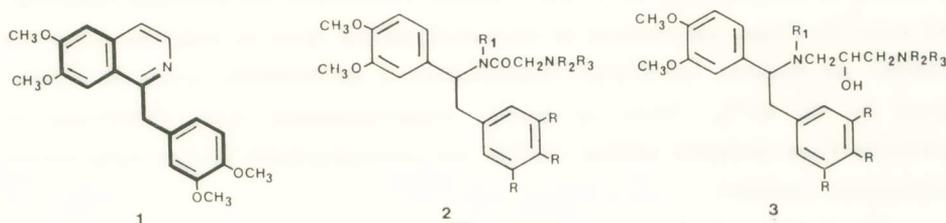


ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ.— **Synthèse de quelques  $\alpha, \beta$ -diphényl-éthylamines d'un intérêt pharmacologique probable, par K. Antoniadou-Vyza - E. Costakis - G. Tsatsas\***. Ἀνεκοινώθη ὑπὸ τοῦ Ἀκαδημαϊκοῦ κ. Γ. Τσατσᾶ.

## INTRODUCTION

La papavérine (1), alcaloïde naturel, fut le modèle qui a été utilisé par plusieurs chercheurs pour la conception et la synthèse d'un grand nombre des substances d'un intérêt pharmacologique.



Parmi ces substances il y en a plusieurs qui sont dérivés de la  $\alpha, \beta$ -diphényl-éthylamine dont le squelette est facilement distingué dans la formule de la papavérine; la plupart de ces dérivés sont doués d'une forte activité antispasmodique ou/et  $\beta$ -adrénergique [1 - 6].

C'est ainsi que cette existence du squelette de la  $\alpha, \beta$ -diphényl-éthylamine dans la molécule de la papavérine nous a incité de synthétiser les dérivés des formules générales 2 et 3. L'intention de ce travail de recherche, après l'achèvement de l'étude pharmacologique, est d'examiner la relation entre la structure des ces dérivés 2 et 3 et leur activité pharmacologique.

\* Κ. ΑΝΤΩΝΙΑΔΟΥ - ΒΥΖΑ - Ε. ΚΩΣΤΑΚΗ - Γ. ΤΣΑΤΣΑ, Σύνθεσις ὑποκατεστημένων  $\alpha, \beta$ -διφαινυλο-αιθυλαμινῶν πιθανοῦ φαρμακολογικοῦ ἐνδιαφέροντος.

## PARTIE CHIMIQUE

Pour la synthèse des composés de formule générale 2 nous avons suivi la voie des réactions qui est indiquée dans le schéma 1. Les matières premières que nous avons utilisées sont les phényl-benzylcétones substituées (désoxybenzoinés) (6, R=H ou OCH<sub>3</sub>), qui ont été préparées à leur tour en traitant un mélange de vératrole (4) et d'acide phényl-acétique (5, R=H) ou triméthoxy-3,4,5 phényl-acétique (5, R=OCH<sub>3</sub>) par de l'acide polyphosphorique (P. P. A.). Cette méthode a fourni les phényl-benzylcétones substituées avec un rendement de 78 à 91 %. Par ailleurs, nous nous sommes efforcé de préparer les mêmes cétones 6 (R=H et OCH<sub>3</sub>) en faisant réagir le vératrol (4) avec l'acide phényl-acétique (5, R=H), ou le triméthoxy-3,4,5 phényl-acétique (5, R=OCH<sub>3</sub>) dans le CHCl<sub>3</sub> et en présence de BF<sub>3</sub> [7]. Après traitement du mélange réactionnel avec de l'eau, extraction et recristallisation dans le benzène-éther du pétrole on obtient les phényl-benzylcétones substituées avec un rendement de 40-45 %. Dans la partie expérimentale nous décrivons la méthode dans laquelle utilise l'acide polyphosphorique et que nous avons finalement préféré.

La réaction de Leuckart [8, 9, 10] convenablement modifiée, appliquée sur les phényl-benzylcétones 6 nous a permis d'obtenir les formamides correspondants 7, qui en milieu acide ou basique sont transformés aux amines libres 8, R=H ou OCH<sub>3</sub>. Par ailleurs, la réduction avec le LiAlH<sub>4</sub> dans le THF et dans les conditions qui sont décrites dans la partie expérimentale fournit les N-méthylamines correspondantes 11.

L'hydrolyse des formamides 7 en milieu basique est celle qui est recommandée (voir partie expérimentale); en effet l'amine libre 8 est dans ce cas obtenue avec un rendement de 51 à 58 %. Par contre l'hydrolyse acide la fournit avec des rendements moins satisfaisants (25 à 48 %).

La réaction des α,β-diphényl-éthylamines substituées (8, 11) avec le chlorure de chloracétyle dans CHCl<sub>3</sub> et en présence de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, donne les dérivés chloracétylés correspondants (9, 12); le traitement de ces derniers avec les amines appropriées conduit aux N(ou N-méthyl)-alkylamino-acétyl)-α,β-diphényl-éthylamines (10, 13) (formule générale 2).

Pour la préparation des N- [(alkylamino-3 propanol-2)-1]-α,β-diphényl-aminés substitués de formule générale 3 nous avons suivi la

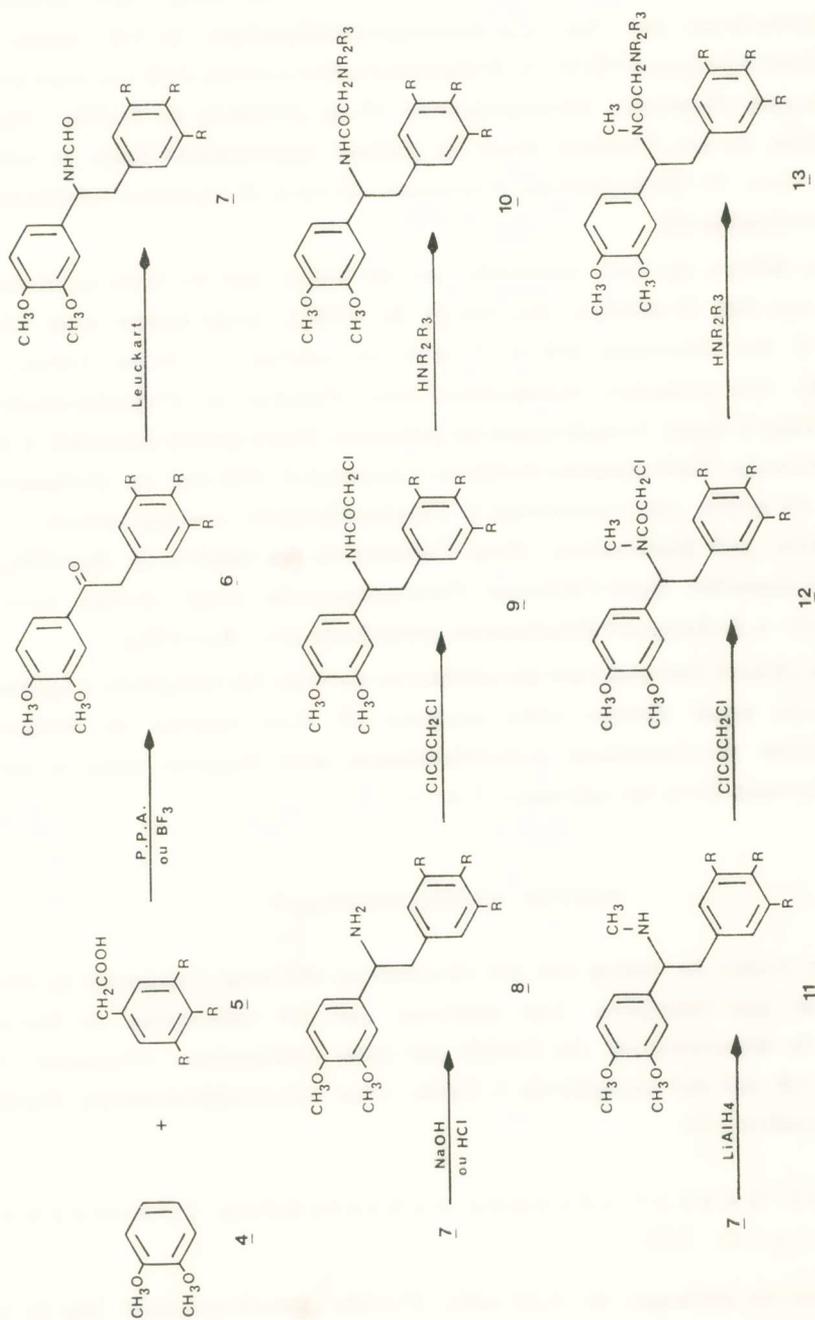


Schéma 1.

voie des réactions citée dans le schéma II. C'est ainsi que l'action de l'épichlorhydrine sur les  $\alpha, \beta$ -diphényl-éthylamines (8, 11) donne les N- [(chloro-3 propanol-2)-1] - $\alpha, \beta$ -diphényl-éthylamines (14) qui sont transformées aux époxydes correspondants 15 en présence de NaOH. Enfin, la réaction de ces derniers avec les amines appropriées dans le xylène conduit aux N- [(alkylamino-3 propanol-2)-1] - $\alpha, \beta$ -diphényl-éthylamines correspondantes (3).

En dehors de cette méthode, qui ne donne pas de bons rendements dans le cas des N-méthyl dérivés (3,  $R_1 = \text{CH}_3$ ), nous avons aussi utilisé la voie B des réactions (16  $\rightarrow$  17  $\rightarrow$  3) du schéma II. Selon Gilman et coll. [11], des quantités équimoléculaires d'amine et d'épichlorhydrine sont agitées à basse température en présence d'une petite quantité d'eau ; nous obtenons l'alkylamino-3 chloro-1 propanol-2 (16) qui en présence de lessive de soude est transformé à l'aminoépoxyde correspondant 17 qui est purifié, par distillation. Pour l'obtention des dérivés 3,  $R_1 = \text{CH}_3$ , il suffit de chauffer dans l'éthanol l'aminoépoxyde ainsi obtenu avec la N-méthyl-  $\alpha, \beta$ -diphényl-éthylamine substituée (11,  $R_1 = \text{CH}_3$ ).

En dehors des analyses élémentaires de tous les composés originaux, nous avons aussi obtenu leurs spectres IR. Les valeurs de fréquence d'absorption des fonctions caractéristiques sont données dans la partie expérimentale dans les tableaux I et II.

#### PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion ont été obtenus en utilisant l'appareil de Büchi et ne sont pas corrigés. Les analyses ont été effectuées au Service Central de Microanalyse du CNRS que nous remercions vivement. Les spectres IR ont été enregistrés à l'aide d'un spectrophotomètre Perkin-Elmer modèle 177.

Phényl-benzyl cétones substituées (Désoxybenzoinés) (6).

Dans un mélange de 0,12 mole d'acide phényl-acétique (ou de triméthoxy-3, 4, 5 phényl-acétique) et de 0,22 mole de vétratol on ajoute 270 g d'acide polyphosphorique et l'ensemble est chauffé sous agitation

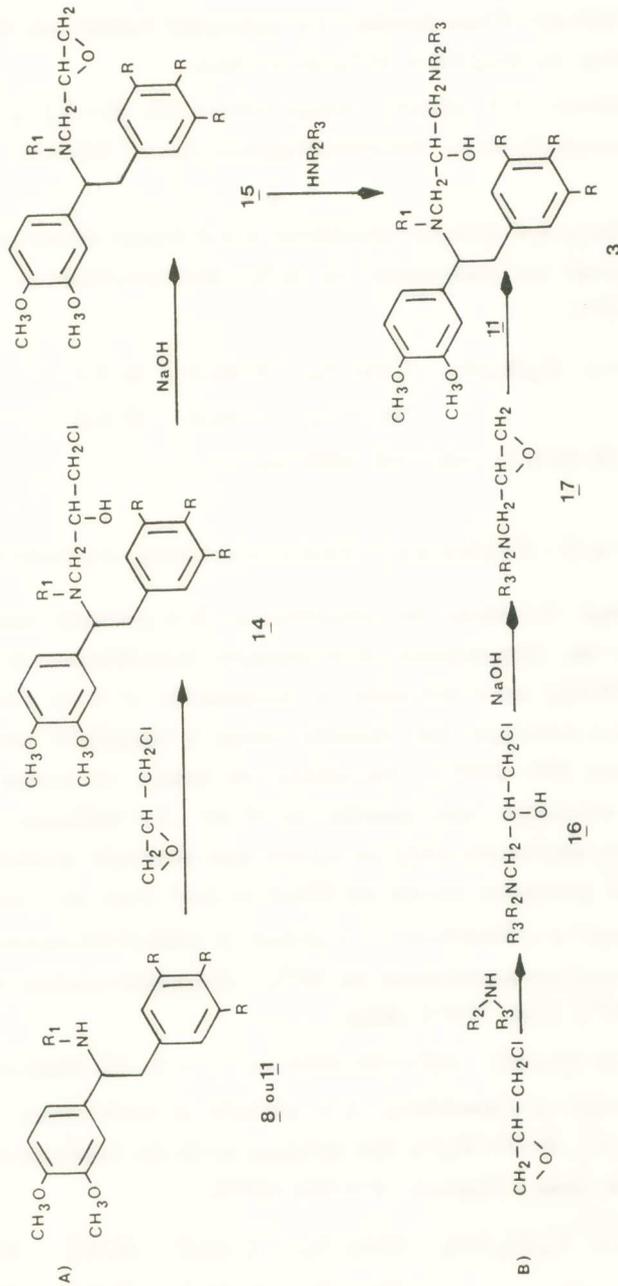


Schéma 2.

vers 60 - 70°C pendant 10 min. Le mélange est décomposé sous refroidissement avec 300 ml d'eau froide. Le précipité formé est filtré et lavé avec une solution de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  à 10<sup>0</sup>/<sub>0</sub> et à l'eau.

La (diméthoxy - 3,4 phényl) - benzyl cétone (6, R=H) a été obtenue avec un rendement de 91<sup>0</sup>/<sub>0</sub>. Recristallisation dans l'éthanol, F=89-90°C (litt. 91°C [7]).

La (diméthoxy-3,4 phényl) - triméthoxy-3,4,5 benzyl cétone (6, R=OCH<sub>3</sub>) a été obtenue avec un rendement de 78<sup>0</sup>/<sub>0</sub>. Recristallisation dans l'éthanol, F=151-152°C.

A n a l y s e  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_6$ , Calc. <sup>0</sup>/<sub>0</sub>: C 65,9 H 6,4

Tr. <sup>0</sup>/<sub>0</sub>: C 65,9 H 6,4

Spectre IR (KBr):  $\nu(\text{C}=\text{O})$  1673  $\text{cm}^{-1}$ .

#### N - F o r m y l - $\alpha$ , $\beta$ - d i p h é n y l - é t h y l a m i n e s s u b s t i t u é e s (7)

On mélange 0,1 mole de (diméthoxy - 3,4 phényl) - benzyl cétone (6, R = H) ou de (diméthoxy - 3,4 phényl) - triméthoxy - 3,4,5 benzyl cétone (6, R=OCH<sub>3</sub>) avec 0,6 mole de formamide et 3 ml d'acide formique anhydre. Le mélange est chauffé jusqu'à limpidité puis à reflux pendant 10 h vers 200 - 210°C. On ajoute de temps en temps de l'acide formique pour atteindre une totalité de 15 ml. Le mélange est refroidi à la température ambiante, puis on ajoute une septuple quantité d'eau et laisse à 0°C. Le précipité formé est filtré et lavé avec de l'eau.

La N - formyl -  $\alpha$  - (diméthoxy - 3,4 phényl -  $\beta$  - phényl-éthylamine (7, R=H) a été obtenue avec un rendement de 90<sup>0</sup>/<sub>0</sub>. Recristallisation dans l'éthanol, F=120-121°C (litt. 119°C [12]).

Spectre IR (Nujol):  $\nu(\text{C}=\text{O})$  1650  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu(\text{N}-\text{H})$  3340  $\text{cm}^{-1}$ .

La N - formyl -  $\alpha$  - (diméthoxy - 3,4 phényl) -  $\beta$  - (triméthoxy - 3,4,5 phényl) - éthylamine (7, R=OCH<sub>3</sub>) a été obtenue avec un rendement de 85<sup>0</sup>/<sub>0</sub>. Recristallisation dans l'éthanol, F=164-165°C.

A n a l y s e  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_6$ , Calc. <sup>0</sup>/<sub>0</sub>: C 64,0 H 6,7 N 3,7

Tr. <sup>0</sup>/<sub>0</sub>: C 64,2 H 6,9 N 3,6

Spectre IR (Nujol):  $\nu(\text{C}=\text{O})$  1648  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu(\text{N}-\text{H})$  3325  $\text{cm}^{-1}$ .

$\alpha, \beta$  - D i p h é n y l - é t h y l a m i n e s s u b s t i t u é e s (8, 11).

*a* - (Diméthoxy - 3, 4 phényl) - *b* - phényl - éthylamine (8,  $R=H$ ).

Dans 0,1 mole de N-formyl- $\alpha$ -(diméthoxy-3, 4 phényl)- $\beta$ -phényl-éthylamine (7,  $R=H$ ) on ajoute 250 ml d'éthanol et 40 ml d'une solution de NaOH à 40%. Le mélange est chauffé à reflux pendant 20h. Après quoi on élimine l'éthanol, ajoute un petit volume d'eau et extrait au  $CHCl_3$ . Après avoir séché et évaporé le solvant sous pression réduite, le résidu est recristallisé dans l'éther du pétrole.

La  $\alpha$ -(diméthoxy-3, 4 phényl)- $\beta$ -phényl-éthylamine s'obtient avec un rendement de 58%,  $F=72-73^\circ C$  (éter du pétrole).

Spectre IR (KBr):  $\nu(N-H)$  3290  $cm^{-1}$  et 3350  $cm^{-1}$ .

Chlorhydrate de la *a*-(diméthoxy-3, 4 phényl)- $\beta$ -phényl-éthylamine,  $F=231-233^\circ C$  (éthanol-éter). (litt.  $234^\circ C$  [12]).

*a*-(Diméthoxy-3, 4 phényl)- $\beta$ -(triméthoxy-3, 4, 5 phényl)-éthylamine (8,  $R=OCH_3$ ).

Elle se prépare comme la 8,  $R=H$ . Elle est obtenue avec un rendement de 51%. Recristallisation dans un mélange acétate d'éthyle-éter du pétrole,  $F=71-72^\circ C$ .

Spectre IR (KBr):  $\nu(N-H)$  3250  $cm^{-1}$  et 3330  $cm^{-1}$ .

Chlorhydrate de la *a*-(diméthoxy-3, 4 phényl)- $\beta$ -(triméthoxy-3, 4, 5 phényl)-éthylamine,  $F=240-242^\circ C$  (éthanol-éter).

A n a l y s e  $C_{19}H_{26}ClNO_5$ , Calc. %: C 59,5 H 6,9 Cl 9,2 N 3,7

%: C 59,8 H 6,8 Cl 9,0 N 3,6

*N*-Méthyl-*a*-(diméthoxy-3, 4 phényl)- $\beta$ -phényl-éthylamine (11,  $R=H$ ).

Dans une suspension de 0,3 mole de  $LiAlH_4$  dans 250 ml de THF anhydre, on ajoute goutte à goutte et sous agitation 0,1 mole de N-formyl- $\beta$ -(diméthoxy-3, 4 phényl)- $\beta$ -phényl-éthylamine. Puis, à l'abri de l'humidité, on chauffe sous agitation pendant 16 h. On décompose à froid l'excès de  $LiAlH_4$  à l'aide d'une petite quantité d'éthanol et le

mélange est ensuite hydrolysé avec de l'eau (20 ml) et une solution de NaOH à 20% (2 ml). Après avoir séché ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) et évaporé le solvant, on obtient la N-méthyl- $\alpha$ -(diméthoxy-3,4 phényl)- $\beta$ -phényl-éthylamine avec un rendement de 80%.

Spectre IR (Nujol):  $\nu(\text{N-H})$  3325  $\text{cm}^{-1}$ .

*Le chlorhydrate de la N-méthyl- $\alpha$ -(diméthoxy-3,4 phényl)- $\beta$ -phényl-éthylamine*, fond à F=153-155°C (litt. 154-156°C [13, 14]).

*N-Méthyl- $\alpha$ -(diméthoxy-3,4 phényl)- $\beta$ -(triméthoxy-3,4,5 phényl)-éthylamine (11, R=OCH<sub>3</sub>).*

On la prépare comme la 11, R=H, en faisant réduire la N-formyl- $\alpha$ -(diméthoxy-3,4 phényl)- $\beta$ -(triméthoxy-3,4,5 phényl)-éthylamine (7, R=OCH<sub>3</sub>) avec le  $\text{LiAlH}_4$ . On l'obtient avec un rendement de 60%. Recristallisation dans l'éther-éther du pétrole F=70-71°C.

Spectre IR (KBr):  $\nu(\text{N-H})$  3330  $\text{cm}^{-1}$ .

*Chlorhydrate de la N-méthyl- $\alpha$ -(diméthoxy-3,4 phényl)- $\beta$ -(triméthoxy-3,4,5 phényl)-éthylamine*, F=208-209°C (éthanol-éther).

A n a l y s e  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{ClNO}_5$ , Calc. %: C 60,4 H 7,1 Cl 8,9 N 3,5  
Tr. %: C 60,1 H 7,1 Cl 8,8 N 3,7

*N (ou N-Méthyl)-chloracétyl- $\alpha$ , $\beta$ -diphényl-éthylamines substituées (9, 12).*

*N-Chloracétyl- $\alpha$ -(diméthoxy-3,4 phényl)- $\beta$ -phényl-éthylamine (9, R=H).*

Dans un mélange de 0,1 mole de  $\alpha$ -(diméthoxy-3,4 phényl)- $\beta$ -phényl éthylamine (8, R=H) en solution dans 120 ml de  $\text{CHCl}_3$  et de 0,1 mole de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  en solution dans un petit volume d'eau, on ajoute goutte à goutte et sous forte agitation 0,11 mole de chlorure de chloracétyle. Après addition, l'agitation se poursuit pendant 1 h. On sépare la couche chloroformique, la lave avec une solution de HCl à 10% et avec de l'eau, la sèche ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) et élimine le solvant. La N-chloracétyl- $\alpha$ -(diméthoxy-3,4 phényl)- $\beta$ -phényl-éthylamine s'obtient avec un rendement de 61%. Recristallisation dans un mélange de benzène-éther du pétrole, F=137-138°C.

A n a l y s e  $C_{18}H_{20}ClO_3$ , Calc. %: C 64,8 H 6,0 Cl 10,6 N 4,2

Tr. %: C 64,7 H 6,0 Cl 10,5 N 4,1

Spectre IR (Nujol):  $\nu(C=O)$  1660  $cm^{-1}$ ,  $\nu(N-H)$  3320  $cm^{-1}$ .

*N-Chloracétyl -  $\alpha$  - (diméthoxy - 3, 4 phényl) -  $\beta$  - (triméthoxy - 3, 4, 5 phényl) - éthylamine (9, R=OCH<sub>3</sub>).*

On la synthétise comme la 9, R=H, par action de chlorure de chloracétyle sur la  $\alpha$  - (diméthoxy - 3, 4 phényl) -  $\beta$  - (triméthoxy - 3, 4, 5 phényl) - éthylamine (8, R=OCH<sub>3</sub>). Rendement 60%. Recristallisation dans un mélange benzène-éther du pétrole, F=146-147°C.

A n a l y s e  $C_{21}H_{26}ClNO_6$ , Calc. %: C 59,5 H 6,2 Cl 8,4 N 3,3

Tr. %: C 59,6 H 6,2 Cl 8,3 N 3,3

Spectre IR (Nujol):  $\nu(C=O)$  1658  $cm^{-1}$ ,  $\nu(N-H)$  3322  $cm^{-1}$ .

*N-Méthyl - N - chloracétyl -  $\alpha$  - (diméthoxy - 3, 4 phényl) -  $\beta$  - phényl - éthylamine (12, R=H).*

Elle se prépare comme la 9, R=H, en faisant réagir le chlorure de chloracétyle avec la N-méthyl- $\alpha$ -(diméthoxy-3, 4 phényl)- $\beta$ -phényl)-éthylamine (11, R=H). Rendement 60%. Recristallisation dans le benzène-éther du pétrole, F=106-107°C.

A n a l y s e  $C_{19}H_{22}ClNO_3$ , Calc. %: C 65,6 H 6,4 Cl 10,2 N 4,0

Tr. %: C 65,6 H 6,3 Cl 10,1 N 3,9

Spectre IR (Nulol):  $\nu(C=O)$  1645  $cm^{-1}$ .

*N-Méthyl - N - chloracétyl -  $\alpha$  - (diméthoxy - 3, 4 phényl) -  $\beta$  - (triméthoxy - 3, 4, 5 phényl) - éthylamine (12, R=OCH<sub>3</sub>).*

Elle se prépare d'une manière semblable, en faisant réagir le chlorure de chloracétyle avec la N-méthyl- $\alpha$ -(diméthoxy-3, 4 phényl)- $\beta$ -triméthoxy-3, 4, 5 phényl)-éthylamine (11, R=OCO<sub>3</sub>). Rendement 57%. Recristallisation dans le benzène-éther du pétrole, F=111-112°C.

A n a l y s e  $C_{22}H_{28}ClNO_6$ , Calc. %: C 60,3 H 6,4 Cl 8,1 N 3,2

Tr. %: C 60,2 H 6,4 Cl 8,0 N 3,2

Spectre IR (Nujol):  $\nu(C=O)$  1640  $cm^{-1}$ .

N (ou N - M é t h y l) - (a l k y l a m i n o a c é t y l) -  $\alpha$ ,  $\beta$  - d i p h é n y l - é t h y l a m i n e s (10, 13), de f o m u l e g é n é r a l e 2.

Dans une solution de 0,01 mole de N(ou N-méthyl)-chloracétyl- $\alpha$ ,  $\beta$ -diphényl-éthylamine substituée (9, 12) dans 40 ml de benzène anhydre, on ajoute 0,02 mole d'une amine appropriée et le mélange est porté à reflux pendant 2 h. Puis, le solvant est évaporé sous pression réduite, le résidu trituré dans l'éther anhydre et filtré, Le filtrat est lavé à l'eau, séché ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) et distillé.

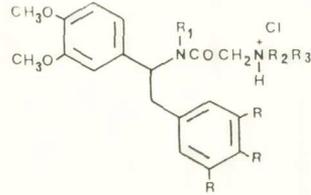
Les bases obtenues sont transformées en leur chlorhydrates sans aucun traitement préalable, en les dissolvant dans un petit volume d'éthanol absolu et y ajoutant une solution étherée d'acide chlorhydrique jusqu'à pH nettement acide. On les recristallise dans l'éthanol absolu-éther.

Les rendements, les constantes physiques, les valeurs de fréquence à l'IR des fonctions caractéristiques aussi que les analyses des N(ou N-méthyl)-(alkylamino-acétyl)- $\alpha$ ,  $\beta$ -diphényl-éthylamines sont cités dans les tableaux I et III.

N (o u N - M é t h y l - [(a l k y l a m i n o - 3 p r o p a n o l - 2) - 1] -  $\alpha$ ,  $\beta$  - d i p h é n y l - é t h y l a m i n e s (3).

Dans 0,01 mole d'épichlorhydrine on ajoute une goutte d'eau, puis à une température 28 à 30°C, sous agitation et en 30 min, 0,01 mole de  $\alpha$ ,  $\beta$ -diphényl-éthylamine substituée 8. L'agitation se poursuit pendant 8 h. La N-[(chloro-3 propanol-2)-1]- $\alpha$ ,  $\beta$ -diphényl-éthylamine 14 obtenue est solubilisée dans 10 ml de benzène puis on y ajoute lentement et sous agitation une solution de 0,4 g de NaOH dans 6 ml d'eau. Durant l'addition la température est maintenue vers 18-20°C. L'agitation se poursuit pendant 1 h Dans le mélange on ajoute de l'éther, sépare la couche organique, lave à l'eau, sèche sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et distille sous pression réduite. Le résidu huileux c.a.d. la N-[(époxy-2, 3 propane)-1]- $\alpha$ ,  $\beta$ -diphényl-éthylamine 15, est solubilisé dans un petit volume de xylène et on y ajoute 0,02 mole d'une amine appropriée. Le mélange est chauffé pendant 6 h, le solvant éliminé sous pression réduite et le résidu trituré

T A B L E A U I

N (ou N-Méthyl)-(alkylamino-acétyl)- $\alpha,\beta$ -diphényl-éthylamines (2)

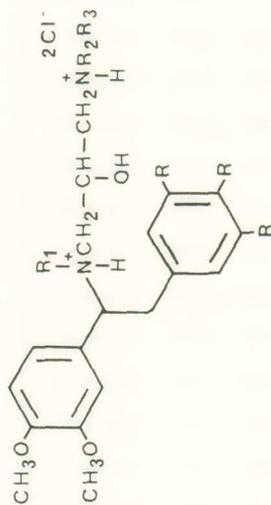
N <sup>o</sup>	R	R <sub>1</sub>	NR <sub>2</sub> R <sub>3</sub>	Formule brute	Rdt%	F <sup>o</sup> C	IR(cm-1)**		Analyse***
							$\nu$ C=O	$\nu$ N-H	
18	H	H		C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	70	226-228	1670	3220	C,H,N,Cl
19	H	H		C <sub>23</sub> H <sub>31</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	75	136-138	1668	3210	C,H,N,Cl
20	H	H	NHCH <sub>2</sub> -	C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	40	146-148	1665	3310	C,H,N,Cl
21	H	H	NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>29</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	32	198-199	1660	3315	C,H,N,Cl
22	H	H	NHC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	31	196-198	1670	3327	C,H,N,Cl
23	H	H	NH-	C <sub>24</sub> H <sub>33</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	48	95-97	1650	3300	C,H,N,Cl
24	OCH <sub>3</sub>	H		C <sub>25</sub> H <sub>35</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	52	168-169	1672	3190	C,H,N,Cl
25	OCH <sub>3</sub>	H		C <sub>26</sub> H <sub>37</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	61	182-183	1670	3200	C,H,N,Cl
26	OCH <sub>3</sub>	H	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>37</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	37	162-164	1675	3200	C,H,N,Cl
27	H	CH <sub>3</sub>		C <sub>23</sub> H <sub>31</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	73	173-174	1660	--	C,H,N,Cl
28	H	CH <sub>3</sub>		C <sub>24</sub> H <sub>33</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	78	179-180	1655	--	C,H,N,Cl
29	H	CH <sub>3</sub>		C <sub>29</sub> H <sub>31</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	51	191-192d	1665	--	C,H,N,Cl
30	H	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>33</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> *	54	120-121d	1662	--	C,H,N,Cl
31	H	CH <sub>3</sub>		C <sub>24</sub> H <sub>35</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	52	206-208	1660	--	C,H,N,Cl
32	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		C <sub>26</sub> H <sub>37</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	64	215-216	1660	--	C,H,N,Cl
33	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		C <sub>27</sub> H <sub>39</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	60	195-196	1650	--	C,H,N,Cl
34	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		C <sub>27</sub> H <sub>41</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> *	56	180-183d	1665	--	C,H,N,Cl
35	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>26</sub> H <sub>39</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>6</sub> *	38	180-181	1663	--	C,H,N,Cl

(\*) Ils forment des hydrates.

(\*) Sous forme de pestille dans le KBr.

(\*\*\*) Voir tableau III.

T A B L E A U II



N (ou N-méthyl) - [ (alkylamino-3 propanol-2)-1 ] -α,β-di-phényl-éthylamines (3).

N <sup>o</sup>	R	R <sub>1</sub>	NR <sub>2</sub> R <sub>3</sub>	Formule brute	Rdt%	F <sup>o</sup> C	IR (cm <sup>-1</sup> ) νO-H	Analyse <sup>***</sup>
36	H	H		C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	50	246-248	3300	C, H, N, Cl
37	H	H		C <sub>26</sub> H <sub>34</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	30	236-238	3320	C, H, N, Cl
38	H	H		C <sub>25</sub> H <sub>38</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> <sup>*</sup>	29	240-242d	3310	C, H, N, Cl
39	H	H		C <sub>22</sub> H <sub>34</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> <sup>*</sup>	33	210-212d	3280	C, H, N, Cl
40	H	CH <sub>3</sub>		C <sub>24</sub> H <sub>38</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	54	205-206d	3210	C, H, N, Cl
41	OCH <sub>3</sub>	H		C <sub>26</sub> H <sub>40</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	40	218-220	3300	C, H, N, Cl
42	OCH <sub>3</sub>	H		C <sub>29</sub> H <sub>40</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> <sup>*</sup>	53	240-242d	3320	C, H, N, Cl

(\*) Ils forment des hydrates.

(\*\*) Sous forme de pastille dans le KBr.

(\*\*\*) Voir tableau IV.

TABLEAU III

## ANALYSES

N <sup>o</sup>	Calc. %				Tr. %			
	C	H	N	Cl	C	H	N	Cl
18	62,8	6,9	6,7	8,4	62,6	6,9	6,7	8,6
19	65,9	7,5	6,7	8,5	65,7	7,4	6,7	8,6
20	68,1	6,6	6,4	8,0	67,9	6,6	6,6	8,3
21	64,2	7,4	7,1	9,0	64,1	7,6	7,3	9,0
22	64,9	7,7	6,9	8,7	64,6	7,7	7,0	9,0
23	65,2	7,7	6,3	8,0	65,3	7,7	6,1	7,9
24	58,8	6,9	5,5	6,9	58,5	7,0	5,4	7,0
25	61,2	7,3	5,5	6,6	61,4	7,3	5,5	6,7
26	60,4	7,5	5,6	7,1	60,7	7,4	5,7	6,9
27	63,5	7,8	6,4	8,5	63,5	7,6	6,7	8,3
28	66,6	7,7	6,5	8,1	66,4	7,7	6,4	8,2
29	65,9	7,5	6,7	8,5	66,1	7,6	6,6	8,4
30 <sup>*</sup>	63,0	8,0	6,4	8,0	63,0	8,1	6,6	7,8
31	56,3	7,5	8,2	13,9	56,1	7,3	8,2	13,8
32	59,5	7,1	5,3	6,8	59,5	7,2	5,3	7,0
33	62,0	7,5	5,4	6,8	61,8	7,5	5,4	6,7
34 <sup>**</sup>	55,6	7,3	7,2	12,2	55,4	7,3	7,4	12,1
35 <sup>**</sup>	60,0	7,7	5,4	6,8	59,8	7,7	5,3	6,7

(\*) Ils cristallisent avec une molécule d'eau.

(\*\*) Ils cristallisent avec une-demie molécule d'eau.

T A B L E A U IV

## ANALYSES

N <sup>o</sup>	Calc. %				Tr. %			
	C	H	N	Cl	C	H	N	Cl
36	58,4	7,2	5,9	15,0	58,4	7,4	5,9	14,9
37	63,3	6,9	5,7	14,4	63,1	7,0	5,7	14,3
38 <sup>*</sup>	59,6	8,0	5,6	14,1	59,4	8,0	5,6	14,3
39 <sup>**</sup>	58,1	7,8	6,2	15,6	58,3	7,6	6,0	15,3
40	60,9	8,1	5,9	15,0	60,7	8,1	5,9	14,9
41	54,5	7,2	4,9	12,3	54,4	7,0	4,9	12,1
42 <sup>**</sup>	58,8	7,0	4,7	12,0	58,7	7,0	4,7	12,2

(\*) Ils cristallisent avec deux molécules d'eau.

(\*\*) Ils cristallisent avec une demie molécule d'eau.

dans l'éther et filtré. Après avoir lavé le filtrat avec de l'eau, on le sèche ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ), le filtre et le rend acide avec une solution éther-acide chlorhydrique.

Les constantes physiques, les rendements, les valeurs de fréquence des fonctions caractéristiques à l'IR et les analyses élémentaires des dichlorhydrates des N- [(alkylamino - 3 propanol - 2) - 1] -  $\alpha, \beta$ -diphényl-éthylamines 3 sont portés dans les tableaux II et IV.

Comme nous l'avons déjà mentionné, pour la préparation de N - néthyl - [(alkylamino - 3 propanol - 2) - 1] -  $\alpha, \beta$ -diphényl - éthylamines (3,  $\text{R}_1 = \text{CH}_3$ ) nous avons suivi la voie B du schéma 2.

## Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Ι Σ

Ὁ σκελετὸς τῆς  $\alpha, \beta$ -διφαινυλο-αιθυλαμίνης, ὡς ἐν ἀντιπροσωπευτικὸν φαρμακοδυναμικὸν τμῆμα τῆς paraverine, χρησιμοποιεῖται εἰς τὴν παροῦσαν ἐργασίαν διὰ τὴν σύνθεσιν νέων παραγῶγων πιθανοῦ φαρμακολογικοῦ ἐνδιαφέρον-

τος. Ἡ μελέτη περιλαμβάνει τὴν σύνθεσιν τῶν ὑποκατεστημένων N (ἢ N-μεθυλο)-  
-(αλκυλαμινο-ακετυλο) - α, β - διφαινυλο-αιθυλαμινῶν 2 καὶ τῶν ὑποκατεστημένων  
N (ἢ N-μεθυλο) - [(αλκυλαμινο-3 προπανολο-2)-1] - α, β-διφαινυλο-αιθυλαμινῶν 3.

## BIBLIOGRAPHIE

1. J. Cymerman - Craig - K. V. Martin et P. C. Wailes, Australian J. Chem., 1955, p. 385.
2. K. Natsuka - H. Nakamura - H. Uno et S. Umemoto, J. Med. Chem., 1975, **18**, p. 1240.
3. L. H. Goodson et H. Christopher, J. Am. Chem. Soc., 1950, **72**, p. 358.
4. L. H. Goodson - C. J. W. Wiegand et J. S. Splitter, J. Am. Chem. Soc., 1946, **68**, p. 2174.
5. D. D. Miller - P. F. Kador - R. Venkatraman et D. R. Feller, J. Med. Chem., 1976, **19**, p. 763.
6. D. D. Miller - W. V. P. Merritt - P. F. Kador et D. R. Feller, J. Med. Chem., 1975, **18**, p. 99.
7. Tiffeneau - A. Oryekhov et M. Roger, Bull. Soc. Chim., 1931, **49**, p. 1957.
8. A. W. Ingersoll - J. H. Brown - C. K. Kim - W. P. Beauchamp et G. Jennings, J. Am. Chem. Soc., 1936, **58**, p. 188.
9. E. R. Alexander et R. B. Wildman, J. Am. Chem. Soc., 1948, **70**, p. 1187.
10. E. Costakis et G. Tsatsas, Ann. Pharm. Fr., 1978, **36**, p. 349.
11. H. Gilman - C. S. Sherman - C. C. Price - R. C. Elderfield - J. T. Maynard - R. H. Reitsema - L. Tolman - S. P. Masie - F. J. Marshall et L. Goldman, J. Am. Chem. Soc., 1946, **68**, p. 1291.
12. I. P. G. Nerlekar et K. S. Nargund, J. Karnatak Univ., 1957, **2**, p. 58; C. A., 1959, **53**, 14051 b.
13. R. B. Moffett et W. M. Hoehn, J. Am. Chem. Soc., 1947, **64**, p. 1792.
14. L. H. Goodson - R. B. Moffett, U. S. Patent, 2, 506, 588; C. A., 1950, **44**, 7882 i.