

275. Préparation de propargylpipéridinols et de leurs esters<sup>1)</sup>

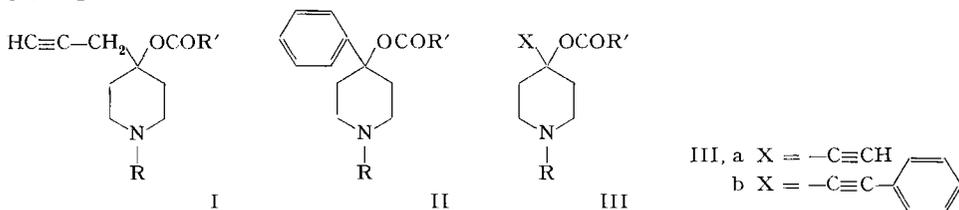
## Dérivés propargyliques IV [1]

par M. Prost, M. Urbain et R. Charlier

(10 VI 66)

**1. Introduction.** – Nos travaux dans la série des carbamates d'alcools propargyliques nous ont montré l'intérêt pharmacodynamique du radical propargylique parallèlement aux radicaux éthylique, allylique ou saturés [2].

On connaît l'importance du coefficient de partage lipides-eau ou de la solubilité absolue pour la résorption, la liaison aux protéines plasmatiques, la distribution dans les tissus ou les biotransformations enzymatiques. Afin de faire varier ces paramètres, nous nous sommes adressés aux dérivés propargyliques de substances basiques. Dans ce but, nous avons fait réagir le bromure de propargyl-Al sur des pipéridones N-substituées [3], conduisant à des dérivés dont la structure s'apparente étroitement à celle de la prodine (II), c'est-à-dire des esters inversés de la péthidine décrits par ZIERING [4] et par BECKETT [5].



La partie aromatique (riche en électrons  $\pi$ ) des phényl-4-pipéridines présente une affinité particulière pour les récepteurs protéiniques. Les auteurs diffèrent quant à la cause de cette affinité: BECKETT [6] l'attribue à des forces de VAN DER WAALS, tandis que PORTOGHESE [7] parle d'une liaison hydrophobe. Le remplacement du radical phényle, électron-accepteur, par le groupement propargylique, lui aussi électron-accepteur, doit préserver ces caractères d'affinité tout en introduisant des modifications plus ou moins marquées du comportement biochimique vis-à-vis du ou des récepteurs spécifiques, modifications qui pourraient présenter un intérêt thérapeutique.

Dans cette série de substances, l'idée de remplacer le radical phényle par des groupements non-aromatiques à électrons  $\pi$  en  $\alpha$ - $\beta$  a déjà été réalisée: des dérivés acétyléniques ont été synthétisés par NAZAROV (III, a et b) [8], DA RE (III, a) [9], SCHULER (III, a) [10] et HARPER (III, b) [11].

L'étude de l'influence pharmacochimique du radical propargylique (groupement électron-accepteur en  $\beta$ - $\gamma$ ) devrait nous permettre de situer à cette occasion ce radical dans la classification des radicaux aryles ou hétérocycliques, telle qu'elle a été établie, pour la série de la prodine, par BECKETT et coll. [12].

<sup>1)</sup> Communication présentée à l'Assemblée d'hiver de la Société Suisse de Chimie à Bâle, le 19 février 1966, et publiée selon décision spéciale du Comité de rédaction.

**II. Synthèses** (v. schéma 1). – La synthèse consiste principalement dans l'attaque nucléophile des pipéridones N-substituées (IV), préparées selon McELVAIN [13], ELPERN [14] et BECKETT [5], par le bromure de propargyl-Al.

Lors de la réaction d'un réactif de GRIGNARD avec une cétone basique (base de MANNICH), on sait que la fonction cétonique échappe en partie à la réaction principale par suite de réactions d'énolisation et/ou de réduction [15]. En ce qui concerne le

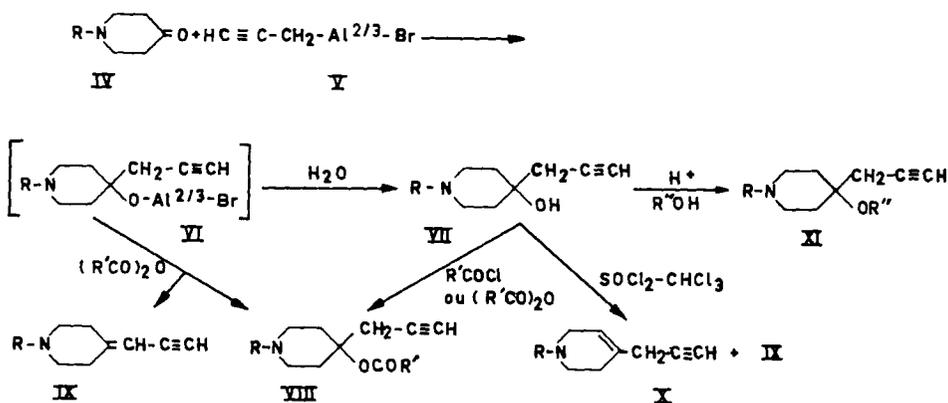


Schéma 1

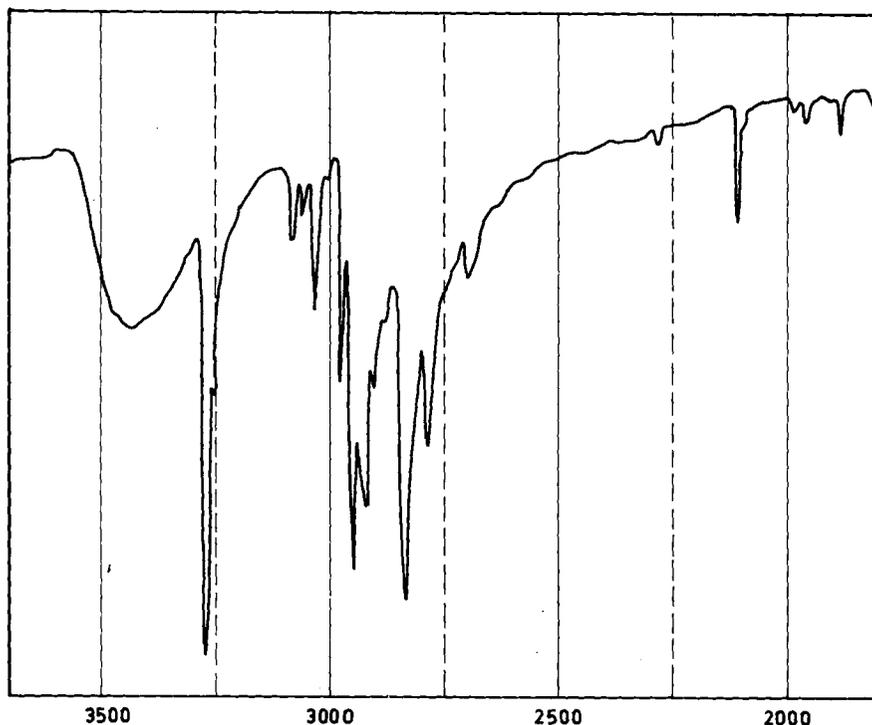


Fig. 1. Spectre IR. de l'hydroxy-1-phénéthyl-1-propargyl-4-pipéridine (2)

mécanisme de cette réaction, le bromure de propargyl-Al doit, comme tous les réactifs organo-métalliques, montrer une tendance prononcée à former des liaisons de coordination avec les éthers et les amines. On peut donc supposer que la réaction initiale est une coordination de l'amine (dans notre cas, la pipéridone) avec le complexe organométallique [16].

Il nous paraît probable que les pipéridones réagissent avec le bromure de propargyl-Al selon le mécanisme de transfert électronique circulaire, proposé par PRÉVOST

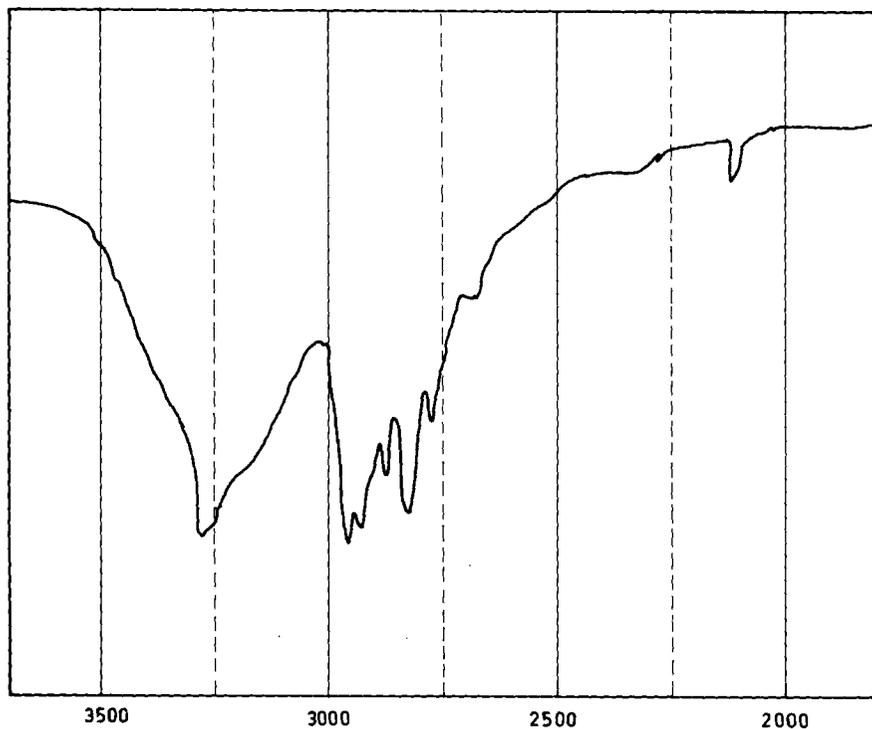


Fig. 2. Spectre IR. de l'hydroxy-4-propyl-4-propargyl-4-pipéridine (10)

et coll. [17], à partir de la forme allénique du radical propargyle, mécanisme accompagné d'une rétrotransposition totale, si bien que le carbinol obtenu ne contient pas d'allène. Il était donc intéressant de vérifier si les propargyl-pipéridinols obtenus sont ou non exempts de dérivés alléniques.

Dans les spectres IR. de nos pipéridinols et de leurs esters (v. p. ex. fig. 1 et 2), on note une bande nette, caractéristique de la fréquence de valence de l'hydrogène acétylénique, vers 3300 à 3270  $\text{cm}^{-1}$ , ainsi qu'une bande de la fréquence de liaison acétylénique vers 2120 à 2110  $\text{cm}^{-1}$ , mais on n'observe jamais de bande allénique (vers 1950  $\text{cm}^{-1}$ ). Ces faits semblent confirmer le mécanisme proposé. On constate dans la fig. 1 des petites bandes visibles entre 2000 et 1800  $\text{cm}^{-1}$  dues au groupe aromatique.

Les esters VIII sont des huiles distillant sous bon vide; ils fournissent en général des sels bien cristallisés. Nous avons préparé ces esters soit par décomposition du

complexe organométallique par un anhydride d'acide (synthèse directe), soit par estérification du pipéridinol (préalablement isolé) au moyen d'un chlorure ou d'un anhydride d'acide, en présence d'une amine tertiaire ou d'un catalyseur acide.

En ce qui concerne la synthèse directe, soulignons qu'il faut atteindre une température de 100° pour obtenir l'ester avec un rendement satisfaisant. Ceci requiert l'élimination du solvant (tétrahydrofurane) avant qu'on chauffe l'organo-métallique dans l'anhydride propionique. Lorsqu'on porte le mélange réactionnel vers 140°, l'analyse par chromatographie sur couche mince (fig. 3, N° 4) révèle la présence de deux sous-produits, de même composition centésimale, que l'on obtient aussi par déshydratation du phénéthyl-1-propargyl-4-pipéridinol-4 (2) par le chlorure de thionyle dans le chloroforme (fig. 3, N° 1, 2, 3).

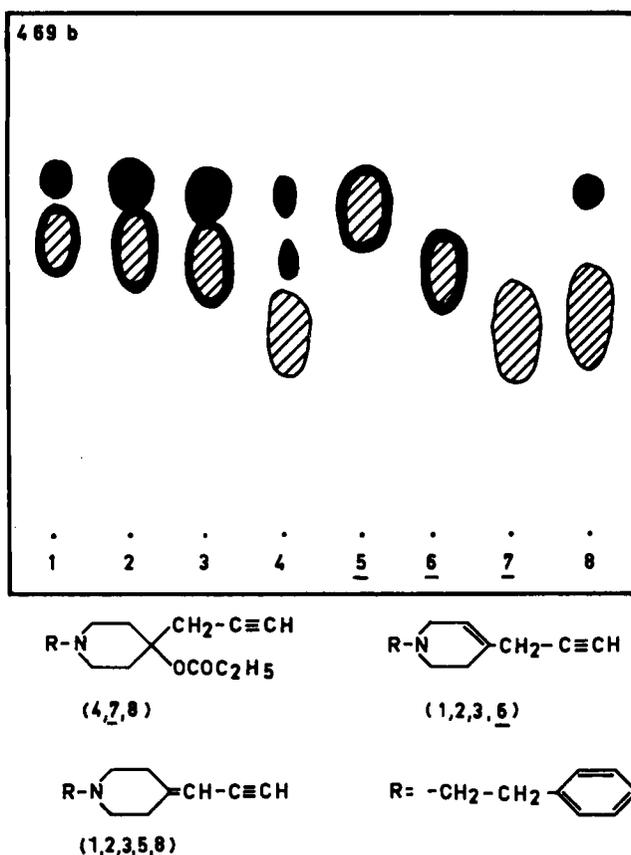


Fig. 3. Solvant: (A)<sup>2)</sup>

Nous avons séparé ces deux produits par chromatographie sur plaques à l'échelle préparative [18]. D'après leurs spectres IR. (fig. 4) il s'agit des dérivés à double liaison exo- resp. endocyclique IX et X.

<sup>2)</sup> Abréviations pour les solvants, etc., voir introduction de la partie expérimentale.

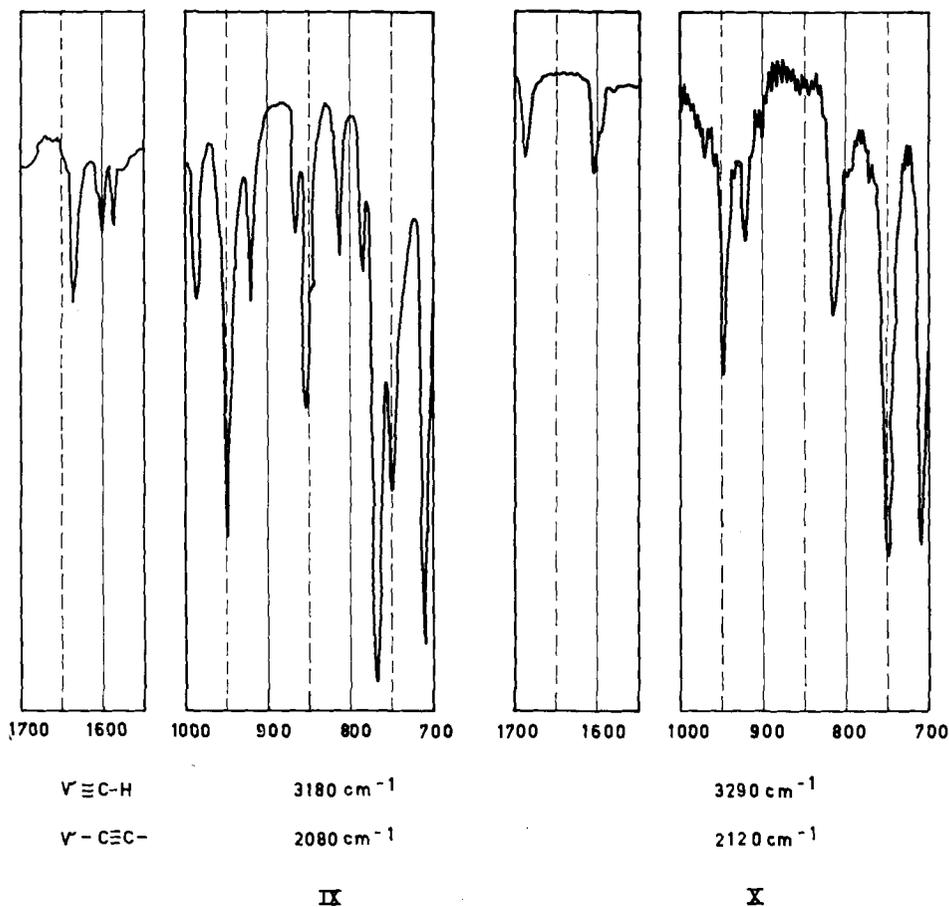


Fig. 4. Spectres I.R. des dérivés *exo*-(IX) et *endocyclique* (X)

L'abaissement des fréquences pour l'hydrogène acétylénique et pour la liaison acétylénique que l'on observe pour le dérivé IX, peut être attribué à l'effet de conjugaison qui doit caractériser le dérivé à double liaison exocyclique. D'autre part, la fréquence de la liaison de valence C=C, à  $1687 \text{ cm}^{-1}$  pour X peut se comparer à la fréquence de  $1662 \text{ cm}^{-1}$  pour l'éthyl-1-tétrahydro-1,2,3,6-pyridine. On peut donc l'attribuer au dérivé à  $\Delta$  endocyclique, l'augmentation observée par rapport à la tétrahydropyridine pouvant, dans le cas de X, provenir de la substitution. Enfin, la fréquence du groupe méthylidène dans IX est comparable à la valeur observée pour des groupes méthylènes exocycliques d'autres dérivés hexagonaux [19].

Il est très probable que la formation conjointe de ces deux produits de déshydratation peut résulter de la présence d'un mélange de pipéridinol axial et équatorial, le dérivé axial donnant l'isomère à double liaison endocyclique, et le dérivé équatorial, l'isomère à double liaison exocyclique [20].

Plusieurs essais visant à transformer le phénéthyl-1-propargyl-4-pipéridinol-4 en dérivé alcoxy-4 (XI) dans les conditions décrites par CASY [21] pour la préparation

de phényl-4-phénéthyl-1-pipéridinol-4 ont échoué. Cet échec confirme que le radical propargylique est plus fortement électron-accepteur que le groupe phényle, ce qui rend difficile la formation du carbocation intermédiaire nécessaire pour cette réaction.

*Conformation et diastéréoisomères.* – Avant de pouvoir analyser la conformation des substances synthétisées, nous devons discuter celle des pipéridones. Certaines d'entre elles montrent, entre 2800 et 2700  $\text{cm}^{-1}$ , les bandes de BOHLMANN [22] (fig. 5). Bien que l'interprétation de ces bandes, pour d'autres dérivés de la pipéridine, ait été récemment remise en question par CHEN & LE FÈVRE [23], nous retiendrons la position de certains auteurs qui considèrent que, pour des raisons stériques, le substituant sur l'azote d'un dérivé pipéridinique occupe de préférence la position équatoriale [24]. La paire d'électrons libre se trouve ainsi en position *trans* par rapport à deux liaisons C-H axiales, et celles-ci donnent lieu à l'absorption caractéristique entre 2800 et 2700  $\text{cm}^{-1}$ .

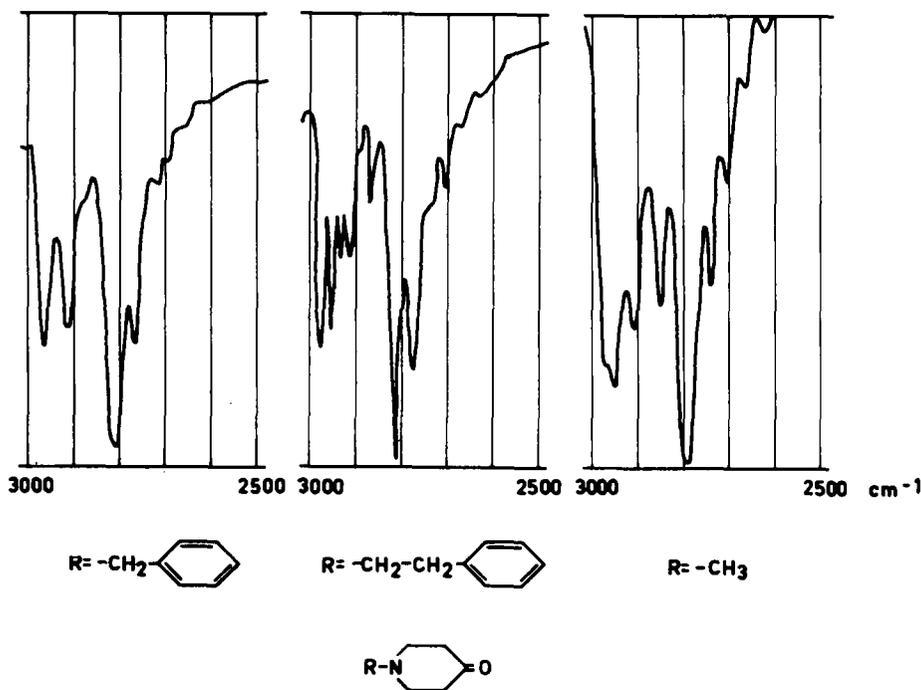


Fig. 5. Bandes de BOHLMANN

La coordination d'un réactif organo-métallique avec une fonction amine semble, par rapport aux facteurs stériques, peu influencer la direction d'attaque de la fonction carbonyle [16]. On considère donc que ces facteurs stériques interviennent principalement lors de l'attaque de la pipéridone par le bromure de propargyl-Al, et les règles valables pour la cyclohexanone [20] [25] peuvent s'y appliquer. Or, dans la série du propargyl-1-cyclohexanol-1, nous avons constaté<sup>3)</sup>, aussi bien par l'étude chimique des esters que par l'étude du carbinol et de son acétate en spectroscopie IR.,

<sup>3)</sup> Ces résultats seront publiés ultérieurement.

qu'il y a formation prédominante d'hydroxyle axial. Nous pouvons donc nous attendre à ce qu'il en soit de même dans le cas de la pipéridone. Effectivement, les résultats de la déshydratation de l'hydroxy-4-phénéthyl-1-propargyl-4-pipéridine (2) nous permettent déjà de présumer pour ce dérivé un rapport de 3/2 entre la forme axiale et la

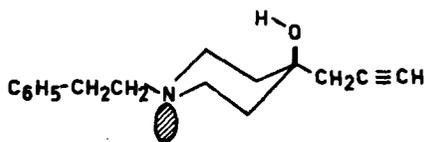
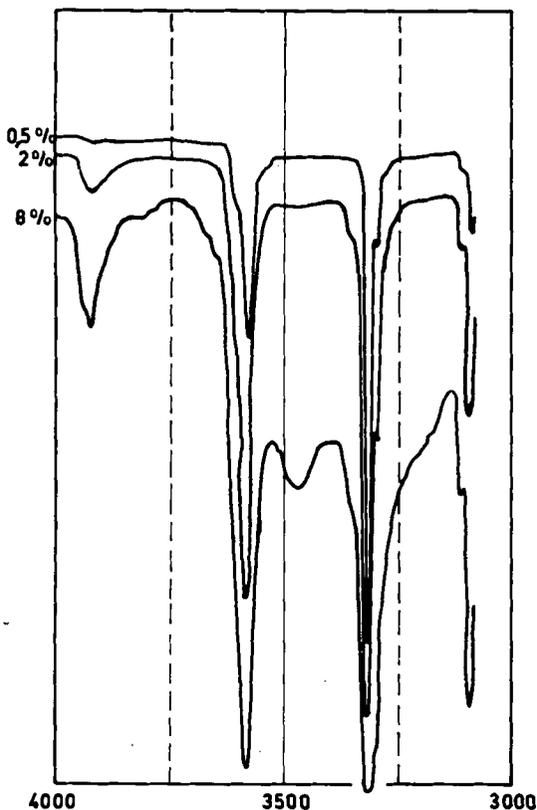


Fig. 6. Spectre IR. et conformation proposée de l'hydroxy-4-phénéthyl-1-propargyl-4-pipéridine (2)

forme équatoriale. De plus, les spectres IR. de 2, relevés à différentes concentrations dans le sulfure de carbone (fig. 6), révèlent l'absence de déplacement de la bande hydroxyle; ce fait plaide également en faveur de l'hypothèse d'une prépondérance d'hydroxyle axial [26]. La présence d'une bande d'absorption entre 2800 et 2700  $\text{cm}^{-1}$  dans les spectres IR. des pipéridinols 2 et 10 (fig. 1 et 2), souligne la prépondérance de la position équatoriale du substituant sur l'azote pipéridinique. Dès que la paire d'électrons libre est engagée dans une liaison semipolaire, telle qu'elle existe dans les

oxydes d'amines, cette absorption doit disparaître. C'est effectivement ce que l'on constate dans le spectre IR. de l'hydroxy-4-phénéthyl-1-propargyl-4-pipéridine N-oxyde (118).

Le spectre IR. du chlorhydrate d'acétoxy-4-phénéthyl-1-propargyl-4-pipéridine (31) (fig. 7a) montre une bande complexe entre 1250 et 1220  $\text{cm}^{-1}$ , ce qui confirme indirectement l'hypothèse d'une prépondérance de la position axiale pour le groupe-

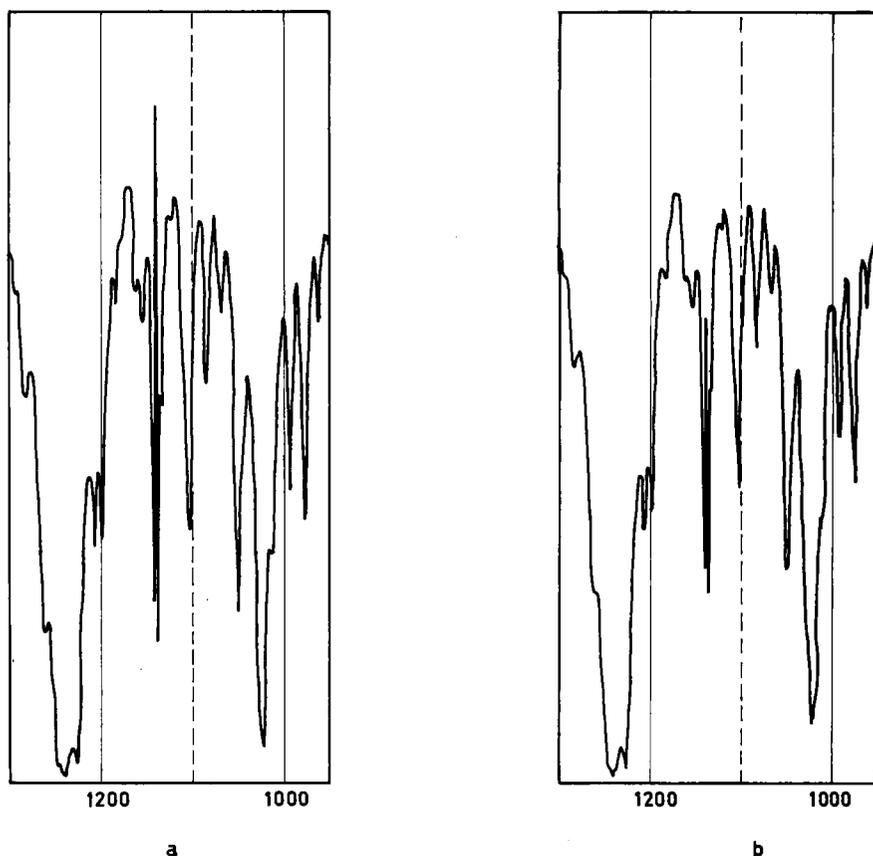


Fig. 7. Spectres IR. de:

- a) Chlorhydrate d'acétoxy-4-phénéthyl-1-propargyl-4-pipéridine (31)
- b) Chlorhydrate d'acétoxy-4-méthyl-2-phénéthyl-1-propargyl-4-pipéridine (100)

ment hydroxyle [27]. Par recristallisations fractionnées de 300 g de chlorhydrate de phénéthyl-1-própionoxy-4-propargyl-4-pipéridine (32), nous avons isolé des produits de même composition centésimale et dont les F. varient de 223–225° à 236–238°. D'après leurs spectres IR. (fig. 8) les deux limites atteintes dans les F. caractérisent vraisemblablement les esters respectivement axial et équatorial. En effet, le produit à F. 236–238° montre, entre 1250 et 1220  $\text{cm}^{-1}$ , une bande complexe qui devient simple pour l'échantillon à F. 223–225°, tout en passant par des stades de com-

plexité dégressive pour les fractions à F. intermédiaire. Nous retrouvons cette bande complexe pour un autre acétate à noyau pipéridinique substitué (fig. 7b).

Les problèmes de conformation deviennent plus complexes dans le cas des dérivés d'alcoyl-2 et -3-pipéridones N-substituées. En effet, l'addition du bromure de propargyl-Al à ces pipéridones peut conduire à deux diastéréoisomères qui diffèrent par la position resp. *cis* et *trans* des groupements alcoyl-2 ou -3 et hydroxy-4. La cristallisation ou la sublimation fractionnées permettent de séparer le diastéréoisomère formé en majeure partie et que nous appellerons l'isomère A. Comme les pipéridinols dia-

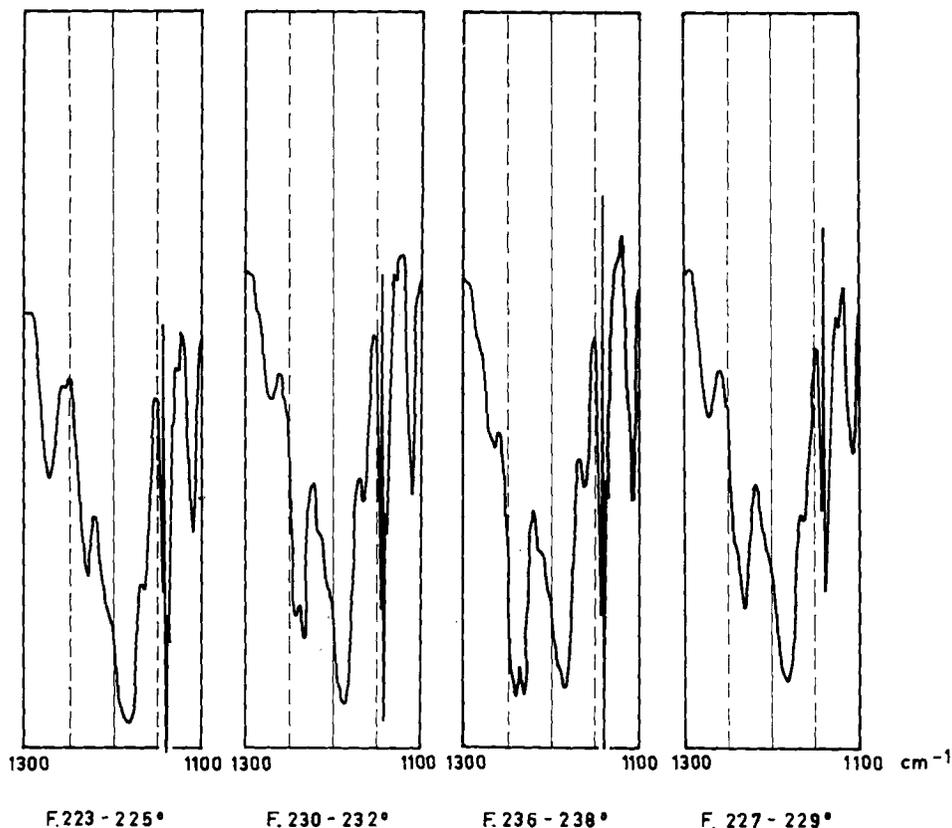


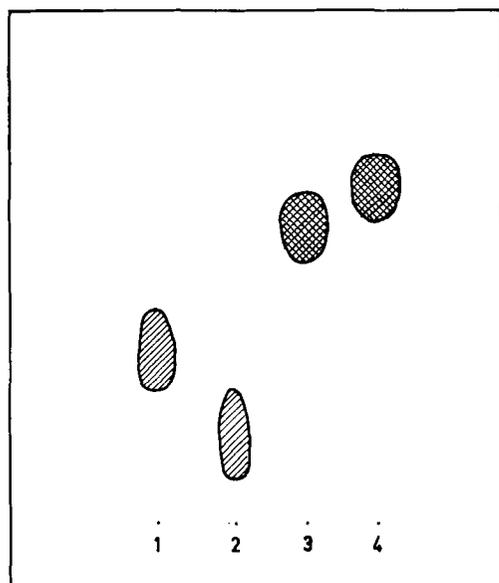
Fig. 8. Spectres IR. des chlorhydrates de phénéthyl-1-propionyxy-4-propargyl-4-pipéridine (32)

stéréoisomères se différencient particulièrement bien en chromatographie sur couche mince (fig. 9), leur chromatographie sur plaques à l'échelle préparative nous a permis d'isoler l'autre diastéréoisomère B [18]. Les esters A et B ont été préparés à partir des pipéridinols correspondants, dans la mesure où les quantités des carbinols épi-mères recueillis le permettaient (à signaler cependant que les esters 102 et 103 (tabl. 8) ont été obtenus directement par cristallisation fractionnée du produit d'estérification du mélange des carbinols correspondants).

On note une différence intéressante dans le comportement chromatographique du couple A et B aussi bien pour les pipéridinols que pour les esters. La figure 9 nous

montre que, dans le cas du couple A/B des pipéridinols 17 et 18 (tabl. 4) et des esters 89 et 90 (tabl. 8), l'épimère A du pipéridinol migre plus rapidement que son épimère B. Après estérification, on observe une inversion des rapports des vitesses de migration. On retrouve le même comportement dans le cas des couples éthyl-3 (pipéridinols 19, 20 et esters 94, 95 et 96, 97) et diméthyl-1,3 (pipéridinols 15, 16 et esters 85, 86), bien que, particulièrement dans ce dernier cas, les esters se différencient beaucoup moins entre eux.

Pour les esters diastéréoisomères A (89) et B (90), nous admettons, à titre d'hypothèse, que le dérivé 90 (tabl. 8) dont l'effet analgésique est plus élevé, est l'équivalent



1. Pipéridinol A (17)
2. Pipéridinol B (18)
3. Ester A (89)
4. Ester B (90)

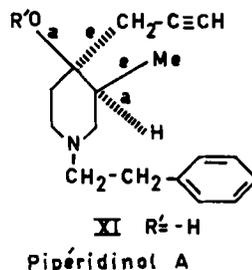


Fig. 9. Solvant (B)

conformationnel de la bétaprodine de ZIERING [4]. Or, dans la structure proposée par AHMED [28] pour la bétaprodine, le groupement méthyle en C-3 (axial) et la fonction ester en C-4 (axial) sont en *trans*.

Cette équivalence conformationnelle postulée sur une base pharmacologique nous permet de suggérer une interprétation du comportement chromatographique différent des pipéridinols A et B et de leurs esters. En effet, si la conformation de l'ester B (90, tabl. 8) peut être assimilée à la conformation de la bétaprodine, le modèle moléculaire du carbinol B (18, tabl. 4) correspondant nous montre que la fonction hydroxyle y est moins masquée que dans sa forme A. Il pourrait en résulter une migration plus lente de la forme B par meilleure fixation à l'adsorbant; cette différence de fixation disparaît après estérification.

L'étude des spectres IR. des différents pipéridinols isomères A et B représentés dans le tableau I démontre nettement, dans le cas des dérivés N-phénylés, l'identité conformationnelle des groupes A et B de substances. Dans le cas des dérivés N-méthylés, la région du fingerprint est beaucoup plus complexe et ceci rend la différenciation spectrographique des épimères A et B moins aisée.

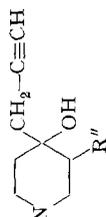


Tableau 1. Spectres IR. (principales bandes d'absorption) de R-N

R	R''	Isomère	Région A: 1100 à 950 cm <sup>-1</sup>		Région B: 1300 à 1200 cm <sup>-1</sup>	
	-CH <sub>3</sub>	A	970	1010 1035	(1235)	1285
	-CH <sub>3</sub>	B	(975)	1015 1060	1075	1232
	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	A	952 982	1017 1032		1270
	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	B	(980) (990)	1042 1062	1078	1238 (1270)
-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	A	952 970	992 1030 1060	1085 1100	1248 1290
-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	B	(960) (995)	1030 1055 1068	1078 1100	1230 (1260) 1290

Remarque: Les bandes notées entre parenthèses sont plus faibles.

**IV. Structure et activité pharmacodynamiques.** – Les méthodes utilisées dans l'étude pharmacodynamique ont déjà été décrites dans des travaux consacrés à l'examen approfondi du fumarate acide de phénéthyl-1-propionoxy-4-propargyl-4-pipéridine (32) [29]. Comparativement à ceux de certains de leurs esters, les effets pharmacodynamiques des pipéridinols (tabl. 3 à 5) sont très faibles; aussi ne sont-ils pas pris en considération pour la discussion des relations entre structure et activité. De même, les dérivés N-aminoalcoylés (70 et 71, tabl. 6), ainsi que le phénylcarbamate (117), se sont révélés inactifs.

1. *Effet antitussif*: Un effet antitussif qui peut dépasser celui de la codéine se manifeste dans les séries N-méthylées et N-aralcoylées (tabl. 6); il atteint son maximum avec une chaîne aralcoylée  $C_6H_5-CH_2-CH_2-$  et  $C_6H_5-CH_2-CH_2-CH_2-$  (32, 39, 41); une chaîne arallylique (43), de même que l'introduction d'un hétéroatome ( $C_6H_5-O-CH_2-CH_2-$ ) (44), le diminue. Dans la mesure où elles sont actives, ces substances semblent être caractérisées par l'absence d'accoutumance [29]. Les dérivés N-alcoylés avec des chaînes aliphatiques de 2 à 4 C sont inactifs (66 à 69).

La substitution du cycle pipéridinique en position 2 ou 3 atténue cet effet pharmacologique (tabl. 8). Il est intéressant de noter que l'isomère A semble plus actif dans ce test que l'isomère B (89, 90; 94, 95; 102 et 103), ce qui reproduit en série propargylique les relations observées entre l'alpha- et la bétaprodine [4]. Le dérivé 95 provoque une stimulation motrice des cobayes.

La substitution de la chaîne propargylique par un méthyle en  $\alpha$  renforce considérablement l'activité dans la série N-phénéthylée (73, 74 et 78), mais parallèlement apparaît une accoutumance de l'ordre de celle observée pour la codéine.

Quant à la fonction ester, le radical propionate semble l'emporter (32, 39, 41, 43). Il n'existe cependant entre la série N-phénéthylée et la série N-méthylée, aucun parallélisme qui permettrait d'établir une relation entre structure et activité en fonction des variations intervenues dans la nature de l'ester. La fonction carbamate n'a exalté l'effet antitussif que dans un seul cas (passage du dérivé 44 au 110). L'absence de parallélisme entre l'activité anesthésique locale et l'effet antitussif permet de présumer que l'action antitussive relève d'un mécanisme central.

2. *Effet analgésique*: On note, principalement dans la série N-phénéthylée à cycle pipéridinique non substitué, un certain parallélisme entre les effets antitussif et analgésique. Ce dernier peut atteindre une intensité comparable à celle de la dolantine. Ici, les relations entre structure et activité analgésique sont donc très voisines de celles signalées pour l'activité antitussive. Ce parallélisme fait place à la relation inverse dès que la spécificité stérique des molécules s'accroît; c'est le cas notamment pour les dérivés alcoyl-3 (89 et 90, tabl. 8) et alcoyl-2 (102 et 103, tabl. 8) de la pipéridine. Cette inversion des relations entre structure et activité, pour l'effet analgésique et antitussif dans la série comportant un noyau pipéridinique substitué (tabl. 8), suggère l'hypothèse d'une différence dans la structure géométrique des récepteurs correspondants.

3. *Actions diverses*: L'effet anesthésique local est en général faible. Chez la souris, un bon nombre de substances synthétisées provoque des convulsions à partir d'une dose intrapéritonéale de l'ordre de 100 mg/kg. L'inhibition du spasme, provoqué par l'histamine sur iléon isolé, est faible; néanmoins, parmi les esters dérivés de l'éthyl-3

pipéridine, l'isomère A (102) vaut 30 fois la papavérine, l'isomère B (103) cependant égalise cette dernière.

Nous remercions vivement M. F. BINON, Directeur des Services de Chimie, de l'intérêt qu'il a bien voulu porter à ce travail, ainsi que M. C. GOLDENBERG, Dr en chimie, de ses conseils lors de l'interprétation des spectres IR.

### Partie expérimentale

(avec la collaboration technique de MM. C. HOUBEN et C. VAN MEERBEECK)

Les F. (déterminés au bloc KOFLER) et Eb. ne sont pas corrigés.

Les spectres IR. ont été relevés en pastilles KBr sur un spectrographe PERKIN-ELMER G. 237.

Les chromatographies sur couche mince ont été exécutées sur gel de silice Merck HF<sub>254</sub>, avec développement en milieu ammoniacal selon EMMERSON [30]. Solvants: hexane + 3% éthanol (A), chloroforme-benzène: 8/2 (B), chloroforme-benzène: 1/1 (C) et chloroforme + 3% d'éthanol (D). Les taches ont été révélées au réactif à l'iodoplatinate.

Solvants de recristallisation: 1. éther de pétrole (éb. 40–60°) ou hexane, 2. acétate d'éthyle-méthanol, 3. acétate d'éthyle-acétone, 4. isopropanol, 5. méthanol-éther, 6. méthanol, 7. acétone, 8. éther.

Sels: HCl = chlorhydrate; C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub> = oxalate; C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> = fumarate acide.

Nous remercions M. M. CLARET, chef du service d'analyse, ainsi que Mlles G. COPAL et A. HUART, pour le contrôle analytique des substances synthétisées.

### I. Intermédiaires

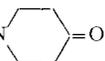
1. *Di-(N-β-carbéthoxyéthyl) alcool- et aralcoylamines*. L'acrylate d'éthyle a été condensé suivant des procédés connus [5] [13] [14] [31] [32] avec des amines primaires obtenues dans le commerce ou synthétisées par des méthodes déjà décrites.

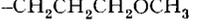
*Di-(N-β-carbéthoxyéthyl)-méthoxy-3-propylamine*, éb. 110–115°/0,05 Torr,  $n_{25} = 1,4440$ .

2. *Pipéridones*. Les diesters aralcoylés ont été utilisés à l'état brut pour la synthèse des pipéridones effectuée essentiellement selon les auteurs précités [5] [13] [14] [31] [32]. Les constantes physiques de quelques nouvelles pipéridones figurent dans le tableau 2. Les chlorhydrates se prêtent mal à leur caractérisation par suite de la cétalisation lors de la recristallisation dans un mélange acétate d'éthyle-méthanol.

*Phénéthyl-8-dioxa-1,4-aza-8-spiro-(4,5)-décane*, F. 57–59° (recristallisé pentane).

C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>N(247,3) Calc. C 72,84 H 8,56 N 5,66% Tr. C 73,06 H 8,98 N 5,62%

Tableau 2. *Pipéridones* R-N =O

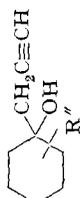
R	Formule brute	P. M.	Eb. °C/Torr	$n_D^{20}$
	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> ON	217,3	113–117/0,3	1,5325/20
	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> O <sub>2</sub> N	219,3	128–132/0,06	1,5370/28
	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> N	233,3	120–124/0,15	1,5348/0,15
	C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> ON	181,3	85– 87/0,05	1,4941/23
	C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> O <sub>2</sub> N	171,2	78– 82/0,04	1,4643/25

3. *Bromures propargyliques α-substitués*. Les bromures substitués en α par méthyle ou éthyle ont été synthétisés à partir du tosylate de l'alcool correspondant [2]; pour les bromures substitués par propyle, phényle et deux fois méthyle, on a recouru à l'action du tribromure de phosphore sur l'alcool.

**II. Pipéridinols propargyliques N-substitués** (tabl. 3, 4 et 5). – *Hydroxy-4-phénéthyl-1-propargyl-4-pipéridine* (2). A une suspension de 9,0 g (0,33 mole) d'aluminium dans 185 ml de

Tableau 3. *Pipéridinols* R-N(CH<sub>2</sub>C≡CH)  
OH

N° R	Formule brute	Bases		Sels		F. °C	Re- crist. N°	Analyses N°	Cl%				
		ou F. °C (solv. de crist.)	n/°C	N% Calc.	Tr.					Calc.	Tr.	Calc.	Tr.
1	-CH <sub>2</sub> - 	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> ON (229,30)	125-135/0,1	1,5470/24	6,11	6,32	HCl	182-185	2	5,27	5,27	13,33	13,39
2	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> ON (243,32)	70-72 (1)	1,5430/25	5,75	5,82	HCl	135-137	2	5,00	5,01	12,67	12,60
3	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> ON (257,35)	140-145/0,09 76-78 (1)	1,5365/26	5,44	5,30							
4	-CH <sub>2</sub> CH=CH- 	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> ON (255,33)	140/0,09 79 (1)	1,5385/22	5,48	5,48	HCl	96-98	2	4,80	4,73	12,15	12,05
5	-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> - 	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> ON (257,35)	120-125/0,02	1,5390/22	5,44	5,92	HCl	178-180	2	4,76	4,64	12,06	12,10
6	- 	C <sub>14</sub> H <sub>23</sub> ON (221,32)	118-125/0,3 93-95 (1)	—	6,31	6,41	HCl	205-207	2	5,43	5,61	13,75	13,80
7	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O- 	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> ON (259,32)	158-162/0,3 63-65 (1)	1,5442/27	5,40	5,65	HCl	136-138	2	4,73	4,85	11,98	12,16
8	-CH <sub>3</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> ON (153,21)	115-120/20 90-94 (1)	—	9,14	9,13	HCl	113-115	2	7,38	7,34	18,69	18,77
9	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> ON (167,23)	105-110/10	1,4984/23	8,47	8,46	HCl	204-205	2	6,87	6,93	17,40	17,35
10	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> <sup>n</sup>	C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> ON (181,26)	107-114/10 58-60 (1)	—	7,72	7,73	HCl	138-140	3	6,43	6,54	16,51	16,35
11	-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> <sup>n</sup>	C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> ON (195,28)	120-125/0,05	1,4795	—	—	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O <sub>4</sub>	148-150	4	4,50	4,70		
12	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> O <sub>2</sub> N (211,18)	105-115/0,25	1,4795	—	—	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O <sub>4</sub>	103-105	4	4,30	4,35		
13	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N 	C <sub>14</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (252,34)	142-146/0,1 76-78 (1)	—	11,10	10,98	di·HCl	248-252	2	8,63	8,65	21,83	21,80
14	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N 	C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (266,36)	155-165/0,15 73-75 (1)	—	10,51	10,75	di·HCl	248-252	2	8,25	8,21	20,90	21,10

Tableau 4. *Pipéridinols substitués R-N* 

N° R	R''	Formule brute	Eb. °C/Torr ou F. °C (solv. de cris.)	Bases n	Sels		Analyses						
					N° Calc.	Tr.	F. °C	Re- cris.	N° Calc.	Tr.	Cl° Calc.	Tr.	
15	-CH <sub>3</sub>	-	86-88 (1)		8,37	8,48	HCl	156-158	2	6,87	6,95	17,40	17,40
16			121-123 (1)			8,41	HCl	196-198	2		6,97		17,26
17	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	-CH <sub>3</sub> -3	75 (1)		5,44	5,47	HCl	195-197	2	4,67	4,80	12,06	12,00
18			144-146/0,4	1,5410			HCl	162-164	2		4,87		12,01
19	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -3	67 (1)		5,16	5,23	HCl	157-159	2	4,56	4,49	11,51	11,38
20			140-160/0,15	1,5382			HCl	168-170	2		4,56		11,60
21	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub> -2	67-69 (1)		8,37	8,49	HCl	194-196	2	6,87	6,98	17,40	17,44
22	-CH <sub>3</sub>	-diCH <sub>3</sub> -2,5	108-112 (1)		7,72	7,80	HCl	187-190	2	6,50	6,37	16,40	16,31

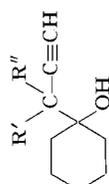


Tableau 5. *Pipéridinols propargyliques substitués* R-N

N° R	R'	R''	Formule brute	Eb. °C/Torr ou F. °C (solv. de crist.)	Bases		Sels		Analyses				
					n/°C	N% Calc. Tr.	F. °C	Re- crist. Calc. Tr.	N% Calc. Tr.	Cl% Calc. Tr.			
23	-CH <sub>3</sub>	-H	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> ON (167,24)	120-130/25 49-51 (1)		8,37	8,25 HCl	177-179	2	6,87	6,94	17,40	17,54
24	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	-H	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> ON (257,37)	140-145/0,15 67-69 (1)		5,44	5,49 HCl	199-201	2	4,76	4,80	12,06	12,10
25	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> ON (181,26)	125-131/15 88-90 (1)		7,72	7,57 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> a)	125-127	2	4,70	4,69		
26	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	-H	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> ON (271,39)	128-132/0,06 67-69 (1)		9,28	9,25 HCl	242-244	H <sub>2</sub> O	4,54	4,72	11,51	11,38
27	-CH <sub>3</sub>	-H	C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> ON (195,29)	137-143/14	1,4890/20								
28	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	-H	C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> ON (285,41)	135-145/0,05 55-59 (1)		9,54	9,76 HCl	231-233	H <sub>2</sub> O	4,34	4,30	11,01	11,10
29	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> ON (181,26)	120-125/14									

a) N° 25 Calc. C 60,59 H 7,80% Tr. C 60,59 H 8,00%  
 b) N° 27 Calc. C 61,74 H 8,69% Tr. C 61,90 H 8,22%  
 c) N° 29 Calc. C 60,59 H 7,79% Tr. C 60,55 H 7,90%

Tableau 6. Esters des aralcoyls- et alcoyl-pipéridinols  $R-N \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH} \\ \text{OCOR}' \end{array}$ 

N°	R	R'	Formule brute	Bases	Méthode	Eb. °C/Torr	
30		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> O <sub>2</sub> N (285,36)	III.2.a		147-150/0,3	
31		-CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> O <sub>2</sub> N (285,36)	III.2.a		151-154/0,35	
32		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> O <sub>2</sub> N (299,40)	III.1		126-130/0,07	
33		-C <sub>3</sub> H <sub>7-n</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> O <sub>2</sub> N (313,41)	III.2.a		163-166/0,5	
34		-CH=CH-CH <sub>3</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> O <sub>2</sub> N (311,40)	III.2.a		160-165/0,1	
35				C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> O <sub>2</sub> N (347,42)	III.2.a		172-177/0,05
36			-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> O <sub>2</sub> N (375,48)	III.2.a		175-185/0,09
37			-CH <sub>2</sub> -O	C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> O <sub>2</sub> N (377,45)	III.2.c		163-168/0,08
38			-CH <sub>2</sub> -O	C <sub>28</sub> H <sub>35</sub> O <sub>2</sub> N (433,56)	III.2.c		—
39		-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> O <sub>2</sub> N (313,41)	III.2.a		140-145/0,25
40		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> O <sub>2</sub> N (299,40)	III.2.b		—
41	<i>id.</i>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> O <sub>2</sub> N (313,41)	III.2.b		—	
42	-CH <sub>2</sub> CH=CH	-CH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> O <sub>2</sub> N (297,37)	III.2.b		—	
43	<i>id.</i>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> O <sub>2</sub> N (311,40)	III.2.b		—	
44	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> O <sub>3</sub> N (315,42)	III.2.b		165-175/0,55	
45	-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -O	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> O <sub>3</sub> N (329,44)	III.1		—	
46		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>27</sub> O <sub>2</sub> N (277,38)	III.2.b		125-135/0,15	
47	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> (388,51)			180-185/0,1	
48	<i>id.</i>		C <sub>26</sub> H <sub>38</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> (410,57)			163-166/0,15	
49	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> O <sub>2</sub> N (195,24)	III.2.a		120-121/14	
50		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> N (209,35)	III.2.a		125-130/14	
51		-C <sub>3</sub> H <sub>7-n</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> O <sub>2</sub> N (223,29)	III.2.a		133-137/13	
52		-CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>25</sub> O <sub>2</sub> N (251,35)	III.2.a		95-100/0,07	
53		-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>23</sub> O <sub>2</sub> N (237,32)	III.2.a		130-132/15	
54		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> O <sub>4</sub> N (267,30)	III.2.a		128-132/0,1	
55		-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> O <sub>3</sub> N (225,38)	III.2.a		90-95/0,2	
56				C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> N (257,31)	III.2.a		144-148/0,2
57		-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> O <sub>2</sub> N (271,33)	III.2.a		140-145/0,5
58		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> O <sub>2</sub> N (285,36)	III.2.a		145-148/0,3
59	-CH=CH	-CH=CH	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> O <sub>2</sub> N (283,34)	III.2.a		—	

a) N° 41 Calc. C 67,10 H 7,27% Tr. C 67,35 H 7,36%

b) N° 43 Calc. C 67,42 H 6,83% Tr. C 67,50 H 7,06%

Sels	F. °C	Re-crist.	Analyses				Analgésie Dolantine = +++	Action antitussive Codéine = 1	Anesthésie locale Xylocaïne = 1
			N%	Tr.	Cl%	Tr.			
			Calc.		Calc.				
HCl	164–166	2	4,35	4,37	11,01	11,10	—	0	1,4
HCl	263–267	2	4,35	4,33	11,01	11,07	+	1,5	<1
HCl	235–237	2	4,17	4,22	10,58	10,42	++++	3	11
HCl	185–187	2	4,00	4,02	10,10	10,14	0	0,6	8
HCl	186–188	2	4,02	4,20	10,19	10,48	0	0	22
HCl	179–181	2	3,64	3,59	9,23	9,54	+	0	—
HCl	180–182	2	3,40	3,47	8,60	8,67	++	1	—
HCl	199–201	2	3,38	3,39	8,56	8,60	0	0	7
HCl	240–244	6	2,98	2,99	7,53	7,50	0	0	—
HCl	180–188	7	4,00	3,99	10,13	10,30	+++	2	7
HCl	178–180	3	4,16	4,04	10,56	10,48	+++	0,7	<1
C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> <sup>a)</sup>	182–184	2	3,25	3,21			+++	2	0
HCl	177–181	2	4,19	4,19	10,62	10,65	(+)+	0,3	<1
C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> <sup>b)</sup>	182–184	2	3,27	3,20			+++	1	0
HCl	142–144	2	3,97	4,04	10,07	10,31	+++	0,5	0,9
C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> <sup>c)</sup>	117–119	2	3,34	3,27			+++	—	—
HCl	220–230	2	4,46	4,55	11,29	11,42	+	0	<1
di-HCl	248–252	8	5,94	5,95	15,04	14,92	0	0	0
di-HCl	225–230	7	5,79	5,75	14,66	14,52	0	0	0
HCl	183–185	2	6,04	6,03	15,30	15,27	0	0,8	0
HCl	217–219	2	5,70	5,75	14,40	14,30	+++	1	0
HCl	190–192	2	5,39	5,38	13,65	13,69	+	0	0
HCl	160–162	2	4,86	4,96	12,31	12,30	0	0	<1
HCl	193–197	2	5,11	5,15	12,94	13,06	++	0	0
HCl	124–126	2	4,60	4,63	11,66	11,85	—	0	0
HCl	179–181	2	5,34	5,47	12,54	13,54	0	0	0
HCl	190–192	2	4,76	4,71	12,06	12,14	++	1	0
HCl	150–152	2	4,54	4,41	11,51	11,30	0	0	<1
HCl	142–144	2	4,35	4,20	11,01	11,12	0	1	<1
HCl	200–202	2	4,37	4,35	11,08	11,20	0	0	<1
c) N° 45	Calc. C 62,99	H 7,04%	Tr. C 63,47	H 6,97%					

Tableau 6. (suite)

N°	R	R'	Formule brute	Bases	
				Méthode	Eb. °C/Torr
60			C <sub>10</sub> H <sub>25</sub> O <sub>5</sub> N (347,39)	III.2.a	180-182/0,3
61			C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> O <sub>3</sub> N (287,33)	III.2.a	150-154/0,35
62			C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> O <sub>2</sub> NS (303,39)	III.2.a	150-160/0,35
63	-CH <sub>3</sub>		C <sub>21</sub> H <sub>29</sub> O <sub>3</sub> N (343,44)	III.2.a	170-175/0,1
64			C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (259,30)	III.2.a	138-142/0,25
65			C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (259,30)	III.2.a	132-138/0,1
66	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> O <sub>2</sub> N (223,29)	III.2.a	129-131/12
67	-C <sub>3</sub> H <sub>7-n</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>23</sub> O <sub>2</sub> N (237,32)	III.2.a	98-102/0,6
68	-C <sub>4</sub> H <sub>9-n</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>25</sub> O <sub>2</sub> N (251,35)	III.2.a	150-154/13
69	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>25</sub> O <sub>3</sub> N (267,35)	III.2.a	111-115/0,25
70	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> (308,41)	III.2.a	153-155/0,25
71	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -N	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>30</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> (322,43)	III.2.a	159-163/0,15

tétrahydrofuranne sec, on ajoute 25 à 50 mg de chlorure mercurique et agite  $\frac{1}{2}$  h à température ambiante. Ensuite on ajoute à la suspension d'amalgame, goutte à goutte, une solution de 37,8 ml (0,48 mole) de bromure de propargyle dans 30 ml de tétrahydrofuranne sec. La réaction démarre à env. 30°<sup>4)</sup>; on maintient la température du mélange vers 60-65°, par un refroidissement adéquat. Lorsque l'addition est terminée, cette température est conservée  $\frac{1}{2}$  h par chauffage. Puis on refroidit vers 0°, ajoute 91,5 g (0,45 mole) de phénéthyl-1-pipéridone-4 dissous dans 75 ml de tétrahydrofuranne sec, maintient le mélange 4 h sous agitation vers 0°, puis le laisse revenir à 20° en 15 à 20 h. On coule le tout dans de l'eau glacée acidifiée par 50 ml d'acide acétique et agite le mélange une dizaine d'heures. On ajoute alors une solution aqueuse de soude caustique à 40%, jusqu'à réaction alcaline et dissolution complète de l'aluminium. On extrait au benzène et lave les couches benzéniques à l'eau salée. On sèche sur du sulfate de sodium anhydre, filtre, élimine le solvant et distille le résidu sous vide poussé. On isole 78 g (72%) d'une huile visqueuse, Eb. 143-147°/0,1 Torr, qui cristallise. Après recristallisation dans l'hexane, F. 70-72°.

La propargylation peut également s'effectuer dans un mélange de tétrahydrofuranne avec le benzène ou le toluène (une partie du complexe organo-métallique risque alors de précipiter, sans toutefois que ceci affecte le rendement). Le bromure de propargyl-Al a été parfois employé avec un excès de 200 à 300%.

*Hydroxy-4-phénéthyl-1-propargyl-4-pipéridine N-oxyde* (118). On maintient une solution de 6,0 g d'hydroxy-4-phénéthyl-1-propargyl-4-pipéridine (2) dans 90 ml d'acide peracétique pendant 4 jours à 20°. On évapore à sec au rotavapor, puis on reprend le résidu à la soude caustique concentrée glacée. On extrait par un mélange de benzène-éther et chlorure de méthylène. On lave l'extrait organique à l'eau; on sèche et élimine le solvant. Le résidu cristallise; on le recristallise dans un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol, F. 170-172°. IR. (KBr): 3290 cm<sup>-1</sup> ( $\nu \equiv C-H$ ), 2105 cm<sup>-1</sup> ( $\nu -C \equiv C-$ ).

C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>N (259,35) Calc. C 74,39 H 8,19 N 5,42% Tr. C 74,07 H 8,42 N 5,43%

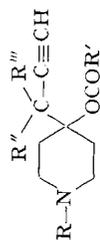
<sup>4)</sup> Lors de la préparation du complexe aluminique à partir d'un bromure de propargyle substitué en  $\alpha$ , la réaction ne démarre que vers 45°.

Sels	F. ° C	Re-crist.	Analyses		Cl%		Analgésie Dolantine = +++	Action antitussive Codéine = 1	Anesthésie locale Xylocaïne = 1
			N % Calc.	Tr.	Calc.	Tr.			
HCl	218–220	2	3,64	3,67	9,23	9,34	0	1	<1
HCl	177–179	2	4,32	4,25	10,94	10,86	0	1,5	<1
HCl	151–153	2	4,12	3,96	10,43	10,46	+	0	<1
HCl	214–216	2	3,68	4,01	9,33	9,38	+++	0	9
di-HCl	173–177	2	8,43	8,50	21,34	21,25	0	0,3	0
di-HCl	211–213	2	8,43	8,48	21,34	21,48	0	0	0
HCl	171–173	2	5,39	5,38	13,65	13,56	++	0	0
HCl	200–202	2	5,11	5,07	12,94	13,06	+	0	0
HCl	204–206	7	4,68	4,89	12,31	12,35	++	0	0
HCl	184–186	2	4,60	4,74	11,66	11,80	++	0	0
di-HCl	265–269	6	7,34	7,50	18,59	19,06	0	0	0
di-HCl	249–253	2	7,10	7,12	18,02	18,05	0	0	0

**III. Esters** (Tabl. 6 à 8). – *III.1. Décomposition du complexe organo-métallique par un anhydride d'acide.* – *Phénéthyl-1-propionoxy-4-propargyl-4-pipéridine* (32). On prépare le complexe organo-métallique du dérivé hydroxypipéridinique comme décrit ci-dessus, mais au lieu de couler le mélange dans de l'eau on le refroidit à env. 10° pour ajouter 117 ml (0,9 mole) d'anhydride propionique. Ensuite on laisse remonter la température du mélange vers 30°, porte 3 h à reflux (env. 74°), élimine env. 190 ml de tétrahydrofurane par distillation pour atteindre env. 100° dans le mélange réactionnel, et maintient cette température pendant 3 h. Puis on décompose l'excès d'anhydride à 80°, par addition lente de 30 ml de méthanol. On laisse refroidir, ajoute une solution de 50 ml d'acide acétique dans 250 ml d'eau et agite le mélange pendant 2 h. On refroidit par addition de glace pilée, ajoute 50 à 100 ml de benzène, puis alcalinise à l'aide de 240 ml de soude caustique à 50%. On procède aux extractions et lavages courants; après séchage on élimine le solvant et distille sous vide.

*III.2. Estérification des pipéridinols.* – a) *( $\gamma$ -Phénylpropyl)-1-propionoxy-4-propargyl-4-pipéridine* (40). On chauffe au bain-marie, 18 h à 90–95°, un mélange de 7,71 g (0,03 mole) d'hydroxy-4-( $\gamma$ -phénylpropyl)-1-propargyl-4-pipéridine (3), 5,19 ml de chlorure de propionyle et 9,51 ml de diéthylaniline dissous dans 50 ml de toluène. Après refroidissement, on ajoute 25 ml d'eau, alcalinise par env. 0,15 mole d'hydrogencarbonate de sodium, puis extrait à l'éther. Les extraits étherés sont lavés à l'eau salée, puis séchés. Après filtration, on élimine par distillation le solvant et la diéthylaniline, le résidu est distillé sous vide poussé.

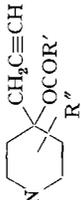
b) *Phénéthyl-1-méthyl-3-propionoxy-4-propargyl-4-pipéridine* (89). On porte dans un bain d'huile à env. 100° pendant 5 h, un mélange de 7,7 g (0,03 mole) d'hydroxy-4-méthyl-3-phénéthyl-1-propargyl-4-pipéridine (17), 10 ml d'anhydride propionique et 300 mg d'acide *p*-toluènesulfonique (ou quelques gouttes d'acide sulfurique conc.), laisse refroidir vers 80° puis ajoute lentement 5 ml de méthanol pour détruire l'excès d'anhydride. On évapore au rotavapor et répète cette opération deux fois avec 10 ml de méthanol, puis une fois avec 20 ml de benzène. On dissout le résidu dans l'éther, lave à l'hydrogencarbonate de sodium et à l'eau. On sèche et, après élimination du solvant, distille le résidu sous vide poussé.

Tableau 7. Esters<sup>a)</sup> des piperidinols propargyliques substitués

N°	R	R''	R'''	R'	Formule brute	Sels	F. °C		Analyses		Cl%		Action anti-tussive Codéine = 1	Anesthésie locale Xylocaïne=1
							Re-crist.	N%	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.		
72	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>31</sub> O <sub>2</sub> N (223,30)	HCl	220-222	2	5,39	5,44	13,65	13,88	0,5	0
73	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>29</sub> O <sub>2</sub> N (299,40)	HCl	213-215	2	4,16	4,18	10,56	10,70	2	0,6
74	<i>id.</i>	-CH <sub>3</sub>	-H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>37</sub> O <sub>2</sub> N (314,43)	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> <sup>b)</sup>	205-207	2	3,25	3,28			6	0
75	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>31</sub> O <sub>2</sub> N (223,30)	HCl	227-229	3	5,39	5,43	13,65	13,80	0	0
76	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	-H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>23</sub> O <sub>2</sub> N (237,32)	HCl	213-215	3	5,11	5,16	12,94	13,04	0,7	0
77	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> O <sub>2</sub> N (314,43)	HCl	216-218	2	4,00	4,03	10,13	10,20	++	<1
78	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>35</sub> O <sub>2</sub> N (327,46)	HCl	166-168	H <sub>2</sub> O	3,84	3,79	9,74	9,76	2	9
79	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>25</sub> O <sub>2</sub> N (251,34)	HCl	236-239	2	4,86	4,90	12,31	12,48	0	<1
80	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>39</sub> O <sub>2</sub> N (327,46)	HCl	221-223	2	3,84	3,93	9,74	9,77	0	10
81	<i>id.</i>	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> O <sub>2</sub> N (341,48)	HCl	140-142	H <sub>2</sub> O	3,70	3,77	9,38	9,45	0	0
82	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> O <sub>2</sub> N (283,38)	HCl	233-235	2	4,35	4,34	11,01	11,16	+++	0
83	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>23</sub> O <sub>2</sub> N (237,32)	HCl	240-242	2	5,11	5,12	12,94	13,06	0	0

<sup>a)</sup> Tous synthétisés par le procédé III. 2. b.

<sup>b)</sup> N° 74 Calc. C 67,10 H 7,27% Tr. C 67,21 H 7,19%

Tableau 8. Esters<sup>a)</sup> des piperidimols substitués R-N(CH<sub>2</sub>C≡CH)<sub>2</sub>OCOR'  


N°	R	R''	R'	Formule brute	Sels	Analyses		Cl%		Analgésie Dolan-tussive Codéine = 1	Action anti-tussive Codéine = 1	Anesthésie locale Xylocaïne = 1	
						F. °C	Re-crist. N°	N° Calc.	Tr.				Calc.
84	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub> -3	-CH <sub>3</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub> N (209,27)	HCl	199-201	2	5,70	5,80	14,43	14,58	0	
85			-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> O <sub>2</sub> N (223,29)	HCl	200-204	2	5,39	5,50	13,65	13,75	0	
86			-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	B	HCl	229-231	3	5,39	5,39	13,54	0	0	
87			-NH <sub>2</sub>	A	HCl	118-120	2	11,53	11,36	14,36	14,51	0	
88	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	-CH <sub>3</sub> -3	-CH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> O <sub>2</sub> N (299,39)	HCl	201-205	2	4,16	4,12	10,56	10,50	+	
89			-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	A	HCl	173-177	2	4,00	4,17	10,10	10,18	+	
90			-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	B	HCl	159-161	2	4,09	4,09	10,12	++	<0,5	
91			-NH <sub>2</sub>	A	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (300,38)	HCl	231-233	6-7	8,31	8,42	10,52	10,61	(+)
92	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -3	-CH <sub>3</sub> <sup>d)</sup>	A	C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> O <sub>2</sub> N (223,29)	HCl	209-211	2	5,39	5,38	13,65	13,81	0
93			-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	A	C <sub>14</sub> H <sub>23</sub> O <sub>2</sub> N (237,32)	HCl	210-212	2	5,11	4,98	12,94	12,92	0
94	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -3	-CH <sub>3</sub>	A	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> O <sub>2</sub> N (313,41)	HCl	78-80	2	4,00	4,13	10,10	10,17	--
95			-CH <sub>3</sub>	B <sup>c)</sup>	HCl	158-168	3-8	4,15	4,15	10,25	--	1	
96			-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	A	C <sub>21</sub> H <sub>29</sub> O <sub>2</sub> N (327,44)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>4</sub> <sup>b)</sup>	134-136	H <sub>2</sub> O	3,16	3,22	0	1	
97			-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	B	HCl	224-226	2	3,86	4,19	9,77	10,71	--	
98	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -3	-CH <sub>3</sub> <sup>d)</sup>	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub> N (237,32)	HCl	178-180	2	5,11	5,20	12,94	12,99	0	
99			-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>25</sub> O <sub>2</sub> N (251,95)	HCl	189-191	2	4,87	4,92	12,32	12,34	0	
100	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub> -2	-CH <sub>3</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> N (209,27)	HCl	223-227	2	5,70	5,84	14,43	14,63	0	
101			-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> O <sub>2</sub> N (223,29)	HCl	224-226	2	5,39	5,28	13,65	13,75	0	
102	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	-CH <sub>3</sub> -2	-CH <sub>3</sub> <sup>d)</sup>	A	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> O <sub>2</sub> N (299,39)	HCl	246-248	2	4,16	4,29	10,56	10,66	(+)
103			-CH <sub>3</sub>	B <sup>c)</sup>	HCl	175-185	3	4,09	4,09	10,42	++	0,5	
104			-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> O <sub>2</sub> N (314,41)	HCl	214-216	3	4,00	4,17	10,10	10,27	+++	
105	-CH <sub>3</sub>	di-CH <sub>3</sub> -2,5	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>23</sub> O <sub>2</sub> N (237,32)	HCl	188-190	3	5,11	5,06	12,94	12,88	+	

<sup>a)</sup> Tous synthétisés par le procédé III.2. b.

<sup>b)</sup> N° 96 Calc. C 67,50 H 7,50% Tr. C 67,85 H 7,52%

<sup>c)</sup> Les Nos 95 et 103 révèlent chacun, au contrôle par CCM, la présence d'une faible quantité de la forme épimère opposée.

<sup>d)</sup> Les piperidimols correspondant aux esters Nos 92, 98 et 102 n'ont pu être caractérisés sous forme de sels.

Tableau 9. Carbamates des aralkyl- et alcoyl-pipéridinols R-N-

N° R	Formule brute	Bases <sup>a)</sup>		Sels		Re- Analyses		Cl%		Anal- gésie Dolan- tine = +++	Action anti- tussive Codéine = 1	Anes- thésie locale Xylo- carne=1
		F. °C	N% Calc. Tr.	F. °C	N% Calc. Tr.	F. °C	Re- crist. N%	Calc. Tr.	Calc. Tr.			
106	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	144-146	9,78	243-247	2	8,67	8,61	10,98	11,07	0	0	<1
107	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - 	(286,35)	9,82	193-195	2	8,31	8,31	10,52	10,62	0	0	0
108	-CH <sub>2</sub> CH=CH- 	(300,38)		190-192	2	8,36	8,24	10,59	10,72	0	0	<1
109	-CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> - 	(298,36)		215-225	2	8,31	8,39	10,52	10,62	+	0	<1
110	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O- 	(300,38)		188-190	6-7	8,29	8,42	10,46	10,77	+++	1	0
111		(302,35)		245-249	2	9,30	9,34	11,78	11,90	0	0	0
112	-CH <sub>3</sub>	(264,35)		225-227	2	12,03	11,81	15,23	15,14	0	0	0
113	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(196,23)	14,27	204-206	2	11,35	11,20	14,36	14,46	0	0	0
114	-C <sub>3</sub> H <sub>7-n</sub>	(210,26)	13,33	225-227	2	10,74	10,70	13,59	13,90	0	0	0
115	-C <sub>4</sub> H <sub>9-n</sub>	(224,29)	12,48	207-215	6-7	10,19	10,15	12,90	13,08	0	0	0
116	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	(238,31)		180-184	2	9,62	9,60	12,19	12,25	0	0	0
		(254,31)										

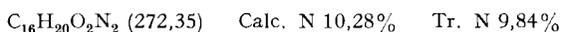
a) Recristallisées dans l'acétone.

c) (*p-t*-Butylphénoxyacétoxy)-4-phénéthyl-1-propargyl-4-pipéridine (38). On chauffe à env. 80° pendant 2 à 3 h (agitation et courant d'azote) 1,17 g de sodamide et 7,27 g (0,03 mole) d'hydroxy-4-phénéthyl-1-propargyl-4-pipéridine (2) dans 40 ml de toluène. On laisse refroidir et introduit 13,6 g de chlorure de *p-t*-butylphénoxyacétyle. On porte le mélange 5 à 6 h à 80–90°, laisse refroidir et décompose par addition d'eau. On extrait à l'éther, lave à l'hydrogénocarbonate de sodium et à l'eau. On prépare le chlorhydrate à partir de la solution étherée sèche.

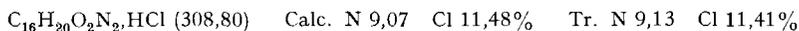
d) Les amino-3-butyrates (47 et 48, tabl. 6) ont été synthétisés par condensation d'une amine avec la crotonoyl-4-phénéthyl-1-propargyl-4-pipéridine (32), dans des conditions décrites antérieurement [33].

**IV. Carbamates** (tabl. 9). – a) *Carbamoyloxy-4-cyclohexyl-1-propargyl-4-pipéridine* (111). A une solution de 8,8 g (0,04 mole) de cyclohexyl-1-hydroxy-4-propargyl-4-pipéridine (6) dans 32 ml de pyridine, refroidie vers 0°, on ajoute goutte à goutte, 11,2 ml de chloroformiate de phényle. Le mélange est maintenu 3 h vers 0°, puis 24 h à 20°. On coule dans de l'eau glacée, puis extrait avec un mélange d'éther et de benzène; les extraits sont lavés à l'eau, séchés sur du sulfate de sodium sec, puis débarrassés du solvant. Au résidu on ajoute 100 ml de méthanol saturé d'ammoniac. Après 20 h de repos à 20° on évapore le méthanol sous vide. On reprend le résidu à l'éther et lave à l'eau. La solution étherée est séchée sur du sulfate de sodium sec; on filtre et élimine une partie de l'éther. Cette solution étherée est soit additionnée d'éther de pétrole (Eb. 40–60°) (précipitation de la base), soit traitée au gaz chlorhydrique (chlorhydrate).

b) *Méthyl-1-phénylcarbamoyloxy-4-propargyl-4-pipéridine* (117). A une solution de 0,3 g d'acétate de zinc et de 7,65 g (0,05 mole) d'hydroxy-4-méthyl-1-propargyl-4-pipéridine (8) dans 15 ml de chloroforme, on ajoute 6,0 g (0,05 mole) d'isocyanate de phényle. Après 5 jours de repos à 20° on porte le mélange 4 h au reflux. Après avoir éliminé les dernières traces d'isocyanate sous vide, on reprend le résidu au chloroforme et à l'eau et lave l'extrait chloroformique à l'eau. Après séchage on élimine le solvant sous vide et ajoute au résidu, de l'éther de pétrole (Eb. 30–40°); le produit cristallise, F. 124–128° (ex benzène).



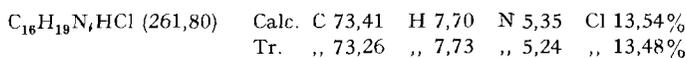
On prépare le chlorhydrate de 117 de la façon courante dans l'éther, F. 228–230° (acétate d'éthyle-méthanol).



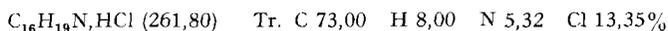
**V. Déshydratation de l'hydroxy-4-phénéthyl-1-propargyl-4-pipéridine (2).** – On chauffe 4 h à reflux une solution de 10 g d'hydroxy-4-phénéthyl-1-propargyl-4-pipéridine (2) et de 6 ml de chlorure de thionyle dans 100 ml de chloroforme. Après refroidissement, on évapore à sec au rotavapor. Les dernières traces de chlorure de thionyle sont éliminées par entraînement au rotavapor en présence de benzène. On dissout le résidu dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'acétone. On concentre après filtration et laisse cristalliser: env. 8,0 g (86%) de chlorhydrate brut. On transforme le sel en base, laquelle est séparée en ses composantes A et B par chromatographie sur plaque à l'échelle préparative [18].

A partir des deux fractions isolées, on prépare les chlorhydrates qui sont recristallisés dans un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol.

*Phénéthyl-1-propargylidène-4-pipéridine*  $\left( (IX, R = -\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5) \right)$ . Chlorhydrate, F. 144–146°.



*Phénéthyl-1-propargyl-4-tétrahydro-1,2,3,6-pyridine*  $\left( X, R = -\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \right)$ . Chlorhydrate, F. 178–180°.



## RÉSUMÉ

On décrit la synthèse d'une série d'esters d'alcoyl- et aralcoyl-1-hydroxy-4-propargyl-4-pipéridines, ainsi que leurs effets antitussif, analgésique et anesthésique local. Les isomères *cis-trans* des pipéridines substituées en 2 ou 3 ont pu être séparées.

SERVICES DE RECHERCHE LABAZ

Directeur: Dr. G. DELTOUR

DIVISION PHARMACEUTIQUE DE LA SBA-PCM

1, Avenue de Béjar, Bruxelles 12

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] III<sup>e</sup> mémoire: *Experientia* 18, 319 (1962).
- [2] P. LÄUGER, M. PROST & R. CHARLIER, *Helv.* 42, 2379 (1959).
- [3] B. S. M. 665, 10 juillet 1961 (Prior. allemande 19. 9. 1959).
- [4] A. ZIERING & J. LEE, *J. org. Chemistry* 12, 911 (1947).
- [5] A. H. BECKETT, A. F. CASY & G. KIRK, *J. med. pharmaceut. Chemistry* 1, 37 (1959).
- [6] A. H. BECKETT, *Fortschr. Arzneimittelforsch.* 1, 455 (1959).
- [7] P. S. PORTOGHESE, *J. med. Chemistry* 8, 609 (1965).
- [8] I. N. NAZAROV, V. Ya. RAĬGORODSKAYA & V. A. RUDENKO, *Ž. obšč. Chim.* 19, 504 (1949), *Chem. Abstr.* 44, 3461 (1950); I. N. NAZAROV, N. S. PROSTAKOV, J. A. KRASMAYA & N. N. MIKHEEVA, *ibid.* 26, 2820 (1956).
- [9] P. DA RE, *Farmaco Ed. Sci.* 12, 34 (1957).
- [10] W. SCHULER, *U. S. P.* 2,838,518 (June 10, 1958).
- [11] N. J. HARPER & S. E. FULLERTON, *J. med. pharmaceut. Chemistry* 4, 297 (1961).
- [12] A. H. BECKETT, A. F. CASY & P. M. PHILLIPS, *J. med. pharmaceut. Chemistry* 2, 245 (1960).
- [13] S. M. McELVAIN & K. RORIG, *J. Amer. chem. Soc.* 70, 1820, 1826 (1948).
- [14] B. ELPERN, W. WETTERAU, PH. CARABATEAS & L. GRUMBACH, *J. Amer. chem. Soc.* 80, 4916 (1958).
- [15] R. BALTZLY & J. W. BILLINGHURST, *J. org. Chemistry* 30, 4330 (1965).
- [16] H. O. HOUSE & W. M. BRYANT, III, *J. org. Chemistry* 30, 3634 (1965).
- [17] CH. PRÉVOST, M. GAUDEMAR, L. MIGINIAC, F. BARDONE-GAUDEMAR & M. ANDRAC, *Bull. Soc. chim. France* 1959, 679; M. ANDRAC, F. GAUDEMAR, B. GROSS, L. MIGINIAC, PH. MIGINIAC & CH. PRÉVOST, *ibid.* 1963, 1385; M. GAUDEMAR, *ibid.* 1963, 1475.
- [18] M. PROST & V. VAN CROMPHAUT, *Communication au XXXVI<sup>e</sup> Congrès International de Chimie Industrielle, Bruxelles 1966.*
- [19] N. J. LEONARD & V. W. GOCH, *J. Amer. chem. Soc.* 76, 2781 (1954); L. J. BELLAMY, «The Infra-red-Spectra of Complex Molecules», *J. Wiley & Sons, Inc.*, New York 1958, p. 37; W. KRAUS & R. DEWALD, *Liebigs Ann. Chem.* 689, 21 (1965).
- [20] B. CROSS & G. H. WHITHAM, *J. chem. Soc.* 1960, 3892.
- [21] A. F. CASY & N. A. ARMSTRONG, *J. med. Chemistry* 8, 57 (1965).
- [22] F. BOHLMANN, *Chem. Ber.* 91, 2157 (1958).
- [23] C.-Y. CHEN & R. J. W. LE FÈVRE, *Tetrahedron Letters* 21, 1611 (1965).
- [24] N. L. ALLINGER & J. C. TAI, *J. Amer. chem. Soc.* 87, 1227, 1232 (1965).
- [25] W. J. HOULIHAN, *J. org. Chemistry* 27, 3860 (1962).
- [26] W. HÜCKEL & Y. RIAD, *Liebigs Ann. Chem.* 637, 33 (1960); H. MÖHRLE, *Arch. Pharmaz.* 299, 295 (1966).
- [27] J. E. PAGE, *J. chem. Soc.* 1955, 2017.
- [28] F. R. AHMED, W. H. BARNES & L. A. MASIRONI, *Chemistry & Ind.* 1962, 97.
- [29] R. CHARLIER, M. PROST, F. BINON & G. DELTOUR, *Arch. int. Pharmacodyn.* 134, 306 (1961); G. DELTOUR, J. MERCIER, R. CHARLIER, M. PROST, F. BINON & P. ETZENSBERGER, *ibid.* 142, 493 (1963).
- [30] J. L. EMMERSON & R. C. ANDERSON, *J. Chromatog.* 17, 495 (1965).
- [31] C. A. GROB & P. BRENNEISEN, *Helv.* 41, 1184 (1958).
- [32] WELLCOME FOUNDATION, *Brit. P.* 919, 124 (1963); *CA.* 59, 2829 g (1963).
- [33] M. PROST, M. URBAIN & J. ROSSENEU, *Pharmaceut. Acta Helv.* 38, 457 (1963).