fréquences OH dans le spectre IR.).

Dans le cas du complexe nicéthamide · pémoline, comme nous le verrons plus loin, c'est au contraire le cycle pyridinique du nicéthamide qui est coordonné avec le CO de la pémoline.

2. Complexes de la pémoline avec divers sels métalliques et avec le nicéthamide. –

Avec CaCl₂, la pémoline donne un complexe avec formation prononcée d'une liaison coordinative CO ... Ca (bande CO de la pémoline à 1652 cm^{-1} déplacée dans le complexe à 1635 cm^{-1}), tandis qu'avec des sels calciques des deux monoesters phosphoriques utilisés (v. *Tableau 2*), la pémoline donne des complexes plus faiblement liés (pas de modifications notables du spectre IR.). On connaît d'ailleurs des chélates de la pémoline avec des métaux (Cu, Fe, Ni et Mg) où les deux atomes d'azote interviennent [6].

Avec le nicéthamide, nous avons obtenu les complexes équimoléculaire et (pémoline)₂ · nicéthamide. Le spectre IR. du complexe 1:1 présente une large bande CO à 1622 cm^{-1} (léger épaulement à 1650 cm^{-1}) résultant de la complexation par le groupe CO de la pémoline (déplacement de la bande CO de la pémoline de 1652 à 1622 cm^{-1}) et montre une très nette diminution de la bande pyridinique à 1588 cm^{-1} . Le complexe 2:1 possède dans l'infra-rouge une bande CO correspondant à la super-

Tableau 2. Spectres IR. de complexes équimoléculaires de la pémoline avec divers sels calciques (A = sel calcique)

Pémoline:A	Spectres IR.		Remarques
	NH cm ⁻¹	C=O cm ⁻¹	
-	3260	1652	
CaCl ₂	3400 large bande (coude à 3260)	1635 (bande élargie)	coordination au métal par C=O
Cl ⁻ H ₃ N ⁺ CH ₂ CH ₂ OPO ₃ Ca	3257	1652	faible coordination
CH ₃ OPO ₃ Ca	3258	1652	faible coordination

position de la bande CO de la pémoline (1652 cm⁻¹) et celle de la bande CO (1622 cm⁻¹) du complexe 1:1.

Ceci montre que la pémoline se distingue du nicéthamide par le fait qu'elle est complexée de préférence par l'intermédiaire de son groupement CO.

3. Complexes «pémoline · nicéthamide · chlorhydrate d' aminoalkylphosphate de Ca».

– Comme les sels calciques et particulièrement les chlorhydrates d' aminoalkylphosphates de Ca donnent des complexes avec le nicéthamide (v. *Tableau 1*) ainsi qu'avec la pémoline et qu'en plus pémoline et nicéthamide entre eux peuvent également donner naissance à des complexes, on pouvait s'attendre à obtenir des complexes comportant à la fois ces trois types de molécules. Effectivement, on peut préparer des complexes comportant des proportions variables de chacun des 3 constituants. Nous décrivons ici le complexe «pémoline · nicéthamide · chlorhydrate d' aminoéthylphosphate de Ca» 1:1:1, qui nous paraît particulièrement intéressant du point de vue pharmacologique.

Comme on pouvait le prévoir, le spectre IR. de ce corps montre une complexation du groupement CO de la pémoline (déplacement de la bande CO de la pémoline de 1652 à 1625 cm⁻¹), avec une très forte atténuation de la bande de l'azote pyridinique (bande à 1588 cm⁻¹ très faible dans spectre du complexe), indiquant une complexation du nicéthamide à la fois avec le sel calcique (par CO) et la pémoline (par N pyridinique).

Dans le cas du complexe «pémoline · nicéthamide · chlorure de Ca» 1:1:1, on pouvait s'attendre à la formation de liaisons CO ... métal. Effectivement, le spectre IR. de ce corps présente une bande CO à 1638 cm⁻¹ (bande élargie) correspondant à l'établissement d'une liaison CO(pémoline) ... Ca (déplacement CO de la pémoline de 1652 à 1638 cm⁻¹), se superposent en partie à une deuxième bande CO à 1603 cm⁻¹ résultant de la formation d'une liaison CO(nicéthamide) ... Ca (déplacement CO du nicéthamide de 1625 à 1603 cm⁻¹). Ici, il n'y a donc pas formation de liaisons coordinatives entre le groupe CO de la pémoline et le nicéthamide.

Le spectre RMN. (90 MHz) des protons du complexe «pémoline · nicéthamide · chlorhydrate d' aminoéthylphosphate de Ca», dans le deutériodiméthylsulfoxyde, est, comme prévu, très peu différent de celui qui résulterait de la superposition des spectres des produits initiaux; le déplacement du signal des NH de la pémoline de 8,65 à 8,77 ppm dans le complexe n'est guère significatif. Comme les centres de coordination sont les atomes de O (de CO) et de N (cyclique), les protons les plus proches fixés soit sur un C_α ou même un C_β ne subissent pas d'effet notable. En effet,

les spectres RMN. des protons des complexes «nicéthamide · chlorhydrate d'aminéthylphosphate de Ca» et «(nicéthamide)₂ · CaCl₂» dans D₂O, ainsi que «nicéthamide · pémoline» dans le deutériodiméthylsulfoxyde, montrent peu de différence par rapport à ceux des produits initiaux dans les mêmes solvants.

La spectroscopie IR. demeure donc pour l'instant la méthode la plus appropriée pour l'étude de ces complexes.

Les effets pharmacologiques des complexes obtenus seront discutés ailleurs.

Partie expérimentale

La pémoline et le nicéthamide ont été obtenus dans le commerce; le méthylphosphate de Ca, l'ac. aminoéthylphosphorique, ses sels mono- et dicalciques et son chlorhydrate dicalcique ont été préparés par des méthodes déjà décrites [5] [7].

Les complexes (nicéthamide)_n · CaCl₂ (n = 1 et n = 2) ont été obtenus par simple trituration des 2 composants ou bien par évaporation des solutions aqueuses correspondantes [5]. L'ascorbate de nicéthamide a été préparé selon [5]. La préparation des autres complexes est décrite plus loin.

Tous les complexes ont donné des résultats corrects à l'analyse élémentaire.

Les spectres IR. ont été pris sur un spectromètre *Perkin-Elmer* 257; dans le cas des produits solides dans KBr, et dans le cas de produits liquides (nicéthamide, *N,N*-diéthylacétamide) dans des plaques de NaCl. Les spectres RMN. ont été pris sur un appareil *Varian* de 90 MHz.

1. Complexes du nicéthamide et du *N,N*-diéthylacétamide avec divers sels calciques. – On dissout 0,01 ou 0,02 mol de nicéthamide ou de *N,N*-diéthylacétamide avec 0,01 mol de sel calcique dans H₂O et évapore le tout à sec sous vide. On obtient des produits pulvérulents, sauf dans le cas des complexes du *N,N*-diéthylacétamide avec les sels calciques des monoesters phosphoriques où ils sont pâteux. Complexes nouveaux obtenus: (nicéthamide)₂ · (Cl⁻ H₃N⁺CH₂CH₂OPO₃Ca); nicéthamide · CH₃OPO₃Ca, *N,N*-diéthylacétamide · CaCl₂; (*N,N*-diéthylacétamide)₂ · (Cl⁻ H₃N⁺CH₂CH₂OPO₃Ca); *N,N*-diéthylacétamide · CH₃OPO₃Ca; *N,N*-diéthylacétamide · H₂NCH₂CH₂OPO₃HCa_{0,5}.

2. Complexes de la pémoline avec divers sels calciques et avec le nicéthamide. – 2.1. *Complexes avec des sels calciques.* On dissout 0,01 mol de pémoline et 0,01 mol de sel calcique dans méthanol/H₂O env. 1:1 et évapore la solution à sec sous vide. On obtient des produits pulvérulents. Complexes nouveaux obtenus: pémoline · CaCl₂; pémoline · CH₃OPO₃Ca; pémoline · (Cl⁻ H₃N⁺CH₂CH₂OPO₃Ca).

2.2. *Complexes avec le nicéthamide.* On dissout 0,01 ou 0,02 mol de pémoline et 0,01 mol de nicéthamide dans du méthanol et évapore le tout à sec sous vide. On obtient les complexes (pémoline)_n · nicéthamide (n = 1 et 2).

3. Complexes «pémoline · nicéthamide · sel de Ca». On dissout 0,01 mol de pémoline, 0,01 mol de nicéthamide et 0,01 mol de chlorhydrate d'aminéthylphosphate de Ca (Cl⁻ H₃N⁺CH₂CH₂OPO₃Ca, 2H₂O) dans eau/méthanol. Par évaporation sous vide, on obtient un produit pulvérulent qu'on sèche sous vide.

On obtient de la même façon le complexe «pémoline · CaCl₂ · nicéthamide».

BIBLIOGRAPHIE

- [1] *N. S. Antonenko & Ya. A. Nuger*, Russian J. Inorg. Chemistry *11*, 578 (1966).
- [2] *Kh. Kh. Khakimov, M. A. Azizov, K. M. Kantsepol'skaya & A. D. Khamraev*, *Ž. Strukt. Chim.* *10*, 1036 (1969).
- [3] *Ng. Ph. Buu-Hoi, A. R. Ratsimamanga, N. G. Xuong & M. Nigeon-Durenil*, Bull. Soc. chim. biol. *35*, 326 (1953).
- [4] *C. Runti*, *Il Farmaco*, Ed. sci. *10*, 424 (1955).
- [5] *J. Rabinowitz*, *Helv.* *42*, 2646 (1959); *E. Cherbuliez & J. Rabinowitz*, *Helv.* *45*, 1874 (1962).
- [6] *W. E. Lange, B. H. Candon & M. Chessin*, *J. pharmaceut. Sci.* *51*, 477 (1962).
- [7] *E. Cherbuliez & J. Rabinowitz*, *Helv.* *41*, 1168 (1958); *E. Cherbuliez, Br. Baehler, A. Yazgi & J. Rabinowitz*, *Helv.* *43*, 1158 (1960).