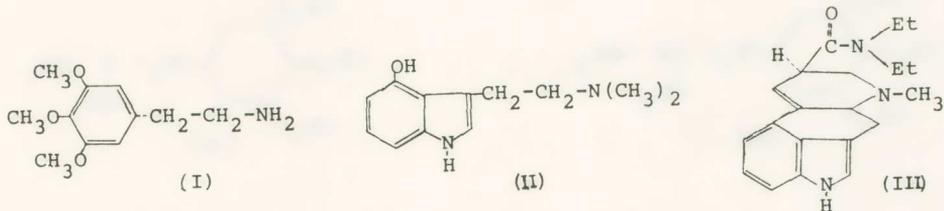
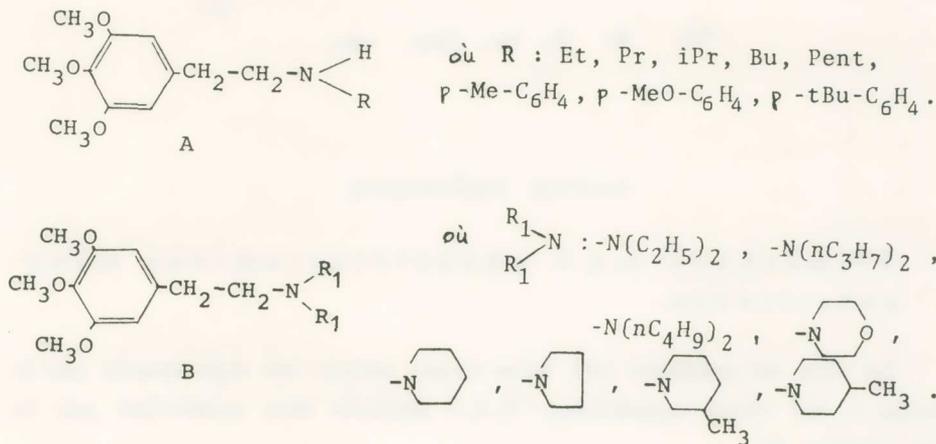


ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ.— **Nouveaux dérivés de la mescaline**, par P. Machairas et G. Tsatsas*. Ἀνεκοινώθη ὑπὸ τοῦ Ἀκαδημαϊκοῦ κ. Γ. Α. Τσατσαῖ.

Durant les dernières années, plusieurs chercheurs, se basant sur les relations stéréochimiques et électroniques des molécules appartenant aux psychomimétiques, essaient de leur attribuer un mécanisme commun [1-5]. Ils considèrent que l'azote de la fonction amine de la mescaline (I), de la fonction alcoylamine des tryptamines (comme celui de la psilocine) (II) et de la fonction méthylamine en position -6 du LSD (III) participe à l'interaction de la molécule du psychomimétique et du récepteur [4].

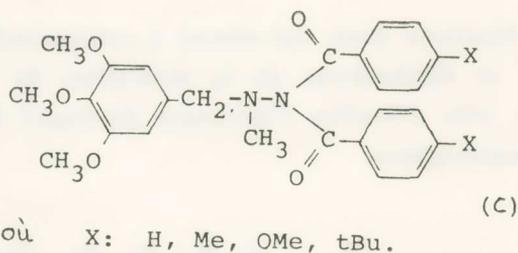
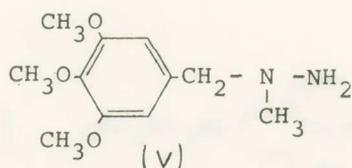
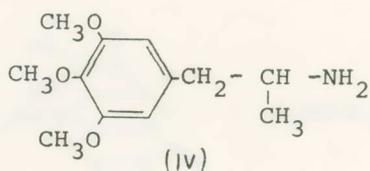


Ces considérations nous ont amené à entreprendre la synthèse des dérivés mono- et disubstitués de la mescaline de formules A et B respectivement, afin d'étudier l'influence du degré de substitution sur l'activité pharmacologique.



* Π. ΜΑΧΑΙΡΑ - Γ. ΤΣΑΤΣΑ, Νέα παράγωγα τῆς μεσκαλίνης.

Par ailleurs nous avons voulu étendre cette étude dans une autre direction. Considérant la molécule de la α -méthylmescaline (IV) [6] qui est connue comme amphétamine psychomimétique beaucoup plus active que la mescaline, nous avons synthétisé son isostère méthyl-1 (triméthoxy-3,4,5 benzyl)-1 hydrazine (V) afin d'étudier, l'influence de ce genre de substitution, sur l'activité pharmacologique. En raison de la toxicité élevée de la plupart de benzylhydrazines [7] nous avons jugé indispensable d'acyler la fonction amine libre de l'hydrazine (V) dans la perspective qu'elle serait libérée *in vivo* [7]. Dans ce but, nous avons préparé les dérivés diarylés de (V) de formule générale (C).

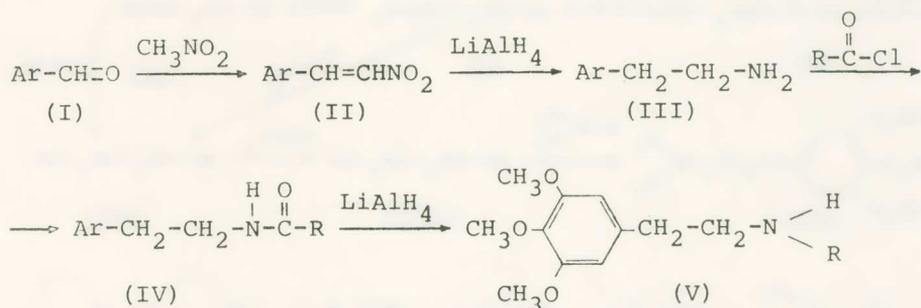


PARTIE THÉORIQUE

1) Triméthoxy-3,4,5 phényléthylamines monosubstituées.

La voie de synthèse que nous avons suivie est représentée par le schéma 1. Le reste triméthoxy-3,4,5 phényle sera symbolisé par la suite comme Ar.

La synthèse de triméthoxy-3, 4, 5-β-nitrostyrène [8] (II) est effectuée par action du nitrométhane sur le triméthoxy-3, 4, 5 benzal-déhyde (I). La réduction du (II) à l'aide de LiAlH_4 dans l'éther anhydre fournit la triméthoxy-3, 4, 5 phényléthylamine (mescaline) III [9-11].



où R: Et, Pr, Bu, iBu, Pent, p-Me-C₆H₄, p-MeO-C₆H₄, p-tBu-C₆H₄.

Schéma 1.

L'action des chlorures d'acides sur la mescaline, selon une réaction de Schotten-Baumann [12, 13] fournit les amides IV, qui par réduction à l'aide de LiAlH_4 donnent les produits finals V c'est-à-dire, les mescalines N-monosubstituées. Cette réduction conduit normalement aux phényléthylamines (V) sauf dans le cas de la N-(bromo-4 benzoyl)-triméthoxy-3, 4, 5 phényléthylamine (IV, R = p-Br-C₆H₄), qui est réduite en amine secondaire mais subit en même temps une debromuration et fournit finalement la N-benzyl mescaline.

2) Triméthoxy-3, 4, 5 phényléthylamines N, N-disubstituées.

Pour la synthèse de ces dérivés nous avons suivi les réactions indiquées au schéma 2.

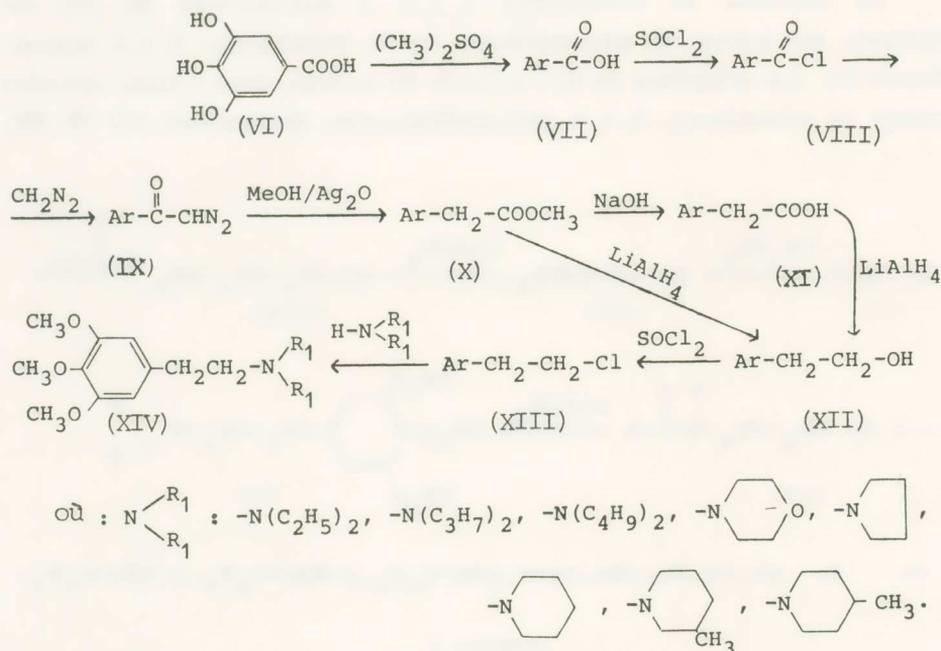


Schéma 2.

L'action du sulfate de diméthyle sur l'acide gallique conduit à l'acide triméthoxy-3,4,5 benzoïque (VII) [14] qui est par la suite transformé en son chlorure en faisant réagir de chlorure de thionyle (VIII) [15]. La α -diazocétone (IX) [18] s'obtient en ajoutant une solution étherée de chlorure d'acide (VIII) dans une solution étherée de diazométhane [16, 17]. Par chauffage de la diazocétone (IX) dans une suspension méthanolique d'oxyde d'argent (transposition de Wolf) nous obtenons l'ester méthylique de l'acide triméthoxy-3,4,5 phénylacétique (XI) [19]. La réduction de ce dernier à l'aide d'hydruide de lithium-aluminium fournit le triméthoxy-3,4,5 phényléthylalcool (XII) [20] avec de mauvais rendements, peut-être à cause de l'hétérogénéité du complexe formé.

Nous avons, donc, été amenés à saponifier l'ester (X) en son acide (XI) qui est, aussi, réduit en alcool (XII) [22] par le même procédé et dans un mélange d'éther-tétrahydrofurane. La préparation du chlorure de triméthoxy-3,4,5 phényléthyle (XIII) [20] est effectuée par action

du chlorure de thionyle sur l'alcool correspondant (XII). Les produits aminés de la présente série sont obtenus par chauffage du chlorure (XIII) avec un grand excès d'amine secondaire [23].

3) Diaryl-1,1 méthyl-2 (triméthoxy-3,4,5 benzyl)-2 hydrazines.

Afin de synthétiser les produits de cette série nous avons effectué les réactions indiquées dans le schéma 3.

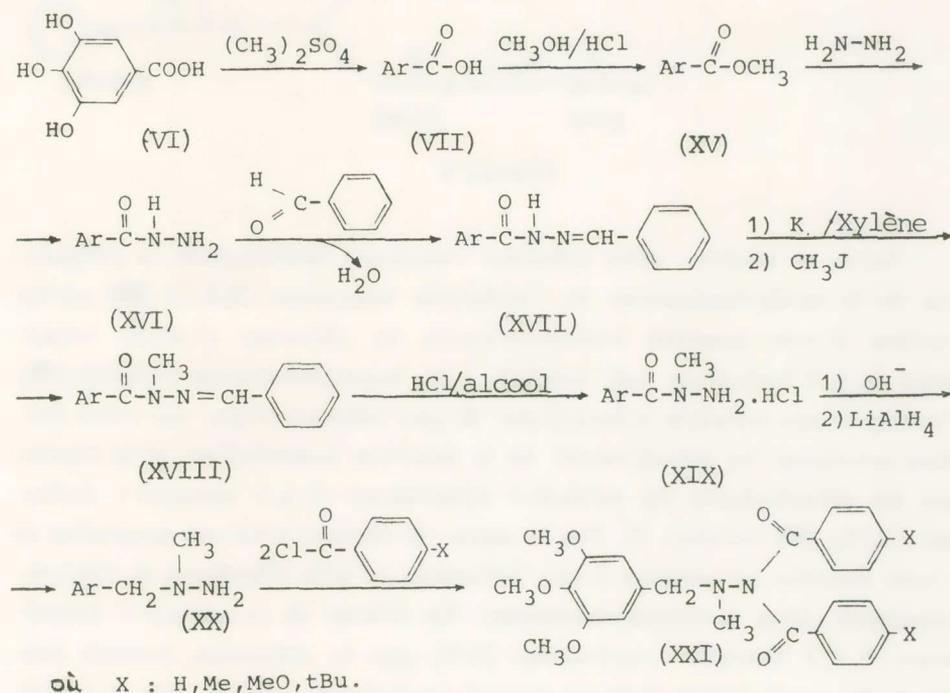


Schéma 3.

A partir de l'acide triméthoxy-3,4,5 benzoïque (VII) on obtient l'ester méthylique correspondant (XV) [24] en faisant passer un courant de gaz chlorhydrique sec dans sa solution méthanolique. L'action de l'hydrate d'hydrazine transforme ce dernier en son hydrazide (XVI) [25] qui réagit avec une quantité équimoléculaire d'aldéhyde benzoyl pour donner la benzylhydrazine correspondante (XVII) [26]. En soumettant

cette dernière à un traitement avec du potassium métallique dans le xylène à chaud et ensuite à une méthylation avec de l'iodure de méthyle on obtient la benzylhydrazone du méthyl-1 (triméthoxy - 3, 4, 5 benzoyl) hydrazide (XVIII) [27]. Il est évident que la synthèse de l'hydrazone (XVIII) à grande échelle pose des problèmes techniques. C'est la raison pour laquelle nous avons essayé de l'obtenir par la voie donnée au schéma 4.

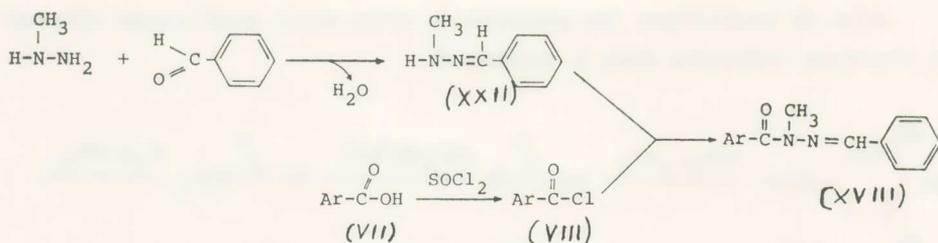
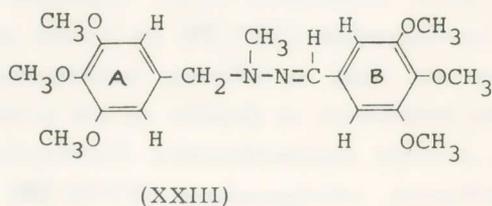


Schéma 4.

Selon ce schéma, cette synthèse comprend initialement la préparation de la méthylhydrazone de l'aldéhyde benzoïque (XXII) [28] suivie d'action d'une quantité équimoléculaire de chlorure d'acide triméthoxy - 3, 4, 5 benzoïque qui conduit à la benzylhydrazone (XXIII) [29]. L'action d'une solution éthanolique de gaz chlorhydrique sur cette dernière provoque un détachement de la fonction benzylidène et la formation du chlorhydrate du méthyl-1 triméthoxy - 3, 4, 5 benzoyl-1 hydrazine (XIX) [30] (schéma 3). Par la suite, le chlorhydrate est neutralisé et la base obtenue est soumise à une réduction à l'aide d'hydrure de lithium-aluminium dans le tétrahydrofurane. En dehors de la méthyl-1 (triméthoxy - 3, 4, 5 benzyl) - 1 hydrazine (XX) que la réduction fournit normalement, nous avons isolé un second produit qui semble être la triméthoxy - 3, 4, 5 benzylhydrazone de la méthyl-1 (triméthoxy - 3, 4, 5 benzyl) - 1 hydrazine (XXIII).



Le produit (XXIII) serait formé selon le schéma 5: la réduction par l'hydrure de lithium-aluminium, conduit, à la suite d'une ouverture partielle de la liaison carbone-azote (voie b) de l'hydrazide (XIX) à la méthylhydrazine et à l'aldéhyde triméthoxy-3,4,5 benzoïque, qui est par la suite condensé avec le produit de réduction normal (voie a).

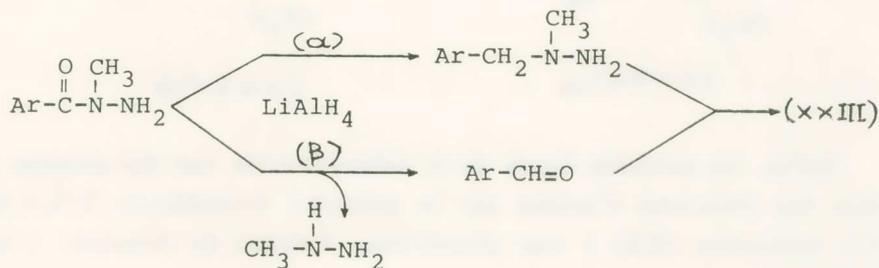


Schéma 5.

L'ouverture de la liaison hydrazinique (voie b) est due à un déplacement des charges dans le produit d'addition (XXIV) différent de celui qui a lieu durant la réduction normale (voie a), (voir schéma 6).

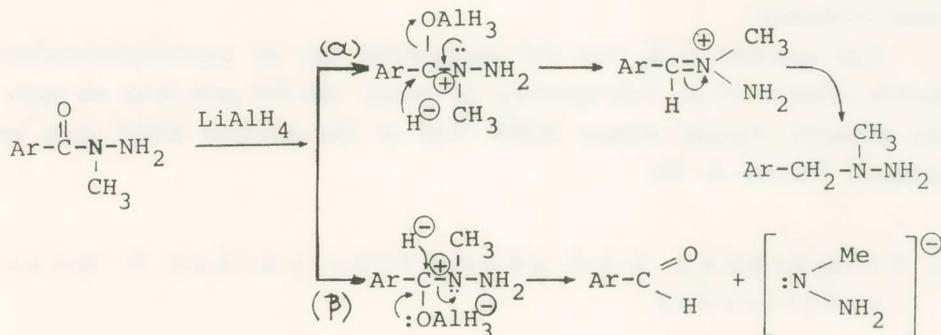
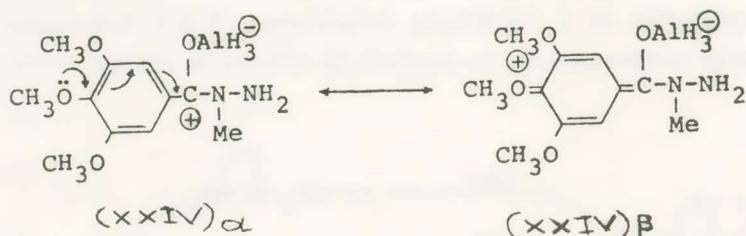


Schéma 6.

La non disponibilité du doublet de l'azote à l'intermédiaire (XXIV) (voie b) est due à la décroissance du caractère positif du carbone qui subit l'attaque du réducteur. Cette décroissance est attachée à la résonance qui existe à l'intermédiaire (XXIV) à cause de la présence de la

fonction triméthoxyphényle et plus spécialement du groupe méthoxy en position para. Cette résonance est rendue évidente par les formules suivantes :



Enfin, les produits finals de la présente série ont été obtenus par action des chlorures d'acides sur la méthyl-1 (triméthoxy - 3, 4, 5 benzyl)-1 hydrazine (XX) à une proportion : 2 moles de chlorure : 1 mole d'hydrazine.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont pris dans un appareil de Büchi et ne sont pas corrigés. Les analyses élémentaires ont été réalisées dans les Laboratoires de Microanalyse de Ciba et au Service Central de Microanalyse du Centre National de la Recherche Scientifique (France) que nous remercions vivement.

Les spectres I. R. ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin - Elmer 137 E. Les spectres de masse ont été pris dans un appareil Hitachi - Perkin - Elmer RMN - 6 M et les spectres RMN dans un appareil Varian A - 60.

1) Triméthoxy - 3, 4, 5 phényléthylamines N - mono substituées.

Triméthoxy - 3, 4, 5 - β - nitrostyrène (II).

Dans une solution de 21,5 g (0,11 mole) d'aldéhyde triméthoxy-3, 4, 5 benzoïque dans 70 ml d'éthanol et de 9 ml (0,11 mole) de nitrométhane on ajoute lentement, sous refroidissement à 0° et agitation magnétique, une solution de 10 g (0,18 mole) d'hydroxyde de potassium dans 10 ml d'eau et 20 ml de méthanol. On continue l'agitation pendant 15 min, puis

on verse le mélange réactionnel dans une solution froide d'acide chlorhydrique à 10%. Le précipité jaune qui se forme est filtré, lavé à l'eau et recristallisé dans l'éthanol. On obtient 16 g soit un Rt de 61%. F : 119 - 121° (litt. 118 - 120°) [8].

Triméthoxy - 3, 4, 5, phényléthylamine (mescaline) (III).

Une solution de 10 gr (0,044 mole) de (II) dans 150 ml de THF anhydre est ajoutée lentement et sous agitation magnétique dans une suspension de 5,2 g (0,137 mole) d'hydrure de lithium-aluminium dans 350 ml d'éther anhydre. Le mélange est chauffé à reflux pendant 4h et le complexe formé est décomposé à l'eau. Après filtration des minéraux la solution organique est séchée et évaporée sous pression réduite. La mescaline base obtenue sous forme d'une huile est transformée en son chlorhydrate. On obtient 7,7 g de sel, cristallisé dans un mélange éthanol-éther anhydre.

Rendement 75%. F : 182° (litt. 184°) [9].

N-acyl (ou aroyl) triméthoxy - 3, 4, 5 phényléthylamines (IV).

Dans une solution de 0,01 mole de mescaline base dans 100 ml d'éther on ajoute 30 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium à 5%, puis, sous agitation magnétique, lentement, une solution de 0,014 mole de chlorure d'acide correspondant dans 30 ml d'éther. Après l'addition, l'agitation se poursuit pendant 2 h. On obtient par la suite les dérivés aroylés de la série IV par simple filtration puisque ils précipitent dans la couche étherée, tandis que les dérivés acylés sont obtenus, après avoir séparé, séché et évaporé cette couche. Les amides obtenus IV sont des composés solides recristallisables dans le benzène et le pentane (tableau I).

Bandes caractéristiques à l'I. R.

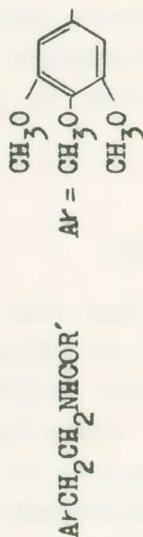
$\nu(\text{C}=\text{O})$ amide = 1640 cm^{-1} (N-H) amide = 3300 cm^{-1} .

N-alcoyl (ou aryl) triméthoxy - 3, 4, 5 phényléthylamines (V).

Une solution de 8,5 m moles d'amide (IV) dans le minimum de THF anhydre est ajoutée goutte à goutte sous agitation mécanique dans une suspension de 20 moles d'hydrure de lithium-aluminium dans 250 ml

T A B L E A U I

N-acyl (ou aroyl) triméthoxy -3, 4, 5 phényl éthylamines



R'	F C°	Rende- ment %	T	Analyse					
				Calc.			Tr.		
				C	H	N	C	H	N
Me	88 - 90	70	3727	62,9	7,9	5,2	62,9	8,0	5,3
Et	76 - 77	74	3732	64,0	8,2	5,0	64,1	8,5	5,0
nPr	77 - 78	77	3873	64,0	8,2	5,0	64,1	8,1	5,2
iPr	87 - 88	78	3761	65,1	8,5	4,7	65,2	8,6	4,8
nBu	78 - 79	65	3796	69,3	7,0	4,2	69,2	7,1	4,2
p-Me-C ₆ H ₄	139 - 40	72	3779	66,1	6,7	4,1	66,3	6,7	4,1
p-MeO-C ₆ H ₄	133 - 34	80	3828	54,8	5,1	3,6	54,9	5,2	3,5
p-Br-C ₆ H ₄ *	137 - 38	74	3807	71,1	7,9	3,8	71,2	7,9	3,8
p-tBu-C ₆ H ₄	102 - 3	61							

* Analyse de brome: Calc. 20,3%, Tr. 20,5%.

d'éther anhydre. On chauffe pendant 4 h et on décompose le complexe formé avec de l'eau. On élimine les minéraux par filtration et sèche, la solution organique. Après avoir évaporé les solvants on obtient les amines (V) sous forme de produits huileux que l'on transforme en chlorhydrates. Ces derniers sont recristallisés dans un mélange éthanol abs.-éther anhydre (tableau II).

Bandes caractéristiques à l'I.R. des chlorhydrates des amines (V):
 NH_2^+ : 2850 cm^{-1} .

2) *Triméthoxy-3, 4, 5 phényléthylamines N, N-disubstituées.*

Acide triméthoxy-3, 4, 5-benzoïque (VII).

On le prépare à partir de l'acide gallique (VI) [14].

Rendement 64 % F : 165° (litt. 167°).

Chlorure de l'acide triméthoxy-3, 4, 5 benzoïque (VIII).

On l'obtient à partir de (VII) selon le procédé de Rapoport et coll [15].

Rendement 85 %, F : 77 - 78°. Eb₁₈ : 187 - 190° c. (litt. F : 77 - 78°, Eb_{2,5} : 155 - 160°).

α-Diazo-triméthoxy-3, 4, 5 acétophénone (IX),

On l'obtient à partir de (VIII) par action de diazométhane [16, 17], selon la méthode décrite par Banholzer et coll [18].

Rendement 64 %, F : 102 - 103° (litt. 103 - 104°).

Ester méthylique de l'acide triméthoxy-3, 4, 5 phénylacétique (X).

On l'obtient à partir de la diazocétone (IX) selon la méthode de Hadacek et coll [19].

Rendement 74%, Eb₁₁ 182 - 185° (litt. Eb₁₀ 172 - 182°).

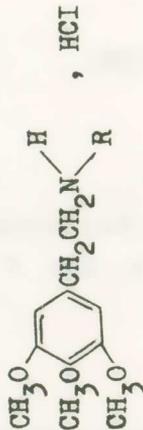
Acide triméthoxy-3, 4, 5 phénylacétique (XI).

Il est obtenu à partir de l'ester (X) selon Kydryashova et coll [21].

Rendement quantitatif F : 119 - 120°. (litt. 119 - 121°).

T A B L E A U II

Chlorhydrates des N-alcyl (ou aryl) triméthoxy - 3, 4, 5 phényléthylamines



R	F C°	Rende- ment %	T	Analyse									
				Calc.					Tr.				
				C	H	N	Cl	C	H	N	Cl		
Et	219 - 20	53	3722	56,6	8,0	5,1	12,9	56,4	8,1	5,1	13,0		
nPr	198 - 99	70	3747	58,0	8,3	4,8	12,2	57,7	8,3	4,8	12,4		
nBu	168 - 69	55	3759	59,3	8,6	4,6	11,7	59,2	8,7	4,6	11,5		
iBu	224 - 25	69	3944	59,3	8,6	4,6	11,7	59,3	8,6	4,6	12,0		
nPent	158 - 59	54	3769	60,5	8,9	4,4	11,2	60,3	8,8	4,4	11,1		
p-Me-C ₆ H ₄	156 - 58	48	3831	64,0	7,2	4,1	10,5	63,7	7,5	4,0	10,5		
p-MeO-C ₆ H ₄	170 - 72	76	3783	62,0	7,1	3,8	9,6	61,8	7,2	4,0	9,8		
p-t-Bu-C ₆ H ₄	222 - 23	81	3820	67,1	8,2	3,6	9,0	67,0	8,4	3,8	9,2		

Triméthoxy - 3, 4, 5 phényléthylalcool (XII).

Une solution de 15 g (0,044 mole) de l'acide triméthoxy - 3, 4, 5, phénylacétique (XI) dans 100 ml de THF anhydre est ajoutée lentement et sous agitation mécanique dans une suspension de 3,7 g (0,1 mole) d'hydrure de lithium-aluminium dans 400 ml d'éther. Le mélange est chauffé à reflux pendant 4 h et le complexe formé est décomposé selon le procédé habituel. Les minéraux sont filtrés et la solution organique est séchée et évaporée. L'alcool huileux est distillé sous pression réduite. On obtient 12,2 g soit un Rt de 87 %.

$Eb_{0,03}$: 146 - 148° (litt. Eb_{10}^{-6} : 115 - 120° [22]).

Chlorure de triméthoxy - 3, 4, 5 - phényléthyle (XIII).

Dans un mélange de 9 g (0,042 mol) d'alcool (XII) et de 3,5 g (0,044 mole) de pyridine anhydre on ajoute lentement et sous agitation magnétique 5,85 g (3,6 ml) soit 0,48 mole de chlorure de thionyle. On agite pendant 12h à température ambiante puis on le verse dans 100 ml d'eau. On extrait à l'éther jusqu'à épuisement du produit et les couches étherées sont lavées à l'eau et séchées sur chlorure de calcium. Après filtration on évapore le solvant sous pression réduite et le résidu huileux est fractionné. On obtient 7 g de produit soit un rendement de 72%. $Eb_{00,2}$: 135 - 137° [20].

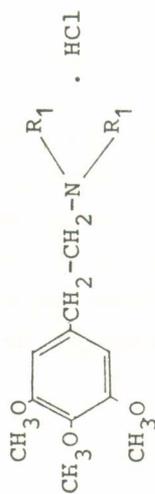
Triméthoxy - 3, 4, 5 phényléthylamines NN - disubstituées (XIV).

On chauffe pendant 3h au bain-marie un mélange de 1,4 g (0,006 mole) de chlorure (XIII) et de 0,024 mole d'amine secondaire appropriée, après quoi on rend le mélange acide avec de l'acide chlorhydrique à 10 % et extrait à l'éther. Les couches étherées sont jetées et la couche aqueuse -acide est alcalinisée avec une solution d'hydroxyde de sodium à 10%. On extrait alors le mélange à l'éther et les couches étherées sont lavées à l'eau et séchées sur sulfate de magnésium. Après filtration on évapore sous pression réduite de façon à éliminer le solvant et l'amine de départ en excès.

Les amines huileuses ainsi obtenues sont transformées par la suite en chlorhydrates que l'on recristallise dans un mélange d'éthanol-éther anhydre (Tableau III).

T A B L E A U III

Chlorhydrates des triméthoxy-3, 4, 5 phényléthyl amines N, N - disubstituées



R ₁	F C ^o	Rende- ment %	T	Analyse							
				Calc.			Tr.				
				C	H	N	Cl	C	H	N	Cl
-N(Et) ₂ ^(a)	151-3	47	3858	57,6	8,7	4,5	11,3	57,5	8,7	4,4	11,7
-N(nPr) ₂	147-8	53	3705	61,5	9,1	4,2	10,7	61,5	9,3	4,3	10,5
-N(nBut) ₂	118-9	62	3859	63,4	9,5	3,9	9,9	63,4	9,4	3,7	10,0
-N<> ^(a)	194-6	71	2926	59,2	8,4	4,3	10,9	59,2	8,3	4,4	10,7
-N<>	178-9	64	3696	59,7	8,0	4,6	11,7	59,7	8,1	4,7	11,8
-N<>O	221-3	68	2970	56,7	7,6	4,4	11,2	56,4	7,7	4,5	11,3
-N<>	194-5	66	3856	61,9	8,5	4,2	10,8	62,0	8,6	4,1	10,9
-N<>-Me ^(a)	180-2	69	3849	60,2	8,6	4,1	10,5	60,2	8,7	4,1	10,7

(a) Ils cristallisent avec une-démie molécule d'eau.

Parmi les chlorhydrates synthétisés il y a trois (XIV) $N_{R_1}^{R_2}$: $N(Et)_2$, $N<\square>$, $N<\square>-CH_3$, qui cristallisent avec une demie molécule d'eau.

Les chlorhydrates obtenus donnent à l'I. R. les bandes suivantes: NH^+ : 2700, 2530, 2450 cm^{-1} . Ceux qui cristallisent avec de l'eau présentent de plus deux bandes vers 3400 cm^{-1} et 3460 cm^{-1} qui sont vraisemblablement dues aux vibrations symétrique et antisymétrique de l'eau.

3) D i a r o y l - 1, 1 m é t h y l - 2 t r i m é t h o x y - 3, 4, 5 b e n z y l - h y d r a z i n e s .

Ester méthylique de l'acide triméthoxy-3, 4, 5 benzoïque (XV).

Il est obtenu à partir de l'acide (VII) selon Bogert et coll [24].

Rendement 89%, F: 83°, (litt: 84°).

Triméthoxy-3, 4, 5 benzoyl hydrazide (XVI).

Il est préparé à partir de l'ester (XV) selon Cooket et coll [25].

Rendement 82%, F: 168°, (litt. 168°).

Benzylhydrazone du triméthoxy-3, 4, 5-benzoylhydrazide (XVII).

Elle est obtenue à partir de (XVI) selon Shah et coll [26].

Rendement 72%, F: 136-137°, (litt. 136°).

Benzylhydrazone du méthyl-1 (triméthoxy-3, 4, 5 benzoyl)-1 hydrazide (XVIII).

1 è r e M é t h o d e .

Dans un ballon à trois tubulures, muni d'un système d'agitation mécanique, d'un thermomètre et d'un réfrigérant ascendant, sont placés 250 ml de xylène anhydre et 5 g (0,016 mole) de (XVII). Le mélange est chauffé vers 100° afin de dissoudre le produit, puis, après avoir monté la température dans un bain d'huile à 120°, on ajoute 0,7 g (0,018 atom-gram) de potassium métallique. On chauffe pendant 2h sous forte agitation, après quoi on refroidit; il se forme le dérivé potassé de l'hydrazone (XVII) qui est filtré et lavé avec du xylène. On obtient 2,81 g (0,008 mole) de dérivé que l'on dissout dans 100 ml d'acétone anhydre. Dans cette solution acétonique on ajoute lentement et sous agitation 1,2 g (0,008 mole) d'iodure de méthyle en solution dans 20 ml d'acétone anhydre. On agite pendant 2h à environ 35-45°. Après avoir filtré à chaud, on

évapore sous pression réduite jusqu'à sec. Le résidu est recristallisé dans le diisopropylether. On obtient 1,8 g de produit, soit un rendement de 34,6 %. F : 107 - 108°.

A n a l y s e :	Calc. %	C 65,8	H 6,1	N 8,5
	Trouvé %	C 65,8	H 6,2	N 8,5

Méthylhydrazone de l'aldéhyde benzoïque (XXII).

On l'obtient à partir de méthylhydrazine et d'aldéhyde benzoïque selon Todd [28]. Rendement 75 % Eb₁₈ : 130 - 131° (litt. Eb₂₀ : 133°).

Benzylhydrazone du méthyl-1 (triméthoxy-3, 4, 5 benzoyl)-1 hydrazine (XVIII).

2^e Méthode.

Dans un ballon on place 10 g (0,07 mole) de (XXII) et 250 ml de benzène anhydre, puis on y ajoute une solution de 16 g (0,07 mole) de (VIII) dans 150 ml de benzène anhydre. On chauffe pendant 2h à reflux, refroidit, lave à l'hydroxyde de sodium à 10 % et à l'eau jusqu'à réaction neutre. La solution benzénique est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite jusqu'à sec. On obtient 18,7 g de produit identique à celui que nous avons obtenu par la méthode précédente. Rendement 82 %.

Méthyl-1 (triméthoxy-3, 4, 5 benzoyl)-1 hydrazide (XIX).

Dans une solution de 50 g (0,15 mole) de (XVIII) dans 1 litre d'alcool on fait passer un courant de gaz chlorhydrique jusqu'à pH 3 de façon à maintenir la température aux environs de 20°. La solution est restée au repos pendant 3h à la t° ambiante, puis on refroidit fortement ; le chlorhydrate du (XIX) qui se forme, est filtré et lavé avec de l'alcool froid. On obtient 30 g de produit recristallisé dans l'alcool. Rendement 71 %, F : 198 - 200°.

A n a l y s e :	Calc. %	C 47,7	H 6,2	Cl 12,8	N 10,1
	Tr. %	C 47,8	H 6,4	Cl 12,9	N 10,1

Méthyl-1 (triméthoxy-3, 4, 5 benzyl)-1 hydrazine (XX).

12,5 g (0,052 mole) de (XIX) (obtenus en neutralisant avec du carbonate de sodium une quantité équimoléculaire de chlorhydrate (XIX) et

extraction au chloroforme) sont mis en solution dans 150 ml de THF-anhydre. On ajoute lentement et sous agitation cette solution dans une suspension de 3 g (0,08 mole) d'hydrure de lithium-aluminium dans 300 ml de THF-anhydre. On chauffe pendant 8 h à reflux puis décompose le complexe formé par le procédé habituel. La solution organique est séchée et évaporée. Le produit obtenu, soumis à une chromatographie sur couche mince donne deux tâches. En ajoutant dans le mélange des deux produits de réduction 50 ml d'éther et refroidissant on réussit d'en séparer l'un sous forme de solide l'autre restant en solution. Après filtration du solide on lave à l'éther; l'évaporation de l'éther fournit 3 g de méthyl-1 (triméthoxy-3,4,5 benzyl)-1 hydrazine (XX) qui, distillée sous pression réduite se présente sous forme d'une huile jaunâtre.

$E_{b_{0,005}}$: 130 - 133°. Rendement 76,5%. Oxalate F: 146 - 148°.

Anal yse (oxalate): Calc. % C 49,4 H 6,4 N 8,9
Tr. % C 49,4 H 6,2 N 8,9

Identification et synthèse de la triméthoxy-3,4,5 benzylhydrazone de la méthyl-1 (triméthoxy-3,4,5 benzyl)-1 hydrazine (XXIII).

Le produit solide isolé après réduction de l'hydrazide (XIX) est recristallisé dans le diisopropyléther. On obtient 0,8 g soit un rendement de 11% F 115 - 117°.

La structure a été identifiée à l'aide de son analyse élémentaire et des spectres IR, NMR et masse.

Anal yse: Calc. % C 62,4 H 7,0 N 6,9 O 23,7
C 62,5 H 6,9 N 6,9 O 23,5

IR: $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1610 cm^{-1}

NMR: δ = 2,90 (S, 3 H, CH_3), 3,90 (S, 6 H, OCH_3 en position p-), 3,96 (S, 12 H, OCH_3 en position m-), 4,53 (S, 2 H, CH_2), 6,70 (S, 2 H protons aromatiques du noyau A), 7,03 (S, 2 H, protons aromatiques du noyau B), 7,38 (S, 1 H, CH).

Masse: m/e 404 (100%, M^+) 181, (77,5% [$\text{M} - \text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$] $^+$), 223 (26,8%, [$\text{M} - \text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_3$] $^+$), 361 (49,3%, [$\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{N}$] $^+$), 192 (21,1%, [$\text{M} - \text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_3 - \text{OCH}_3$] $^+$).

L'affirmation complète de la structure du (XXIII) a été réussie par la synthèse totale:

0,5 g (2 m moles) de méthyl-1 (triméthoxy - 3, 4, 5 benzyl)-1 hydrazine et 0,4 g (2 m moles) d'aldéhyde triméthoxy - 3, 4, 5 benzoïque sont chauffés à reflux pendant 1 h dans 30 ml de benzène anhydre. On évapore sous vide le solvant et le résidu solide est recristallisé dans le diisopropyléther. Le produit obtenu est identique à celui qu'on a isolé après réduction du (XIX). On obtient 0,6 g de produit soit un rendement de 67%. F 115 - 117°. F (du mélange) 115 - 117°.

Diaroyl-1, 1 méthyl-2 (triméthoxy-3, 4, 5 benzyl)-2 hydrazines (XXI).

Un mélange de 1,5 g (6,6 m moles) de (XX), 13,2 m moles de chlorures de benzoyle substitués en position p-, 1,5 g (14 m moles) de carbonate de sodium anhydre et 30 ml de benzène anhydre sont chauffés à reflux pendant 2 h sous agitation magnétique. Le mélange réactionnel est filtré à chaud et la solution obtenue est évaporée sous pression réduite. Le résidu est dissous dans l'éthanol. Les produits (XXI) cristallisent en ajoutant une petite quantité d'eau et en refroidissant. On recristallise dans l'éthanol (Tableau IV).

Bande caractéristique à IR : $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1680 \text{ cm}^{-1}$.

ETUDE PHARMACODYNAMIQUE

Les composés 1 à 5 été soumis à un screening pharmacologique destiné à préciser leur toxicité et leurs éventuelles activités psychotrope (sédatif ou stimulant), analgésique, antihistaminique, anticholinergique, adrénolytique et spasmolytique musculotrope.

Nous avons également recherché l'action sur l'appareil cardiovasculaire, chez le chien, du produit n° 4.

Les résultats de ce screening sont rapportés dans le tableau V.

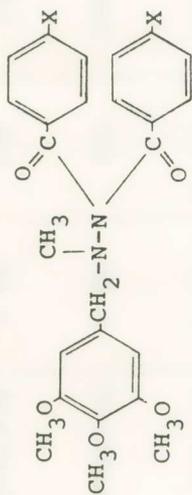
On peut distinguer dans cette série trois niveaux de toxicité: le composé n° 5 est deux fois plus toxique que les n°s 3 et 4, lesquels sont également deux fois plus toxiques que les n°s 1 et 2.

Seul le n° 2 présente une activité psychotrope de type stimulant à faible dose. Les autres produits ne présentent une activité de type psycholeptique qu'à des doses toxiques.

Ils ne présentent pas d'activité analgésique et pas ou peu d'activité antihistaminique ou anticholinergique.

TABLEAU IV

Diaroyl - 1, 2 méthyl - 2 (triméthoxy - 3, 4, 5 benzyl) - 2 hydrazines



X	F C ^o	Rende- ment %	T	Analyse						
				Calc.			Tr.			
				C	H	N	C	H	N	
H	132 - 4	55	3987	69,1	6,0	6,5	69,3	6,1	6,5	
OCH ₃	132 - 3	67	4004	65,6	6,1	5,7	65,5	6,2	5,7	
CH ₃	149 - 51	62	4014	70,1	6,5	6,1	70,3	6,5	6,1	
C (CH ₃) ₃	152 - 4	60	4016	72,5	7,7	5,1	72,6	7,9	5,1	

T A B L E A U V

Molécule No	Toxicité aigüe DL 50 (mg/kg)		Activité Psychotrope DE 50 IP (mg/kg)	Activité Analgésique DE 50 IP (mg/kg)	Action Spasmolytique (papavérine=1)	Action anticholin- ergique (atropine=1)	Action adrénolytique (yohimbine=1)	Action antihistami- que (mépyna- mine=1)
	I. P.	I. V.						
(1) T 2926	300	100	Inactif 80	> 80	1/4	Inactif	Inactif	Inactif
(2) T 3856	300	50	Stimular à faible dose Sédatif > 40	> 40	1/2	Inactif	Inactif	Inactif
(3) T 3747	150	75	Inactif 40	> 40	< 1/10	Inactif	Inactif	Inactif
(4) T 3783 (*)	150	50	Sédatif > 30	> 30	1/2	Inactif	Inactif	Inactif
(5) T 3820	75	35	Sédatif > 15	> 15	1/2	1/100	1,5	1/100

(*) Action cardio-vasculaire chez le chien : vasodilatation périphérique à 2 mg/kg I. V.

Seul le composé n° 5 présente une activité adrénolytique *in vitro*.

Ils présentent tous une action spasmolytique musculotrope sur organe isolé, en particulier les n°s 2, 4 et 5 dont l'activité égale la moitié de celle de la papavérine.

Cette activité est retrouvée *in vivo* pour le produit n° 4 à la dose de 2 mg/kg I.V.

L'intérêt pharmacologique de ces nouveaux composés est de présenter une activité spasmolytique musculotrope tout en étant dénués d'activité sédative.

PARTIE EXPERIMENTALE

Pharmacodynamie.

Les composés étudiés, mis en solution dans l'eau et administrés par voie intra-péritonéale, ont été soumis au «screening» pharmacologique suivant :

— *Toxicité aigüe :*

La DL₅₀ est évaluée chez la Souris par voie intra-péritonéale et intraveineuse à partir de la mortalité observée pendant 48 Heures sur des lots de 4 animaux ayant reçu des doses croissantes en progression géométrique de raison 2.

— *Activité psychotrope :*

Elle est évaluée chez la Souris par la mesure du pourcentage de variation du nombre de rayons traversés pendant cinq minutes par les animaux placés dans des actimètres à cellules photoélectriques individuels, d'après la méthode de Boissier et Simon (1).

— *Activité analgésique :*

Elle est recherchée chez la Souris par la méthode de Siegmund et coll (2) et exprimée en pourcentage de protection vis à vis des torsions provoquées par l'injection intra-péritonéale de phényl-benzoquinone.

— *Activité antihistaminique et anticholinergique :*

Elles sont recherchées *in vitro*, par la technique de Magnus (3) sur intestin isolé de Cobaye, et exprimées respectivement par rapport à l'activité de la mépyramine et de l'atropine.

— *Activité adrénolytique :*

Elle est évaluée d'après la méthode décrite par Leach (4) sur vésicule séminale isolée de Cobaye et exprimée par rapport à l'activité de la yohimbine.

— *Activité spasmolytique :*

Elle est recherchée sur duodenum isolé de Rat, par action curative *vis à vis* du chlorure de baryum, d'après la technique décrite par Pomart et coll (5) et exprimée par rapport à l'activité de la papavérine.

— *Action sur l'appareil cardio-vasculaire :*

Elle est recherchée, chez le chien anesthésié, et évaluée d'après les modifications observées, après administration intra-veineuse du produit étudié, sur le rythme cardiaque, la pression artérielle et les débits sanguin, carotidien et fémoral.

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Ι Σ

Εἰς τὴν παροῦσαν ἐργασίαν περιγράφεται ἡ σύνθεσις καὶ ἡ φαρμακολογικὴ μελέτη νέων παραγῶγων τῆς μεσκαλίνης. Εἰδικώτερον, παρεσκευάσθησαν αἱ ἑξῆς σειραὶ προϊόντων :

A. N-(ἀκκυλο ἢ ἀροῦλο) 3, 4, 5 τριμεθοξυφαιαιθυλαμίνας.

Τὰ προϊόντα ταῦτα παρεσκευάσθησαν ἐκ τῶν N-(ἀκκυλο ἢ ἀροῦλο) 3, 4, 5 μεθοξυφαιαιθυλαμινῶν δι' ἀναγωγῆς των δι' ὑδριδίου τοῦ λιθίου - ἀργιλίου.

B. N, N - Δισυποκατεστημένα 3, 4, 5 τριμεθοξυφαιαιθυλαμίνας.

Τὰ προϊόντα ταῦτα παρεσκευάσθησαν δι' ἐπιδράσεως δευτεροταγῶν ἀμινῶν ἐπὶ τοῦ 3, 4, 5 τριμεθοξυφαιαιθυλοχλωριδίου.

Γ. 1, 1 Διαροϋλο - 2 Μεθυλο 2 (3, 4, 5 τριμεθοξυβενζυλο) - υδροζίναι.

Τὰ προϊόντα ταῦτα παρεσκευάσθησαν δι' ἐπιδράσεως ὑποκατεστημένων βενζοϋλοχλωριδίων ἐπὶ τῆς 1-Μεθυλο-1 (3, 4, 5-τριμεθοξυβενζυλο) υδροζίνης.

Ἐκ τῶν μέχρι στιγμῆς ληφθέντων ἀποτελεσμάτων τοῦ φαρμακολογικοῦ Screening τῶν προϊόντων 2926, 3856, 3747, 3783 καὶ 3820, ἐξάγεται τὸ συμπέρασμα ὅτι ταῦτα δεικνύουν μυοτρόπον σπασμολυτικὴν δράσιν κατέχοντα συγχρόνως μικρὰν κατευναστικὴν δράσιν.

BIBLIOGRAPHIE

1. S. Snyder - C. Merri1, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. 54, 258 (1965).
2. S. Snyder - E. Richelson, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. 60, 206 (1968).
3. C. Clothia - P. Pauling, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. 63, 1063 (1969).
4. Sungzong Kang, J. Green Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. 67, 62 (1970).
5. Sungzong Kang - Carl Johnson, Jack Green Molecular Pharmacology 9, 640 (1973).
6. P. Hey, Quart. J. Pharm. Pharmac. 20, 129 (1947).
7. Psychopharmacological agents: M. Gordon (Academic Press 1964), V. I. p. 417.
8. Tomita Oki, J. Pharm. Soc. Japan 76, 632 (1956).
9. A. Dornow - A. Petsch, Archiv Der Pharmazie, 284, 160 (1951).
10. R. Nystrom - W. Brown, J. Amer. Chem. Soc. 69, 1197 (1947).
11. F. Ramirez - A. Burger, J. Amer. Chem. Soc. 72, 2781 (1950).
12. S. Kubota - T. Masui - E. Fujita - M. Kupcham, J. Org. Chem. 31, 516 (1966).
13. R. Morin - F. Benington - L. Clark, J. Org. Chem. 24, 917 (1959).
14. Org. Syntheses coll Volume I, p. 537.
15. H. Rapoport - A. Williams - M. Cisney, J. Amer. Chem. Soc. 73, 1414 (1951).
16. Org. Syntheses Coll. Volume II, p. 165.
17. Org. Syntheses Coll. Volume II, p. 461.
18. K. Banholzer - T. Cambell - H. Schmid, Helv. Chim. Acta 35, 1577 (1952).
19. J. Hadacek - J. Michalsky - L. Machdloum, Chem. Listy 49, 271 (1955).
20. R. Major - K. Ohly, J. Med. Pharm. Chem. 4, 51 (1961).
21. N. Kudryashova - L. Davidenkov - N. Khromovborisov, Zhur. Obschei. Khim 29, 1885, (1959).
22. E. Steck - L. Fletcher - P. Braundage, J. Org. Chem. 28, 2233 (1963).

23. G. Tsatsas - A. Valiraki - V. Gioca, *Chimie Therapeutique* 3, 308 (1973).
 24. M. Bogert - R. Isham, *J. Amer. Chem. Soc.* 36, 518 (1914).
 25. J. Cook - W. Graham - A. Cohem - R. Lapsley - C. Lawrence, *J. Chem. Soc.* 322 (1944).
 26. M. Shach - M. Mhasalkar - V. Patki, *J. Sci. Ind. Research* 19C, 68 (1960).
 27. K. Ronco - B. Prijs - H. Erlenmeyer, *Helv. Acta*, 39, 1253 (1956).
 28. D. Todd, *J. Amer. Chem. Soc.* 71, 1352 (1949).
 29. R. Wiley - G. Irick, *J. Org. Chem.* 24, 1925 (1959).
 30. A. Ebnother - E. Jucker - A. Lindenmann - E. Rissi - R. Steiner - R. Suess - A. Vogel, *Helv. Chim. Acta* 42, 533 (1959).
 31. J. Boissier - P. Simon, *Arch. Int. Pharmacodyn.* 158, 212-221 (1965).
 32. E. Siegmund - R. Cadmus, *Lu. G. Proc. So. Exp. Biol. Med.* 95, 729-31 (1957).
 33. R. Magnus, *Arch. Ges. Physiol.* 102, 123 (1904).
 34. G. P. M. Leach, *J. Pharm. Pharmacol.* 8, 501-503 (1956).
 35. J. C. Pomaret - Ody M. Sergeant - B. Pourrias - G. Huguet, *Therapie*, 24, 109-143 (1969).
-