

ETUDE CHIMIQUE ET
PHYSIOLOGIQUE DES AMINES
À FONCTION ÉTHYLÉNIQUE
ET DES DIAMINES

THÈSE

PRÉSENTÉE

À L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE FÉDÉRALE, ZÜRICH,
POUR L'OBTENTION DU
GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES TECHNIQUES

PAR

RUDOLF HERZOG

INGÉNIEUR-CHIMISTE DIPLÔMÉ
DE MÜNSTER (LUCERNE)

RAPPORTEUR: M. LE PROFESSEUR DR. E. WINTERSTEIN
CORAPPORTEUR: M. LE PROFESSEUR DR. H. E. FIERZ

Nr. 787



Kat.

Ser.

IMPRIMERIE GASSMANN S.A., SOLEURE
1934

Leer - Vide - Empty

A mes chers parents.

Leer - Vide - Empty

Curriculum vitae.

Je suis né le 11 mars 1907 à Soleure (Suisse) comme fils de M. Hermann Herzog-Strüby, commerçant de charbon et de fer. Après avoir étudié à l'école primaire et au lycée de l'école cantonale de Soleure, j'ai passé mon examen de maturité au printemps de 1927. En automne 1927, j'ai commencé mes études de chimie à l'école polytechnique fédérale de Zurich. J'ai quitté Zurich en novembre 1932 comme ingénieur diplômé pour entrer au laboratoire de chimie thérapeutique de l'Institut Pasteur à Paris. C'est là que j'ai préparé cette thèse, que je termine aujourd'hui, le Premier Décembre 1933.

Ce travail a été exécuté au Laboratoire de Chimie Thérapeutique de l'Institut Pasteur de Paris, sous la direction éclairée de M. le Professeur Dr. E. Fourneau. C'est avec un sentiment de profonde reconnaissance et gratitude que nous le remercions vivement.

Nous remercions également M. D. Bovet, qui a bien voulu collaborer avec nous, en se chargeant des essais physiologiques.

Sommaire.

| | Page |
|--|------|
| <i>Introduction</i> | 9 |
| <i>Généralités</i> | 11 |
| Première série de réactions | 14 |
| Deuxième série de réactions | 17 |
| <i>Partie expérimentale:</i> | |
| Première série de réactions | 19 |
| a) Action de la diéthylamine sur le 1-2-dibromoéthylbenzène | 19 |
| b) Action de la diéthylamine sur le 1-2-dibromopropylbenzène | 20 |
| c) Action des amines sur le 2-3-dibromopropylbenzène | 22 |
| d) Action des amines sur le 1-3-dibromopropylbenzène | 23 |
| e) Action des amines sur 1-méthyl-1-2-dibromoéthylbenzène | 24 |
| f) Action des amines sur le 1-méthyl-1-2 dibromopropylbenzène | 25 |
| g) Action des amines sur le dibromure du γ -phényl- β -amylène | 27 |
| Deuxième série de réactions: | |
| Préparation des diamines correspondant à l'éphédrine | 28 |
| 1 ^o — Préparation du 1-diméthylamino-2-monométhylaminophényléthane racémique | 28 |
| 2 ^o — Préparation du dérivé diaminé de la ψ -éphédrine racémique | 32 |
| 3 ^o — Préparation du dérivé diaminé de la méthyléphédrine | 32 |
| 4 ^o — Préparation des dérivés diaminés des éphédrines | 33 |
| 5 ^o — Préparation du 1-diméthylamino-2-phényl-3-méthylaminopropane ... | 35 |
| <i>Partie physiologique</i> | 38 |
| <i>Bibliographie</i> | 44 |

Leer - Vide - Empty

Introduction.

L'anatomie et la physiologie décrivent sous le nom de système nerveux autonome un appareil nerveux complexe, échappant en partie au contrôle de la volonté, et assurant la régulation des fonctions végétatives. Ce système nerveux autonome est double, formé de deux systèmes antagonistes: le sympathique et le parasympathique.

Les effets de l'excitation du sympathique, accélération cardiaque, contraction des vaisseaux, élévation de la pression artérielle, inhibition des contractions de la musculature du tube digestif, etc., peuvent être reproduits presque identiquement à l'intérieur de l'organisme par la sécrétion d'une hormone, l'adrénaline, qui joue par rapport au système nerveux sympathique un rôle de synergie et de suppléance. A peu près tous les viscères répondent à l'excitation chimique constituée par une décharge d'adrénaline comme ils répondraient à l'influx nerveux sympathique, d'où le nom de sympathomimétique utilisé pour caractériser les propriétés physiologiques de ces corps.

La β -phényléthylamine constitue l'élément caractéristique de toutes les substances capables de reproduire les effets de l'excitation du système nerveux sympathique en agissant directement sur les organes périphériques. C'est ainsi que, en modifiant la structure de l'adrénaline $(OH)_2 C_6H_3 \cdot CHOH CH_2 NHCH_3$, l'action sympathomimétique pure de cette hormone change insensiblement et passe par toutes les nuances possibles à mesure que la position des groupes alcooliques, phénoliques, méthyliques, se déplace sur le squelette fondamental de la β -phényléthylamine. Certains effets de l'adrénaline, par exemple son action hyperglycémiant, ou son action mydriatique, disparaissent totalement; le „mécanisme“ de certains autres se transforme, et l'action passe du type „sympathomimétique vrai“ au type éphédrinique ou au type musculotrope, sans que l'on connaisse le plus souvent à quelles différences profondes cette variété d'appellation correspond.

Presque toutes les bases sympathomimétiques sont des dérivés dont l'amine est en position beta par rapport au noyau benzénique; c'est

ainsi, par exemple, que l' α -propylamine est inactive, que la γ -propylamine l'est très peu, alors que l'action de la β -phénylpropylamine est très intense. D'autre part, il est indispensable que la fonction aminée soit primaire ou secondaire; les amines tertiaires sont beaucoup moins actives sur le sympathique périphérique, et les amines quaternaires agissent suivant le type nicotinique.

Les produits les plus actifs sont ceux dont la chaîne latérale possède deux ou trois atomes de carbone; l'intensité sympathomimétique n'est pas seule à varier, mais aussi ses caractères secondaires; c'est ainsi que les éphédrines possèdent une action plus prolongée que les phénylétanolamines correspondantes, et acquièrent en même temps la propriété d'être résorbées par la paroi intestinale, ce qui justifie leur utilisation par voie buccale.

La fonction alcool en alpha dans la chaîne latérale exerce une action favorable aussi bien au point de vue qualité que en raison de l'intensité de l'action adrénalinique; ce renforcement et cette amélioration sont cependant encore bien plus caractéristiques lorsqu'on introduit sur le noyau benzénique une ou deux fonctions phénoliques en positions meta et para. On voit apparaître la plupart des propriétés qui appartiennent aux vrais sympathomimétiques et qui manquent à l'éphédrine: renforcement par la cocaïne, inversion par l'ergotamine, etc.

Ainsi, toutes les modifications que l'on est amené à apporter à la structure de l'adrénaline, représentant l'hormone sympathomimétique type, sont nettement défavorables sinon quantitativement, du moins qualitativement, et il n'y a rien à changer à cet égard à une des conclusions que formulaient Barger & Dale⁽¹⁾ en 1910, à savoir que toute structure s'éloignant de celle de l'adrénaline, diminue en même temps l'intensité et la spécificité des effets sympathomimétiques.

Généralités.

La β -phényléthylamine, support de l'adrénaline et de l'éphédrine et dont, nous venons de le rappeler, le squelette est indispensable à l'existence de propriétés sympathomimétiques, a été considérée par Barger & Dale (1910)⁽¹⁾ qui, les premiers, l'ont étudiée au point de vue physiologique, comme sympathomimétique, elle aussi, à cause de l'hypertension qu'elle provoque et de son action sur la pupille et la musculature de la vessie et de l'utérus.

Toutefois, quoique très attrayante, et c'est sans doute la cause de sa durée, la conception de Barger & Dale ne semble pas rendre compte de toutes les propriétés de la β -phényléthylamine, et l'on doit à Raymond-Hamet (1932)⁽²⁾ un ensemble de résultats concluants qui permettent d'affirmer que la β -phényléthylamine possède une action non pas sympathomimétique, mais au moins en partie nicotinique.

A l'encontre de l'action adrénalinique, qui est essentiellement périphérique et qui s'exerce sur les „terminaisons“ du sympathique, l'action nicotinique est celle des poisons qui se fixent sur les ganglions du système nerveux autonome, exerçant sur eux une action d'abord stimulante, puis, à forte dose, paralysante; l'action de certains d'entre eux est à prédominance stimulante ou au contraire essentiellement paralysante (spartéine). L'action nicotinique existe dans plusieurs alcaloïdes, nicotine, ésérine, et dans un très grand nombre de composés à ammonium quaternaire; la β -phényléthylamine est la première amine primaire dans laquelle elle ait pu être mise en évidence.

Comment varie l'action nicotinique de la β -phényléthylamine dans les composés immédiatement voisins, et quel est le radical dont l'adjonction à la phényléthylamine transforme l'action nicotinique de cette substance en une action sympathomimétique?

Les dérivés immédiatement voisins de la β -phényléthylamine n'ont pas tous été étudiés avec assez de soin pour qu'il soit dès maintenant possible de répondre à cette question autrement que par des indications assez peu précises.

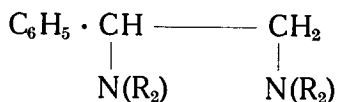
La tyramine et l'hordénine $\text{OH C}_6\text{H}_4 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{N}(\text{CH}_3)_2$ possèdent, ainsi que l'a montré Raymond-Hamet⁽³⁾ une action nicotinique caractéristique; il semble dès lors que l'hydroxyle phénolique n'est pas caractéristique de l'action adrénalinique. Raymond-Hamet a montré de même que les *o*-, *m*-, et *p*-méthoxyphényléthylamines, quoique moins actives que l'oxyphényléthylamine, gardaient encore quelque action nicotinique. Il semble qu'au contraire, en comparant les effets sympathomimétiques de l'éphédrine à l'action nicotinique de la phényléthylamine, on soit amené à attribuer à la fonction alcoolique une action électivement périphérique.

A la lumière des résultats nouveaux obtenus dans le domaine de la physiologie de la β -phényléthylamine, il a semblé intéressant d'entreprendre l'étude de quelques dérivés de cette amine. Nous avons comparé leurs propriétés à celles de l'éphédrine et de la phényléthylamine. On verra que nos recherches ont apporté une première contribution au problème que nous avons posé de l'existence d'une action nicotinique dans des dérivés de la phényléthylamine, voisins de l'éphédrine, et que d'autre part nous avons pu mettre en évidence dans cette série une action paralysante nicotinique que l'on n'y avait pas encore observée.

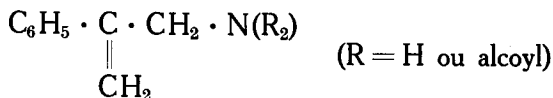
Il semble qu'il restait bien peu de chose à faire pour compléter nos connaissances dans le domaine de la phényléthylamine. Cependant nous avons été frappés de constater que, si on avait introduit dans la chaîne des fonctions alcooliques ou cétoniques, si on avait allongé cette dernière, on n'avait jamais songé à y placer une seconde fonction aminée ni une chaîne éthylénique.

C'est cette double lacune que nous avons voulu combler.

Nous avons donc préparé deux séries de bases, les unes dérivant du 1-2-diaminoéthylbenzène,



les autres de l'amino-métho-éthénylbenzène



Pour préparer la première série de ces bases, le moyen le plus simple consistait, semble-t-il, à faire agir des amines sur des dérivés dihalogénés, mais nous avons été conduit ainsi, sauf une exception qui nous a donné

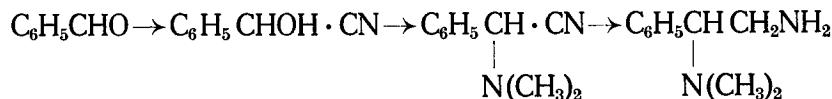
une diamine, à des bases éthyléniques, les unes stables, les autres instables. Ces dernières fournissent avec la plus grande facilité des aldéhydes ou des cétones sous l'influence des acides minéraux. Il est pour ainsi dire impossible de les saisir sous une forme pure. Même isolées elles se dissocient au cours de leur distillation.

Nous avons été amenés à faire quelques constatations intéressantes quant au mécanisme de l'action des amines sur les composés dihalogénés.

Ayant ainsi échoué par le moyen ci-dessus, nous nous sommes adressés aux aminoalcools, en l'espèce à l'éphédrine elle-même dans laquelle nous avons tout d'abord remplacé l'OH par Cl, puis Cl par un reste aminé. — Emde⁽⁴⁾ avait déjà réalisé la première étape de cette double réaction et il avait constaté que le dérivé chloré obtenu en traitant l'éphédrine gauche par le chlorure de thionyle correspondait en réalité à la pseudo-éphédrine droite. Emde n'a pas fait agir les amines sur les dérivés chlorés. Nous avons donc complété le travail de Emde et nous avons obtenu avec de bons rendements le 2-monométhylamino-1-diméthylamino-1-phényl-propane.

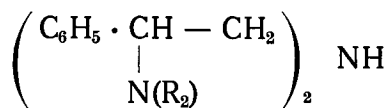
En partant de l'éphédrine gauche la base obtenue est dextrogyre. Elle est lévogyre si on part de l'éphédrine droite. D'autre part, comme on l'a vu, ces bases correspondent au chlorure de la pseudo-éphédrine, et ainsi une comparaison physiologique avec les éphédrines n'est donc pas possible, du moins jusqu'ici. Nous pouvons tout au plus comparer nos bases diaminées avec les pseudoéphédrines. En partant de la pseudo-éphédrine nous arrivons aux mêmes bases qu'avec l'éphédrine; il faudrait tenter d'autres méthodes pour obtenir la série complète des bases diaminées.

Une troisième méthode pour préparer les diamines consiste à réduire les aminonitriles. Les aldéhydes, ou leurs combinaisons bisulfiteuses, traités soit par l'acide cyanhydrique, soit par le cyanure de potassium, fournissent, en présence des amines, des aminonitriles distillables qui, réduits par le sodium et l'alcool fournissent, dans certains cas, des diamines dont une fonction basique au moins est primaire. Cette réaction a du reste été peu étudiée. En partant de la benzaldéhyde, par exemple, on devrait avoir la série de réactions suivantes:



La base finale, comme on le voit, possède une des fonctions aminées en beta.

En réalité, la réaction est plus compliquée. On obtient tout une série de bases parmi lesquelles domine une base secondaire qui provient du doublement de la base cherchée avec élimination d'ammoniaque, et qui possède la formule suivante:



Nous sommes persuadé cependant qu'en variant les conditions on doit obtenir la base cherchée. Le résultat de la réaction doit dépendre également de la nature des aldéhydes mis en oeuvre, car Margolenski a obtenu des diamines par réduction de certains aminonitriles.

En résumé, notre but étant d'obtenir des diamines dont une fonction aminée au moins était en beta et secondaire ou primaire, nous avons essayé deux méthodes qui consistent 1^o à traiter les dihalogénés par des amines; 2^o à faire agir des amines sur des bases halogénées.

Première série de réactions.

L'action des amines sur les dérivés dihalogénés suit un cours différent suivant la position des halogènes. En nous bornant au dérivé dibromé du styrolène et aux dérivés des phényldibromopropanes, on peut avoir les cas suivants:

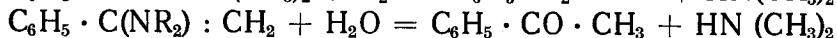
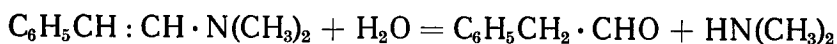


On obtient surtout du bromostyrolène et une certaine quantité d'une base instable distillant sans point d'ébullition fixe par suite d'une dissociation et fournissant de l'aldéhyde phénylacétique par action des acides minéraux, même à la température ordinaire.

Ce sont certainement les bases suivantes qu'on obtient:

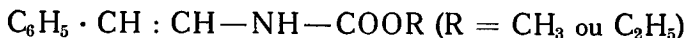


dont l'hydrolyse conduit à l'aldéhyde ou à la cétone et à la diméthylamine:



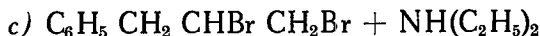
réactions de tous points comparables à celle qui a été observée par Henri Moureu et qui a fait l'objet de sa thèse de Doctorat.

Cependant Forster,⁽⁵⁾ Thiele et Pickard⁽⁶⁾ et Weermann⁽⁷⁾ ont préparé des dérivés stables de l'aminostyrolène, les cinnaményl carbamates de méthyl et d'éthyle, de formule:





Dans ce cas on n'obtient pas de base, du moins des traces infimes, mais seulement du phénylbromopropène.



On obtient avec d'excellents rendements le diméthylaminopropénylbenzène $\text{C}_6\text{H}_5 \text{CH} = \text{CHCH}_2 \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$.

Cette base a déjà été préparée par Emde et Schellbach⁽⁹⁾ par réduction du chlorure de diéthylcinnamyl-ammonium avec de l'amalgame de sodium et de l'eau. L'amine simple $\text{C}_6\text{H}_5 \text{CH} : \text{CH} - \text{CH}_2 \text{NH}_2$ a été obtenue par Randohr⁽⁹⁾ et Posner⁽¹⁰⁾ par action d'une solution alcoolique d'ammoniaque sur le chlorure de cinnamyle. Le chlorhydrate du dérivé monométhylamine est décrit par Franke.⁽¹¹⁾ Mais Franke n'a pas obtenu la base libre.



Cas où les halogènes sont séparés par un atome de carbone. On obtient un mélange contenant, à côté de diamines, décelables par le titrage acidimétrique, surtout la base propénylique comme dans le cas *c*).

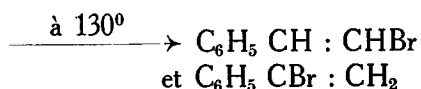
On constate la différence entre les cas *b*) et *c*). Dans le cas *b*) il aurait dû se faire $\text{C}_6\text{H}_5 \text{CH}(\text{NR}_2) \text{CH} : \text{CH}_2$, car si les dérivés halogénés dont l'halogène est placé sur un carbone trisubstitué ($\text{R}_3 \text{CBr}$), par exemple, perdent généralement de l'hydracide sous l'influence des amines en donnant des carbures non saturés, il n'en est pas de même des dérivés où l'halogène est placé sur un carbone disubstitué. Le phényl-1-bromo éthane, par exemple, traité par la diéthylamine, fournit l'amine correspondante avec de bons rendements. Le cas *b*) semble assez inexplicable.

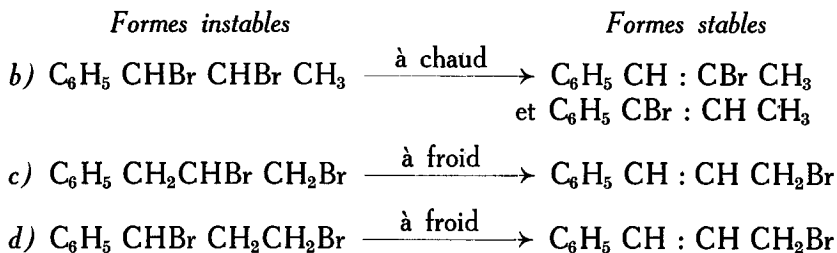
Cependant il y a un parallélisme entre les trois cas *a*), *b*) et *c*), qui nous permet d'en donner une explication probable. Les trois produits dibromés sont des corps assez instables et ont tendance à se transformer en leurs dérivés stables: ce sont des produits monobromés à fonction éthylénique en position alpha par rapport au noyau benzénique, établissant ainsi avec les doubles liaisons du noyau des doubles liaisons conjuguées.

Formes instables



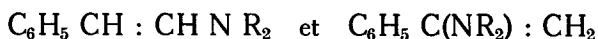
Formes stables





La réaction se passe en grande partie de la manière suivante: un des halogènes se détache sous forme d'hydracide en créant une double liaison; l'halogène qui reste résiste ou non à l'action de l'amine et on obtient, soit un dérivé halogéné avec une fonction éthylénique, soit une base à fonction éthylénique, soit un peu de diamine.

Dans le cas du dibromostyrolène, il se forme, outre les produits éthyléniques monobromés, les bases suivantes:



mais ces deux bases sont extrêmement instables parce que le groupe aminé est fixé directement à un carbone qui porte une double liaison. Ces deux corps s'hydrolysent même avec les acides les plus faibles tels que les acides carbonique et acétique.

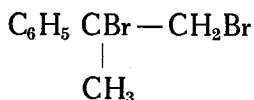
Dans le cas *b)* la réaction fournit exclusivement le dérivé halogéné à fonction éthylénique en alpha.

Dans les cas *c)* et *d)* le brome restant fixé à un carbone monosubstitué et saturé, après la perte de l'hydracide, peut être échangé contre une fonction aminée.

Du reste les monobromés, portant l'halogène sur un carbone doublement lié à un autre carbone (fonction éthylénique), ne réagissent pas avec les amines. Nous avons chauffé, par exemple, en tube scellé l' α -monobromostyrolène et le β -monobromostyrolène pendant 24 h. à une température de 175° avec la diéthylamine et nous avons récupéré les produits monobromés presque quantitativement.

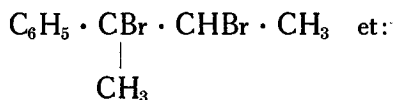
Nous arrivons maintenant aux dérivés dihalogénés possédant au moins un halogène sur un carbone trisubstitué.

e) C'est le cas du dibromoisopropylbenzène

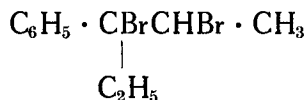


ou 1-méthyl-1-2-dibromoéthylbenzène.

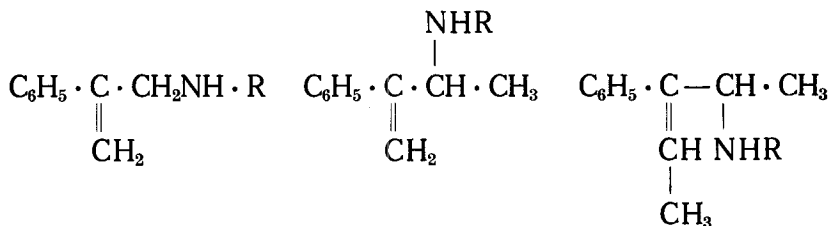
f) C'est aussi le cas du 1-méthyl-1-2-dibromopropylbenzène



g) du 1-éthyl-1-2-dibromopropylbenzène



Dans ces trois derniers cas l'action des amines fournit avec des rendements suffisants (de 40 à 50%), les amines à fonction éthylénique:



Deuxième série de réactions.

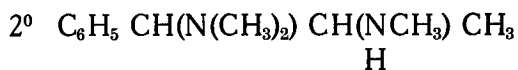
Du point de vue pharmacologique le cas des diamines est fort intéressant. Nous savons, en effet, que si, d'une part, la fonction aminée est tertiaire, quelle que soit la position sur la chaîne latérale, l'action sympathomimétique est nulle ou très faible; et que, d'autre part, si l'amine est primaire ou secondaire, il faut qu'elle soit placée en beta (ou en 2) sur la chaîne latérale; placée en 1 ou en 3 elle imprime à la molécule une action physiologique différente d'une action sympathomimétique, en tout cas différente de celle qu'elle exerçait en position 2.

Dans le cas des diamines nous devrions observer, soit une diminution considérable de l'action sympathomimétique, soit même un renversement de cette action suivant l'influence prépondérante d'une des deux fonctions aminées.

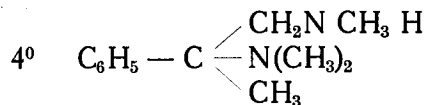
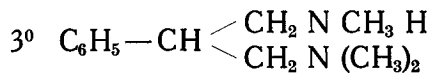
En envisageant les seuls dérivés diamminés du phénylthane et du phénylpropane, avec les fonctions aminées en alpha et beta, nous avons les possibilités suivantes:



avec naturellement les isomères optiques.



avec les six isomères correspondants à l'éphédrine et à la pseudo éphédrine.



Nous avons préparé les diamines 1, 2 et 3 par chloruration des amino alcools correspondants et par substitution de l'halogène par une fonction aminée.

Partie expérimentale.

I. Première série de réactions.

Action des amines sur les dérivés dihalogénés.

a) Action de la diéthylamine sur le 1-2-dibromoéthylbenzène.

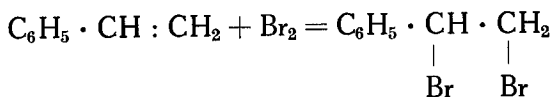
1° — *Préparation du styrolène* $C_6H_5 \cdot CH : CH_2$. On prépare le styrolène par l'excellente méthode de Sabetay⁽¹²⁾ en chauffant l'alcool phényléthylique sur de la potasse pulvérisée:



129 gr d'alcool phényléthylique et 70 gr de potasse sont chauffés lentement dans un ballon de cuivre. Le styrolène passe entre 140° et 160°. On extrait avec de l'éther, on décante et on sèche sur $CaCl_2$. Après avoir chassé l'éther, on distille dans le vide: Eb = 53—54°/25 mm.

Rendement = 78 gr soit 75% de la théorie.

2° — *Préparation du dibromostyrolène* (Sabetay⁽¹²⁾)



On dissout 76 gr de styrolène dans le même volume d'éther et on y ajoute en refroidissant bien une solution éthérée de brome. Il y a décoloration, le dibromure commence à cristalliser dans la solution éthérée, on chasse l'éther. Le résidu est le dibromostyrolène cristallisé. F = 72°.

3° — *Action de la diéthylamine sur le dibromostyrolène*. On chauffe 26 gr de diéthylamine en tube scellé pendant 15 h. à 180°. On essore les cristaux de bromhydrate de diéthylamine et on les lave avec un peu d'éther. La solution éthérée est acidifiée par l'acide acétique (l'acide chlorhydrique décomposant la base); la solution acétique séparée de

l'éther est additionnée à froid de CO_3Na_2 . Une base se sépare qui est extraite à l'éther. Les rendements ne dépassent pas 20%. La base distille sans aucun point fixe entre 115—165° sous 25 mm.

Quels que soient les moyens employés pour la purifier (précipitation par l'acide chlorhydrique gazeux en milieu éthéré, lavage du chlorhydrate, distillation en plusieurs fractions répétées de la base) on ne peut isoler la moindre trace d'un produit homogène.

Titration de la basicité: calculé pour 0,215 gr

$\text{C}_6\text{H}_5 \text{ CH} : \text{CH N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, 12,28cc HCl N/10, trouvé, 9,3.

La base se dissout en partie seulement dans HCl. La solution acide légèrement chauffée se trouble et libère de l'aldéhyde phénylacétique caractérisée par son hydrazone ($F = 58^\circ$) et son odeur, ce qui prouve la constitution $\text{C}_6\text{H}_5 \text{ CH} : \text{CHN}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$.

La recherche d'halogène dans l'amine obtenue a donné un résultat négatif.

Les produits neutres sont formés d'un mélange de α -bromostyrolène et de β -bromostyrolène.

Il est donc possible que parmi les corps basiques se trouve la base isomère $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} = \text{CH}_2$ laquelle, traitée par l'acide, fournirait l'acé-



tophénone. En effet, l' α -bromostyrolène, traité à 140° par la diéthylamine, fournit, avec un rendement de 3 à 5% une base instable bouillant entre 130 et 150° qui se décompose comme la précédente en milieu acide et tous les produits de décomposition sentent l'acétophénone. Par contre, le β -bromostyrolène, (*) chauffé à 175° avec la diéthylamine, reste inaltéré ou du moins il ne se fait que des traces de produit basique goudronneux.

b) Action de la diéthylamine sur le 1-2-dibromopropylbenzène.

I° — Préparation du phényléthylcarbinol. $\text{C}_6\text{H}_5 \text{ CHOH C}_2\text{H}_5$ (d'après Grignard).⁽¹³⁾

Sur le bromure d'éthylmagnésium, préparé à partir de:

| | |
|------------------------|---------|
| bromure d'éthyle | 109 gr |
| éther | 400 cc |
| magnésium | 24,5 gr |

(*) préparé d'après Nef⁽¹⁴⁾

on fait agir: benzaldéhyde 106 gr
 éther 250 cc

Le phényléthylcarbinol obtenu bout à 106—108°/18 mm.
 Rendement: 73 gr, soit 54% de la théorie.

2° — Préparation du propénylbenzène. $C_6H_5 \cdot CH : CH \cdot CH_3$.

Klages⁽¹⁵⁾ a obtenu le propénylbenzène en deshydratant le phényléthylcarbinol par chauffage avec 2 molécules de pyridine en tube scellé.

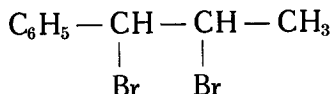
Hell et Bauer⁽¹⁶⁾ ont préparé le propénylbenzène par plusieurs distillations successives du phényléthylcarbinol.

Nous avons suivi l'excellente méthode de deshydratation des alcools secondaires et tertiaires donnée par Fourneau et Puyal⁽¹⁷⁾.

Un tube (verre de Jena) est rempli avec de la porosité (Kieselgur, argile et liège mélangés et grillés). On fait passer par le tube, chauffé à 400°, les vapeurs de l'alcool. On opère sous pression réduite. Pour effectuer une condensation complète il faut refroidir le récipient avec de la glace. Le distillat est troublé par l'eau produite par la deshydratation de l'alcool. On épuise à l'éther, on décante et on sèche la solution éthérée avec du sulfate de soude. Après avoir chassé l'éther, on distille dans le vide. Les rendements sont excellents et varient entre 85 et 95%.

Le propénylbenzène obtenu par cette méthode bout à 83°—87°/26 mm.
 Rendement = 86%.

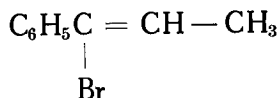
3° — Préparation du 1-2-dibromopropylbenzène. Fittig et Rügheimer.⁽¹⁸⁾



On dissout 54 gr de propénylbenzène dans le même volume d'éther, on y ajoute une solution éthérée de brome, on chasse l'éther, on obtient le dibromopropylbenzène cristallisé en aiguilles. Après recrystallisation dans l'alcool le produit fond à 66°.

4° — Action de la diétylamine sur le dibromopropylbenzène.

On chauffe en tube scellé 25 gr de dibromopropylbenzène avec 33 gr de diétylamine pendant 15 h. à 145°. — La réaction ne donne pas d'amine. Il y a seulement enlèvement d'un hydracide par la diétylamine et formation d'*a*-bromopropénylbenzène



Ce corps distille de 90° à 110° sous 18 mm en se décomposant et en se troublant. Beilstein⁽¹⁹⁾ indique comme propriété caractéristique de l'*a*-bromopropénylbenzène, sa décomposition pendant la distillation. Par suite de cette décomposition partielle, le dosage de brome donne un chiffre inférieur à la théorie.

Calculé 40,6 %. Trouvé 37,7 %.

c) **Action des amines sur le 2-3-dibromopropylbenzène.**

1° — Préparation de l'allylbenzène $C_6H_5 - CH_2 - CH = CH_2$

Lit. : Tiffeneau.⁽²⁰⁾

Sur le bromure de phénylmagnésium préparé à partir de

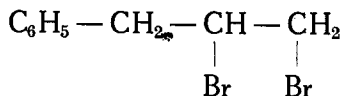
| | |
|--------------------|--------|
| bromobenzène | 100 gr |
| éther | 250 gr |
| magnésium | 16 gr |

| | | |
|----------------|------------------------|---------|
| On fait agir { | bromure d'allyle | 77 gr |
| | éther | 230 cc. |

L'allylbenzène bout à 64°/21 mm.

Rendement: 61 %.

2° — Préparation du 2-3 dibromopropylbenzène. Lit.: Agejewa⁽²¹⁾



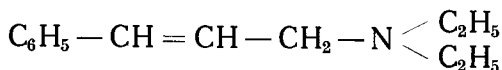
On ajoute la solution étherée de 62 gr brome très lentement et en refroidissant bien à la solution étherée de 46 gr d'allylbenzène.

Le produit est extrêmement instable et dégage de l'acide bromhydrique en formant le bromure de cinnamyle. On ajoute du carbonate de soude en solution pour neutraliser l'acide bromhydrique mis en liberté, on décante et on sèche, on chasse l'éther, on distille à la pompe de Gaiffe.

E = 107° — 110°/0,4 mm

Rendement = 55 gr. 51% de la théorie.

3° — Préparation de la diéthylcinnamylamine.



La diéthylamine, chauffée en tube scellé à 130°—140°, avec le 2-3-dibromopropylbenzène, fournit, avec un rendement de plus de 75%, le diéthylaminopropénylbenzène $C_6H_5 \cdot CH : CH \cdot CH_2N (C_2H_5)_2$.

Eb = 146°—147° sous 25 mm. Cette base correspond, comme on le voit, à l'alcool cinnamique. Elle est soluble dans les acides. Elle n'est pas décomposée par chauffage avec ces derniers ce qui prouve que la double liaison n'est pas au voisinage de la fonction basique.

La solution acide décolore instantanément le permanganate. 0,2275 gr fixe 11,8 HCl N/10. Calculé 12,0.

Le chlorhydrate recristallisé dans un mélange d'alcool et d'éther fond à 141°.

Le picrate recristallise dans l'eau en aiguilles, fondant à 130°.

4° — *Préparation de la monométhylcinnamylamine.* — Cette base s'obtient comme la précédente avec des rendements de 62%.

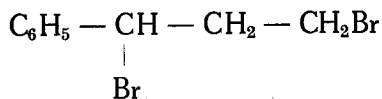
E = 148°—150°/30 mm.

0,175 gr fixe 11,7 HCl N/10 calculé 11,9.

Le dérivé benzoylé recristallise dans l'acétone et fond à 187°.

d) Action des amines sur le 1-3-dibromopropylbenzène.

1° — *Préparation du 1-3 dibromopropylbenzène*



Lespieau⁽²²⁾ a préparé le 1-3 dibromopropylbenzène à partir de l'alcool cinnamique. Il a transformé l'alcool en bromure de cinnamyle qu'il a isolé et il a fixé sur ce bromure une molécule d'acide bromhydrique. Nous avons essayé de fixer 2 molécules d'hydracide sur une molécule d'alcool cinnamique sans isoler le bromure de cinnamyle qui est lacrymogène.

On dissout 45 gr de HBr dans 45 gr d'acide acétique cristallisable en refroidissant bien. On ajoute en une seule fois 25 gr d'alcool cinnamique et on chauffe en tube scellé à 100° pendant 15 h. On alcalinise faiblement par du carbonate de soude; il se forme deux couches dont l'inférieure est le produit dibromé. On décante, on extrait la solution alcaline à l'éther, on sèche la solution étherée, on chasse l'éther, on distille.

E/15 mm = 145°—151° Rendement = 54 gr.

Le produit brut est une huile bleue foncée.

Le 1-3 dibromopropylbenzène distillé une deuxième fois bout à 147°/15 mm.

2° — Action de la diéthylamine sur le 1—3 dibromopropylbenzène.

On chauffe 15 gr de 1—3 dibromopropylbenzène et 20 gr (5 mol.) de diéthylamine à 140° pendant 15 h.

On obtient le même produit qu'en passant du 2—3 dibromopropylbenzène.

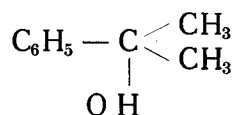
Dosage = 0,3415 gr fixe 18,5 cc HCl N/10 calculé 18 cc

Le picrate recristallisé dans l'eau fond à 130°. Mélangé avec le picrate obtenu à partir du 2—3 dibromopropylbenzène. F = 130°.

Le titrage de la base brute montre qu'elle contient un peu de base diaminée que nous n'avons pas pu isoler. Dans un cas analogue sauf que la matière première contenait en outre un reste méthoxylé Mr Fourneau, Mme de Lestrangé et Maderni⁽³⁵⁾ ont isolé une certaine quantité de base diaminée grâce au peu de solubilité de son chlorhydrate dans l'acétone.

e) Action des amines sur 1-méthyl-1-2-dibromoéthylbenzène.

1° — Préparation du phényldiméthylcarbinol.



Lit.: Fisser et Grignard.⁽²³⁾

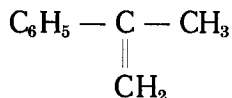
Sur le bromure de phénylmagnésium obtenu à partir de:

| | |
|------------------------|--------|
| bromobenzène | 157 gr |
| magnésium | 25 gr |
| on fait agir l'acétone | 58 gr |

Le phényldiméthylcarbinol est très instable. La déshydratation commence déjà pendant la distillation dans le vide

E/18 mm = 112°—115° Rendement = 53%.

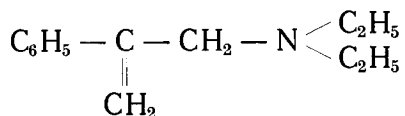
2° — Préparation de l'isopropénylbenzène.



Lit.: Tiffeneau.⁽²⁴⁾

On prépare l'isopropénylbenzène en déshydratant le phényldiméthylcarbinol d'après la méthode de Fourneau et Pujal: 45 gr d'alcool tertiaire donnent 39 gr de carbure brut qui bout à 62°/18 mm.

3° — Préparation du diéthylamino-métho-éthylènylbenzène.



10 gr d'isopropénylbenzène sont dissous dans le même volume de benzène; on y ajoute une solution benzénique de brome jusqu'à coloration persistante. La solution benzénique du dérivé dibromé est chauffée en tube scellé avec 45cc de diéthylamine à 125° pendant 15 h.

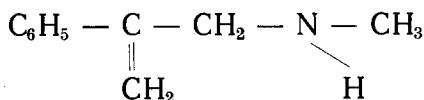
La base obtenue bout à 120°—125°/13 mm

Rendement 6 gr 37,5%

0,1375 gr fixe 7,55cc HCl N/10. Calculé 7,8 cc.

Le chlorhydrate cristallisé dans un mélange d'alcool et d'éther fond à 113°. Aiguilles blanches très hygroscopiques.

4° — Préparation du méthylamino-métho-éthylènylbenzène.



On prépare cette base comme la précédente en chauffant le dibromure de méthovinylylbenzène avec de la monométhylamine en tube scellé pendant 15 h. à 130°. Eb = 108°—112° sous 15 mm.

Rendement = 32%.

Dosage: 0,095 gr fixe 6,85cc HCl N/10

Calculé: 6,5 (hélianthine).

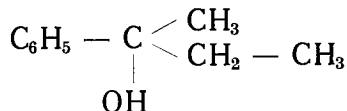
Le chlorhydrate cristallise dans l'éthylméthylcétone et fond à 140°.

Le picrate recristallisé dans l'eau, fond à 131°.

L'iodométhylate fond à 160°.

f) Action des amines sur le 1-méthyl-1-2-dibromopropylbenzène.

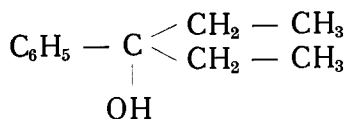
1° — Préparation du méthyléthylphénylcarbinol.



Klages⁽²⁵⁾ et Tiffeneau⁽²⁶⁾ ont préparé le méthyléthylphénylcarbinol à partir du bromure ou iodure d'éthylmagnésium et de l'acétophénone.

g) Action des amines sur le dibromure du γ -phényl- β -amylène.

1° — Préparation du diéthylphénylcarbinol.

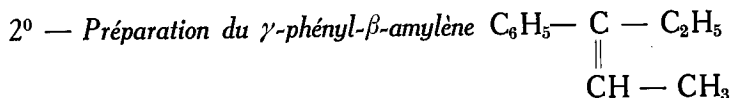
Lit.: Klages⁽²⁷⁾.

Le diéthylphénylcarbinol a été préparé par la méthode de Grignard.
Sur le bromure d'éthylmagnésium obtenu à partir de:

| | |
|-----------------------|---------|
| bromure d'éthyle..... | 109 gr |
| magnésium | 24,5 |
| éther | 400 cc. |
| on fait agir { | |
| propionophénone..... | 134 gr |
| éther | 120 cc |

L'alcool tertiaire obtenu bout à 107°—109°/14 mm.

Rendement avant distillation = 170 gr.

Tiffeneau⁽²⁶⁾ a déshydraté le diéthylphénylcarbinol avec l'acide oxalique.

Nous avons effectué cette opération suivant la méthode de Fourneau et Pujal.

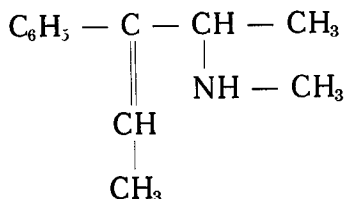
E = 91°—92°/17 mm Rendement = 74 gr.

La portion de queue distille de 95°—105°/17 mm, elle renferme 56 gr de produit.

Rendement total = 130 gr.

A partir de $\text{C}_2\text{H}_5 \text{ Br}$ = 89%.

3° — Préparation du méthylamino-étho-propénylbenzène.



On dissout 26 gr de carbure éthylénique dans le benzène, on y ajoute une solution benzénique de brome; la solution benzénique du

dérivé dibromé est chauffée en tube scellé à 130° avec 200 cc de solution benzénique de monométhylamine à 7% pendant 15 heures.

La base bout à 163°—166°/70 mm.

Rendement = 20% environ

0,189 gr fixe 14,95 cc HCl N/10 calculé 15,6 cc.

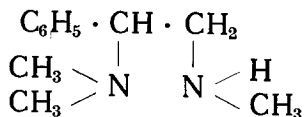
Le chlorhydrate cristallisé dans l'acétone fond à 157°.

II. Deuxième série de réactions.

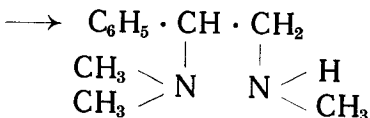
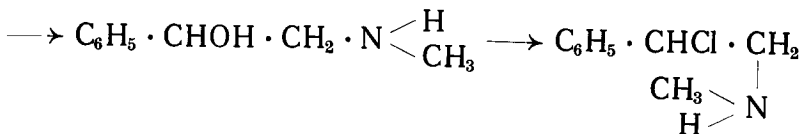
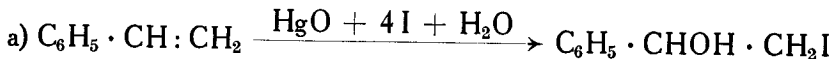
Préparation des diamines correspondant à l'éphédrine.

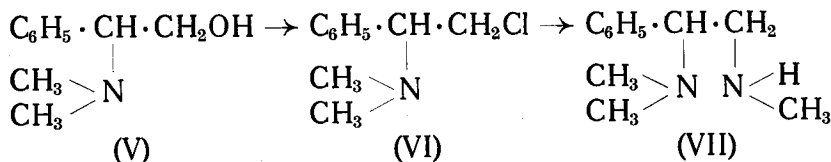
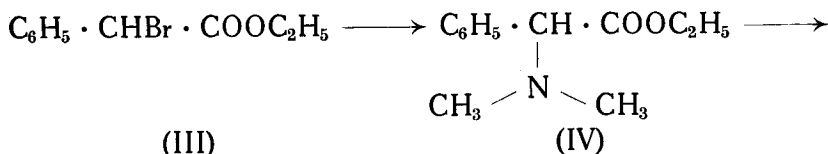
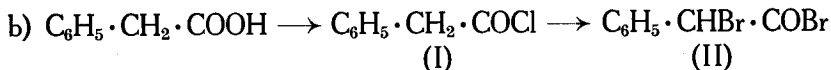
N'ayant pas réussi à obtenir des diamines en partant des dérivés dihalogénés, nous nous sommes adressés à des amino-alcools à partir desquels il est facile de passer aux diamines en remplaçant l'oxydyle par un halogène.

1° — Préparation du 1-diméthylamino-2-monométhylamino-phényléthane racémique.



Pour la préparation de cette diamine, il y a deux procédés que nous indiquons par les formules:





Nous avons effectué la synthèse en suivant la méthode b).

I° — Chlorure de phénacétyle $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}_2 - \text{COCl}$

Lit.: Gatterman.⁽²⁸⁾

On chauffe au bain-marie pendant 3 h., 184 gr d'acide phénacétique avec 212 gr de trichlorure de phosphore. Décanter. Distiller dans le vide.

E = 108°—110°/27 mm

Rendement = 88 gr soit 43%.

II° — Préparation du bromure de bromophénacétyle.



On bromure en suivant les indications données par Blaise et complétées par Fourneau et Nicolitch.⁽²⁹⁾ On obtient comme l'ont signalé ces derniers auteurs surtout le bromure de l'acide bromé à côté d'un peu de chlorure.

Chlorure de phénacétyle..... 88 gr

Brome sec 95 gr (soit 3% d'excès)

Après addition lente du brome, on chauffe environ 1/2 h. pour compléter la réaction, puis on distille dans le vide.

E/28 mm = 128°—138°

E/28 mm = 138°—180°

On a obtenu un mélange des 3 corps suivants:

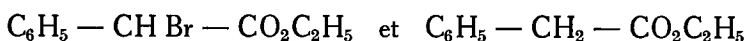
$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH Br} - \text{COCl}$ E/18 m = 117—118° (Beilstein)

$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH Br} - \text{COBr}$ E/15 m = 138—140° (do)

$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}_2 - \text{COCl}$ E/23 m = 104—105° (do)

Ces trois corps ne peuvent être séparés facilement par distillation fractionnée, mais en les transformant en éthers-sels les deux premiers donnent le même éther bromé, qui réagissant sur une amine, conduit à un amino éther unique, tandis que le troisième corps donne un éther non aminé.

III^o — Préparation des éthers éthyliques.



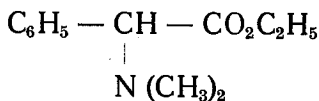
Verser avec précaution 36 gr d'alcool absolu dans 112 gr du mélange des produits halogénés. La réaction est violente. Chasser l'alcool dans le vide et distiller dans le vide.

La distillation permet de séparer deux fractions :

- a) E = 126^o—151^o/21—25 mm
 b) E = 151^o—152^o/25 mm. (32 gr.)

Pour $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CHBr} - \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, Beilstein indique comme réfraction moléculaire $n_D^{20} = 1,5401$; pour la fraction (b) nous avons trouvé $n_D^{22} = 1,535$.

IV^o — Préparation du 1-diméthylamino-1-phénylacétate d'éthyle.

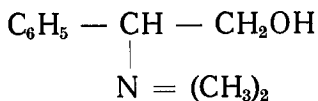


Lit.: Tiffeneau et Fourneau.⁽³⁰⁾

66 gr d'éther bromé sont dissous dans 130 cc de benzène. Refroidir la solution et y ajouter peu à peu la solution benzénique refroidie de 45 gr de diméthylamine. Il se dépose presque immédiatement du bromhydrate de diméthylamine. La solution benzénique filtrée est épuisée plusieurs fois par l'acide chlorhydrique dilué, puis la solution acide, neutralisée en partie est lavée à l'éther, enfin, on alcalinise par le carbonate de soude en excès et on épuise à l'éther. La solution étherée est séchée, l'éther est chassé et le résidu est distillé dans le vide.

E = 137^o—140^o/17—18 mm
 0,125 gr fixe 5,9 cc HCl N/10

Rendement = 34 gr.
 Calculé 6 cc.

V^o — Préparation du 1-diméthylamino-1-phényléthanol.

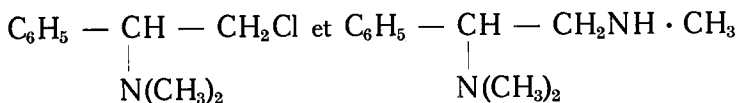
Lit.: Tiffeneau et Fourneau.⁽³⁰⁾

On dissout 34 gr de 1-diméthylaminophénylacétate d'éthyle dans 350 gr d'alcool absolu, et on y ajoute en une seule fois 32 gr de sodium; on ajoute 100 cc d'alcool pour terminer la réaction et on chauffe au bain-marie pendant 2 h. On laisse refroidir et après avoir dilué avec 250 cc. d'eau, on distille la majeure partie de l'alcool sur le bain-marie dans le vide. La solution alcaline résiduelle est neutralisée en partie, et épuisée plusieurs fois à l'éther. De la solution étherée on extrait l'aminoolcool par de l'acide dilué, la liqueur acide est neutralisée partiellement et lavée à l'éther; puis elle est alcalinisée et on extrait à l'éther l'aminoolcool libéré. La solution étherée est lavée, séchée, l'éther est évaporé et le résidu est distillé dans le vide.

E = 134^o—136^o/15 mm. Rendement = 5 gr.

Le chlorhydrate recristallisé dans un mélange alcool + acétone fond à 114^o.

VI^o et VII^o — Chloruration du 1-diméthylamino-1-phényléthanol et préparation de la diamine correspondante: 1-diméthylamino-2-monométhylamino-1-phényléthane.



La chloruration a été faite suivant la méthode employée par Emde⁽⁴⁾ pour chlorer les éphédrines. 5 gr d'aminoolcool sont dissous dans 20 cc de chloroforme; refroidir dans un mélange réfrigérant et ajouter lentement 15 cc de chlorure de thionyle dissous dans 15 cc de chloroforme. Laisser reposer une heure. Alcaliniser, extraire à l'éther. Chasser l'éther. L'amine chlorée est traitée en tube scellé à 130^o par 40 cc de solution benzénique de monométhylamine à 7%. La diamine obtenue distille à 128^o—134^o/14 mm. Rendement = 3 gr soit 60%.

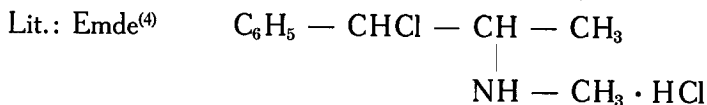
0,164 fixe 9 cc HCl N/10 avec Phtaléine comme indicateur calculé pour monochlorhydrate: 9,2 cc.

La solution est encore alcaline à l'hélianthine.

Le monochlorhydrate recristallise dans l'acétone et fond à 111^o, il est très hygroscopique.

**2° — Préparation du dérivé diaminé de la
ψ-éphédrine racémique.**

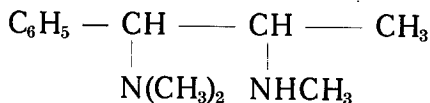
I° — Préparation du chlorhydrate du chlorure de la *ψ*-éphédrine racémique.



On mélange 15 cc de SOCl_2 et 15 cc de CHCl_3 et on y ajoute 7 gr 5 de chlorhydrate de pseudo-éphédrine ($E = 176^0 - 177^0$). On agite jusqu'à dissolution complète. La solution claire jaune d'or est additionnée d'éther, il se forme deux couches, à la surface de séparation desquelles apparaissent des cristaux. On brasse le mélange. On essore les cristaux et on lave avec peu d'acétone.

$$\begin{aligned} \text{Rendement} &= 7 \text{ gr } 87,5\% \\ \text{F} &= 199^0. \end{aligned}$$

II° — Préparation du 1-diméthylamino-2-monométhylamino-1-phénylpropane.



On chauffe en tube scellé à 130^0 , 5 gr de chlorhydrate du chlorure de *ψ*-éphédrine racémique, avec 3,3 gr de diméthylamine.

La diamine obtenue bout à $127^0/15 \text{ mm}$. Rendement = 3 gr.
0,0576 gr fixe 3 cc HCl N/10 (en présence de phtaléine)
calculé 3 cc (monochlorhydrate)

Le chlorhydrate fond à 244^0

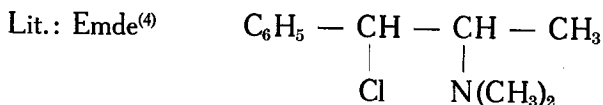
Dosage de Cl dans le monochlorhydrate

calculé Cl% = 15,5%

trouvé Cl% = 15,2%.

3° — Préparation du dérivé diaminé de la méthyléphédrine.

I° — Préparation du chlorhydrate du chlorure de la *d*-méthyl-*ψ*-éphédrine.



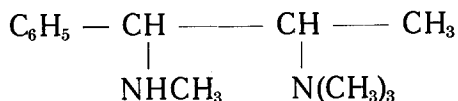
On part du chlorhydrate de la *l*-méthyléphédrine et on obtient le chlorhydrate du chlorure de la *d*-méthyl *ψ*-éphédrine.

On ajoute 10 gr de chlorhydrate de l-méthyléphédrine dans une solution chloroformique de 20 cc. de SOCl_2 . On libère la base chlorée par la soude, on extrait à l'éther, on sèche et on distille dans le vide.

$E = 127^{\circ}\text{--}131^{\circ}/16 \text{ mm.}$

Rendement: 4 gr.

II^o — *Préparation du 1-monométhylamino-2-diméthylamino-1-phénylpropane*
ou d-1-méthylamino méthyl- ψ -éphédrine.



On chauffe en tube scellé à 130° , 4 gr de chlorure de d-méthyl- ψ -éphédrine avec 2 gr de monométhylamine. La diamine obtenue bout à $122^{\circ}/20 \text{ mm.}$

Rendement = 2 gr.

Le dichlorhydrate fond à 229° .

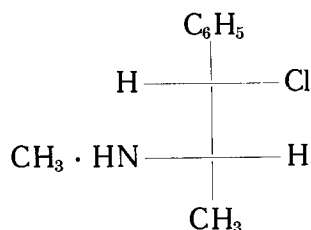
Il renferme 26,8% de Cl, calculé 26,7%.

Le picrate fond à $187^{\circ}5$.

4^o — Préparation des dérivés diaminés des éphédrines.

Les Etablissements Rhône-Poulenc ont bien voulu nous fournir les chlorhydrates des éphédrines gauche et droite.

A) I^o — *Préparation du chlorhydrate du chlorure de la ψ -éphédrine droite.*



On part du chlorhydrate de la l-éphédrine.

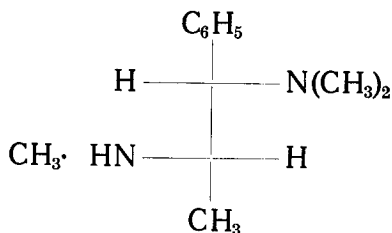
$F = 216^{\circ} \quad [\alpha]_D = - 36,36^{\circ}$

On dissout 10 gr de chlorhydrate de l-éphédrine dans un mélange de 20 cc SOCl_2 et de 20 cc de chloroforme en refroidissant avec de l'eau froide. On agite jusqu'à ce que le liquide devienne clair. On ajoute de

l'éther. On laisse reposer pendant quelque temps. On essore et on lave avec de l'acétone. Rendement = 99 %.

Le chlorhydrate du chlorure, recristallisé dans l'alcool absolu, fond à 179°. $[\alpha]_D = + 113,35^\circ$.

II° — Préparation de l'*α*-diméthylamino-*ψ*-éphédrine droite.



On chauffe en tube scellé à 130°, 37 gr de chlorhydrate du chlorure de *ψ*-éphédrine droite avec 38 gr de diméthylamine.

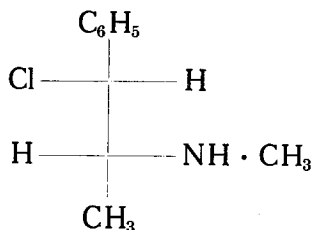
La base diaminée bout à 124°—126/14 mm. Rend. = 17 gr soit 53 %.

Le monochlorhydrate cristallise dans l'acétone et fond à 244°.

Dosage: 0 gr, 7945 fixe 40,5 cc HCl N/10 en prenant la phénolphtaléine comme indicateur.

Calculé pour monochlorhydrate 41,3.

B) I° — Préparation du chlorhydrate du chlorure de la *ψ* éphédrine gauche.



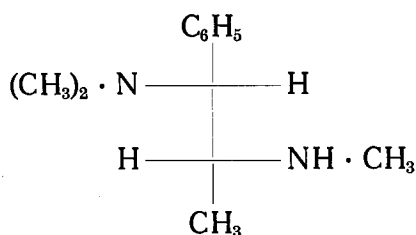
Lit. Emde⁽⁴⁾

On part du chlorhydrate de la d-éphédrine.

$$F = 216^\circ \quad [\alpha]_D = + 36,1^\circ$$

On dissout 72 gr de chlorhydrate de *α*-éphérine dans un mélange de 144 cc SOCl₂ et 144 cc de chloroforme. On précipite par 720 cc d'éther. On obtient 78 gr de chlorhydrate d'amine chlorée. Rendement = 79%. Recristallisé dans l'alcool absolu, le chlorhydrate fond à 200°. $[\alpha]_D = - 113,47^\circ$.

II^o — Préparation de l' α -diméthylamino- ψ -éphédrine gauche.



On chauffe en tube scellé à 130°, 73 gr du chlorhydrate de l'amine chloré avec 279 cc d'une solution benzénique à 30% de diméthylamine. La base diaminée bout à 124°/14 mm

Rendement = 31 gr soit 38% de la théorie.

Dosage = 0,1485 gr fixe 5,75 cc HCl N/10 à la phénolphtaléine
11,7 cc à l'hélianthine.

Calculé pour dichlorhydrate 11,3 cc.

Le monochlorhydrate obtenu en le précipitant par l'éther dans sa solution alcoolique est très hygroscopique. Par recristallisation dans l'acétone, on obtient des aiguilles qui ne sont plus hygroscopiques F = 245°.

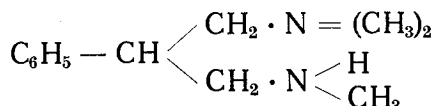
Le monopicrate recristallisé dans l'eau fond à 189°—190°.

Le dipicrate recristallisé dans l'eau fond à 143°.

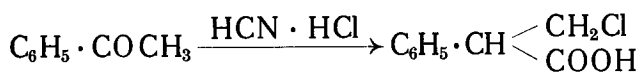
Le monoiodométhylate fond à 214°.

Pouvoir rotatoire du monochlorhydrate $[\alpha]_D = -10,158^o$

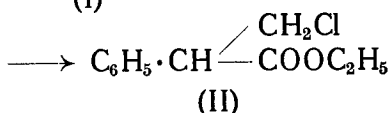
5^o — Préparation du 1-diméthylamino-2-phényl-3-méthylamino-propane.

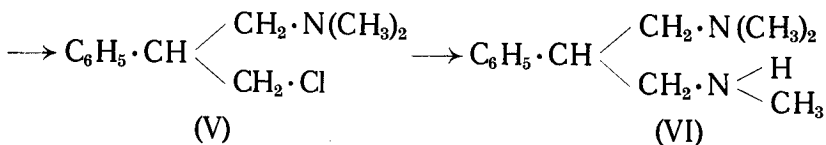
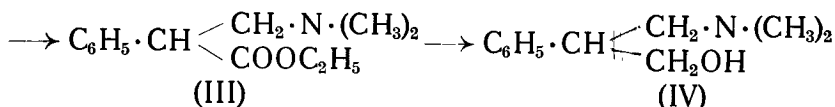


Pour préparer cette diamine nous avons suivi le procédé suivant, exprimé par les formules:



(I)





I^o — Préparation de l'acide β -chlorohydratropique.

Nous avons préparé l'acide β -chlorohydratropique d'après la méthode de Spiegel⁽³¹⁾ en la modifiant un peu au lieu de faire agir HCl sur un mélange d'acéto-phénone et de KCN, nous avons fait agir une solution d'HCN sur l'acétophénone en présence d'une trace d'ammoniaque.

On refroidit à -5° un mélange de:

- 240 gr d'acétophénone
- 54 gr d'acide cyanhydrique (180 cc sol. aq. à 30%)
- 20 gouttes d'ammoniaque.

On laisse en contact pendant 6 h. en agitant de temps en temps. Décanter (volume de la cyanhydrine = 300 cc).

On chauffe en tubes scellés avec 2 fois le volume, c'est-à-dire 600 cc de HCl saturé à 0° , pendant 4 h. à 130° . On reprend le contenu des tubes par l'eau et l'éther. La solution étherée est extraite par CO_3Na_2 . Dans la solution aqueuse alcaline, on précipite par HCl l'acide β -chlorohydratropique.

Rendement = 120 gr.

S'il y a un excès d'acétophénone non transformé en cyanhydrine, on obtient par chauffage avec HCl, du triphénylbenzène. Engler et Berthold⁽³⁴⁾ F = $169-170^{\circ}$ (recristallisé dans l'éther).

II^o — Préparation du β -chlorohydratopate d'éthyle.

On chauffe au bain-marie à reflux pendant 5 h.,

100 gr d'acide β -chlorohydratopique

175 cc d'alcool absolu

7 cc SO_4H_2 concentré.

L'éther éthylique bout à $142^{\circ}-143/16$ mm.

Rendement = 80 gr soit 70%.

III^o — *Préparation du β -diméthylaminohydratropate d'éthyle.*

On chauffe en tube scellé à 135° pendant 15 h.

30 gr de β -chlorohydratropate d'éthyle

25 gr de diméthylamine

L' amino-éther obtenu bout à 147°/18 mm.

Rendement = 14 gr soit 45%.

Dosage: 0,43 gr fixent 18 cc, 7 HCl N/10.

Calculé: 19 cc, 5.

Le chlorhydrate 3 fois recristallisé dans le mélange alcool-éther fond à 143°.

IV^o — *Préparation de l'alcool β -diméthylaminohydratropique.*

La réduction de l'éther a été faite par la méthode de Bouveault et Blanc.

On dissout 19 gr de β -diméthylaminohydratropate d'éthyle dans 100 cc d'alcool absolu, et on verse cette solution sur 24 gr de sodium.

L' amino-alcool obtenu distille à 148°/18 mm.

Rendement = 7 gr. soit 47%.

Dosage: 0,091 gr fixe 5 cc, 5 HCl N/10. Calculé 5 cc, 8.

V^o — *Préparation du 1-chloro-2-phényl-3-diméthylaminopropane.*

Lit.: Emde⁽⁴⁾.

On dissout 7 gr, de l' amino-alcool dans un mélange de 20 cc. de SOCl₂ et de 20 cc de chloroforme; on précipite le chlorhydrate du chlorure par de l'éther.

Rendement = 8 gr soit 73%.

F = 174° (chlorhydrate).

Pour préparer le produit final on libère la base (V) avec de la soude, on épuise à l'éther, on sèche et on chasse à l'éther.

VI^o — *Préparation du 1-monométhylamino-2-phényl-3-diméthylaminopropane.*

La base chlorée est chauffée en tube scellé à 130° avec de la mono-méthylamine en solution benzénique. On obtient la diamine (VI) avec un rendement de 46%.

Eb.: 128° sous 11—12 mm.

Dosage: 0,144 gr fixe 7,5 cc HCl N/10 (calculé)

7,5 cc (trouvé)

Indicateur phtaléine.

Le monochlorhydrate cristallise dans l'acétone et fond à 229,5—230°.

Partie physiologique.

L'étude physiologique de quelques-unes des substances décrites dans le précédent travail a été confié à Mr. D. Bovet, elles sont résumées dans l'exposé suivant :

Les propriétés physiologiques des produits décrits dans cette thèse montrent que certains d'entre eux possèdent, à côté des propriétés sympathomimétiques qu'on était en droit de leur supposer, une action typiquement nicotinique.

C'est surtout à Langley que l'on doit la connaissance du mécanisme de l'intoxication par la nicotine ; des actions fort voisines ont été observées depuis dans plusieurs autres alcaloïdes, cytisine, lobéline, coniine, spartéine, puis par Barger et Dale dans l'iodométhylate d'hordénine et l'iodométhylate d'adrénaline. A la suite des recherches de Barger et de celles de Hunt sur les dérivés de la choline, la fonction ammonium quaternaire a été longtemps considérée comme conditionnant l'action à prédominance ganglionnaire des amines neurotropes. Ce n'est que très récemment que Raymond-Hamet (2, 31, 32, 33, 34) reprenant l'étude de l'action pharmacologique de la β -phényléthylamine a reconnu l'existence de propriétés nicotiniques dans une amine primaire.

La nicotine exerce suivant les doses auxquelles on l'administre une double action, excitante puis paralysante des ganglions végétatifs. Chacune de ces propriétés peut exister, dans d'autres dérivés, isolément et il existe des produits excitants nicotiniques et paralysants nicotiniques (spartéine).

Dans la plupart des amines quaternaires, l'action ganglionnaire est accompagnée, à fortes doses, d'autres propriétés : elles sont aussi curarisantes, paralysantes des terminaisons du parasymphatique et convulsivantes.

Nous avons recherché des faits nouveaux susceptibles de corroborer les récentes recherches de Raymond-Hamet, sur l'existence de bases nicotiniques en dehors du groupe des amines quaternaires et dans la

série des dérivés de la β -phényléthylamine, série dont jusqu'à une date toute récente, on avait toujours attribué les propriétés hypertensives à des actions sympathomimétiques.

914.

Le 914 possède des propriétés hypertensives intenses, comparables à celles de la β -phényléthylamine, à des doses de 0,0002 gr à 0,010 gr par kg sur le chien chloralosé. A de plus fortes doses, la phase d'hypertension est précédée d'une brève hypotension. Nous avons voulu rechercher quel est le mécanisme de l'action de ce produit.

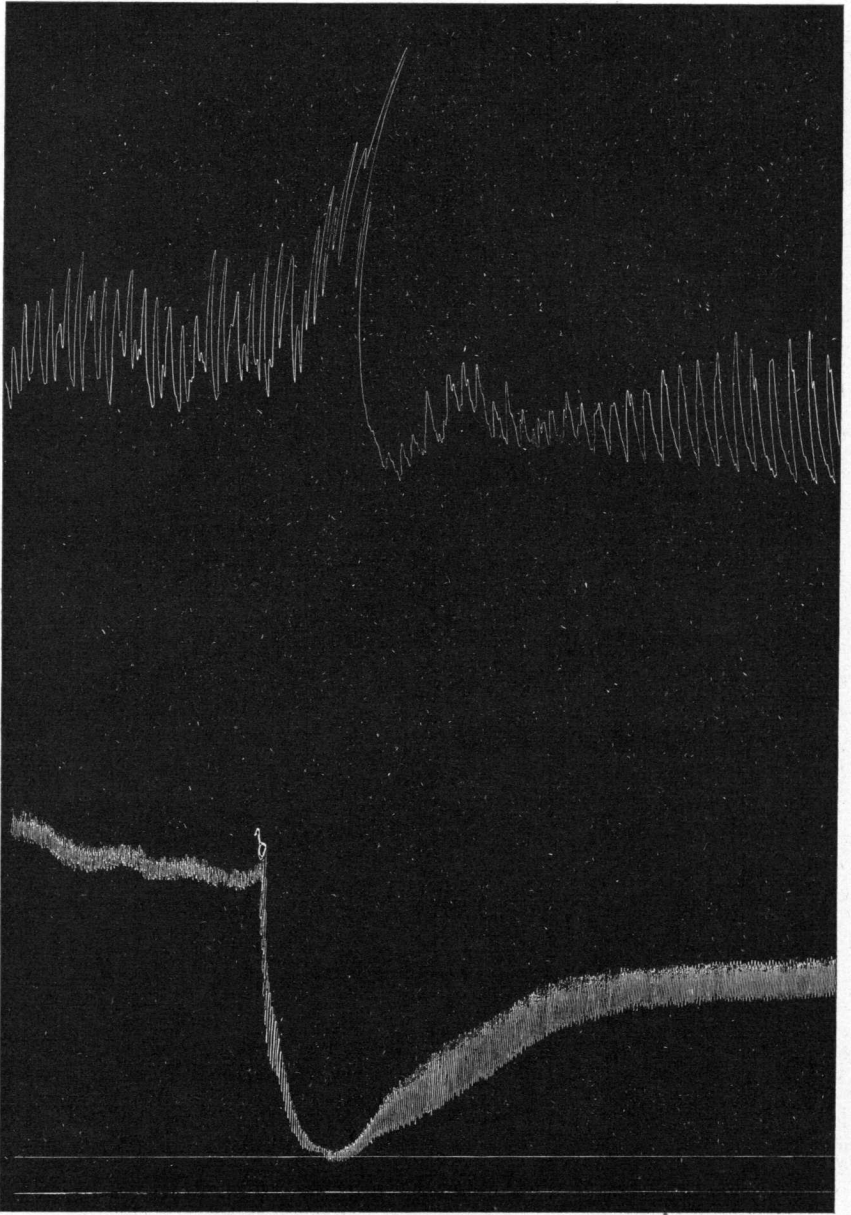
Raymond-Hamet a décrit un test caractérisant l'action nicotinique sur l'intestin; il a montré que sur l'intestin in situ dont les contractions étaient enregistrées par la technique du ballon, divers poisons nicotiques manifestaient une action biphasique caractéristique: une période de paralysie succédant à une phase de contraction très intense. Avec le 914 nous avons obtenu des courbes exactement superposables à celles que Raymond-Hamet a apportées, ce qui rapprocherait donc ce produit des poisons nicotiques et le différencie par contre nettement des éphédrines.

L'allure générale de la courbe manométrique de la pression carotidienne est celle d'une courbe de nicotine, sauf en ce qui concerne l'amplitude des pulsations cardiaques, qui, surtout après de faibles doses, augmente très nettement au lieu de diminuer comme elle le fait après une injection de nicotine. Cependant l'hypertension due au 914 diffère très nettement de l'hypertension nicotinique en ce qu'elle n'est pas modifiée par l'administration préalable de fortes doses de spartéine (0,030 à 0,040 gr par kg), suffisante pour paralyser l'action de la nicotine.

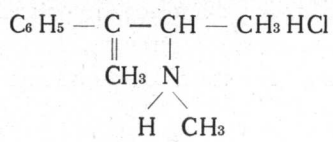
Alors que les effets du 914 sur l'intestin permettaient de rapprocher ce produit des poisons nicotiques, cette dernière expérience établit au contraire une parenté pharmacologique entre le 914 et l'éphédrine. Il devient ainsi difficile de classer nettement le 914 qui paraît posséder des propriétés intéressantes, le rapprochant à la fois des nicotines et des éphédrines.

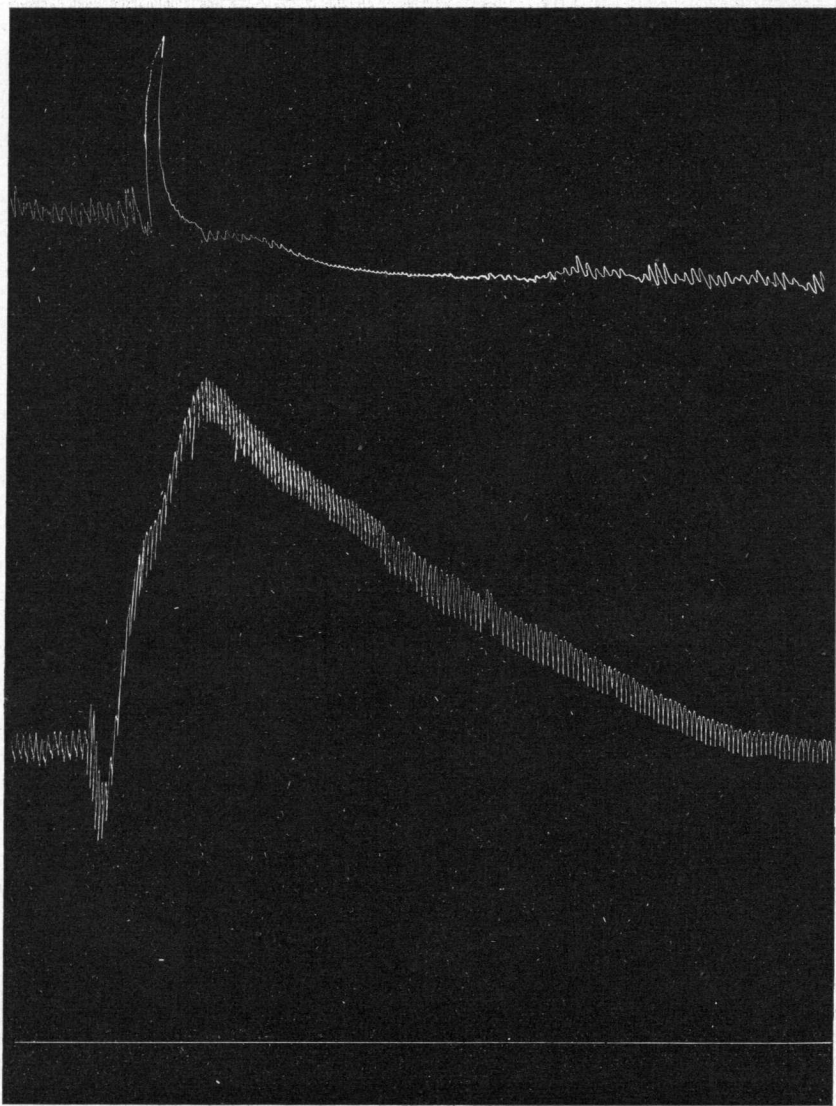
912, 945.

Ces deux amines provoquent à fortes doses, 0,010 gr par kg, une hypotension sur le chien chloralosé, hypotension qui n'est pas abolie par une injection préalable d'atropine. Les doses hypertensives sont capables de supprimer l'effet de doses fortement hypertensives (0,001 gr)

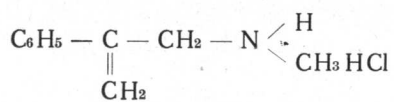


Mouvements de l'intestin et pression sanguine d'un chien après injection intraveineuse de 912:





Mouvements de l'intestin et pression sanguine d'un chien après injection intraveineuse de 914:



de nicotine, les effets de l'excitation du vague et le réflexe oculo-cardiaque, alors qu'elles ne modifient pas l'action pharmacodynamique de l'adrénaline. L'action sur les contractions est biphasique, excitante puis paralysante, donc typiquement nicotinique.

913.

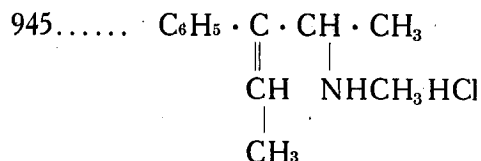
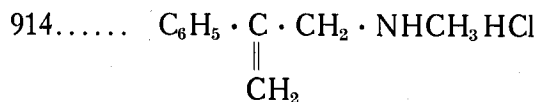
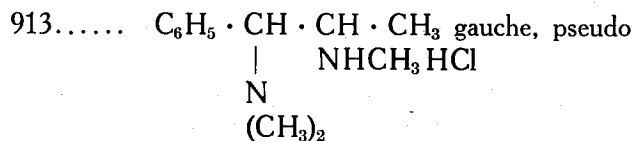
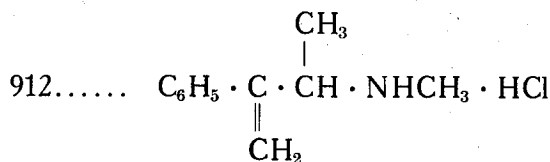
Parmi les dérivés diamminés, seul le 913 a donné lieu jusqu'à présent à des essais pharmacologiques.

L'adjonction seconde fonction aminée fait complètement disparaître les effets sympathomimétiques.

Le 913 est hypotenseur à la dose de 0,010 milligramme chez le chien. Il exerce sur l'intestin isolé du lapin une forte action sur le tonus musculaire, qu'il abaisse à des doses faibles de 1/20.000. Seules, des doses plus fortes (1/4.000) paralysent en même temps les contractions.

Des essais sont en cours qui préciseront le mécanisme de l'action physiologique de ces dérivés.

Produits essayés.



Conclusions.

Dans le précédent travail, nous avons préparé des amines à fonction éthylénique et des diamines, portant les deux groupes aminés en position α et β de la chaîne latérale.

Au point de vue physiologique, les premières sont douées d'une action nicotinique et éphédrinique. Les diamines sont des hypotenseurs, comme les diamines aliphatiques; mais les essais physiologiques ne sont pas encore assez avancés pour pouvoir ranger ces corps dans une catégorie, comme nous avons réussi à classer les amines à fonction éthylénique.

Bibliographie.

- (1) Barger & Dale, *J. of Physiol.* 41, 19 (1910)
 - (2) Raymond-Hamet, *Arch. int. ph. th.* 44, 67, (1932)
 - (3) Raymond-Hamet, *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.* 158, 187 (1930)
 - (4) Emde, *Helv. chim. Acta* 12, 388 (1929)
 - (5) Forster, *J. of Soc.* 95, 437 (1909)
 - (6) Thiele & Pickard, *A.* 309, 197 (1899)
 - (7) Weermann, *D. R. P.* 213713
 - (8) Emde & Schellbach, *Ar.* 249, 119
 - (9) Randohr, *J.* (1858) 448
 - (10) Posner, *B.* 26, 1858
 - (11) Franke, *Ar.* 247, 340
 - (12) Sabetay, *Bul.* (4) 45, 69 (1929)
 - (13) Grignard, *C.* 1901, II, 623
 - (14) Nef, *A.* 308, 267
 - (15) Klages, *B.* 36, 621.
 - (16) Hell & Bauer, *B.* 36, 206
 - (17) Fourneau & Pujal, *Bul.* (4) 31; 424 (1922)
 - (18) Fittig & Rügheimer, *A.* 172, 131
 - (19) Beilstein, *Handbuch der org. ch. quatrième éd.* 5, 482
 - (20) Tiffeneau, *C. r.* 139, 482
 - (21) Agejewa, *J. de Soc. phys. et chim. russe* 37, 664
C. 1915, II, 1017
 - (22) Lespieau, *C. r.* 190, 1129
Bul. (4) 47, 853
 - (23) Tisser & Grignard, *C. r.* 132, 1184
 - (24) Tiffeneau. *Thèse Paris* 1907
A. ch. (8) 10, 155
C. r. 135, 1346
 - (25) Klages, *B.* 35, 3507
 - (26) Tiffeneau. *A. ch.* (8) 10, 362
 - (27) Klages, *B.* 36, 3692
 - (28) Gattermann, *Praxis des org. Chem.* (1921) 109
 - (29) Fourneau & Nicolitch, *Bul.* (4) 1236 (1928)
 - (30) Tiffeneau & Fourneau, *Bul.* 13, 979 (1913)
 - (31) Spiegel, *B.* 14, 236
 - (32) Engler & Berthold, *B.* 7, 1123
 - (33) Raymond-Hamet, *Arch. int. pharm.* 38, 382 (1930)
 - (34) Raymond-Hamet, *Rev. pharmacol. et Ther. exp.* 2, 133 (1931)
 - (35) Fourneau, Maderni & Mme de Lestrangle, *J. pharm. et ch.* 17, 581 (1930)
-