

Für die Überlassung von Substanzen sind wir den Herren Dr. K. VOGLER (HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Basel) und Dr. A. ZUBERBÜHLER dankbar. Herrn A. TALOS danken wir für die sorgfältige Hilfe bei der experimentellen Durchführung dieser Arbeit. Den Herren Dres. B. PRIJS und TH. KADEN gilt unser Dank für ihr Interesse an der vorliegenden Arbeit.

Dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG sei für Unterstützung unserer Arbeiten gedankt.

SUMMARY

The catalytic properties of Cu^{2+} -chelates of the following ligands in H_2O_2 decomposition have been investigated: N,N'-diglycyldiaminoethane (I), N,N'-diglycyl-1,5-diaminopentane (II), N,N'-diglycyl-1,3-diaminopropane (III) [6], glycynamide (IV), glycyglycynamide (V) and polymyxin B (VI). It is confirmed that the catalysis of H_2O_2 decomposition by Cu^{2+} -chelates and the formation of ternary peroxo complexes (absorbing at 360 nm) depend on the number of free coordination positions. It is now shown that in reversal the number of free coordination positions on the Cu^{2+} in its complexes can be determined by measuring their catalytic activity on the H_2O_2 decomposition, and their absorption at 360 nm.

Universität Basel
Institut für anorganische Chemie

LITERATURVERZEICHNIS

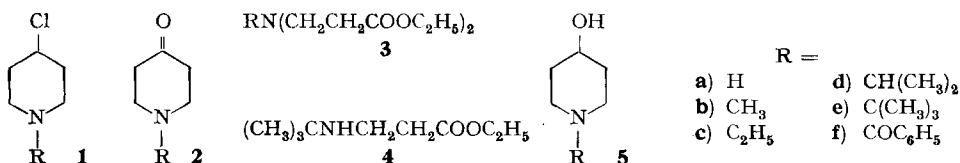
- [1] H. SIGEL & U. MÜLLER, *Helv.* **49**, 671 (1966).
- [2] H. BRINTZINGER & H. ERLLENMEYER, *Helv.* **48**, 826 (1965).
- [3] K. VOGLER, R. O. STUDER, P. LANZ, W. LERGIER & E. BÖHNI, *Helv.* **48**, 1161 (1965).
- [4] H. BRINTZINGER, *Helv.* **44**, 744 (1961).
- [5] H. ERLLENMEYER, H. SIGEL, H. CH. CURTIUS & P. ANDERS, *Helv.* **49**, 19 (1965).
- [6] S. FALLAB & A. ZUBERBÜHLER, unveröffentlichte Ergebnisse; ANDRES ZUBERBÜHLER, Dissertation, Basel 1965.
- [7] S. P. DATTA & B. R. RABIN, *Biochem. biophysica Acta* **19**, 572 (1956).
- [8] N. C. LI, BR. E. DOODY & J. M. WHITE, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 5859 (1957).

79. Synthese von 4-Chlorpiperidinen

von R. Fankhauser, C. A. Grob und V. Krasnobajew

(19. XI. 65)

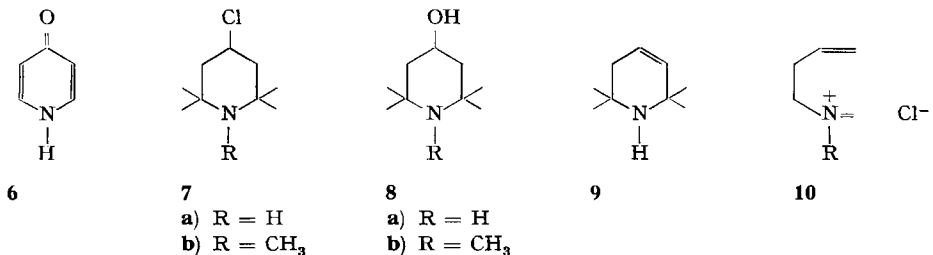
Für eine Untersuchung, über welche in einem anderen Zusammenhang berichtet wird [1], wurden die mit Ausnahme von **1b** noch unbekanntenen 4-Chlorpiperidine **1a–1e** sowie die tetramethylierten Derivate **7a** und **7b** benötigt und wie folgt hergestellt [2].



Als Ausgangsmaterialien dienten einerseits die 4-Piperidone **2a–2e**, von welchen das *N-t*-Butylderivat **2e** noch nicht beschrieben war¹⁾. Die 4-Piperidone **2b–2e** entstehen in guter Ausbeute durch DIECKMANN-Ringschluss der Di-(β -äthoxycarbonyl-äthyl)-alkylamine **3b–3e** mit Natriumhydrid in Benzol und anschliessende Hydrolyse und Decarboxylierung der gebildeten 3-Äthoxycarbonyl-4-piperidone nach der Methode von McELVAIN [4]. Die Herstellung des relativ unbeständigen 4-Piperidons (**2a**) aus Di-(β -äthoxycarbonyl-äthyl)-*N*-benzoylamin (**3f**) erfolgte in Anlehnung an Vorschriften von McELVAIN [4] [5]. Schwierigkeiten bot anfänglich die Bereitung des noch nicht beschriebenen Di-(β -äthoxycarbonyl-äthyl)-*t*-butylamins (**3e**) durch Addition von *t*-Butylamin an Acrylsäure-äthylester, indem nach der allgemeinen Vorschrift [6] nur (β -Äthoxycarbonyl-äthyl)-*t*-butylamin (**4**) gebildet wurde. Der Diester **3e** entstand aber nach längerem Erhitzen obiger Komponenten in 34% Ausbeute¹⁾.

Hydrierung der 4-Piperidone **2a–2e** über Nickel oder Platin lieferte die entsprechenden 4-Piperidinole **5a** bis **5e**, von welchen **5a** und **5b** bereits beschrieben waren. Mit Thionylchlorid in Benzol gingen die 4-Piperidinole in die 4-Chlorpiperidine **1a–1e** über. Im Falle des 4-Piperidinols **5a** ergab die Umsetzung mit konz. Salzsäure bei 140° bessere Ausbeuten.

Bedeutend ergiebiger ist andererseits die Herstellung der 4-Piperidinole **5a–5d** aus dem käuflichen 4-Pyridon (4-Hydroxypyridin) (**6**), welches sich mittels Natrium und Isoamylalkohol in ca. 70% Ausbeute zum 4-Piperidinol (**5a**) reduzieren lässt. Die in der Literatur beschriebene Reduktion mit Natrium und Äthanol [7], aber auch die Hydrierung über Platin verliefen in bedeutend geringerer Ausbeute. *N*-Alkylierung des 4-Piperidinols (**5a**) mit entsprechenden Alkyljodiden lieferte die *N*-Alkyl-4-piperidinole **5b–5d**. Diese Methode versagte erwartungsgemäss zur Herstellung des *N-t*-Butylderivates **5e**, weil sich *t*-Butylhalogenide nicht mit Aminen umsetzen lassen.



Die Herstellung des bisher nicht beschriebenen 4-Chlor-2,2,6,6-tetramethyl-piperidins (**7a**) und seines *N*-Methylderivates **7b** erfolgte ausgehend vom bekannten 4-Hydroxy-2,2,6,6-tetramethyl-piperidin (**8a**) [8], bzw. ausgehend von dem mit Formaldehyd und Ameisensäure bereiteten *N*-Methylderivat **8b**. Versuche, den Alkohol **8a** mit Thionylchlorid in das Chlorid **7a** überzuführen, ergaben ausschliesslich 2,2,6,6-Tetramethyl- $\Delta^{3,4}$ -dehydropiperidin (**9**). Diese noch unbekannt Verbindung lieferte bei der Hydrierung das bekannte 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin. Die Herstellung der 4-Chlorpiperidine **7a** und **7b** aus den Alkoholen **8a** und **8b** gelang jedoch durch längeres Erhitzen mit konz. Salzsäure bei 140°.

¹⁾ Die Herstellung von *N-t*-Butyl-4-piperidon (**2e**) auf ähnlichem Wege ist unterdessen von anderer Seite [3] beschrieben worden.

Die Reinigung der 4-Chlorpiperidine **1a–1e** und **7a** und **7b** durch Kristallisation ihrer Hydrochloride ist mühsam und verlustreich. Hingegen erfolgt sie bequem durch Destillation der freien Basen unter vermindertem Druck. Die 4-Chlorpiperidine sind bei gewöhnlicher Temperatur längere Zeit haltbar. In wässriger oder alkoholischer Lösung erleiden sie je nach Art der Substituenten eine mehr oder weniger rasche aber vollständig verlaufende Fragmentierung zu den Carbimonium-Salzen **10** [1].

Wir danken der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden auf einem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert, Fehlergrenze $\pm 1^\circ$ bis 200° , oberhalb $200^\circ \pm 2^\circ$. Die Sdp. sind nicht korrigiert. Die Elementaranalysen wurden im Mikrolabor des Institutes für Organische Chemie der Universität Basel (Leitung Herr E. THOMMEN) ausgeführt. Die IR.-Spektren wurden auf einem Infracord PERKIN-ELMER-Modell 137 aufgenommen.

4-Piperidinol (5a). – a) Aus 4-Pyridon (**6**). 15 g (0,16 Mol) 4-Pyridon (FLUKA) wurden in einem mit Rührer und Rückflusskühler versehenen 4-l-Dreihalskolben in 500 ml abs. Isoamylalkohol gelöst und im Ölbad auf 100° erhitzt. Unter Rühren wurden 120 g (5,2 Mol) Natrium in rascher Folge zugegeben. Als das Reaktionsgemisch zu erstarren begann, wurden weitere 500 ml abs. Isoamylalkohol portionsweise zugegeben und die Ölbadtemperatur auf 150° erhöht. Nachdem alles Natrium reagiert hatte (ca. 3 Std.), wurde das Gemisch abgekühlt, mit 300 ml Wasser versetzt und die konz. wässrige Natronlauge im Scheidetrichter abgetrennt. Aus der verbleibenden Isoamylalkohol-Lösung wurde das 4-Hydroxypiperidin dreimal mit je 100 ml 2N Salzsäure extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden bei $50^\circ/12\text{--}15$ Torr eingedampft. Das rohe Hydrochlorid wurde mit gesättigter Pottaschelösung versetzt und die Base viermal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Nach Trocknen und Entfernen des Chloroforms bei $40^\circ/12\text{--}15$ Torr verblieben 12,5 g rohes 4-Hydroxypiperidin (**5a**). Nach Destillation bei $112^\circ/11$ Torr, 11,4 g (69%), Smp. 87° (Lit. [7]: Sdp. $211\text{--}212^\circ/745$ Torr, Smp. $86\text{--}87^\circ$). – Hydrochlorid: Smp. $151\text{--}153^\circ$ (Lit. [5]: Smp. $151\text{--}153^\circ$).

b) Aus **3f**²). 100 g Di-(β -äthoxycarbonyl-äthyl)-N-benzoylamin (**3f**) [9] wurden mit Natriumhydrid in Benzol nach der Methode von McELVAIN & RORIG [4] cyclisiert und das gebildete N-Benzoyl-3-äthoxycarbonyl-4-piperidin nach McELVAIN & McMAHON [5] zu 4-Piperidin-hydrochlorid (**2a**-Hydrochlorid) hydrolysiert. Aus Wasser 20 g Hydrochlorid (53%), Smp. $148\text{--}150^\circ$.

Hydrierung von 15 g Hydrochlorid von **2a** in 60 ml Wasser über 300 mg vorhydriertem Platin unter Normalbedingungen ergab 12,8 g (82%) 4-Piperidinol-hydrochlorid (**5a**-Hydrochlorid). Aus Isopropanol-Äther Smp. $151\text{--}153^\circ$ (Lit. [5]: Smp. $151\text{--}153^\circ$).

4-Chlorpiperidin-hydrochlorid (1a- γ -Hydrochlorid). Die Lösung von 6 g 4-Hydroxypiperidin (**5a**) in 100 ml konz. Salzsäure wurde bei 0° mit HCl-Gas gesättigt und im Bombenrohr 12 Std. auf 140° erhitzt. Hierauf wurde die Salzsäure bei $60^\circ/12\text{--}15$ Torr abdestilliert, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen, unter Eiskühlung mit gesättigter Pottaschelösung versetzt und die Base dreimal mit je 50 ml Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der vereinigten Ätherextrakte über Natriumsulfat wurde der Äther bei $30^\circ/12\text{--}15$ Torr entfernt und der Rückstand bei vermindertem Druck destilliert. Es resultierten 4,5 g (63%) 4-Chlorpiperidin, Sdp. $60^\circ/11$ Torr, welches in 50 ml Äther gelöst und durch Zugabe von HCl-Gas in Äther als Hydrochlorid ausgefällt wurde. Nach Rekristallisation aus Methanol/Aceton, Smp. $202\text{--}203^\circ$.

$C_8H_{11}NCl_2$ Ber. C 38,48 H 7,10 N 8,98% Gef. C 38,49 H 7,14 N 9,18%

Pikrat von **1a**: Aus Methanol, Smp. $174\text{--}175^\circ$.

$C_{11}H_{18}O_7N_4Cl$ Ber. C 37,89 H 3,76 N 16,07% Gef. C 38,04 H 4,00 N 16,34%

1-Methyl-4-hydroxy-piperidin (5b). – a) Aus 1-Methyl-4-piperidin (**2b**). 30 g **2b** [4], Sdp. $57\text{--}58^\circ/13$ Torr, ergaben bei der Hydrierung über RANEY-Nickel in Äthanol unter Normalbedingungen 26,3 g (86%) 1-Methyl-4-piperidinol (**5b**) als farbloses Öl, Sdp. $95\text{--}96^\circ/13$ Torr (Lit. [4]: Sdp. $95\text{--}96^\circ/10$ Torr).

²) Die Vorversuche zur Herstellung von 4-Chlorpiperidin wurden von Dr. M. OHTA durchgeführt.

b) *Aus 4-Piperidinol (5a)*. Zu einer Lösung von 6,2 g (0,06 Mol) 4-Piperidinol in 50 ml Aceton wurden langsam 10 g (0,07 Mol) Methyljodid portionenweise gegeben. Nach dreistündigem Stehen bei 20° wurde bei 30°/13 Torr eingedampft, der kristalline Rückstand mit 30-proz. wässriger KOH-Lösung alkalisiert und die Base dreimal mit je 30 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherlösungen wurden über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Destillation des öligen Rückstandes ergab das obige 1-Methyl-4-piperidinol in praktisch quantitativer Ausbeute.

1-Methyl-4-chlorpiperidin (1b). Die Herstellung des *Hydrochlorids* erfolgte nach der Vorschrift von McELVAIN & RORIG [4] durch Umsetzung von 1-Methyl-4-hydroxy-piperidin mit Thionylchlorid in abs. Benzol. Ausbeute 78%, Smp. 163–164° (Lit. [4]: Smp. 163–165°).

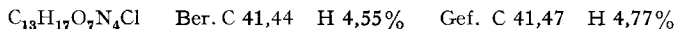
Die *Base 1b* wurde wie bei **1a** beschrieben isoliert und destilliert. Sdp. 47–48°/10 Torr (Lit. [4]: Sdp. 160–162°/733 Torr).

1-Äthyl-4-piperidinol (5c). – a) *Aus 1-Äthyl-4-piperidon (2c)*. Letzteres wurde nach der allgemeinen Methode [4] aus Di-(β -äthoxycarbonyl-äthyl)-äthylamin (**3c**) in 81% Ausbeute hergestellt. Sdp. 73–74°/13 Torr (Lit. [10]: Sdp. 84–85°/20 Torr). 55 g **2c** lieferten bei der Hydrierung über RANEY-Nickel in Äthanol 49 g (88%) 1-Äthyl-4-piperidinol (**5c**), Sdp. 67–69°/0,4 Torr, als farbloses Öl.

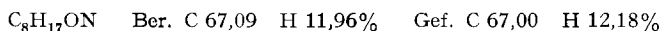
b) *Aus 4-Piperidinol (5a)*. Die Umsetzung von 6,2 g (**5a**) mit 11 g Äthyljodid in 50 ml Aceton ergab nach der Vorschrift für **5b** 6,1 g (76%) **5c**, Sdp. 103°/11 Torr.

1-Äthyl-4-chlorpiperidin (1c). Dieses wurde wie bei **1b** aus **5c** mit Thionylchlorid in Benzol in 76% Ausbeute hergestellt und über die *freie Base* (Sdp. 63–64°/11 Torr) gereinigt.

Hydrochlorid von 1c: Smp. 201–202° (verschl. Kapillare).



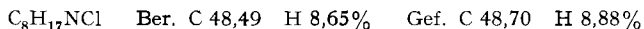
1-Isopropyl-4-hydroxy-piperidin (5d). – a) *Aus 1-Isopropyl-4-piperidon (2d)*. Letzteres wurde nach der allgemeinen Vorschrift [4] aus Di-(β -äthoxycarbonyl-äthyl) isopropylamin (**3d**) [12] hergestellt. Ausbeute 75%, Sdp. 85–86°/13 Torr (Lit. [11]: Sdp. 103°/25 Torr). Hydrierung des Ketons **2d** über RANEY-Nickel ergab 86% **5d** als zähflüssiges Öl, Sdp. 71–72°/0,3 Torr.



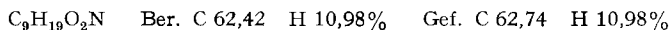
b) *Aus 4-Piperidinol (5a)*. Die Umsetzung von 20 g **5a** und 50 g Isopropyljodid in 250 ml Aceton bei 20° während 24 Std. ergab, nach der Vorschrift für **5b**, 52% **5d**, Sdp. 98–100°/11 Torr.

1-Isopropyl-4-chlorpiperidin (1d). Umsetzung von **5d** mit Thionylchlorid in abs. Benzol lieferte, nach Freisetzen aus dem Hydrochlorid wie bei **1a**, 82% **1d**, Sdp. 76–77°/10 Torr.

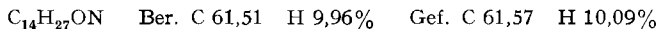
Hydrochlorid von 1d: Aus Isopropanol-Petroläther, Smp. 237–238° (Zers.).



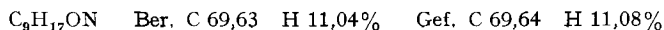
(β -Äthoxycarbonyl-äthyl)-*t*-butylamin (**4**). Eine Lösung von 250 g (2,5 Mol) frisch destilliertem Acrylsäure-äthylester und 100 g (1,36 Mol) *t*-Butylamin in 500 ml abs. Äthanol wurde 12 Std. bei 80° erwärmt. Hierauf wurden der Alkohol und der überschüssige Acrylester unter schwach vermindertem Druck abdestilliert. Fraktionierte Destillation des Rückstandes lieferte 183 g (77%) reinen Ester **4**, Sdp. 82–84°/11 Torr.



Di-(β -äthoxycarbonyl-äthyl)-*t*-butylamin (**3e**). Eine Lösung von 200 g (2 Mol) frisch destilliertem Acrylester und 100 g (0,58 Mol) (β -Äthoxycarbonyl-äthyl)-*t*-butylamin (**4**) in 100 ml abs. Äthanol wurde in einem verschlossenen Rundkolben zwei Wochen auf dem Dampfbad erwärmt. Danach wurden der Alkohol, der überschüssige Acrylester und der Monoester **4** bei 11 Torr abdestilliert. Destillation des Rückstandes unter Stickstoff lieferte 54 g (34%) Diester **3e**, Sdp. 105–108°/0,08 Torr.



1-t-Butyl-4-piperidon (2e). Dieses wurde durch Cyclisierung von **3e** mit Natriumhydrid und anschließende Decarboxylierung hergestellt. Ausbeute 71%, Sdp. 93–94°/11 Torr.



1-t-Butyl-4-hydroxy-piperidin (5e). Hydrierung des Ketons **2e** über RANEY-Nickel ergab **5e** in 95% Ausbeute, Sdp. 109–110°/11 Torr, Smp. 60–61°. *Hydrochlorid von 5e*: Smp. 245–246°.

$C_9H_{20}ONCl$ Ber. C 55,80 H 10,40% Gef. C 55,85 H 10,56%

1-t-Butyl-4-chlorpiperidin (1e). Aus *t*-Butyl-4-hydroxy-piperidin (**5e**) und Thionylchlorid wurde wie bei **1b** *t*-Butyl-4-chlorpiperidin in 88% Ausbeute erhalten. Sdp. 84–86°/11 Torr.

Hydrochlorid von 1e: Smp. 237–238°.

$C_9H_{19}NCl_2$ Ber. C 50,95 H 9,03% Gef. C 51,19 H 9,15%

4-Hydroxy-2,2,6,6-tetramethyl-piperidin (8a). 100 g Triacetonamin [12] wurden in 700 ml Äthanol gelöst und über RANEY-Nickel unter normalen Bedingungen 10 Std. hydriert. Danach wurde vom Katalysator abfiltriert und die Alkohollösung bei 12–15 Torr eingeeengt, wobei insgesamt 96 g (96%) des Aminoalkohols **8a** erhalten wurden. Nach einmaliger Rekrystallisation aus Aceton, Smp. 128–130°.

$C_9H_{19}ON$ Ber. C 68,74 H 12,18% Gef. C 69,02 H 12,32%

4-Hydroxy-1,2,2,6,6-pentamethyl-piperidin (8b). Die Herstellung erfolgte nach der Vorschrift von LUTZ & LAZARUS [8] durch Umsetzung von **8a** mit 37-proz. wässriger Formalinlösung und Ameisensäure. Ausbeute 90%, Sdp. 118–120°/12 Torr, Smp. 73–74° (Lit. [8]: 97%, Smp. 72,8–74°).

Hydrochlorid von 8b: Smp. 245° (Zers.).

$C_{10}H_{22}ONCl$ Ber. C 57,81 H 10,68 N 6,74% Gef. C 57,56 H 10,95 N 6,85%

2,2,6,6-Tetramethyl-Δ^{3,4}-dehydropiperidin (9). Zu einer Lösung von 10 g (64 mMol) 4-Hydroxy-2,2,6,6-tetramethyl-piperidin (**8a**) in 100 ml abs. Benzol wurden unter Rühren 15 g (96 mMol) Thionylchlorid in 50 ml abs. Benzol während 15 Min. getropft. Nach 3stdg. Erhitzen unter Rückfluss wurde das rotbraune Gemisch im Vakuum eingedampft, unter Eiskühlung mit gesättigter Pottaschelösung versetzt und dreimal mit je 50 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte wurden über Pottasche getrocknet und der Äther abdestilliert. Die zurückbleibende, stark riechende Flüssigkeit wurde unter vermindertem Druck destilliert. Es resultierten 5,9 g (67%) 2,2,6,6-Tetramethyl-dehydropiperidin (**9**) vom Sdp. 41–43°/14 Torr. IR: (Film) 14,0 μ (*cis* >C=C<).

Hydrochlorid von 9: Aus Isopropanol/Äther, Smp. 308°.

$C_9H_{18}NCl$ Ber. C 61,52 H 10,36% Gef. C 61,55 H 10,38%

4-Chlor-2,2,6,6-tetramethyl-piperidin-hydrochlorid (7a-hydrochlorid). Eine Lösung von 5 g Aminoalkohol **8a** in 100 ml konz. Salzsäure wurde bei 0° mit HCl-Gas gesättigt und im verschlossenen Rohr 24 Std. auf 140° erhitzt. Nach Öffnen des gekühlten Rohres wurde die Salzsäure bei 50°/12–15 Torr abgedampft und der farblose Rückstand aus Methanol/Äther kristallisiert. Ausbeute 5,6 g (83%) Hydrochlorid von **7a**, Smp. 263–264°.

$C_9H_{19}NCl_2$ Ber. C 50,94 H 9,03 N 6,60% Gef. C 51,12 H 9,15 N 6,49%

Die wie üblich freigesetzte *Base* siedete bei 82°/13 Torr, Smp. 43–45°.

4-Chlor-1,2,2,6,6-pentamethyl-piperidin-hydrochlorid (7b-Hydrochlorid). Eine Lösung von 5 g Aminoalkohol **8b** in 100 ml konz. Salzsäure wurde wie oben mit HCl-Gas gesättigt und im verschlossenen Rohr 60 Std. auf 140° erwärmt. Nach Öffnen des kalten Rohres wurde die Lösung bei 50°/12–15 Torr eingedampft, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen, unter Eiskühlung mit gesättigter Pottaschelösung versetzt und die *Base* ausgeäthert. Der nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Abdestillieren des Äthers verbleibende ölige Rückstand wurde unter vermindertem Druck destilliert. Ausbeute 4 g (73%) **7b**, Sdp. 93–94°/11 Torr. Durch Einleiten von HCl-Gas in Äther wurde das *Hydrochlorid* ausgefällt. Aus Methylenchlorid/Äther farblose, grosse Nadeln, Smp. 237–238°.

$C_{10}H_{21}NCl_2$ Ber. C 53,10 H 9,36 N 6,19% Gef. C 53,24 H 9,39 N 6,04%

SUMMARY

The preparation of 4-chloropiperidine (**1a**) and its N-alkyl derivatives **1b–1e** from 4-piperidones **2** and from 4-pyridone (**6**), respectively, is described.

Institut für Organische Chemie,
Universität Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Vgl. 13. Mitteilung über Fragmentierungs-Reaktionen, *Helv.* **49**, 185. (1966).
 [2] Vgl. Dissertationen R. FANKHAUSER, Basel 1961, und V. KRASNOBAJEV, Basel 1964.
 [3] J. B. ROBINSON & J. THOMAS, *J. chem. Soc.* **1965**, 2270.
 [4] S. M. McELVAIN & K. RORIG, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 1820, 1826 (1948).
 [5] S. M. McELVAIN & R. E. McMAHON, *J. Amer. chem. Soc.* **71**, 901 (1949).
 [6] R. MOZINGO & J. H. McCracken, *Organic Syntheses Coll. Vol.* **3**, 258 (1955).
 [7] B. EMMERT & W. DORN, *Chem. Ber.* **48**, 687 (1915).
 [8] W. B. LUTZ, S. LAZARUS & R. I. MELTZER, *J. org. Chemistry* **27**, 1695 (1962).
 [9] S. M. McELVAIN & G. STORK, *J. Amer. chem. Soc.* **68**, 1049 (1946).
 [10] S. M. McELVAIN, *J. Amer. chem. Soc.* **48**, 2179 (1926).
 [11] A. ZIERIG, L. BERGER, S. D. HEINEMAN & J. LEE, *J. org. Chemistry* **12**, 894 (1947).
 [12] F. FRANCIS, *J. chem. Soc.* **1927**, 2897.

80. Synthèse de la désamino¹-Arg⁸-vasopressine et de la désamino¹-Phe²-Arg⁸-vasopressine, deux analogues possédant une activité antidiurétique plus élevée et plus sélective que celle des vasopressines naturelles¹)

par **R. L. Huguenin & R. A. Boissonnas**

(22 XI 65)

L'étude des nombreux analogues des hormones post-hypophysaires synthétisés jusqu'ici [3] montre que la plupart des modifications altérant des groupes fonctionnels de ces molécules, telles que la suppression [4] ou la méthylation [5] de l'hydroxyle de la tyrosine en position 2, la suppression du groupe carboxamide de la glutamine en position 4 ou de celui de l'asparagine en position 5 [6] et l'acétylation du groupe amino N-terminal [7], provoquent un abaissement plus ou moins marqué de différentes activités biologiques.

La suppression du groupe amino N-terminal a conduit, chez la lysine-vasopressine, à un abaissement de l'activité pressorique et à une légère augmentation de l'activité antidiurétique [8] et, chez l'oxytocine, à une augmentation d'une partie des activités oxytociques [9]. Afin d'examiner l'influence de cette suppression du groupe amino terminal sur les propriétés biologiques de l'arginine-vasopressine, nous avons synthétisé la désamino¹-Arg⁸-vasopressine.

Il y a quelques années, nous avons synthétisé la Phe²-Arg⁸-vasopressine [10], autre analogue de l'arginine-vasopressine, dans lequel l'hydroxyle phénolique de la tyrosine

¹) Deux brèves communications concernant la synthèse et les propriétés pharmacologiques de ces deux analogues ont paru précédemment [1] [2].