

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ. — Σύνθεσις 2,3-δισυποκατεστημένων φαινυλοαιθανολαμινών, υπό Γ. Α. Τσατσά, Γ. Φώσκολου και Σ. Παπακωνσταντίνου-Γαρουφαλιᾶ*.

Εἰς τὴν παροῦσαν ἐργασίαν περιγράφεται ἡ σύνθεσις Ν-ἀρακλυιωμένων-2,3-δισυποκατεστημένων φαινυλοαιθανολαμινών, ὡς καὶ τινων α-μεθυλιωμένων 2,3-δισυποκατεστημένων φαινυλοαιθανολαμινών. Τὰ Ν-ὑποκατεστημένα παράγωγα παρασκευάζονται διὰ συμπυκνώσεως φαινυλοαιθανολαμινών μετ' ἀλδεϋδῶν ἢ κετονῶν καὶ περαιτέρω ὑδρογονώσεως, ἐνῶ ἡ σύνθεσις τῶν μὴ Ν-ὑποκατεστημένων α-μεθυλοφαινυλοαιθανολαμινῶν ἐπιτυγχάνεται δι' ἀναγωγῆς τῶν ἀντιστοίχων α-ισονιτροδο-προπιοφαινονῶν.

Ὁ καθορισμὸς σχέσεως μεταξὺ τῶν ὑποκαταστατῶν εἰς τὰ μόρια τῶν φαινυλοαιθανολαμινῶν καὶ τῆς δράσεως αὐτῶν ἐπὶ τῶν ἀδρενεργῶν ὑποδοχέων ἀπέτελεσεν ἀντικείμενον πολυαρίθμων ἐρευνῶν.

Οὕτως, ὡς ὑποστηρίζεται ὑπὸ διαφόρων ἐρευνητῶν, ὀγκώδεις Ν-ὑποκαταστάται ἐπὶ τοῦ μορίου τῶν συμπαθομιμητικῶν φαινυλοαιθανολαμινῶν προκαλοῦν ἐλάττωσιν τῆς ἐπιδράσεως ἐπὶ τῶν α-ἀδρενεργῶν ὑποδοχέων, πιθανῶς λόγῳ στερεοχημικῆς παρεμποδίσεως ἐπὶ τοῦ σχηματισμοῦ ἰοντικοῦ δεσμοῦ μεταξὺ τοῦ πρωτονιωμένου κατιόντος τοῦ ἄλατος τῆς ἀδρενεργοῦς ἀμίνης καὶ τοῦ φωσφορυλικοῦ ἀνιόντος τῆς τριφωσφορικῆς ἀδενοσίνης τοῦ α-ὑποδοχέως [1-3].

Τουναντίον, εἶναι γενικῶς παραδεκτὸν ὅτι ἡ β-ἀδρενομιμητικὴ δράσις αὐξάνεται αὐξανομένου τοῦ ὄγκου τοῦ Ν-ὑποκαταστάτου, τούτου ἀποδιδομένου εἰς τὸν σχηματισμὸν μὴ πολικοῦ δεσμοῦ μεταξὺ τοῦ Ν-ὑποκαταστάτου καὶ τοῦ β-ἀδρενεργοῦς ὑποδοχέως. Τοιοῦτοτρόπως φαινυλοαιθανολαμῖναι φέρουσαι ὡς Ν-ὑποκαταστάτην βαρῆα ἀρακλύλια ἐμφανίζουν ἀξιοσημείωτον β-ἀδρενεργῆ ἐπενέργειαν, ὡς λ.χ. βρογχοδιασταλτικὴν δράσιν [4-6].

Μολονότι εἶναι γενικῶς γνωστὸν ὅτι ἡ 3,4-διυδροξυ-ὑποκατάστασις ἐπὶ τοῦ βενζολικοῦ δακτυλίου ἀποτελεῖ βασικὸν παράγοντα διὰ τὴν ἐμφάνισιν τῶν ἀδρενεργῶν ἰδιοτήτων, παρὰ ταῦτα ἡ μετάθεσις ἢ καὶ ἡ Ο-ἀλλκυλίωσις τῶν φαινολικῶν ὑδροξύλιων δυνατὸν νὰ συνεπάγεται οὐσιώδεις μεταβολὰς ἐπὶ τῆς φαρμακοδυναμικῆς τῶν ἐν λόγῳ μορίων. Οὕτω π.χ. ἡ Μεθοξαμίνη [α-(1-Ἀμινοαιθυλο)-2,5-διμεθοξυ-βενζυλικὴ ἀλκοόλη] συμπεριφέρεται ὡς διεγέρτης τῶν α-ἀδρενεργῶν ὑποδοχέων ἐνῶ τὰ Ν-ὑποκατεστημένα παράγωγα ταύτης ἐμφανίζουν ἰσχυρὰν ἀντιαρρυθμικὴν δράσιν ἐπὶ τοῦ μυοκαρδίου [7].

* G. TSATSAS - G. FOSCOLOS - S. PAPA-KONSTANTINOU-GAROUFALIAS, *Synthèse des phénylethanolamines 2,3-disubstituées.*

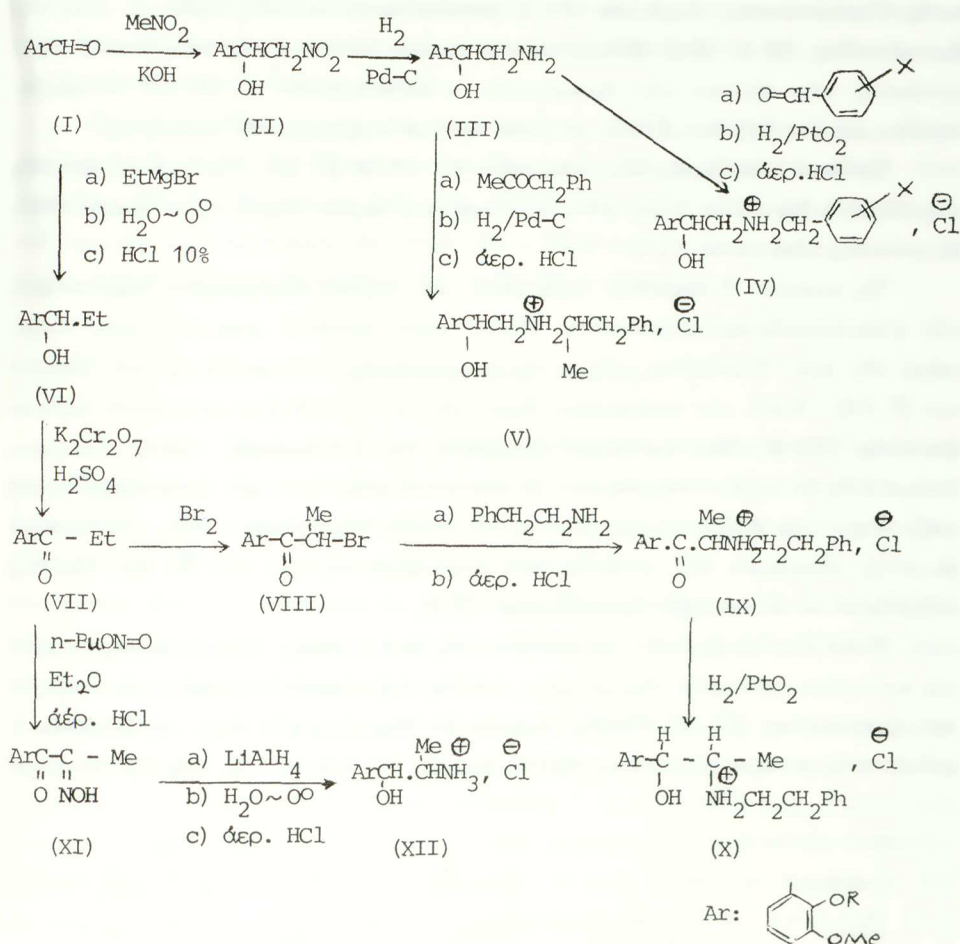
Εἰς πρόσφατον δημοσίευσιν ἀναφέρεται ἡ σύνθεσις τῶν 2,3-διυδροξυ-ισομερῶν τῆς Νορεπινεφρίνης καὶ τῆς Ἴσοπροτερενόλης, τὰ ὁποῖα ἐμφανίζουν μικροτέραν μὲν ἀδρενεργῆ δράσιν, ἥτις ὅμως ἀποδίδεται ἀποκλειστικῶς καὶ μόνον εἰς ἔμμεσον καὶ οὐχὶ εἰς ἄμεσον ἐπενέργειαν ἐπὶ τῶν ἀδρενεργῶν ὑποδοχέων [8]. Ἦτοι τὰ ἀνωτέρω δύο παράγωγα φαίνεται ὅτι ἐπηρεάζουν τὴν παραγωγὴν τῶν κατεχολαμινῶν εἰς τὸν ὄργανισμόν.

Τὰ ἐνταῦθα μελετώμενα προϊόντα ἀποτελοῦν 2,3-δισυποκατεστημένα παράγωγα τῶν φαινυλοαιθανολαμινῶν, ἡ δὲ παροῦσα ἐργασία ἀποτελεῖ συνέχειαν προγενεστέρων ἐρευνῶν γενομένων εἰς τὸ ἡμέτερον ἐργαστήριον καὶ ἀφορῶσάν εἰς τὴν σύνθεσιν καὶ φαρμακολογικὴν μελέτην 2,3-δισυποκατεστημένων βενζυλαμινῶν, φαιναθυλαμινῶν καὶ φαινυλοαιθανολαμινῶν [9, 10], εἰς τὰ πλαίσια ἐνὸς γενικωτέρου προγράμματος μελέτης τῆς ἐπιδράσεως τῆς 2,3-δισυποκαταστάσεως ἐπὶ τῆς φαρμακολογικῆς δράσεως. Τὰ προϊόντα τῆς παρουσίας ἐργασίας εὐρίσκονται ὑπὸ φαρμακολογικὴν μελέτην, ἥτις δὲν ἔχει εἰσέτι περατωθῆ.

Ἡ πορεία ἥτις ἠκολουθήθη διὰ τὴν σύνθεσιν τῶν μελετωμένων προϊόντων ἀπεικονίζεται εἰς τὸ σχῆμα 1.

Δι' ἐπιδράσεως νιτρομεθανίου ἐπὶ τῶν 2-ἄλκοξυ-3-μεθοξυ-βενζαλδεϋδῶν (I, R: Me, Et, n-Pr), κατὰ τὴν ἀντίδρασιν τῶν Nagai καὶ Kanao, ἐλήφθησαν αἱ ἀντίστοιχοι α-νιτρομεθυλο-2-ἄλκοξυ-3-μεθοξυ-βενζυλικάι ἄλκοόλαι [10]. Διὰ καταλυτικῆς ὑδρογόνωσης τῶν (II), παρουσίᾳ 10% παλλαδίου ἐπὶ ἄνθρακος, ἐλήφθησαν αἱ ἀντίστοιχοι ἀμιναλκοόλαι (III). Ἡ μέθοδος αὕτη παρασκευῆς τῶν ἀμιναλκοολῶν (III) ἀπεδείχθη ἀπλουτέρα τῶν μέχρι τοῦδε χρησιμοποιουμένων μεθόδων δι' ἀναγωγῆς τῶν νιτραλκοολῶν (II) διὰ σιδήρου καὶ θεικοῦ ὀξέος [10] ἢ δι' ἐπιδράσεως τριμεθυλοσιλυλοκυανιδίου ἐπὶ τῶν ἄλδεϋδῶν (I) καὶ περαιτέρω ἀναγωγῆς διὰ LiAlH_4 τῶν ἐνδιαμέσως σχηματιζομένων κυανυδρινῶν [8].

Συμπύκνωσις τῶν ἀμιναλκοολῶν (III) μετὰ βενζαλδεϋδῶν καὶ περαιτέρω ὑδρογόνωσις τοῦ ληφθέντος προϊόντος, παρουσίᾳ PtO_2 , ὀδηγεῖ ταχέως καὶ εἰς καλὰς ἀποδόσεις εἰς τὰ ἀντίστοιχα N-βενζυλοπαράγωγα (IV). Τουναντίον ἡ ὑδρογόνωσις τοῦ προϊόντος συμπυκνώσεως τῶν ἀμιναλκοολῶν (III) μετὰ τῆς φαινυλακετόνης χωρεῖ βραδύτατα ἀκόμη καὶ παρουσίᾳ 10% παλλαδίου ἐπὶ ἄνθρακος πρὸς σχηματισμὸν τῶν παραγῶγων (V). Τὸ ἀνωτέρω γεγονός ἐξηγεῖται διὰ τῆς παραδοχῆς ὅτι ἡ συμπύκνωσις μετὰ βενζαλδεϋδῶν ὀδηγεῖ εἰς τὰς ἀντιστοίχους βάσεις τοῦ Schiff, αἵτινες ὑδρογονοῦνται εὐκόλως, ἐνῶ ἡ συμπύκνωσις μετὰ τῆς φαινυλακετόνης ὀδηγεῖ πρὸς τὰ ἀντίστοιχα παράγωγα τῆς ὀξαζολιδίνης [11] τῶν ὁποίων ἡ ὑδρογονολυτικὴ διάνοιξις εἶναι δύσκολος καὶ χωρεῖ βραδέως.



Σχ. 1.

Αί άποδόσεις, φυσικά σταθερά και αναλύσεις τών άμιναλκοολών (IV) και (V) συνοψίζονται εις τόν πίνακα I.

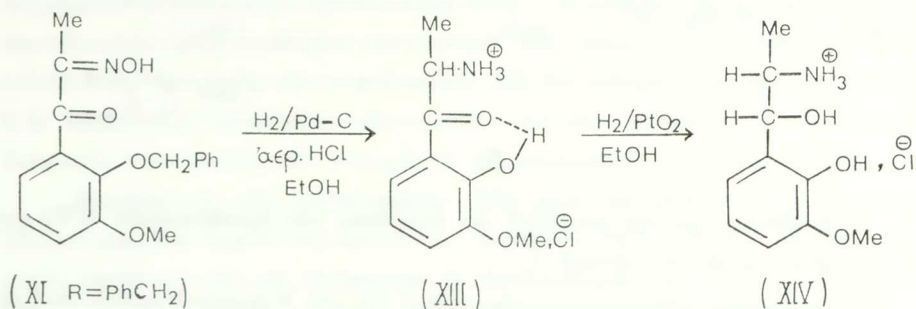
Δι' έπιδράσεως αϊθυλομαγνησιοβρωμιδίου έπί τών 2-άλκοξυ-3-μεθοξυ-βενζαλδεΐδών (I, R: PhCH₂) λαμβάνονται αί αντίστοιχοι α-αϊθυλο-2-άλκοξυ-3-μεθοξυ-βενζυλικοί άλκοόλοι (VI), αίτινες διά περαιτέρω όξειδώσεως τή βοηθειά άραιωθέντος χρωμοθεικου όξέος μετατρέπονται πρός τας αντίστοιχους κετόνας (VII). Βρωμίωσις τής 2, 3-διμεθοξυ-προπιοφαινόνης (VII R: Me) ώδήγησεν πρός αντίστοιχον α-βρωμο-παράγωγον (VIII), έπίδρασις φαιναϊθυλαμίνης έπί τοϋ όποίου έσχεν ώς άποτέλεσμα τήν λήψιν τής α-φαιναϊθυλαμινο 2, 3-διμεθοξυ-προπιοφαινόνης (IX R: Me). Το ύδροχλωρικόν άλας τής άμινοκετόνης ταύτης διά καταλυ-

τικῆς ὑδρογονώσεως, παρουσία PtO_2 μετατρέπεται τελικῶς πρὸς τὸ ἄλλας τῆς ἀμιναλκοόλης (X R : Me). Δεδομένης τῆς στερεοειδικότητος τῆς καταλυτικῆς ὑδρογονώσεως τῶν ἁλάτων τῶν ἀρωματικῶν α-ἀμινοκετονῶν [7, 12, 13] τὸ λαμβανόμενον προῖον (X) ἀναμένεται νὰ εἶναι ἐρυθρο-στεροχημικῆς διατάξεως.

Κατόπιν ἰσονιτρωδώσεως τῶν κετονῶν ($\text{VII R : Me, PhCH}_2$) τῇ βοηθείᾳ νιτρώδους *n*-βουτυλίου ἐντὸς αἰθέρους, παρουσία ἀερίου ὑδροχλωρίου λαμβάνονται αἱ α-ἰσονιτρωδοκετόναι (XI).

Ὡς γνωστὸν ἡ παρουσία παλλαδίου καὶ ἀερίου ὑδροχλωρίου ὑδρογόνωσις τῶν α-ἰσονιτρωδο-προπιοφαινονῶν ὀδηγεῖ κατὰ μέγαν ποσοστὸν πρὸς παράγωγα τῆς *por*-Ἐφεδρίνης, λόγῳ τῆς στερεοειδικῆς *cis*-προσθήκης τοῦ ὑδρογόνου [7, 14]. Κατὰ τὴν περίπτωσιν ὅμως τῆς 2,3-διμεθοξυ-α-ἰσονιτρωδο-προπιοφαινόνης (XI R : Me) ἀπόπειρα ἐφαρμογῆς τῆς ἀντιδράσεως ταύτης ἀπέτυχεν, ἀπεμονώθη δὲ προῖον στερούμενον ἰδιοτήτων ἁλατος, πιθανῶς λόγῳ σχηματισμοῦ παραγώγου τῆς 2,3-διὑδρο-πυραζίνης κατὰ τὴν ὑδρογόνωσιν [15]. Τουναντίον κατὰ τὴν ἀναγωγήν διὰ LiAlH_4 τῶν ἰσονιτρωδοκετονῶν (XI R : Me, PhCH_2) ἐλήφθησαν αἱ ἀντίστοιχοι ἀμιναλκοόλαι (XII).

Κατὰ τὴν ἐφαρμογὴν τῆς μεθόδου τῆς καταλυτικῆς ὑδρογονώσεως, παρουσία παλλαδίου καὶ ἀερίου ὑδροχλωρίου, ἐπὶ τῆς 2-βενζυλοξυ 3-μεθοξυ-α-ἰσονιτρωδο-προπιοφαινόνης (XI R : PhCH_2) ἐλήφθη τὸ ὑδροχλωρικὸν ἄλλας τῆς 2-ὑδροξυ-3-μεθοξυ-α-αμινο-προπιοφαινόνης (XIII) (σχ. 2). Τὸ φάσμα I. R. τῆς (XIII) ἐμφα-



Σχ. 2

νίζει τὴν ἀπορρόφησιν τῆς ἐκτατικῆς ταλαντώσεως τοῦ κετονικοῦ καρβονυλίου ἰσχυρῶς μετατοπισμένην πρὸς μικροτέρας τιμὰς συχνότητος με $\bar{\nu}(\text{C}=\text{O}) \simeq 1640 \text{ cm}^{-1}$ ἐνῶ δὲν ἐμφανίζει τὴν ἀπορρόφησιν τοῦ φαινολικοῦ ὑδροξυλίου λόγῳ μετατοπίσεως πρὸς χαμηλοτέρας τιμὰς συχνότητος καὶ ὑπερκαλύψεως ἐκ τῶν ἀπορροφήσεων τῶν ἐκτατικῶν μεθυλενικῶν ταλαντώσεων [16]. Τὰ ἐν λόγῳ δεδομένα ὀδη-

γούν εις τὸ συμπέρασμα περὶ σχηματισμοῦ χηλικοῦ δακτυλίου κατόπιν δημιουργίας δεσμοῦ ὑδρογόνου μεταξὺ τοῦ ο-φαινολικοῦ ὑδροξυλίου καὶ τοῦ κετονικοῦ καρβονυλίου εἰς τὴν ἔνωσιν (XIII).

Περαιτέρω ὑδρογόνωσις τῆς ἀμινοκετόνης (XIII) παρουσία PtO_2 , ὀδηγεῖ στερεοειδικῶς πρὸς τὸ ὑδροχλωρικὸν ἄλας τῆς DL-2-ὑδροξυ-3-μεθοξυ-Nor-ἑφεδρίνης (XIV). Τὸ φάσμα I. R. τῆς (XIV) ἐμφανίζει τόσον τὴν ἀπορρόφησιν τοῦ φαινολικοῦ ὑδροξυλίου εἰς $\bar{\nu}(\text{O}-\text{H}) \simeq 3540 \text{ cm}^{-1}$, ὅσον καὶ τὴν ἀπορρόφησιν τοῦ ἀλκοολικοῦ ὑδροξυλίου εἰς $\bar{\nu}(\text{O}-\text{H}) \simeq 3360 \text{ cm}^{-1}$.

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟΝ ΜΕΡΟΣ

Τὰ σημεῖα τήξεως τῶν εἰς τὴν παροῦσαν ἐργασίαν παρασκευασθέντων σωμάτων ἐλήφθησαν ἐντὸς τριχοειδῶν σωλήνων εἰς τὴν συσκευὴν Büchi καὶ δὲν εἶναι διωρθωμένα. Τὰ φάσματα ὑπερύθρου ἐλήφθησαν εἰς φασματοφωτόμετρον Perkin-Elmer 177, εἴτε ἐντὸς φάσεως παραφινελαίου, εἴτε εἰς δισκία KBr. Αἱ στοιχειακαὶ ἀναλύσεις ἐγένοντο εἰς τὸ Κέντρον Μικροανάλυσεως τῆς CIBA (Ἑλβετία) καὶ εἰς τὸ Service Central de Microanalyse τοῦ C.N.R.S. (Γαλλία) πρὸς τὰ ὁποῖα ἐκφράζονται θερμοῖ ἐυχαριστίαι.

Αἱ χρησιμοποιηθεῖσαι 2-ἀλκοξυ-3-μεθοξυ-βενζαλδεΰδαι (I) παρεσκευάσθησαν δι' ὀ-ἀλκυλιώσεως τῆς ο-βανιλίνης. Ὡς ἀλκυλιωτικά μέσα ἐχρησιμοποιήθησαν διὰ τὴν παρασκευὴν τῆς 2,3-διμεθοξυ-βενζαλδεΰδης (I R : Me) [17] Σ. ζ. 133/11 mm Σ. τ. 50-51°, τὸ θεικὸν διμεθύλιον, διὰ τὴν παρασκευὴν τῆς 2-αιθοξυ-3-μεθοξυ-βενζαλδεΰδης (I R : Et) [18] Σ. ζ. 135-136°/10 mm τὸ θεικὸν διαιθύλιον, διὰ τὴν παρασκευὴν τῆς 2-π-προποξυ-3-μεθοξυ-βενζαλδεΰδης (I R : n-Pr) [18] Σ. ζ. 160°/17 mm, τὸ π-προπυλοβρωμίδιον, ἐνῶ διὰ τὴν παρασκευὴν τῆς 2-βενζυλοξυ-3-μεθοξυ-βενζαλδεΰδης (I R : PhCH₂) [19] Σ. ζ. 142-144°/0,04 mm, Σ. τ. 45°, τὸ βενζυλοχλωρίδιον.

Αἱ α-νιτρομεθυλο-2-αλκοξυ-3-μεθοξυ-βενζυλικαὶ ἀλκοόλαι (II) παρεσκευάσθησαν δι' ἐπιδράσεως νιτρομεθανίου, εἰς ἀλκαλικὸν διὰ καυστικοῦ καλίου περιβάλλον, ἐπὶ τῶν (I) καὶ περαιτέρω ὀξινίσεως δι' ὀξεικοῦ ὀξέος [10]. Τοιοῦτοτρόπως παρεσκευάσθησαν αἱ κάτωθι νιτραλκοόλαι :

α-Νιτρομεθυλο-2,3-διμεθοξυ-βενζυλικὴ ἀλκοόλη.
(II R : Me) Ἀπόδοσις 94%. Σ. τ. 66-67° (Et₂O - Petr. Ether).

α-Νιτρομεθυλο-2-αιθοξυ-3-μεθοξυ-βενζυλικὴ ἀλκοόλη. (II R : Et) Ἀπόδοσις 96% Σ. τ. 86° (Et₂O - Petr. Ether).

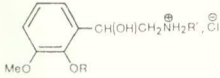
καὶ α - Νιτρομεθυλο - 2 - n - προποξυ - 3 - μεθοξυ - βενζυλική ἀλκοόλη. (II R : n-Pr) Ἀπόδοσις 98 %. Σ. τ. 66^o (Et₂O - Petr. Ether).

α - Ἀμινομεθυλο - 2,3 - διμεθοξυ - βενζυλική ἀλκοόλη. (III R : Me) [10] 20,5 gr (0,09 Moles τῆς II (R : Me) διαλύονται εἰς 150 ml αἰθανόλης, προστίθενται 2,5 gr 10 % παλλαδίου ἐπὶ ἄνθρακος καὶ τὸ μίγμα ὑδρογονοῦται ὑπὸ πίεσιν ~ 50 lb/in². Μετὰ τὴν ἀπορρόφησην τῆς θεωρητικῶς ἀπαιτουμένης ποσότητος ὑδρογόνου ὁ καταλύτης ἀπομακρύνεται διὰ διηθήσεως, ὁ διαλύτης ἐκδιώκεται ὑπὸ κενὸν καὶ τὸ κρυσταλλικὸν ὑπόλειμμα ἀνακρυσταλλοῦται ἐκ μίγματος ἀπολύτου αἰθανόλης - ἀνύδρου αἰθέρος. Λαμβάνονται 16 gr κρυσταλλικοῦ προϊόντος (Ἀπόδοσις 89 %). Σ. τ. 97^o.

α - Ἀμινομεθυλο - 2 - αιθοξυ - 3 - μεθοξυ - βενζυλική ἀλκοόλη. (III R : Et) [10]. Παρεσκευάσθη ὡς ἀνωτέρω. Ἀπόδοσις 75 %. Σ. τ. 107^o (EtOH - Et₂O).

α - Ἀμινομεθυλο - 2 - n - προποξυ - 3 - μεθοξυ - βενζυλική ἀλκοόλη. (III R : n-Pr). Παρεσκευάσθη ὁμοίως ὡς ἄνω. Τὸ μετὰ τὴν ἀπομάκρυνσιν τοῦ καταλύτου καὶ τοῦ διαλύτου παραμεῖναν ὑπόλειμμα, μὴ δυνάμενον νὰ κρυσταλλωθῇ, μετετρέπη εἰς ἀδιπικὸν ἄλας, Σ. τ. 147 - 149^o (EtOH - Et₂O). Τὸ ἀνακρυσταλλωθὲν ἄλας κατεργάζεται μετὰ διαλύματος NaOH 20 %, τὸ μίγμα κορέννεται διὰ NaCl καὶ ἐκχυλίζεται δι' αἰθέρος. Τὰ αἰθερικά ἐκχυλίσματα ξηραίνονται (Na₂SO₄) καὶ ἐξατμίζονται μέχρι ξηροῦ. Παραμένει κρυσταλλικὸν προϊόν Σ. τ. 73 - 75^o (βιβλ. 62^o) [10]. Ἀπόδοσις 53 %.

Ὑδροχλωρικὰ ἄλατα τῶν Ν - Βενζυλο - α - αμινομεθυλο - 2 αλκοξυ - 3 - μεθοξυ - βενζυλικῶν ἀλκοολῶν. (IV) 0,015 Mol. ἀμιναλκοόλης (III) μετὰ 0,017 Moles τῆς ἀντιστοίχου βενζαλδεύδης θερμαίνονται ἐπ' ἀτμολούτρου ἐπὶ 2 hrs. Μετὰ ψῦξιν τὸ μίγμα διαλύεται ἐντὸς 40 ml μεθανόλης, προστίθενται 0,08 gr PtO₂ καὶ τὸ ὅλον ὑδρογονοῦται ὑπὸ πίεσιν 40 lb/in². Μετὰ τὴν ἀπορρόφησην τῆς θεωρητικῆς ποσότητος ὑδρογόνου καὶ μετ' ἀπομάκρυνσιν τοῦ καταλύτου διὰ διηθήσεως, τὸ διήθημα ὀξεινίζεται διὰ αἰθανολικοῦ διαλύματος ἀερίου ὑδροχλωρίου. Μετ' ἐκδίωξιν τοῦ διαλύτου ὑπὸ κενὸν τὸ ὑπόλειμμα κρυσταλλοῦται καὶ ἀνακρυσταλλοῦται ἐκ μίγματος ἀπολύτου αἰθανόλης - ἀνύδρου αἰθέρος (ἴδε πίνακα I).



Π Ι Ν Α Κ Ι

R	R	Από- δο- σις%	(α) Σ.τ. °C	$\bar{\nu}$ (O-H) (cm ⁻¹)	'Α ν ά λ υ σ ι ς							
					% 'Υπολογισθέν				% Εύρεθέν			
					C	H	Cl	N	C	H	Cl	N
Me	-CH ₂ Ph	95	130-132	3120	63,06	6,85	10,95	4,32	62,87	6,98	10,90	4,55
Me		98	169-171	3100	61,10	6,83	10,02	3,96	61,13	6,92	9,98	3,94
Me		98	183-185	3180	59,44	6,83	9,23	3,65	59,47	6,85	9,10	3,53
Me		95	135-137	3120	58,04	6,82	8,56	3,38	57,62	6,85	8,48	3,21
Me		96	194-196	3160 ^(β)	58,45	6,54	9,59		58,40	6,47	9,43	
Et	-CH ₂ Ph	99	165-167	3240	63,99	7,16	10,49	4,15	63,75	7,29	10,33	4,17
Et		89	115-117	3170	62,03	7,12	9,64	3,81	61,92	7,27	9,43	3,88
Et		96	169-171	3140	60,22	7,33	8,89	3,51	60,47	7,46	8,64	3,41
Et		99	138-140	3200	58,94	7,07	8,29	3,27	58,39	7,12	8,03	3,24
n-Pr	-CH ₂ Ph	98	132-134	3240	64,85	7,45	10,98	3,98	64,59	7,46	10,37	3,98
n-Pr		96	119-121	3150	62,90	7,39	9,88	3,67	62,80	7,32	9,32	3,67
n-Pr		98	160-162	3270	61,23	7,34		3,40	61,12	7,34		3,31
Me		98	145-147	3320	64,85	7,45	10,07	3,98	64,68	7,61	10,17	4,24
Et		98	152-154	3260	65,65	7,71	9,69	3,83	65,46	7,53	9,69	3,74

(α) 'Ανακρυστάλλωσις ἐκ μίγματος EtOH - Et₂O.(β) 'Απορρόφησις φαινολικού ὕδροξυλίου $\bar{\nu}$ (O - H) \simeq 3538 cm⁻¹.

Υδροχλωρικά άλατα των N-(α-Μεθυλο-φαιναιθυλο)-α-αμινομεθυλο-2-αλκοξυ-3-μεθοξυ-βενζυλικών αλκοολών. (V) Μίγμα 7,4 gr (0,055 Moles) φαινυλακετόνης και 0,05 Moles αμιναλκοόλης (III) εντός 100 ml ανύδρου βενζολίου, βράζονται υπό συμπυκνωτήν Dean-Stark μέχρις άξεοτροπικής απομακρύνσεως ~ 0,9 ml ύδατος εκ του άντιδρώντος μίγματος. Το βενζόλιον απομακρύνεται υπό κενόν και το υπόλειμμα μετά διάλυσιν εντός 80 ml άπολύτου αιθανόλης υδρογονοϋται υπό πίεσιν 4 Atm, παρουσία 1 gr 10% παλλαδίου επί άνθρακος. Μετά έξάωρον άνακίνησιν απομακρύνεται το υδρογόνον δια ρεύματος άζώτου, προστίθενται 0,5 gr 10% παλλαδίου επί άνθρακος και ή υδρογόνωσις συνεχίζεται επί έξ είσέτι ώρας. Η αυτή διαδικασία επαναλαμβάνεται μέχρις απορροφήσεως τής θεωρητικώς απαιτουμένης ποσότητος υδρογόνου. Μετά ταϋτα ό καταλύτης απομακρύνεται δια διηθήσεως και το διήθημα όξινίζεται δι' αιθανολικοϋ διαλύματος άερίου υδροχλωρίου. Μετ' έξάμισιν του διαλύτου το υπόλειμμα κρυσταλλοϋται και ανακρυσταλλοϋται (Ύδε πίνακα 1).

α-Αιθυλο-2,3-διμεθοξυ-βενζυλική αλκοόλη. (VI R: Me) [10]. Παρασκευάζεται δι' επιδράσεως αιθυλομαγνησιοβρωμιδίου επί τής I (R: Me) εντός ανύδρου αιθέρος. Άπόδοσις 96%. Σ. ζ. 148⁰/10 mm.

α-Αιθυλο-2-βενζυλοξυ-3-μεθοξυ-βενζυλική αλκοόλη (VI R: PhCH₂). Παρασκευάζεται ως ή άνωτέρω. Άπόδοσις 92%. Σ. ζ. 148-150⁰/0,03 mm. I. R. (Filme) $\bar{\nu}$ (O-H) \approx 3350 cm⁻¹.

Άνάλυσις: (C₁₇H₂₀O₃)% Ύπολ. C: 74,97, H: 7,40
% Εύρ. C: 75,03, H: 7,64

2,3-Διμεθοξυ-προπιοφαινόνη. (VII R: Me) [10]. Παρασκευάζεται δι' όξειδώσεως τής VI (R: Me) δια μίγματος διχρωμικοϋ καλίου-θεικοϋ όξέος. Άπόδοσις 75%. Σ. ζ. 140⁰/10 mm.

2-Βενζυλοξυ-3-μεθοξυ-προπιοφαινόνη. (VII R: PhCH₂). Παρασκευάζεται ως ή άνωτέρω. Άπόδοσις 78%. Σ. ζ. 146⁰/0,04 mm I. R. (Filme) $\bar{\nu}$ (C:O) \approx 1720 cm⁻¹. 2,4-δινιτρο-φαινυλδραζόνη: Σ. τ. 155-156⁰ (EtOH - AcOEt).

Άνάλυσις: (C₂₃H₂₂N₄O₆)% Ύπολ. C: 61,32, H: 4,92, N: 12,44
% Εύρ. C: 61,09, H: 4,92, N: 12,64

α -Βρωμο-2,3-διμεθοξυ-προπιοφαινόνη. (VIII R: Me) [10]. Παρασκευάζεται δια βρωμιώσεως τῆς VII (R: Me) ἐντὸς χλωροφορμίου. Ἀπόδοσις 90%. Σ. ζ. 125-127⁰/0,5 mm.

Ἐδροχλωρικὸν ἄλας τῆς α -φαιναϊθυλαμινο-2,3-διμεθοξυ-προπιοφαινόνης. (IX R: Me). Ἐντὸς ἀναδευομένου διαλύματος 8 gr (0,028 Moles) τῆς VII (R: Me) εἰς 80 ml ἀνύδρου αἰθέρος προστίθενται στάγδην καὶ ὑπὸ ψῦξιν 5,8 gr (0,048 Moles) φαιναϊθυλαμίνης ἐντὸς 40 ml ἀνύδρου αἰθέρος. Τὸ μίγμα ἀναδεύεται εἰς θερμοκρασίαν δωματίου ἐπὶ 48 hrs καὶ μετὰ ταῦτα οἱ ἀποβληθέντες κρύσταλλοι τῆς ὑδροβρωμικῆς φαιναϊθυλαμίνης ἀπομακρύνονται διὰ διηθήσεως. Τὸ ληφθὲν διήθημα συμπυκνοῦται μέχρι μικροῦ ὄγκου καὶ διαβιβάζεται μέσῳ στήλης πεπληρωμένης δι' 120 gr οὐδετέρας ἀλουμίνης, διὰ χρησιμοποίησεως αἰθέρος ὡς διαλύτου ἐκλούσεως. Τὰ συνενωθέντα ἐκλούσματα συμπυκνοῦνται μέχρι μικροῦ ὄγκου καὶ ὀξινίζονται δι' αἰθανολικοῦ διαλύματος ἀερίου ὑδροχλωρίου. Τὸ ἀποβληθὲν ἄλας ἀνακρυσταλλοῦται ἐκ μίγματος ἀπολύτου αἰθανόλης-ἀνύδρου αἰθέρος. Ἀπόδοσις 59%. Σ. τ. 140-142⁰.

I. R. (KBr) $\bar{\nu}$ (C: O) \simeq 1700 cm⁻¹, $\bar{\nu}$ ($-\overset{|}{\underset{|}{\text{N}}}\text{H}^+$) \simeq 2700 cm⁻¹.

Ἐδροχλωρικὴ DL-N-Φαιναϊθυλο-2,3-διμεθοξυ-Nor-εφεδρίνη. (X R: Me) 3,5 gr (0,01 Mole) ἐκ τοῦ ὑδροχλωρικοῦ ἄλατος τῆς IX (R: Me) διαλύονται ἐντὸς 60 ml ἀπολύτου αἰθανόλης καὶ ὑδρογονοῦνται παρουσίᾳ 0,1 gr PtO₂. Μετὰ τὴν συνήθη κατεργασίαν λαμβάνεται κρυσταλλικὸν προῖον ἀνακρυσταλλούμενον ἐκ μίγματος ἀπολύτου αἰθανόλης-ἀνύδρου αἰθέρος. Ἀπόδοσις σχεδὸν ποσοτικὴ. Σ. τ. 217-219⁰.

I. R. (KBr) $\bar{\nu}$ (O-H) \approx 3320 cm⁻¹, $\bar{\nu}$ ($-\overset{|}{\underset{|}{\text{N}}}\text{H}^+$ -H) \simeq 2,800 cm⁻¹.

Ἀνάλυσις: (C₁₉H₂₆ClO₃N) % Ἐπολ. C: 64,85, H: 7,45, Cl: 10,08, N: 3,98
% Εὔρ. C: 64,45, H: 7,25, Cl: 9,95, N: 3,90

α -Ἴσονιτροδο-2,3-διμεθοξυ-προπιοφαινόνη. (XI R: Me). Ἐπὸν ἀέριον ὑδροχλωρίον διαβιβάζεται διὰ μέσου καλῶς ἀναδευομένου διαλύματος 11,7 gr (0,06 Moles) τῆς VII (R: Me), ὑπὸ σύγχρονον στάγδην προσθήκην 6,3 gr (0,06 Moles) προσφάτως παρασκευασθέντος νιτρώδους *n*-βουτυλίου ἐντὸς 20 ml αἰθέρος. Μετὰ τὸ πέρασ τῆς προσθήκης τοῦ ἀντιδραστηρίου ἢ διαβίβασις τοῦ ὑδροχλωρίου συνεχίζεται ἐπὶ ἡμίσειαν ὥραν, καὶ μετὰ ταῦτα ἡ φιάλη πωματίζεται καὶ ἀφίεται ἐπὶ μίαν νύκτα. Τὸ αἰθερικὸν διάλυμα προστίθεται στάγδην καὶ ὑπὸ ἀνάδευσιν ἐντὸς μίγματος πάγου-διαλύματος NaOH 30%, παραλαμβά-

νεται ή ύδατική στιβάς, πλύνεται δι' αϊθέρος και ὀξεινίζεται ὑπὸ ψῦξιν διὰ πυκνοῦ ὑδροχλωρικοῦ ὀξέος. Ἡ ἐλευθερωθεῖσα ἰσονιτροδοκετόνη παραλαμβάνεται δι' αϊθέρος, τὰ συνενωθέντα αϊθερικά ἐκχυλίσματα πλύνονται δι' ὕδατος και ξηραίνονται (Na_2SO_4). Τὸ μετ' ἐκδίωξιν τοῦ αϊθέρος παραμεῖναν ὑπόλειμμα χρωματογραφεῖται ἐπὶ στήλης ἐξ ὀξειδίου τοῦ ἀργιλίου (1 gr ὑπολείμματος: 30 gr Al_2O_3), διὰ χρησιμοποίησεως αϊθέρος ὡς διαλύτου ἐκλούσεως. Τὸ ληφθὲν προϊὸν ἀνακρυσταλλοῦται ἐκ μίγματος ἀνύδρου βενζολίου-*n*-ἕξανίου. Ἀπόδοσις 46%. Σ.τ. 94-96°.

I. R. (KBr) $\bar{\nu}$ (N - O - H) \simeq 3220 cm^{-1} , $\bar{\nu}$ (C=O) \simeq 1680 cm^{-1} , $\bar{\nu}$ (C=N) \simeq 1630 cm^{-1} .

Ἀνάλυσις: ($\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}$) % Ὑπολ. C: 59,18, H: 5,87, N: 6,27
% Εὐρ. C: 59,04, H: 5,67, N: 6,26

α - Ἰσονιτροδο - 2 - βενζυλο - 3 - μεθοξυ - προπιοφαινόνη. (XI R: PhCH₂). Παρασκευάζεται ὡς ἡ ἀνωτέρω. Ἀπόδοσις 22%. Σ.τ. 77 - 79° C ($\text{Et}_2\text{O-n-C}_5\text{H}_{12}$).

I. R. (Mull) $\bar{\nu}$ (N - O - H) \simeq 3300 - 3330 cm^{-1} , $\bar{\nu}$ (C = O) \simeq 1690 cm^{-1} , $\bar{\nu}$ (C=N) \simeq 1655 cm^{-1} .

Ἀνάλυσις: ($\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}$) % Ὑπολ. C: 68,21, H: 5,73, N: 4,68
% Εὐρ. C: 68,09, H: 5,70, N: 4,62

Ὑδροχλωρικὸν ἄλας τῆς α - (1 - Ἀμινο - αιθυλο) - 2,3 - διμεθοξυ - βενζυλικῆς ἄλκοόλης). (XII R: Me) 7,5 gr (0,03 Moles) τῆς XI (R: Me) ἐντὸς 100 ml ἀνύδρου αϊθέρος προστίθενται στάγδην ἐντὸς ἀναδευομένου ἐναιωρήματος 5 gr (0,12 Moles) LiAlH_4 εἰς 300 ml ἀνύδρου αϊθέρος. Τὸ ἀντιδρωῶν μίγμα ἀναδεύεται εἰς θερμοκρασίαν δωματίου ἐπὶ 3 hrs και μετὰ ταῦτα τὸ σχηματισθὲν σύμπλοκον ὑδρολύεται δι' ὕδατος και διαλύματος NaOH 5%. Τὰ ἀποβληθέντα ἀνόργανα ὀξείδια ἀπομακρύνονται διὰ διήθησεως, τὸ διήθημα ξηραίνεται (Na_2SO_4) και ὀξεινίζεται δι' αϊθανολικοῦ διαλύματος ἀερίου ὑδροχλωρίου. Τὸ μετ' ἐκδίωξιν τοῦ διαλύτου παραμεῖναν ὑπόλειμμα κρυσταλλοῦται και ἀνακρυσταλλοῦται ἐκ μίγματος ἀπολύτου αϊθανόλης - ἀνύδρου αϊθέρος. Ἀπόδοσις 81%. Σ.τ. 227 - 229°.

I. R. (KBr) $\bar{\nu}$ (O - H) \simeq 3350 cm^{-1} , $\bar{\nu}$ ($-\overset{|}{\text{N}}-\text{H}^+$) \simeq 2700 cm^{-1} .

Ἀνάλυσις: ($\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{ClO}_3\text{N}$) % Ὑπολ. C: 53,33, H: 7,33, Cl: 14,32, N: 5,65
% Εὐρ. C: 53,26, H: 7,28, Cl: 14,23, N: 5,58

Υδροχλωρικόν ἄλας τῆς α-(1-Ἀμινο-αιθυλο)-2-βενζυλοξυ-3-μεθοξυ-βενζυλικῆς ἄλκοόλης. (XII R: PhCH₂). Παρεσκευάσθη ὡς τὸ ἄνωτέρω. Ἀπόδοσις 55%. Σ. τ. 168-170° (EtOH - Et₂O).

I. R. (KBr) $\bar{\nu}$ (O - H) \simeq 3425 cm⁻¹, $\bar{\nu}$ ($\overset{|}{\text{N}}\text{H}^+$) \simeq 2710 cm⁻¹.

Ἀνάλυσις: C₁₇H₂₂ClO₃N) % Ὑπολ. C: 63,05, H: 6,85, Cl: 10,95, N: 4,33
% Εὐρ. C: 63,30, H: 6,82, Cl: 11,20, N: 4,23

Υδροχλωρικόν ἄλας τῆς α-Ἀμινο-2-ὕδροξυ-3-μεθοξυ-προπιοφαινόνης. (XIII) 3 gr (0,01 Mole) τῆς XI (R: PhCH₂) διαλύονται ἐντὸς μίγματος 50 ml ἀπολύτου αἰθανόλης καὶ 5 ml κεκορεσμένου αἰθανολικοῦ διαλύματος ἀερίου ὕδροχλωρίου καὶ τὸ μίγμα ὑδρογονοῦται παρουσία 0,7 g 10% παλλαδίου ἐπὶ ἄνθρακος ὑπὸ πίεσιν 50 lb/in². Μετὰ τὴν συνήθη κατεργασίαν λαμβάνεται κίτρινον κρυσταλλικὸν προῖον ἀνακρυσταλλούμενον ἐκ μίγματος ἀπολύτου αἰθανόλης-ἀνύδρου αἰθέρος. Ἀπόδοσις σχεδὸν ποσοτικῆ. Σ. τ. 252-254°.

I. R. (KBr) $\bar{\nu}$ (C=O) \simeq 1640 cm⁻¹, $\bar{\nu}$ ($\overset{|}{\text{N}}\text{H}^+$) \simeq 2720⁻¹.

Ἀνάλυσις: (C₁₀H₁₄ClO₃N) % Ὑπολ. C: 51,84, H: 6,09, Cl: 15,30, N: 6,05
% Εὐρ. C: 51,76, H: 6,07, Cl: 15,18, N: 6,16

Υδροχλωρικόν ἄλας τῆς DL-2-ὕδροξυ-3-μεθοξυ-Nοr-ἐφεδρίνης. (XIV) 2,3 gr (0,01 Mole) τοῦ XIII διαλύονται ἐντὸς 60 ml ἀπολύτου αἰθανόλης, προστίθεται 0,1 gr PtO₂ καὶ τὸ μίγμα ὑδρογονοῦται ὑπὸ πίεσιν 50 lb/in². Μετὰ τὴν συνήθη κατεργασίαν τὸ παραμεῖναν ὑπόλειμμα ἀνακρυσταλλοῦται ἐκ μίγματος ἀπολύτου αἰθανόλης-ἀνύδρου αἰθέρος. Ἀπόδοσις σχεδὸν ποσοτικῆ. Σ. τ. 180-181°C.

I. R. (KBr) $\bar{\nu}_1$ (O - H) \simeq 3540 cm⁻¹ (φαινολικὸν ὕδροξύλιον), $\bar{\nu}_2$ (O - H) \simeq 3360 cm⁻¹ (ἀλκοολικὸν ὕδροξύλιον), $\bar{\nu}$ ($\overset{|}{\text{N}}\text{H}^+$) \simeq 2780 cm⁻¹.

Ἀνάλυσις: (C₁₀H₁₆ClO₃N) % Ὑπολ. C: 51,39, H: 6,90, N: 5,99
% Εὐρ. C: 51,12, H: 6,78, N: 5,68

R É S U M É

Le présent travail concerne la synthèse des phényléthanolamines 2,3-disubstituées et N-arylalcoylées ainsi que celles des α-méthyl-phényléthanolamines 2,3 disubstituées.

Les dérivés N-substitués sont préparés par condensation des phénylethylamines avec des aldéhydes ou des cétones suivies d'hydrogénation. La synthèse des α -méthyl-phenyl-éthanolamines est effectuée par réduction des α -isonitroso-propioéphénones correspondantes.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. E. J. Ariëns, *Adv. Drug Res.* **3** 235 (1966).
2. B. Bloom and J. M. Goldman, *Adv. Drug Res.* **3** 121 (1966).
3. E. J. Ariëns and A. M. Simonis, *Arch. Int. Pharmacodyn.* **127** 479 (1960).
4. H. D. Moed and J. Van Dijk, *Rec. trav. Chim.* **75** 1215 (1956).
5. H. D. Moed, J. Van Dijk and H. Niewind, *Rec. trav. Chim.* **77** 273 - 282 (1958).
6. ———, *Rec. trav. Chim.* **74** 919 - 936 (1955).
7. R. Baltzly and N. Mehta, *J. Med. Chem.* **11** 833 - 44 (1968).
8. R. M. Bartholow, *J. Med. Chem.* **19** (189 - 190) (1976).
9. Mrs A. Papadaki-Valiraki - Mrs V. Guioca and G. Tsatsas, *Chim. Théor.* 308 - 313 (1973).
10. G. Tsatsas and Mrs G. Margomenou-Leonidopoulou, *Bull. Soc. Chim. Fr.* (1967) (7) 2353 - 6.
11. E. Bergman - E. Zimkin and S. Pinchas, *Rec. trav. Chim.* **71** 168 - 91 (1952).
12. R. Baltzly and J. S. Buck, *J. Am. Chem. Soc.* **62** 164 (1940).
13. ———, *J. Am. Chem. Soc.* **64** 3040 (1942).
14. W. Hartung - J. C. Munch - E. Miller and F. Crossley, *J. Am. Chem. Soc.* **53** 4149 - 4160 (1931).
15. W. Hartung - J. C. Munch - W. Deckert and F. Crossley, *J. Am. Chem. Soc.* **52** 3317 - 3322 (1930).
16. L. J. Bellamy, «The Infrared spectra of Complex Molecules» Third Edition, Vol. I, p. 119 (1975).
17. J. S. Buck, *Org. Synth. Coll.*, Vol. II, p. 620 (1947).
18. R. Delaby - G. Tsatsas and Ml M. C. Jendrot, *Bull. Soc. Chim. France* 1830 (1956).
19. A. Paulsen, *Acta Polyt. Scand. Chem. Met.* 1960, ser. No 6, 94.