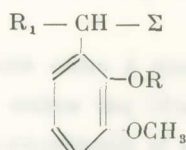
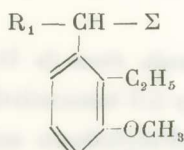


ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ.—Synthèse de quelques nouvelles benzylamines substituées, par G. Tsatsas et Mme G. Margomenou-Leonidopoulou*. Ἀνεκοινώθη ὑπὸ τοῦ Ἀκαδημαϊκοῦ κ. Ἐμμ. Ἐμμανουήλ.

En vue de trouver une application à l'o-vanilline**, produit secondaire de la synthèse de la vanilline, sans valeur commerciale, nous poursuivons depuis un certain temps de recherches à partir de cette matière première, dans le but de préparer de produits qui pourraient avoir un intérêt thérapeutique(1).

La synthèse de quelques benzylamines substituées obtenues à partir de l'o-vanilline, fait l'objet de la présente communication. On sait, en effet, que les benzylamines disubstituées sur l'azote possèdent une action antinicotinique(33). Nous avons ainsi préparé diverses benzylamines répondant aux deux formules suivantes, en vue d'étudier ultérieurement leurs propriétés pharmacologiques :



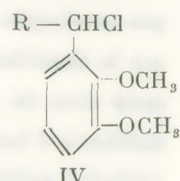
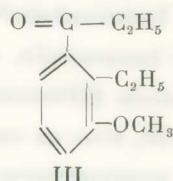
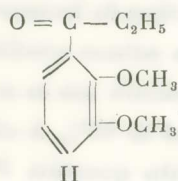
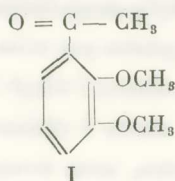
où R : CH₃

R₁ : CH₃, C₂H₅

et Σ est le reste d'une amine aliphatique ou hétérocyclique.

Ces produits n'avaient pas encore été signalés, à notre connaissance, dans la littérature chimique.

Pour accéder à ces composés deux séries de matières premières ont été choisies : d'une part, les diméthoxy-2.3 acétophénone I, diméthoxy-2.3 propiophénone II, et éthyl-2 méthoxy-3 propiophénone III, d'autre part les chlorures d'α-(diméthoxy-2.3 phényl)alcoyles IV, dont les formules sont ci-après :



* Γ. ΤΣΑΤΣΑ — Κας Γ. ΜΑΡΓΩΜΕΝΟΥ - ΔΕΘΝΙΔΟΠΟΥΛΟΥ, Σύνθεσις μερικῶν νέων ὑποκατεστημένων βενζυλαμινῶν.

** Nous remercions la Société Rhône - Poulenc qui a mis à notre disposition cette matière première.

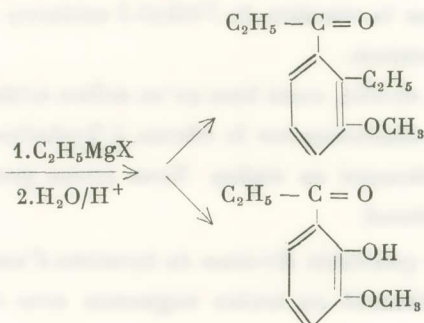
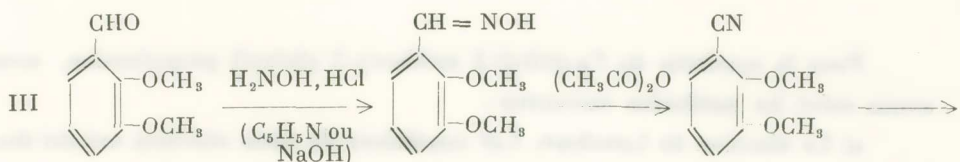
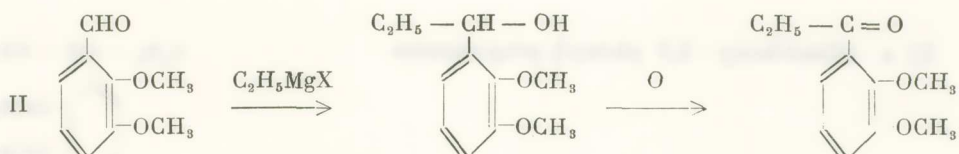
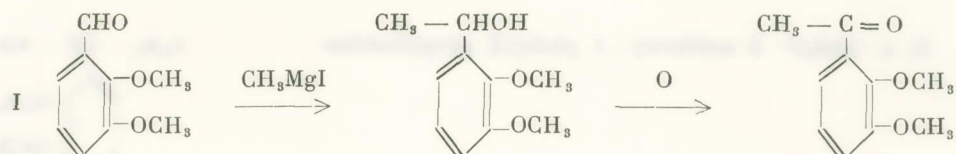
Tous ces composés se préparent à partir de l'o-vanilline que l'on etherifie par le sulfate de méthyle en milieu alcalin. La cétone I a été obtenue soit par action de l'iodure de méthyle-magnésium sur le diméthoxy-2.3 benzaldéhyde, suivie d'oxydation chromique, soit à partir du diméthoxy-2.3 benzonitrile par action du même réactif de Grignard⁽²⁾. La cétone II⁽³⁾ a été obtenue comme son homologue inférieur par action du diméthoxy-2.3 benzaldéhyde sur le bromure d'éthyle-magnésium qui conduit, après hydrolyse à l' α -(diméthoxy-2.3 phényl) propanol⁽⁴⁾ suivie d'oxydation chromique, avec de bons rendements.

Quant à la cétone III, elle a été préparée par action l'iodure d'éthyle-magnésium sur le diméthoxy-2.3 benzonitrile, obtenu lui-même à partir du benzaldéhyde correspondant par action de chlorhydrate d'hydroxylamine en milieu alcalin, suivie de déshydratation de l'oxime en nitrile. Durant cette réaction, on obtient aussi, à partir des solutions alcalines par acidification, un produit solide qui est le produit déméthylé, l'hydroxy-2 méthoxy-3 propiophénone.

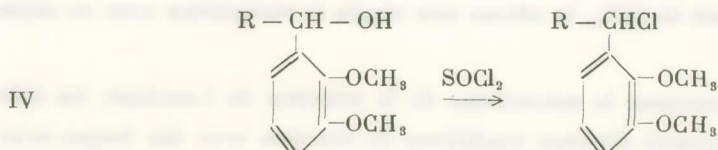
Relativement à cette anomalie on signale dans la littérature les faits suivants : Haller⁽⁵⁾ par action du diméthoxy-2.6 benzonitrile sur le réactif de Grignard obtient la diméthoxy-2.6 phenyl isobutylcétone mais il n'a pas isolé de produit déméthylé. Plus tard le même auteur avec Schaffer⁽⁶⁾ en faisant agir le triméthoxy-3.4.5 benzonitrile sur le réactif de Grignard, obtient à côté de la cétone normalement formée, le produit déméthylé en position-4, soit la diméthoxy-3.5 hydroxy-4 phényl isobutylcétone. Richtzenhain et Nippus⁽²⁾ observent de remplacements du radical alcoxy en position-2 du dialcoxy-2.3 benzonitrile pendant l'action du réactif de Grignard. Fuson, Gaertner et Chadwick⁽⁷⁾ quoique ils ne signalent pas de produits de déméthylation pendant l'action de l'organomagnésien sur les diméthoxy-2.6 et diméthoxy-2.5 benzonitriles, précisent néanmoins les conditions de remplacement d'un alcoxy par un alcoyle. Enfin Richtzenhain⁽⁸⁾ par action du bromure d'éthyle-magnésium sur le diméthoxy-2.3 benzonitrile, dans les mêmes conditions opérées par nous, mais avec de proportions différentes de réactifs mis en œuvre, obtient l'éthyl-2 méthoxy-3 benzonitrile, avec un rendement de 60%. A côté du nitrile il obtient l'éthyl-2 méthoxy-3 propiophénone en petite quantité. Par contre, nous avons obtenu dans les conditions décrites plus loin (voir partie expérimentale) cette cétone comme produit principal. Les semicarbazones des deux cétones, c'est-à-dire éthyl-2 méthoxy-3 propiophénone et diméthoxy-2.3 propiophénone présentent des points de fusion différents. Enfin, les analyses, aussi bien de la

cétone obtenue à partir du nitrile, que des produits dérivés de celle-ci, correspondent à la théorie.

Les diverses réactions se résument comme suit :



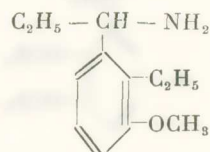
En ce qui concerne les chlorures d' α -(diméthoxy-2.3 phényl) alcoyles IV (où R = CH₃ et C₂H₅) ils ont été obtenus par action, à t° ordinaire, du chlorure de thionyle sur les α -(diméthoxy-2.3 phényl) alcoyle-carbinols :



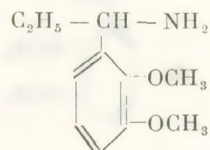
Amines

α - Phényl propylamines.

1) α - (éthyl - 2 méthoxy - 3 phényl) propylamine



2) α - (diméthoxy - 2,3 phényl) propylamine



Pour la synthèse de l' α -(éthyl-2 méthoxy-3 phényl) propylamine, nous avons suivi les méthodes suivantes :

a) La réaction de Leuckart. Les conditions de cette réaction ont été étudiées par Ingersoll et al.(9), Crossley et Moore(10), Webers et Bruce(11) etc.

Le composé en question s'obtient par la réaction de l'éthyl-2 méthoxy-3 propiophénone avec du formiate d'ammonium.

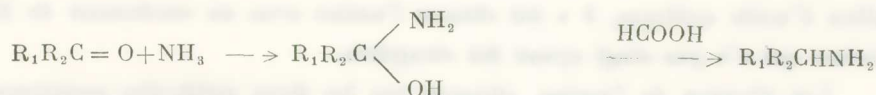
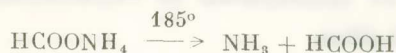
Il a été essayé l'hydrolyse, en milieu alcalin, aussi bien qu'en milieu acide, du produit de la réaction du formiate d'ammonium sur la cétone. L'hydrolyse alcaline n'a donné qu'un très faible rendement en amine. Nous avons pour cette raison employé l'hydrolyse acide à chaud.

La réaction a été effectuée avec des quantités diverses de formiate d'ammonium et il a été constaté que le rendement en amine augmente avec ce dernier.

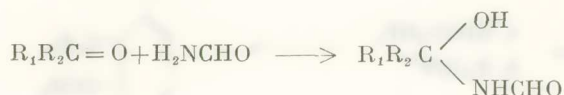
En effet, dans le cas de la réaction de trois moles de formiate d'ammonium avec 1,25 mole de cétone le rendement en amine était de 37%, la cétone non réagie ayant été récupérée avec un rendement de 61%, tandis que dans le cas de la réaction de sept moles de sel contre une mole de cétone le rendement en amine était de 50%, la cétone non réagie se récupérant avec un rendement de 36%.

En ce qui concerne le mécanisme de la réaction de Leuckart, les différents auteurs proposent diverses conditions de réaction avec des étapes inter-

médiales différentes. Par exemple, le mécanisme proposé par Wallach(12) et Crossley et Moore(10) est le suivant :



Celui proposé par Dœvre et Courtois(13) et Davies et Rogers(14), consiste en une action directe du formamide sur la cétone :



Un composé de ce type est mentionné par Shive et Shive(15). L'action catalytique constatée par Bruce et Webers est peut-être due à la polarité initiale de la cétone et à la possibilité de transfert d'un proton du sel formique au produit de la déshydrogénation, le formamide.

Noyes et Goebel(16) considèrent que la formation de l'amide à partir du sel formique, a lieu par perte d'un hydroxyle et d'un proton, de l'intermédiaire $\text{RC}(\text{OH})_2\text{NH}_2$. Krieble et Holst(17) supposent que l'intermédiaire de cette réaction est l'ion $\text{RC} \begin{cases} \text{OH} \\ \text{NH}_2 \end{cases} +$. Cet ion peut perdre un proton pour former

l'amide. Le transfert de ce proton sur le groupement carbonyle peut augmenter la charge positive active sur l'atome de carbone et le rendre plus acide. De cette façon, la condensation avec l'atome basique de l'azote du formamide est facilitée, comme suit :

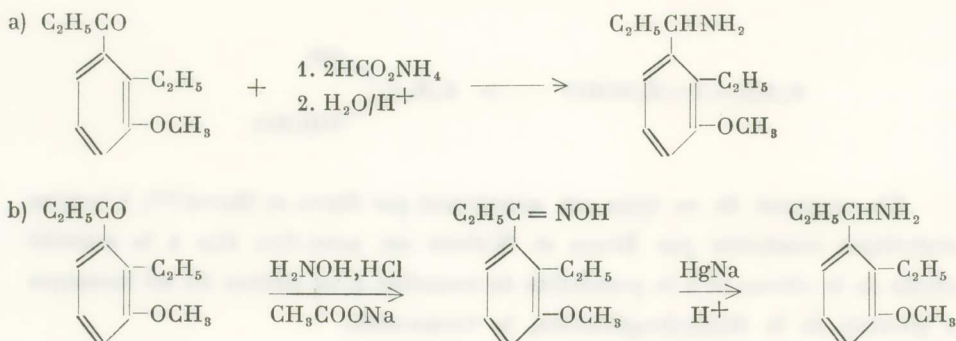


b) La réduction de l'oxime de l'éthyl-2 méthoxy-3 propiophénone avec l'amalgame de sodium. L'oxime de cette cétone a été formée, avec un rendement quantitatif, avec du chlorhydrate de l'hydroxylamine et de l'acétate de sodium dans l'éthanol dilué.

A partir de cette oxime, par réduction avec l'amalgame de sodium en milieu d'acide acétique, il a été obtenu l'amine avec un rendement de 20%, l'oxime qui n'a pas réagi ayant été récupérée.

Les picrates de l'amine, obtenus par les deux méthodes mentionnées, présentent le même point de fusion, ainsi que leur mélange.

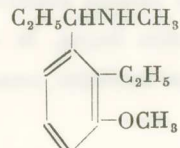
Les réactions ont lieu schématiquement comme suit :



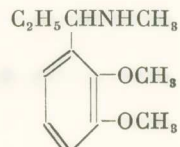
Pour la synthèse de l' α -(diméthoxy-2.3 phényl) propylamine, nous avons suivi la réaction de Leuckart, comme dans le cas de l' α -(éthyl-2 méthoxy-3 phényl) propylamine.

α -Phényl N-méthyl propylamines.

1) α -(éthyl-2 méthoxy-3 phényl) N-méthyl propylamine



2) α -(diméthoxy-2.3 phényl) N-méthyl propylamine



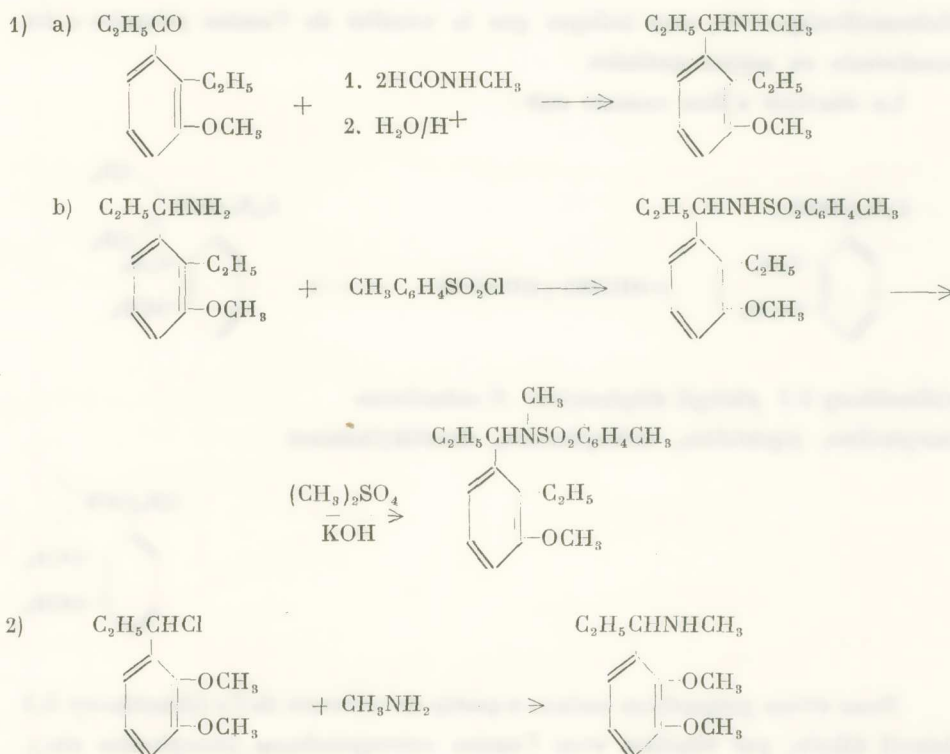
Pour la synthèse de l' α -(éthyl-2 méthoxy-3 phényl) N-méthyl propylamine, nous avons suivi les méthodes suivantes :

a) La réaction de Leuckart. Cette réaction a été étudiée pour les amines secondaires en premier lieu par Novelli⁽¹⁸⁾. Nous avons préparé suivant cette réaction, l'amine secondaire correspondante, par réaction avec le méthylformamide. Le rendement n'a pourtant pas été satisfaisant.

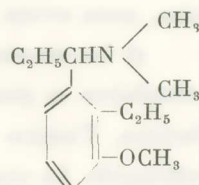
b) La méthode employée par Kindler et Peschke⁽¹⁹⁾. Suivant cette méthode la méthylation de l'amine primaire se fait suivant le schéma b (voir plus loin). Malheureusement, l'hydrolyse n'a pas été possible dans notre cas.

Pour la synthèse de l' α -(diméthoxy-2.3 phényl) N-méthyl propylamine, nous avons suivi la méthode classique de chlorure d'alcyle et d'amine, par réaction du chlorure d' α -(diméthoxy-2.3 phényl) propyle avec la méthylamine. La réaction a été essayée avec comme solvant le benzène ou le mélange eau-alcool, avec chauffage prolongé ; le rendement dans les deux cas était le même (40%), que la réaction ait lieu dans l'autoclave ou à la pression atmosphérique.

Les réactions ont lieu schématiquement comme suit :



α-(éthyl-2 méthoxy-3 phényl) N,N-diméthyl propylamine



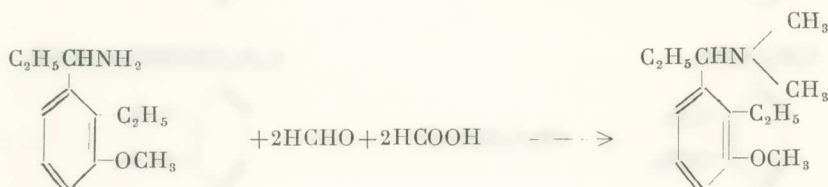
Nous avons préparé cette amine à partir de l'amine primaire correspondante par méthylation à chaud avec du formaldéhyde, l'hydrogène nécessaire pour la réduction étant fourni en partie par la décomposition de l'acide formique.

Cette méthode a été étudiée par divers auteurs, Kauffman et Pannwitz⁽²⁰⁾, Sommelet et Ferrand⁽²¹⁾, et d'autres.

Pour la préparation de l'amine nous avons utilisé le procédé avancé par Clarke et al.⁽²²⁾, par méthylation de l' α -(éthyl-2 méthoxy-3 phényl) propylamine avec du formaldéhyde et de l'acide formique.

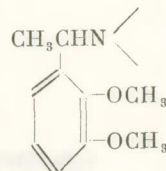
Le produit huileux final, n'a pas réagi avec le chlorure de l'acide p-toluènesulfonique⁽²³⁾; ceci indique que la totalité de l'amine primaire a été transformée en amine tertiaire.

La réaction a lieu comme suit :



α-(diméthoxy-2.3 phényl) éthylamines N-substituées.

(morpholine, pipéridine, diéthylamine, diméthylamine)



Nous avons préparé ces amines à partir du chlorure de l' α -(diméthoxy-2.3 phényl) éthyle, par réaction avec l'amine correspondante (morpholine etc.).

Ce chlorure, par réaction à chaud dans l'éthanol absolu avec la morpholine, la pipéridine etc., a conduit aux amines correspondantes avec des rendements satisfaisants. Les amines huileuses ainsi obtenues, pouvant être distillées sous vide sans décomposition, ont été utilisées pour la préparation de leurs sels; elles ont toutes donné des sels bien cristallisés, à l'exception de l' α -(diméthoxy-2.3 phényl) N-diéthyl éthylamine.

L'étude pharmacologique des divers produits préparés dans le présent travail fera l'objet d'une autre publication*.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion des produits cités dans le présent travail ont été pris sur le bloc Maquenne, sont corrigés et marqués dans la partie expérimentale par la lettre (M). Ceux des produits qui se décomposaient sont pris en tube capillaire et ne sont pas corrigés.

Les analyses des produits solides sont effectuées après plusieurs cristallisations et celles des liquides après triple distillation sous vide de 1 mm **. Les indices de réfraction sont pris au réfractomètre Abbe.

Pour la préparation du diméthoxy-2.3 benzaldéhyde à partir de l'o-vanilline, nous renvoyons à la littérature(24).

MATIÈRES PREMIÈRES

Propiophénones substituées

Diméthoxy-2.3 propiophénone II.

1° α -(D i m é t h o x y - 2.3 p h é n y l) p r o p a n o l(4). Dans un ballon à trois tubulures, portant un système d'agitation mécanique, un réfrigérant ascendant avec tube de chlorure de calcium et une ampoule à brome, on porte 12 g. de magnésium en tournures (0,5 mol) que l'on couvre avec de l'éther anhydre. Par l'ampoule à brome on ajoute goutte à goutte 65 g. (0,6 mol) de bromure d'éthyle sec dissous dans l'éther anhydre. Quand tout le magnésium a disparu, on refroidit le ballon dans un mélange réfrigérant et on ajoute goutte

* Nous remercions vivement la Société Parke - Davis qui a subventionné ce travail et qui s'est chargée de l'étude pharmacologique.

** Nous remercions très vivement le Service de Microanalyse du C.N.R.S. qui a effectué pour nous les analyses élémentaires.

à goutte 55 g. (0,3 mol) de diméthoxy-2.3 benzaldéhyde, fraîchement distillé et dissous dans l'éther anhydre. On laisse le mélange pendant une nuit à t° ambiante et on hydrolyse, en refroidissant, d'abord avec de l'eau froide et ensuite avec de l'acide chlorhydrique dilué. On sépare la couche éthérée et on extrait à l'éther à trois reprises la couche aqueuse. Les solutions éthérées réunies sont lavées d'abord à l'eau, ensuite avec une solution à 10% de soude caustique, de nouveau à l'eau et ensuite séchées sur sulfate de sodium. Après élimination du solvant sur bain-marie le résidu huileux est fractionné. $E_{10} = 144^{\circ}$. On obtient 59,6 g. soit 94% de la théorie.

2° *Diméthoxy-2.3 propiophénone*⁽²⁵⁾. On dissout 48 g. de bichromate de potassium dans 240 ml d'eau et on y ajoute petit à petit 38 g. d'acide sulfurique concentré. Après refroidissement, on ajoute goutte à goutte et avec agitation mécanique, en refroidissant convenablement, 24 g. de α -(diméthoxy-2.3 phényl) propanol, de sorte que la t° du mélange ne dépasse pas 30°. On ajoute de l'eau et on extrait la couche huileuse formée avec de l'éther. Les solutions éthérées sont lavées d'abord avec une solution de bicarbonate de sodium et ensuite avec une solution saturée de chlorure de sodium, jusqu'à réaction neutre ; elles sont séchées sur sulfate de sodium anhydre et le solvant est distillé. Le résidu est fractionné. $E_s = 109-114^{\circ}$. Obtenu 17,9 g. soit 75% de la théorie.

Éthyl-2 méthoxy-3 propiophénone III.

Les stades de la préparation de cette cétone sont les suivants :

1° *Diméthoxy-2.3 benzaldoxime*⁽²⁶⁾. Pour la préparation de cette oxime nous avons suivi deux techniques :

a) on met dans un ballon de 50 ml 1 g. de diméthoxy-2.3 benzaldéhyde, 1 g. de chlorhydrate d'hydroxylamine, 10 ml d'éthanol et 1 g. de pyridine. On chauffe, avec réfrigérant ascendant, pendant 1 h. sur bain-marie. Ensuite on chasse le solvant et l'on ajoute 10 ml d'eau ; le produit solide formé est recristallisé dans l'éthanol et fond à 98-99° (M). Poids 1,04 g. soit 95% de la théorie.

b) On porte dans un erlenmeyer de 100 ml 8,3 g. (0,05 mol) de diméthoxy-2.3 benzaldéhyde que l'on dissout par léger chauffage dans 20 ml d'éthanol. Ensuite on ajoute une solution de 4,2 g. (0,06 mol) de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 5 ml d'eau et 3,5 g. (0,07 mol) de soude caustique dissoute

dans 4 ml d'eau. On mélange et on laisse à la t° ambiante pendant 2 1/2 heures ; on ajoute de morceaux de glace qui provoquent la précipitation de l'oxime formée, qui augmente de volume par saturation du mélange par barbotage de gaz carbonique. Le tout est laissé au frigidaire pendant 24 heures, après quoi le solide est essoré, lavé et recristallisé dans l'éthanol. F=99° (M). Poids 8,4 g. soit 93% de la théorie. [litt. F 98-99° (26)].

2° Diméthoxy-2.3 benzonitrile (27). Dans un ballon de 100 ml on met 23 g. de diméthoxy-2.3 benzaldoxime et 26 ml d'anhydride acétique. On ajuste un réfrigérant ascendant et on chauffe le mélange à l'aide d'une petite flamme jusqu'à commencement de la réaction. On enlève alors le chauffage et la réaction exothermique se poursuit seule ; quand celle-ci est calmée on chauffe de nouveau pendant 20 minutes. On verse le contenu du ballon dans un bécher contenant 75 ml d'eau froide. Un produit cristallin se sépare qui fond à 42° (M). Poids 19 g. soit 91% de la théorie. Pour obtenir un produit pur on le recristallise dans l'éther de pétrole ou on le soumet à la distillation sous pression réduite. E₁₈=149-151°. F 46-47° (M) [litt. F 47° (27)].

3° Éthyl-2 méthoxy-3 propiophénone (III). On prépare l'organomagnésien par la méthode habituelle, en mettant en œuvre 11,2 g. (0,45 mol) de magnésium et 86 g. (0,55 mol) d'iodure d'éthyle. Ensuite, avec agitation mécanique, on ajoute goutte à goutte 25 g. (0,15 mol) de diméthoxy-2.3 benzonitrile dissous dans l'éther anhydre. Après la fin de l'addition du réactif on chauffe sur bain-marie pendant 4 heures. On distingue deux couches. On hydrolyse attentivement d'abord à l'eau froide et ensuite à l'acide chlorhydrique dilué. On sépare la couche étherée et on extrait les solutions acides 6 fois à l'éther. Les solutions étherées réunies sont lavées d'abord deux fois à l'eau, ensuite à plusieurs reprises à la soude caustique à 10%, enfin à l'eau jusqu'à réaction neutre et séchées sur sulfate de soude. Après élimination de l'éther, le produit huileux qui reste est fractionné. E₁₂=142°. Poids 20,3 g. soit 69% de la théorie.

<i>Analyse.</i> C ₁₂ H ₁₆ O ₂ (192)	Calc.	% C	75,00	H	8,33
	Trouv.		74,85		8,23

A partir des solutions alcalines par acidification à l'aide d'acide chlorhydrique, il se sépare un produit solide qui recristallisé dans l'alcool fond à 72° (M) [litt. F 73-74° (8)]. Poids 4,3 g. Ce produit donne, avec une solution de chlorure ferrique à 1% dans le méthanol, une coloration bleu-vert,

caractéristique de l'existence d'un hydroxyle phénolique libre et se dissout dans les alcalis.

<i>Analyse.</i> C ₁₀ H ₁₂ O ₃ (180)	Calc.	% C	66,66	H	6,66
	Trouv.		66,51		6,58

La semicarbazone de l'éthyl-2 méthoxy-3 propiophénone, après cristallisation dans l'éthanol, est fusible à 183-185° (M). Celle de la diméthoxy-2.3 propiophénone —obtenue par oxydation chromique de l' α -(diméthoxy-2.3 phényl) propanol— fond à 175-176° (M). Leur mélange est fusible vers 165-169° (M).

Diméthoxy-2.3 acétophénone I (28).

Cette cétone souvent décrite dans la littérature, a été obtenue par deux procédés différents :

1° à partir de l' α -(diméthoxy-2.3 phényl) éthanol

2° à partir du diméthoxy-2.3 benzonitrile.

Suivant le premier procédé, la préparation a lieu en deux stades :

1° a) Préparation de l' α -(diméthoxy-2.3 phényl) éthanol. Nous avons suivi la même technique que pour la préparation de l' α -(diméthoxy-2.3 phényl) propanol. A partir de 60 g. de diméthoxy-2.3 benzaldéhyde nous avons obtenu, après fractionnement ($E_{11}=141^\circ$) 58 g. de l' α -(diméthoxy-2.3 phényl) éthanol, soit 88% de la théorie.

b) diméthoxy-2.3 acétophénone. L'oxydation du carbinol ci-dessus en cétone correspondante a été effectuée par le mélange sulfochromique, comme pour la préparation de son homologue, la diméthoxy-2.3 propiophénone. Le produit obtenu a été distillé. $E_{13}=142-143^\circ$. Rendement 67% de la théorie.

2° A partir du diméthoxy-2.3 benzonitrile. Nous avons suivi la même voie que celle décrite pour la synthèse de l'éthyl-2 méthoxy-3 propiophénone. Nous avons ainsi obtenu la diméthoxy-2.3 acétophénone $E_{13}=142^\circ$ avec un rendement de 30%.

La nitro-4 phénylhydrazone de la diméthoxy-2.3 acétophénone, préparée par les deux voies, est fusible à 156° (M) [litt. F 155-156° (29)]. La nitro-4 phénylhydrazine fond à 154° et le mélange à 142° (M).

A partir des solutions alcalines de la préparation de la diméthoxy-2.3 acétophénone par le 2^e procédé, par acidification par l'acide chlorhydrique dilué on obtient un produit cristallisé, qui, après recristallisation dans l'éthanol,

est fusible à 54° (M). Rendement 21% de la théorie. Ce produit donne une coloration bleu avec une solution méthanolique à 1‰ de chlorure ferrique, se dissout dans les solutions d'alcalis caustiques et forme une semicarbazone. L'analyse montre qu'il s'agit de l'hydroxy-2 méthoxy-3 acétophénone.

<i>Analyse.</i> C ₉ H ₁₀ O ₃ (166)	Calc.	% C	65,06	H	6,02
	Trouv.		65,03		6,02

Chlorures d'α-(diméthoxy-2.3 phényl) alcoyles IV.

Chlorure d'α-(diméthoxy-2.3 phényl) propyle⁽³⁰⁾. On porte dans un erlenmeyer 6 g. d'α-(diméthoxy-2.3 phényl) propanol et une petite quantité de chlorure de calcium anhydre. On ajoute par petites portions et en refroidissant 4,2 g. de chlorure de thionyle. La réaction est violente et il se dégage du gaz chlorhydrique. Après la fin de la réaction on ajoute 12 ml d'éther anhydre, on filtre, on met du carbonate de calcium pour neutraliser complètement l'acide chlorhydrique et on laisse pendant 24 heures à la t° ambiante. Après essorage et élimination du solvant, on fractionne le résidu. E₄=107°. Poids 5,8 g. soit 88% de la théorie.

<i>Analyse.</i> C ₁₁ H ₁₅ O ₂ Cl (214,69)	Calc.	% C	61,54	H	7,04	Cl	16,51
	Trouv.		61,14		7,15		16,78

Chlorure d'α-(diméthoxy-2.3 phényl) éthyle. La synthèse de ce dérivé a été effectuée comme pour son homologue précédent. A partir de 7,9 g. d'α-(diméthoxy-2.3 phényl) éthanol, nous avons obtenu 5,6 g. de produit E₄=131-134° soit un rendement de 66%. n_D^{32,5}=1,523.

<i>Analyse.</i> C ₁₀ H ₁₃ O ₂ Cl (200,66)	Calc.	% : C	59,85	H	6,53	Cl	17,67
	Trouv.	:	60,24		6,67		17,15

BEN ZYLAMINES SUBSTITUÉES

α-phényl propylamines.

1° α-(éthyl-2 méthoxy-3 phényl) propylamine. Pour la préparation de cette amine nous avons suivies deux méthodes :

a) la réaction de Leuckart

b) la réduction de l'oxime de l'éthyl-2 méthoxy-3 propiophénone.

a) Pour la réaction de Leuckart⁽³¹⁾ nous avons opéré comme suit: dans un ballon à deux tubulures portant un réfrigérant descendant et un thermo-

mètre allant jusqu'au fond du ballon, on met 26,5 g. (0,42 mol) de formiate d'ammonium et 34 g. (0,17 mol) d'éthyl-2 méthoxy-3 propiophénone. Le mélange est chauffé à flamme nue. Au début il se dégage du gaz carbonique et l'ammoniaque qui se forme distille dans une fiole contenant de l'eau. Ensuite distillent de l'eau et des traces de cétone. Quand le mélange devient homogène et s'arrête la distillation d'eau on remplace le réfrigérant descendant par un réfrigérant à reflux et on poursuit le chauffage pendant 3 heures, en maintenant la température aux environs de 195°. Après refroidissement on reprend à l'eau et on extrait plusieurs fois à l'éther. Le produit organique après la distillation de l'éther est hydrolysé avec 45 ml d'acide chlorhydrique concentré. Cette hydrolyse s'effectue à l'ébullition pendant 5 heures avec réfrigérant ascendant. Ensuite on alcalinise et on extrait à l'éther. Les solutions étherées sont agitées avec de l'acide chlorhydrique dilué qui enlève ainsi les produits basiques. Les solutions acides sont de nouveau alcalinisées et la base libérée est extraite à l'éther, les solutions étherées sont lavées à l'eau, séchées sur carbonate de potassium et le solvant évaporé. L'huile qui reste est fractionnée dans une atmosphère d'azote. $E_7 = 144^\circ$. Poids 12,6 g. soit 37% de la théorie. A partir des solutions étherées neutres, après un traitement habituel on obtient 20,9 g. d'un produit qui n'est autre que la cétone initiale non réagie. En effet, son oxime est fusible à 54-58° (M) comme celle obtenue à partir de la cétone pure.

b) Réduction de l'oxime en amine correspondante⁽³²⁾. 6 g. d'oxime de l'éthyl-2 méthoxy-3 propiophénone, préparée par la méthode habituelle, sont dissous dans 800 ml d'alcool absolu commercial. A cette solution on ajoute par petites portions et avec agitation mécanique 1600 g. d'amalgame de sodium à 3% fraîchement préparé, en maintenant la solution acide par l'acide acétique que l'on ajoute périodiquement. On continue l'agitation pendant deux heures encore après la fin de l'addition du réactif. La solution est concentrée sous vide à son tiers de volume et après addition d'eau on extrait à l'éther les produits neutres. Les solutions acides sont alcalinisées et le produit basique séparé est extrait à l'éther. Après les opérations habituelles on obtient 1,1 g. de produit soit un rendement de 20%. $n_D^{17} = 1,528$. Les solutions étherées neutres contiennent l'oxime initiale non réagie.

Les picrates de l' α -(éthyl-2 méthoxy-3 phényl) propylamine préparés avec une solution méthanolique d'acide picrique, sur l'amine préparée par les deux procédés ci-dessus, après cristallisation dans un mélange de méthanol et d'éther anhydre, sont fusibles à 186-188° ainsi que leur mélange.

Analyse. $C_{18}H_{22}O_3N_4$ (422,29) Calc. % : C 51,19 H 5,48 N 13,29
 Trouv. : 51,15 5,45 13,35

Son chlorhydrate préparé par dissolution de la base dans l'éther anhydre et addition d'une solution éthérée de gaz chlorhydrique, après cristallisation dans un mélange de méthanol absolu et d'acétone, fond à 171-172°.

Analyse. $C_{12}H_{16}ONCl$ (229,75) Calc. % : C 62,73 H 8,77 N 6,11
 Trouv. : 62,46 8,96 6,38

2° α -(diméthoxy-2.3 phényl) propylamine. Cette amine a été obtenue comme la précédente par la réaction de Leuckart et soumise à triple distillation sous pression réduite de 1 mm.

Analyse. $C_{11}H_{17}O_2N$ (195,24) Calc. % : C 67,66 H 8,78 N 7,17
 Trouv. : 67,40 8,74 7,01

α -phényl N-méthyl propylamines.

1° α -(éthyl-2 méthoxy-3 phényl) N-méthylpropylamine. Pour la synthèse de cette amine nous avons suivi les deux méthodes suivantes :

a) Réaction de Leuckart. Dans un ballon à trois tubulures portant un réfrigérant descendant, un thermomètre arrivant jusqu'au fond du ballon et une ampoule à brome, on met 30 g. ou 25 ml (0,65 mol) d'acide formique que l'on refroidit à -5° . On ajoute alors 200 g. d'une solution benzénique à 10% de méthylamine (0,65 mol) refroidie. Le mélange est maintenu à 45° pendant une demie heure à cause de la réaction exothermique. Après la fin de la formation du méthylformamide, on chauffe à flamme nue le ballon pour distiller le benzène et l'eau et l'acide formique qui n'aurait pas réagi. Quand la température a atteint les 190° on arrête le chauffage et après refroidissement on ajoute 23 g. (0,12 mol) d'éthyl-2 méthoxy-3 propiophénone. Le mélange est de nouveau chauffé jusqu'à 210° . Pendant le chauffage et jusqu'à ce que la t° ait atteint les 200° , divers produits distillent qui sont accueillis dans un ballon contenant de l'acide chlorhydrique. Quand rien ne distille

plus et la t° a atteint les 210-220° on remplace le réfrigérant descendant par un autre à reflux et on poursuit le chauffage à la même température pendant 7 1/2 heures. Après refroidissement on reprend à l'eau et on extrait à l'éther à plusieurs reprises. Le résidu de la distillation du solvant est hydrolysé à chaud avec 25 ml d'acide chlorhydrique concentré pendant 7 heures. Après refroidissement on filtre le liquide pour éliminer les résines qui seraient éventuellement formées, on alcalinise et extrait à l'éther. On enlève les produits basiques par agitations répétées à l'aide d'acide chlorhydrique dilué et les solutions acides réunies sont à nouveau alcalinisées. L'amine libérée est extraite à l'éther et les solutions organiques sont lavées d'abord à l'eau et ensuite avec une solution saturée de chlorure de sodium et enfin séchées sur carbonate de potassium anhydre. L'amine qui reste après élimination de l'éther est fractionnée sous une atmosphère d'azote. $E_{11} = 158^\circ$. Obtenu 2.5 g. $n_D^{34} = 1,49$.

Son chlorhydrate recristallisé dans un mélange d'éthanol absolu et d'acétone fond à 180-182°.

Analyse. C₁₃H₂₂ONCl (243,77) Calc. % : C 64,05 H 9,09 N 5,74
 Trouv. : 63,79 8,90 5,86

A partir des solutions éthérées neutres nous avons récupéré 11 g. de cétone initiale qui n'avait pas réagi et que nous avons identifié par sa semicarbazone F 183-185° (M).

b) Nous avons essayé la méthode appliquée par Kindler et Peschke pour l'adrénaline⁽¹⁹⁾. Selon cette méthode nous avons préparé: l'α-(éthyl-2 méthoxy-3 phényl) propyl p-toluènesulfonamide et l'α-(éthyl-2 méthoxy-3 phényl) propyl-N-méthyl p-toluènesulfonamide, mais l'hydrolyse de ce dernier en amine N-méthylée n'a pu être effectuée.

α-(éthyl-2 méthoxy-3 phényl) propyl p-toluènesulfonamide. Il a été préparé suivant la méthode décrite par Kindler et Peschke pour l'adrénaline. Le sulfonamide obtenu est recristallisé dans l'éthanol F 128° (M). Rendement 78%.

Analyse. C₁₉H₂₅O₃NS (347,46) Calc. % : C 65,67 H 7,25 N 4,03
 Trouv. : 65,06 7,10 4,01

α-(éthyl-2 méthoxy-3 phényl) propyl N-méthyl p-toluènesulfonamide. A 5,2 g. de sulfonamide préparé précédemment on ajoute une solution à 20% de potasse caustique jusqu'à forte réaction alcaline. Ensuite on y ajoute 9 ml de sulfate neutre de méthyle et

quelques ml de méthanol et on continue l'agitation pendant 2 heures. On obtient un produit solide qui est recristallisé dans l'éthanol. F 109° (M). Poids 4,7 g. soit un rendement de 90%.

Analyse. C₂₀H₂₇O₃NS (361,49) Calc. % : C 66,45 H 7,52 N 3,88
 Trouv. : 66,81 7,35 4,03

Toutes les tentatives pour hydrolyser ce sulfonamide, par les acides chlorhydrique ou sulfurique de diverses concentrations et de durée de chauffage variée, ont échoué.

2° α - (diméthoxy - 2.3 phényl) N - méthyl propylamine. La synthèse de cette amine a été réalisée par action de méthylamine sur le chlorure d'α-(diméthoxy-2.3 phényl) propyle.

Dans un flacon de 100 ml bouché hermétiquement et pouvant résister à la pression, on met 10 g. (1 partie) de chlorure d'α-(diméthoxy-2.3 phényl) propyle dissous dans l'éthanol et 6 g. de méthylamine (4 parties) (18,5 ml d'une solution aqueuse à 33% de méthylamine), et le mélange est laissé à la température ambiante pendant 24 heures. Ensuite il est chauffé dans un bain-marie à 70-80° pendant 10 heures. On distille l'alcool, on acidifie à l'acide chlorhydrique dilué et on extrait à l'éther les produits neutres qui n'auraient pas réagis. Les solutions acides sont alcalinisées, saturées avec du chlorure de sodium et la base libérée est extraite à l'éther. Les solutions organiques sont séchées sur carbonate de potassium et le solvant est éliminé. On obtient 4 g. de base brute, soit un rendement de 40%.

A partir des solutions étherées neutres, après un traitement convenable on récupère 5,5 g. de chlorure initial non réagi qui traité à nouveau avec de la méthylamine donne la même propylamine substituée avec les mêmes rendements.

Son chlorhydrate recristallisé dans un mélange d'éthanol absolu et d'acétone, fond à 179-180°.

Analyse. C₁₂H₂₀O₂NCl (245,75) Calc. % : C 58,65 H 8,21 N 5,70
 Trouv. : 58,56 8,40 6,00

α-(éthyl-2 méthoxy-3 phényl) N,N-diméthyl propylamine.

Dans un ballon de 100 ml on porte 7,2 g. (1 partie) d'acide formique et en refroidissant on ajoute goutte à goutte 6 g. (0,2 parties) d'α-(éthyl-2 méthoxy-3 phényl) propylamine, et ensuite 7 ml de formaldéhyde à 37% (0,6 parties). On chauffe le ballon, portant un réfrigérant ascendant, sur un bain-marie. Quand le gaz carbonique commence à se dégager, on éloigne le bain-marie

jusqu'à la fin du dégagement du gaz carbonique. Ensuite on chauffe de nouveau pendant 4 heures sur bain-marie, puis sur bain d'huile vers 110° encore 4 heures. Après refroidissement on neutralise avec 15 ml d'acide chlorhydrique 4N et on concentre les solutions jusqu'à consistance sirupeuse sous vide et à température ne dépassant pas les 40°. On ajoute de l'eau, on alcalinise avec de la potasse caustique et on extrait la base libérée plusieurs fois au benzène. On sèche les solutions benzéniques sur carbonate de potassium et après élimination du solvant on distille la base dans une atmosphère d'azote. Nouvelle distillation dans les mêmes conditions donne un produit pur. $E_s = 145^\circ$.

Poids 3,7 g. soit un rendement de 54%. $N_D^{27} = 1,513$.

Analyse. $C_{14}H_{28}ON$ (221,33) Calc. % : C 75,96 H 10,47 N 6,32
 Trouv. : 75,36 10,18 6,26

Picrate recristallisé dans le méthanol absolu $F = 144^\circ$.

Analyse. $C_{20}H_{26}O_8N_4$ (450,44) Calc. % : C 53,35 H 5,81 N 12,43
 Trouv. : 53,36 5,72 12,66

Tartrate. Dans une quantité d'amine dissoute dans l'éther anhydre on ajoute la quantité équimoléculaire d'acide tartrique dissous dans l'alcool absolu. Le sel formé est recristallisé dans l'acétone anhydre. $F = 117-122^\circ$.

Analyse. $C_{18}H_{29}O_7N$ (371,42) Calc. % : N 3,77
 Trouv. : 4,05

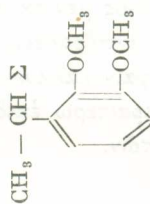
Oxalate préparé avec des quantités équimoléculaires d'amine et d'acide oxalique dissous dans l'alcool absolu. Il est recristallisé dans un mélange d'alcool absolu et d'éther anhydre. $F 150^\circ$ (M).

Analyse. $C_{16}H_{25}O_5N$ (311,37) Calc. % : C 61,72 H 8,09 N 4,47
 Trouv. : 61,28 7,99 4,48

α -(diméthoxy-2.3 phényl) éthylamines N-substituées.

α - (d i m é t h o x y - 2 . 3 p h é n y l) é t h y l m o r p h o l i n e. Dans un ballon, portant réfrigérant ascendant on met 3 g. de chlorure d' α -(diméthoxy-2.3 phényl) éthyle dissous dans 50 ml d'éthanol absolu et 3,9 g. de morpholine (1 mol. chlorure : 3 mol amine) et l'on chauffe le mélange pendant 2 heures sur bain-marie. On chasse l'alcool et on ajoute 20 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium et 20 ml d'eau. La couche huileuse qui se forme est extraite à plusieurs reprises à l'éther, les solutions éthérées réunies sont lavées d'abord à l'eau et ensuite avec une solution saturée de chlorure de

α — (diméthoxy — 2.3 phényl) éthylamines N — substituées (Sels)



Σ	Rendement en amine	Formule brute (sel)	HCl F	Oxalate F	Tartarate F	Calculé %			Trouvé %		
						C	H	N	C	H	N
	86,5	C ₁₅ H ₂₄ O ₂ NCl	152°	—	—	63,04	8,47	4,90	63,10	8,51	5,04
	73,5	C ₁₈ H ₂₉ O ₂ N	—	—	hygroscopique	—	—	3,61	—	—	3,63
	75	C ₁₄ H ₂₁ O ₂ N	—	106°	—	56,17	7,07	4,68	56,15	7,04	4,40
	86,5	C ₁₁ H ₂₂ O ₂ NCl	220°	—	—	58,43	7,70	4,86	58,33	7,45	4,47

sodium, et séchées sur carbonate anhydre de potassium. Après la distillation du solvant il reste 3,2 g. d'amine soit un rendement de 86,5%.

On peut aussi séparer l'amine du mélange réactionnel de la façon suivante : on élimine le solvant, on ajoute de l'acide chlorhydrique dilué et on extrait à l'éther les produits neutres. Ensuite on alcalinise les solutions acides et on extrait la base séparée à l'éther. Après un traitement habituel on obtient l' α -(diméthoxy-phényl) éthyl morpholine avec le même rendement.

Le *chlorhydrate* recristallisé dans un mélange d'alcool absolu et d'éther anhydre fond à 220°.

Dans le tableau précédant sont réunies les bases préparées par la méthode ci-dessus, ainsi que leurs sels avec les analyses et leurs constantes.

Π Ε Ρ Ι Δ Η Ψ Ι Σ

Παρεσκευάσθη σειρά ύποκατεστημένων α -φαινυλαλκυλαμινών προς τόν σκοπόν όπως μελετηθῶσι φαρμακολογικῶς. Αὐται ἐλήφθησαν ἀφ' ἐνός μὲν ἐκ τῶν ύποκατεστημένων φαινυλαλκυλοκετονῶν διὰ τῆς ἐφαρμογῆς τῆς ἀντιδράσεως Leuckart, ἀφ' ἐτέρου δὲ ἐκ τῶν δευτεροταγῶν ἀλκοολῶν δηλ. τῶν φαινυλαλκυλοκαρβινολῶν διὰ παρασκευῆς τῶν ἀντιστοίχων χλωροπαραγῶγων καὶ περαιτέρω ἐπιδράσεως ἐπὶ τούτων ἀμινῶν. Μελετῶνται αἱ συνθῆκαι παρασκευῆς αὐτῶν.

BIBLIOGRAPHIE

1. voir p.ex. G. TSATSAS : Ann. Pharmac. Franç. 1949, 7, 733. C.R.Ac.Sc. 1949, 229, 248. Bull. Soc. Chim. 1949, 16, 884. Ann. Pharm. Franç. 1951, 9, 439, 585. 1952, 10, 276. Bull. Soc. Chim. 1956, 1830, 1960, 231, etc.
2. H. RICHTZENHAIN et P. NIPPUS: Ber. 77B, 566 (1944); Chem. Abstr. 40, 5411⁷ (1946); H. KRANNICHFELDT : Ber. 46, 4016 (1913).
3. M. NEWMANN et W. MOSBY : J. Am. Chem. Soc. 73, 3738 (1951).
4. R. DOUETTEAU : Bull. Soc. Chim. France (4), 11, 656 (1912).
5. H. L. HALLER : J. Am. Chem. Soc. 55, 3032 (1933).
6. H. L. HALLER et P. SCHAFFER : J. Am. Chem. Soc. 61, 2175 (1939).
7. R. FUSON, R. GAERTNER et D. CHADWICK : J. Org. Chem. 13, 489 (1948).
8. H. RICHTZENHAIN : Ber. 77B, 1, (1944).
9. A. INGERSOLL, J. BROWN, C. KIM, W. BEAUCHAMP et G. JENNINGS : J. Am. Chem. Soc. 58, 1809 (1936).
10. F. CROSSLEY et M. MOORE : J. Org. Chem. 9, 529 (1944).
11. V. WEBERS et W. BRUCE : J. Am. Chem. Soc. 70, 1422 (1948).
12. O. WALLACH : Ann. 343, 54 (1905) ; Chem. Zentr. IA, 355 (1906).
13. J. DOEVRE et J. COURTOIS : Bull. Soc. Chim. France (5), 11, 545 (1944).

14. DAVIS et ROGERS : J. Chem. Soc. 126 (1944).
15. W. SHIVE et G. SHIVE : J. Am. Chem. Soc. 68, 117 (1946).
16. W. NOYES et W. GOEBEL : J. Am. Chem. Soc. 44, 2295 (1922).
17. V. KRIEBLE et K. HOLST : J. Am. Chem. Soc. 60, 2978 (1938).
18. A. NOVELLI : J. Am. Chem. Soc. 61, 520 (1939).
19. K. KINDLER et W. PESCHKE : Archiv der Pharm. 269, 581 (1931).
20. H. KAUFFMANN et P. PANWITZ : Ber. 45, 766 (1912).
21. M. SOMMELET et FERRAND : Bull. Soc. Chim. France (4), 35, 446 (1924).
22. H. CLARKE, H. GILLESPIE et S. WEISSHAUS : J. Am. Chem. Soc. 55, 4571 (1933).
23. A. I. VOGEL : Pract. Org. Chem. Longmans 3d. ed. page 652 (1961).
24. R. DOUETTEAU : Bull. Soc. Chim. France (4), 9, 932 (1911) ; G. TSATSAS : Ann. Pharm. Franç. 7, 733 (1949) ; J. S. BUCK : Org. Synth. Coll. Vol. II page 620 (1947).
25. H. KRANNICHFELDT : Ber. 46, 4016 (1913).
26. F. NOELTING : Ann. Chim. (8) ; 19, 502 (1910) ; A. I. VOGEL : Elem. Pract. Org. Chem. Longmans 1st ed. page 418 (1958).
27. J. S. BUCK : Org. Synth. Coll. Vol. II page 620 (1947) ; W. BAKER et F. EASTWOOD : J. Chem. Soc. 2907 (1929) ; Chem. Abst. 24, 1379 (1930).
28. H. RICHTZENHAIN et P. NIPPUS : Ber. 77B, 566 (1944) ; H. KRANNICHFELDT : Ber. 46, 4016 (1913) ; T. REICHSTEIN : Helv. Chim. Acta 10, 392 (1927) ; E.D. AMSTUTZ : J. Am. Chem. Soc. 71, 3836 (1949) ; H. SMITH, C. RUSSEL et L. SCHNIEPP : J. Am. Chem. Soc. 73, 793 (1951).
29. F. MAUTHNER : J. Prakt. Ch. (2), 112, 59.
30. G. TSATSAS : Ann. Pharm. Franç. 7, 738 (1949).
31. A. W. INGERSOLL : Org. Synth. Col. Vol. II page 503 (1947).
32. G. TSATSAS : Ann. Pharm. Franç. 10, 65 (1952).
33. R. HAZARD : C. R. Ac. Sc. 1948, 227, 95.

(Laboratoire de Pharmacie Chimique de l'Université).

ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΑ.—Εἷς νέος ἀφηρημένος ὀρισμὸς τῆς διαστάσεως, ὑπὸ **Σπυρ. Ζερβοῦ**. Ἀνεκοινώθη ὑπὸ τοῦ Ἀκαδημαϊκοῦ κ. Κωνστ. Παπαϊωάννου.