

- [20] a) E. J. COREY & G. H. POSNER, *Chemistry & Ind.* 89, 3911 (1967); 90, 5616 (1968). – b) H. GILMAN, R. G. JONES & C. A. WOODS, *J. org. Chemistry* 17, 1630 (1952). – c) H. GILMAN & J. M. STRALEY, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* 55, 821 (1936). – d) H. O. HOUSE, L. RESPESS & G. M. WHITESIDES, *J. org. Chemistry* 37, 3128 (1966). – e) P. CRABBÉ *et al.*, *J. Amer. chem. Soc.* 90, 4733 (1968).
- [21] a) T. J. CURPHEY, E. J. HOFFMAN & C. McDONALD, *Chemistry & Ind.* 1967, 1138. – b) Y. ASAHINA & H. NOGAMI, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 68, 1500 (1935).
- [22] R. ADAMS, M. HUNT & J. H. CLARK, *J. Amer. chem. Soc.* 62, 196 (1940).
- [23] Vgl. R. MECHOULAM & Y. SHWO, *Tetrahedron* 19, 2073 (1963).
- [24] Y. GAONI & R. MECHOULAM, *Tetrahedron* 22, 1481 (1966).
- [25] Vgl. U. CLAUSSEN, H.-W. FEHLHABER & F. KORTE, *Tetrahedron* 22, 3535 (1966).
- [26] T. J. CURPHEY, E. J. HOFFMAN & C. McDONALD, *Chemistry & Ind.* 1967, 1138.

124. Dérivés propargyliques IX [1]

Propargyl-pyrrolidinols et propargyl-perhydro-azépinols et leurs esters

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

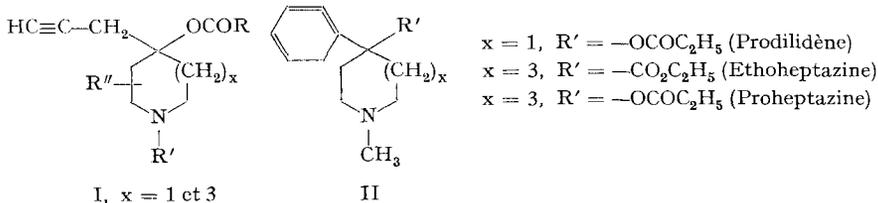
Services de Recherche LABAZ (Directeur: Dr G. DELTOUR)
1, avenue de Béjar, Bruxelles 12

(20 III 69)

Summary. The authors describe the synthesis of 3-propargyl-pyrrolidin-3-ols and 4-propargyl-perhydro-azepin-4-ols, and their esters. The antitussive, analgetic, and local anesthetic activities as well as the respiration stimulative effect of these compounds are related.

1. *Introduction.* Pour approfondir nos connaissances des relations entre la structure chimique et l'activité pharmacodynamique des esters de propargyl-4-pipéridinols-4, nous avons voulu étudier l'influence de la grandeur de l'azacycle. Ceci nous a conduit à synthétiser les dérivés analogues des systèmes resp. pentagonal et heptagonal, soit des propargyl-3-pyrrolidinols-3 et propargyl-4-perhydro-azépinols-4 et leurs esters, de la formule générale I, à en examiner les activités analgésique ou antitussive et à comparer leurs effets secondaires, à ceux des propargyl-pipéridinols [2].

Dans la série des analgésiques dérivés de la copule phényl-4-pipéridine, des substances analogues (II) ont déjà été préparés et ces produits ont montré des propriétés analgésiques intéressantes, combinées, semble-t-il pour certains dérivés, à une réduction du pouvoir toxicomanogène [3].



2. *Synthèse.* La synthèse s'apparente étroitement à la synthèse des propargyl-4-pipéridinols-4: attaque nucléophile des pyrrolidones et perhydro-azépinones par le complexe aluminium bromure de propargyle [2].

Les pyrrolidinones et perhydro-azépinones ont été obtenues, avec des rendements respectifs de 30 à 80% et de 15 à 30%, par cyclisation de DIECKMANN des aminodi-esters. Signalons que certains auteurs préfèrent la cyclisation des amino-dinitriles ou ester-nitriles [3] [4]. De leur côté, CASY et coll. [5] ont synthétisé des perhydro-azépinones N-aralcoylées, par extension du cycle pipéridinique.

Les carbinols ont été estérifiés au moyen d'un chlorure ou d'un anhydride d'acide, en présence d'une amine tertiaire ou d'un catalyseur acide.

3. *Diastéréo-isomères et conformation.* La chromatographie sur couche mince des méthyl-3-propargyl-4-perhydroazépinols-4 et de leurs esters n'a pas révélé l'existence de diastéréo-isomères. Lors de l'étude des dérivés de la proheptazine, DIAMOND et coll. ont fait une observation analogue [6].

Dans la série des méthyl-5-propargyl-3-pyrrolidinols-3 par contre, nous avons pu isoler, par chromatographie préparative sur plaque, les formes A et B de la benzyl-1-hydroxy-3-méthyl-5-propargyl-3-pyrrolidine (2 et 3, tableau 2) dont nous avons préparé les acétates (29 et 30, tableau 3). Cette technique chromatographique permet également la séparation des deux diastéréo-isomères de l'acétoxy-3-éthyl-5-phénéthyl-1-propargyl-3-pyrrolidine (37 et 38, tableau 3).

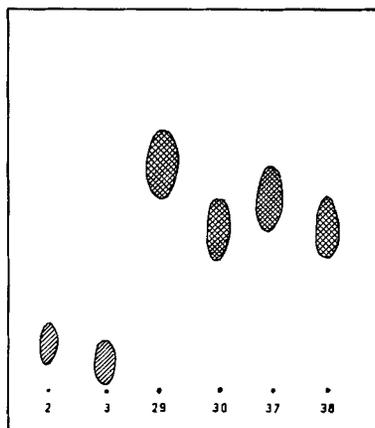


Fig. 1. Propargyl-3-pyrrolidinols (2 et 3, tabl. 2) et esters (29, 30, 37 et 38, tabl. 3)

Les bandes caractéristiques des spectres IR. ne nous permettent pas d'attribuer une conformation précise à nos dérivés. Seule l'analyse des vibrations de valence de la liaison C–O– des cyclanols dans la région de 1100 à 900 cm^{-1} offre une possibilité de formuler une hypothèse sur la configuration de l'hydroxyle en position 3.

Par exemple, nous constatons dans le cas de la benzyl-1-hydroxy-3-méthyl-5-propargyl-3-pyrrolidine (2, forme A; tableau 2) deux bandes fortes à 1063 et 1052 cm^{-1} avec des bandes secondaires se situant à 1020 et 997 cm^{-1} , ce qui pourrait indiquer une prépondérance d'alcool équatorial. Par contre, la forme B correspondante (3, tableau 2) semble être un mélange des dérivés à hydroxyle axial et équatorial resp.,

avec des bandes à 1062, 1045, 1000, 965 et 950 cm^{-1} (fig. 2) [7]. Le spectre IR. de l'acétate 29, synthétisé à partir du carbinol A, montre, entre 1250 et 1220 cm^{-1} , une pointe plus exprimée vers 1225 cm^{-1} , ce qui pourrait correspondre à une proportion plus importante du dérivé équatorial (fig. 3). Les autres acétates (30, 37 et 38, fig. 3) montrent dans la même région une bande complexe. Il est donc logique de supposer que la liaison C–O–y possède un caractère plutôt axial. La dénomination A et B a été attribuée à ces dérivés en fonction de leur comportement chromatographique (fig. 1). Signalons à ce propos que les deux carbinols (2 et 3) et leurs esters (29 et 30) ne montrent pas l'inversion des Rf que nous avons observée dans le cas des diméthyl-1,3-propargyl-4-pipéridinols-4 et de leurs esters [2].

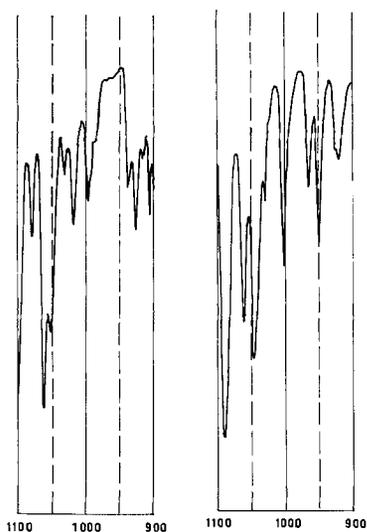


Fig. 2. Spectres IR. des benzyl-1-hydroxy-3-méthyl-5-propargyl-3-pyrrolidines

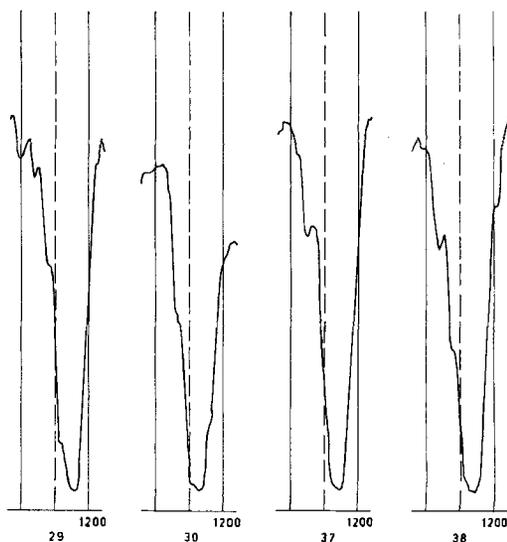


Fig. 3. Spectres IR. des acétates (tabl. 3) entre 1300 et 1200 cm^{-1}

4. *Structure chimique et activité pharmacodynamique*¹⁾. – 4.1. Les pyrrolidinols et perhydro-azépinols (tableau 2) sont dépourvus d'activités pharmacodynamiques intéressantes; dans ces groupes, la fonction hydroxyle, en opposition aux esters, est donc incompatible avec les effets pharmacologiques recherchés.

4.2. Dans la série des esters de perhydro-azépinols (tableau 4) seuls les dérivés N-phénéthylés sont actifs dans les trois examens exécutés. Quant à la substitution en 3, son incidence est différente suivant l'activité envisagée. Cette substitution préserve un faible effet analgésique (47 et 48); par contre, sa suppression n'influence pas l'activité antitussive (43, 44, 47 et 48). On note, en outre, un parallélisme entre l'effet antitussif et l'activité anesthésique locale. Ce dernier effet subit une exaltation lors du passage des acétates aux propionates.

¹⁾ Les effets analgésique, antitussif ou anesthésique local ont été étudiés à l'aide de techniques décrites dans un mémoire précédent [2].

L'enregistrement des réflexes polysynaptiques linguomandibulaires chez le Chat anesthésié au chloralose-uréthane, permet d'observer un certain effet myorelâchant pour les dérivés 47 et 48 (tableau 4).

4.3. D'autre part, les esters des pyrrolidinols (tableau 3) sont dépourvus d'effets analgésique, antitussif et anesthésique local. Comme effet pharmacodynamique principal, chez le Lapin anesthésié à l'uréthane, on note pour certains dérivés une stimulation respiratoire suffisamment marquée pour supprimer la dépression respiratoire provoquée par la morphine. Chez le Chien chloralosé, cette stimulation respiratoire est cependant insignifiante et passagère; elle semble être due à un réflexe répondant à l'hypotension artérielle provoquée. Par actométrie photo-électrique on constate que cette stimulation respiratoire ne s'accompagne pas d'une stimulation générale.

Cet effet pharmacodynamique se limite aux substances caractérisées par un radical N-phénéthylé et par une substitution méthylrique ou éthylique en position 5. Par contre, l'allongement du radical alcoyle en 5 (39 et 40, tableau 3) ou la disubstitution (42), de même qu'une substitution en 2 (32 et 35) suppriment l'effet constaté. Par ailleurs, celui-ci semble lié au radical propargyle en 3, car les dérivés allyl-3, propyl-3 en phényl-3 (tableau 5) sont inactifs. En ce qui concerne l'incidence de la fonction ester, l'activité apparaît surtout pour les acétates et les propionates.

Nous remercions vivement M. F. BINON, Directeur des Services de Chimie, de l'intérêt qu'il a bien voulu porter à ce travail.

Ce travail a été réalisé avec le concours de l'INSTITUT POUR L'ENCOURAGEMENT DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE DANS L'INDUSTRIE ET L'AGRICULTURE (I.R.S.I.A.).

Partie expérimentale

(avec la collaboration technique de MM. VAN CROMPHAUT, A. SCHUMER, C. HOUBEN et C. VAN MEERBEECK (partie chimique) et MM. M. COLOT et A. GUILBERT (partie pharmacodynamique))

Les F. (déterminés en capillaire avec l'appareil suivant TOTTOLI) et les 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 HF₂₅₄, sous développement en milieu ammoniacal, dans un mélange hexane-chloroforme = 9/1, avec 3 passages et révélation à l'iodoplatinate.

La chromatographie préparative sur plaques a été réalisée sur gel de silice MERCK PF₂₅₄ suivant la technique des développements multiples.

Sels: HCl = chlorhydrate; C₂H₂O₄ = oxalate, C₄H₄O₄ = fumarate.

Solvants de recristallisation: 1. acétate d'éthyle, 2. acétate d'éthyle/méthanol, 3. acétate d'éthyle/acétone/méthanol, 4. acétate d'éthyle/éther, 5. méthyléthylcétone, 6. eau, 7. éther de pétrole (éb. 40–60°).

Nous remercions M. M. CLARET, chef du service d'analyse, ainsi que ses collaborateurs, du contrôle analytique des substances synthétisées.

I. *Intermédiaires.* – 1. *Amino-monoesters et -diesters.* On condense un acrylate ou un crotonate d'éthyle (év. substitué) avec une amine primaire, suivant les procédés connus. L' amino-monoester

Tableau I. *Pyrrolidinones et perhydro-azépinones*

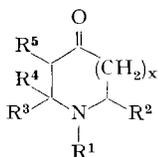
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	x	Amino-diesters		Formule brute
						Eb. °C/Torr	<i>n</i> ²²⁻²⁶	
-C ₃ H ₇ - <i>n</i>	-H	-H	-H	-H	0	140-144/12	1,4355	C ₇ H ₁₃ NO (127,1)
-C ₆ H ₁₃ - <i>n</i>	-H	-H	-H	-H	0	non dist.		C ₁₀ H ₁₉ NO (169,2)
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2- \end{array}$ 	-H	-H	-H	-H	0	138-142/0,01	1,4690	C ₁₃ H ₂₁ NO (207,3)
-CH ₂ CH ₂ - 	-CH ₃	-H	-H	-H	0	non dist.		C ₁₃ H ₁₇ NO (203,3)
-CH ₂ CH ₂ - 	-C ₂ H ₅	-H	-H	-H	0	non dist.		C ₁₄ H ₁₉ NO (217,3)
-CH ₃	-H		-H	-H	0	non dist.		C ₁₁ H ₁₃ NO (175,2)
-C ₄ H ₉ - <i>n</i>	-H	-CH ₃	-H	-H	0	116-118/0,03	1,4385	C ₉ H ₁₇ NO (155,7)
-C ₆ H ₁₃ - <i>n</i>	-H	-CH ₃	-H	-H	0	non dist.		C ₁₁ H ₂₁ NO (183,3)
-CH ₂ - 	-H	CH ₃	H	-H	0	133-137/0,01	1,4955	C ₁₂ H ₁₅ NO (189,2)
-CH ₂ CH ₂ - 	-H	-CH ₃	-H	-H	0	127-133/0,09	1,4893	C ₁₃ H ₁₇ NO (203,3)
-CH ₂ CH ₂ - 	-H	-C ₂ H ₅	-H	-H	0	125-127/0,10	1,4905	C ₁₄ H ₁₉ NO (217,3)
-CH ₂ CH ₂ - 	-H	-C ₃ H ₇ - <i>n</i>	-H	-H	0	non dist.		C ₁₅ H ₂₁ NO (231,3)
-CH ₂ CH ₂ - 	-H	-CH ₃	-CH ₃	-H	0	138-142/0,05	1,4935	C ₁₄ H ₁₉ NO (217,3)
-CH ₂ CH ₂ - 	-H	-H	-H	-CH ₃	0	127-133/0,07	1,4865	C ₁₃ H ₁₇ NO (203,3)
-CH ₃	-H	-CH ₃	-H	-H	2	118-122/0,15	1,4425	C ₈ H ₁₅ NO (141,2)
CH ₂ CH ₂ - 	-H	-CH ₃	-H	-H	2	non dist.		C ₁₅ H ₂₁ NO (231,3)
CH ₂ CH ₂ - 	-H	-H	-H	-CH ₃	2	non dist.		C ₁₅ H ₂₁ NO (231,3)

obtenu est mis en réaction avec le bromo-2-propionate d'éthyle ou butyrate d'éthyle, ou le bromo-4-butyrate d'éthyle [8]. Les constantes physiques des nouveaux amino-diesters purifiés et analysés (C, H, N = ± 0,4%) figurent dans le tableau I. Certains diesters ont été utilisés à l'état brut.

2. *Pyrrolidinones et perhydro-azépinones*. Cyclisation de DIECKMANN courante, en présence d'hydrure de sodium. Les constantes physiques correspondent aux chiffres publiés [4], [5], [6], [8], [9] ou sont signalées, pour les nouveaux dérivés, dans le tableau I.

Les picrates sont recristallisés dans l'éthanol ou dans un mélange de méthanol et d'éthanol.

11. *Pyrrolidinols et perhydro-azépinols propargyliques* (tableau 2). La synthèse par dérivés organométalliques est identique à celle des propargyl-4-pipéridinols-4 décrite antérieurement [2].



Bases			Picrates						
Eb. °C/Torr	n_D^{22-26}	Rdt %	F.	Analyses %					
				C Calc.	C Tr.	H Calc.	H Tr.	N Calc.	N Tr.
68–72/20	1,4465	54,7	128–132	43,82	44,10	4,53	4,93	15,72	15,97
95–100/0,20	1,4518	68,7	141–143	48,24	48,39	5,57	5,78	14,12	14,03
103–106/0,10	1,4970	79,3	136–143	52,30	52,15	5,54	5,86		
125–129/0,07	1,5220	39	140–142	52,78	52,97	4,68	5,02		
120–124/0,20	1,5040	20	déc.	53,81	53,88	4,97	5,19		
92–96/0,20	1,5345	50	déc.	50,50	50,23	3,99	4,26		
96–100/20	1,4465	65	168–170	46,87	46,75	5,25	5,50	14,60	14,59
81–85/0,10	1,4493	64,5	139–141	49,52	49,55	5,87	6,16	13,60	13,40
98–102/0,06	1,5245	62,8	base	76,16	76,10	7,99	8,10	7,40	7,30
105–108/0,08	1,5225	47	base	76,81	77,00	8,43	8,49	6,89	6,75
123–127/0,15	1,5190	51,7	165–167	53,81	53,82	4,97	5,10	12,55	12,40
133–137/0,30	1,5150	35,3	167–169	54,78	54,86	5,25	5,50	12,20	12,30
110–120/0,17	1,5130	42	178–180	53,81	53,82	4,97	5,10	12,55	12,40
113–117/0,10	1,5210	40	175–177	52,78	52,89	4,68	4,87	12,98	13,18
100–120/27	1,4705	13	base	68,05	68,10	10,71	10,80	9,92	9,80
116–124/0,24	1,5375	13	base	77,88	77,60	9,15	9,12		
130–135/0,10	1,5320	23	124–130	54,80	54,90	5,25	5,37	12,10	12,40

Dans certains cas où la purification et l'identification des carbinols sous forme de sels a échoué, les carbinols distillés bruts ont été transformés en esters.

Les picrates sont recristallisés dans l'éthanol ou dans l'isopropanol, et les chlorhydrates, dans un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol.

La synthèse des carbinols propargyliques des méthyl-2-phénéthyl-1 et des diméthyl-1,2-pyrrolidines n'a pas été poursuivie, les rendements en pyrrolidones-3 correspondantes étant trop faibles. Dans le cas de la méthyl-4-phénéthyl-1-pyrrolidone-3, la réaction du complexe aluminium bromure de propargyle n'a même pas lieu et on récupère le dérivé cétonique.

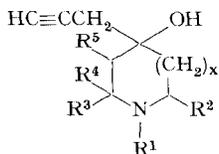
III. Esters (tableau 3 et 4). Les méthodes employées ont été décrites antérieurement [2]; abréviations qui figurent dans ces tableaux: III. 2. a.: estérification par un chlorure d'acide en pré-

Tableau 2. *Propargyl-3-pyrrolidinols-3 et propargyl-4-perhydro-azépinols-4*

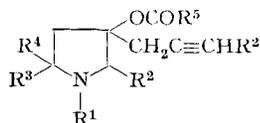
No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	x	Formule brute	Bases	
								Eb. °C/Torr	
1		-H	-H	-H	-H	0	C ₁₅ H ₁₉ NO (229,3)	126-132/0,10	
		-H	-CH ₃	-H	-H	0	C ₁₅ H ₁₉ NO (229,3)	111-115/0,08	
2									
3									
4		-H	-CH ₃	-H	-H	0	C ₁₆ H ₂₁ NO (243,3)	122-128/0,04	
5		-H	-CH ₂ CH ₃	-H	-H	0	C ₁₇ H ₂₃ NO (257,3)	140-145/0,04	
6		-H	-C ₃ H _{7-n}	-H	-H	0	C ₁₈ H ₂₅ NO (271,4)	136-138/0,10	
7		-H	-CH ₃	-CH ₃	-H	0	C ₁₇ H ₂₃ NO (257,3)	128-132/0,20	
8	-CH ₃	-H	-H	-H	-CH ₃	2	C ₁₁ H ₁₉ NO (181,3)	130-135/25	
9		-H	-H	-H	-CH ₃	2	C ₁₈ H ₂₅ NO (271,3)	140-150/0,10	

Tableau 3. *Esters des propargyl-3-pyrrolidinols-3*

No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Méthodes	Formule brute
10	-C ₃ H _{7-n}	-H	-H	-H	-CH ₃	III. 2. b.	C ₁₂ H ₁₉ NO ₂ (209,27)
11	-C ₄ H _{9-n}	-H	-H	-H	-CH ₃	III. 2. b.	C ₁₃ H ₂₁ NO ₂ (223,29)
12	-C ₆ H _{13-n}	-H	-H	-H	-CH ₃	III. 2. b.	C ₁₅ H ₂₅ NO ₂ (251,35)
13	-C ₆ H _{13-n}	-H	-H	-H	-C ₂ H ₅	III. 2. b.	C ₁₆ H ₂₇ NO ₂ (265,37)
14		-H	-H	-H	-CH ₃	III. 2. b.	C ₁₃ H ₁₉ NO ₂ (221,29)
15		-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	III. 2. b.	C ₁₄ H ₂₁ NO ₂ (235,31)
16		-H	-H	-H	-CH ₃	III. 2. b.	C ₁₇ H ₂₁ NO ₂ (271,33)
17		-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	III. 2. b.	C ₁₈ H ₂₃ NO ₂ (285,36)
18		-H	-H	-H		III. 2. a.	C ₂₂ H ₂₃ NO ₂ (333,40)
19		-H	-H	-H	-CH ₂ -O- 	III. 2. a.	C ₂₃ H ₂₅ NO ₂ (363,43)
20	-CH(CH ₃)-CH ₂ - 	-H	-H	-H	-CH ₃	III. 2. b.	C ₁₈ H ₂₇ NO ₂ (289,39)



n^{22-26}	Rdt. %	Sels											
		F.	Analyses %								Cl	Cl	
			C Calc.	C Tr.	H Calc.	H Tr.	N Calc.	N Tr.	Cl Calc.	Cl Tr.			
1,5370	41	Picr.	122-124	55,02	55,07	4,84	4,95	12,20	12,35				
F. 71-73°C	46	base		78,56	78,90	8,35	8,49	6,11	6,06				
		HCl-A	162-164	67,79	67,84	7,58	7,91	5,27	5,29	13,34	13,23		
		HCl-B	170-172		67,52		7,90		5,29		13,45		
1,5290	51,5	Picr.	144-150	55,96	55,75	5,12	5,12	11,81	12,18				
1,5267	51,7	Picr.	93- 95	56,79	56,93	5,39	5,62	11,51	11,62				
1,5240	52,6	Picr.	128-132	57,60	57,57	5,64	5,97						
1,5260	51	Picr.	déc.	56,79	57,03	5,39	5,55						
1,4665	78	HCl	148-150					6,43	6,41	16,51	16,37		
1,5392	52	HCl	147-149					4,56	4,80	11,51	11,34		



Bases		Sels										Stimul. resp.			
Eb. °C/Torr	n^{22-26}	F.	Re- crist.	Analyses %											
				C Calc.	C Tr.	H Calc.	H Tr.	N Calc.	N Tr.	Cl Calc.	Cl Tr.				
				82- 88/0,06	1,4620	HCl	138-140	1	58,55	58,90	8,20	8,48			
91- 95/0,06	1,4625	HCl	125-129	1	60,11	60,00	8,55	8,82							+
111-113/0,66	1,4636	C ₂ H ₂ O ₄	141-143	2	59,81	59,91	7,97	8,05	4,11	4,19					0
114-116/0,10	1,4635	C ₂ H ₂ O ₄	143-145	1	60,82	61,02	8,22	8,36	3,95	4,07					0
100-120/0,35	1,5060	HCl	140-142	2	60,57	60,44	7,82	8,15	5,43	5,43	13,76	13,78			-
95-115/0,50	1,4775	C ₂ H ₂ O ₄	130-132	3	59,06	59,43	7,13	7,40	4,31	4,37					0
114-118/0,03	1,5185	HCl	170-172	1					4,54	4,55	11,51	11,54			+
130-140/0,07	1,5190	HCl	122-126	1					4,35	4,36	11,01	11,02			+
		HCl	154-156	1					3,80	3,76	9,58	9,69			0
		C ₂ H ₂ O ₄	109-111	1	66,21	65,91	6,00	6,07	3,09	3,19					0
130-135/0,07	1,4940	C ₂ H ₂ O ₄	135-141	2	63,31	63,30	7,69	8,00	3,70	3,90					0

Tableau 3

21	$-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 	-H	-H	-H	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	III. 2. b.	$\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_2$ (303,42)
22	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	-H	-H	$-\text{CH}_3$	III. 2. b.	$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (195,24)
23	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	-H	-H	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	III. 2. b.	$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (208,26)
24	$-\text{CH}_3$	-H		-H	$-\text{CH}_3$	III. 2. b.	$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (257,31)
25	$-\text{CH}_3$	-H		-H	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	III. 2. b.	$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (271,35)
26	$-\text{C}_4\text{H}_9-n$	-H	$-\text{CH}_3$	-H	$-\text{CH}_3$	III. 2. b.	$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (237,32)
27	$-\text{C}_6\text{H}_{13}-n$	-H	$-\text{CH}_3$	-H	$-\text{CH}_3$	III. 2. b.	$\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ (265,37)
28	$-\text{C}_6\text{H}_{13}-n$	-H	$-\text{CH}_3$	-H	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	III. 2. b.	$\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_2$ (279,40)
29	$-\text{CH}_2-$ 	-H	$-\text{CH}_3$	-H	$-\text{CH}_3$	III. 2. b.	$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (271,33)
30							
31	$-\text{CH}_2-$ 	-H	$-\text{CH}_3$	-H	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	III. 2. b.	$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (285,38)
32	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 	$-\text{CH}_3$	-H	-H	$-\text{CH}_3$	III. 2. b.	$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (285,38)
33	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 	$-\text{CH}_3$	-H	-H	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	III. 2. b.	$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (299,39)
34	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 	-H	$-\text{CH}_3$	-H	$-\text{CH}_3$	III. 2. b.	$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (285,38)
35	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 	-H	$-\text{CH}_3$	-H	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	III. 2. b.	$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (299,39)
36	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 	-H	$-\text{CH}_3$	-H		III. 2. a.	$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (347,43)
37	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 	-H	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	-H	$-\text{CH}_3$	III. 2. b.	$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (299,39)
38							
39	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 	-H	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	-H	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	III. 2. b.	$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ (313,41)
40	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 	-H	$-\text{C}_3\text{H}_7-n$	-H	$-\text{CH}_3$	III. 2. b.	$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ (313,41)
41	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 	-H	$-\text{C}_3\text{H}_7-n$	-H	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	III. 2. b.	$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_2$ (327,43)
42	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 	-H	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	III. 2. b.	$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (299,39)

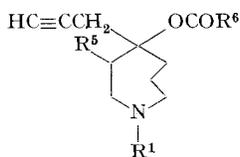
Substance: - non testé, + active, 0 inactive

Tableau 4. Esters des propargyl-4-perhydro-azépinols-4 (préparés par la méthode III. 2. b.)

N°	R ¹	R ⁵	R ⁶	Formule brute	Sels	
						F.
43	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 	-H	$-\text{CH}_3$	$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (299,4)	HCl	201-203
44	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 	-H	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ (313,4)	HCl	166-170
45	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (223,3)	$\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$	159-161
46	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (237,3)	$\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$	158-160
47	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ (313,4)	HCl	170-173
48	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_2$ (327,4)	HCl	171-175

(Continuation)

130-145/0,10	1,4950	C ₂ H ₂ O ₄	89- 91	4	64,10	64,37	7,94	8,03	3,57	3,72	0
84- 86/0,10	1,4830	C ₂ H ₂ O ₄	160-164	2	54,73	54,51	6,71	6,93	4,91	4,89	-
86- 88/0,20	1,4805	C ₂ H ₂ O ₄	163-168	1	56,18	56,05	7,07	7,28	4,69	4,50	-
108-112/0,10	1,5200	HCl	219-221	5	65,41	65,60	6,86	7,10	4,78	4,66	12,11 11,85 -
108-112/0,05	1,5168	HCl	241-243	2	66,33	66,30	7,20	7,43	4,56	4,49	11,58 11,59 0
94- 96/0,15	1,4615	HCl	160-162	1	61,42	61,60	8,84	8,94	5,13	5,26	13,00 12,85 (+)
110-113/0,35	1,4595	HCl	175-177	1	63,68	63,87	9,35	9,23	4,65	4,75	11,80 11,77 0
114-116/0,35	1,4590	HCl	151-153	1	64,64	64,89	9,57	9,69	4,45	4,40	11,28 11,21 0
114-116/0,15	1,5110	HCl-A	206-208	2	66,33	66,18	7,20	7,54	4,55	4,69	11,56 11,71 0
		HCl-B	218-220	2		66,70		7,59		4,65	11,47 0
130-134/0,20	1,5100	HCl	193-195	1	67,17	67,06	7,52	7,78	4,37	4,49	11,05 11,10 0
130-135/0,10	1,5310	C ₂ H ₂ O ₄	167-169	1	63,98	63,60	6,71	6,86	3,70	3,80	0
120-125/0,10	1,5230	C ₂ H ₂ O ₄	158-160	1	64,78	64,78	6,99	7,25	3,60	3,77	0
125-135/0,08	1,5115	HCl	166-186	2	67,18	67,06	7,52	7,60			+
118-122/0,06	1,5100	HCl	116-126	2	67,94	67,70	7,80	7,73			10,56 10,60 +
		HCl	181-183	6					3,65	3,57	9,24 9,27 0
123-127/0,02	1,5130	HCl-A	183-186	2	67,94	68,30	7,80	7,86	4,17	4,20	10,56 10,58 +
		HCl-B	152-156	1		67,58		7,76		4,14	10,40 +
145-152/0,15	1,5100	C ₂ H ₂ O ₄	129-131	1	65,66	65,37		7,29			+
116-118/0,04	1,5040	HCl	172-176	1	68,70	68,80	8,08	8,22			10,14 10,20 0
120-125/0,10	1,5065	HCl	170-172	2	69,30	69,13	8,31	8,60			9,74 9,82 0
123-126/0,07	1,5110	C ₂ H ₂ O ₄	134-136	1	64,77	64,87	6,99	7,19	3,60	3,56	0



Analyses %								Analgésie Dolantine = + + +	Action antitussive Codéine = 1	Anesthésie locale Xylocaïne = 1	
C Calc.	C Tr.	H Calc.	H Tr.	N Calc.	N Tr.	Cl Calc.	Cl Tr.				
				4,16	4,27	10,56	10,55	0	1	1	
				4,00	4,05	10,10	10,22	0	1	2,5	
60,16	60,07	7,42	7,56	4,13	4,25			0	0	0	
61,17	61,17	7,71	7,89	3,96	4,05			0	0	0	
				4,00	4,16	10,10	10,13	+	+	1	1,5
				3,85	3,96	9,77	9,92	+	-	1	4,7

Tableau 5. *Dérivés pyrrolidiniques divers*

No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Bases		
					Formule brute	Eb. °C/Torr	η^{22-26}
48		-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₃	-H	C ₁₆ H ₂₃ NO (245,34)	130–138/0,10	1,5220
49		-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₃	-COCH ₃	C ₁₈ H ₂₅ NO ₂ (287,38)	142–144/0,08	1,5068
50		-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₃	-COCH ₂ CH ₃	C ₁₉ H ₂₇ NO ₂ (301,40)	128–132/0,02	1,5056
51		-C ₃ H ₇ -n	-CH ₃	-COCH ₃	C ₁₈ H ₂₇ NO ₂ (289,41)	134–136/0,12	1,5055
52			-H	-H	C ₁₇ H ₁₉ NO (253,32)	125–130/0,03	1,5750
53			-H	-H	C ₁₈ H ₂₁ NO (267,34)	136–140/0,15	1,5595
54			-H	-COCH ₃	C ₂₀ H ₂₃ NO ₂ (309,38)	148–152/0,10	1,5592
55			-H	-COCH ₂ CH ₃	C ₂₁ H ₂₅ NO ₂ (323,41)	155–165/0,08	1,5505
56			-CH ₃	-H	C ₁₉ H ₂₃ NO (281,37)	F. 70–88° (7)	b)
57			-CH ₃	-COCH ₂ CH ₃	C ₂₂ H ₂₇ NO ₂ (337,43)	F. 84–88° (7)	c)

a) N° 52 LUNSFORD [8b] indiqué F. 154–156°.

b) N° 56 Calc. C 81,10 H 8,24 N 4,99% Tr. C 81,30 H 8,43 N 5,00%.

sence de diéthylaniline, III.2.b.: estérification par un anhydride d'acide en présence d'acide sulfurique concentré ou d'acide *p*-toluènesulfonique.

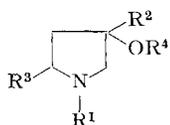
Les esters des propargyl-4-perhydro-azépinols-4 (tableau 4) ont été transformés directement en sels, puis recristallisés dans un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol.

IV. *Dérivés allyl-, propyl- et phényl-3* du tableau 5. Ces dérivés ont été préparés à partir des pyrrolidones appropriées.

Les carbinols allyliques ont été synthétisés au moyen du complexe aluminium bromure d'allyle suivant un procédé analogue à celui qui fut utilisé pour les réactions avec le complexe aluminium bromure de propargyle [1]. Les propyl- et phényl-3-pyrrolidinols-3 ont été obtenus par des procédés connus (réaction avec propyl-Li ou bromure de phényl-Mg [8]). Les estérifications furent exécutées suivant le procédé III.2.b.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] VIIIe mémoire: Chim. Thérap. 3, 169 (1968).
- [2] M. PROST, M. URBAIN & R. CHARLIER, *Helv.* 49, 2370 (1966).
- [3] R. A. HARDY & M. C. HOWELL dans «Analgetics», p. 206, G. DE STEVENS, éd. Academic Press, New York & London 1965.
- [4] R. H. MARTIN, J. PECHER, J. PEETERS & C. VAN MULDEN, *Bull. Soc. chim. belg.* 67, 256 (1958); J. F. CAVALLA, J. DAVOLL, M. J. DEAN, C. S. FRANKLIN, D. M. TEMPLE, J. WAX & C. V. WINDER, *J. med. pharmaceutic. Chemistry* 4, 1 (1961); J. DIAMOND, W. F. BRUCE, & F. T. TYSON *J. org. Chemistry* 30, 1840 (1965).
- [5] A. F. CASY & H. BIRNBAUM, *J. chem. Soc.* 1964, 5130.



Sels

	F.	Re-crist. dans	Analyses %		H Calc.	H Tr.	N Calc.	N Tr.	Cl Calc.	Cl Tr.
			C Calc.	C Tr.						
HCl	154–156	2	68,20	68,40	8,59	8,85	4,99	5,08	12,62	12,62
C ₂ H ₂ O ₄	120–122	1	63,65	63,82	7,21	7,40	3,72	3,91		
C ₂ H ₂ O ₄	101–103	1	64,44	64,64	7,47	7,66	3,58	3,73		
HCl	149–151	1	66,34	66,40	8,66	8,95	4,29	4,29	10,88	10,86
HCl	171–173 ^{a)}	2	70,46	70,53	6,96	7,00	4,83	4,77	12,24	12,39
C ₂ H ₂ O ₄	156–158	1	67,21	66,90	6,49	6,58	3,92	3,77		
HCl	168–170	2	69,61	69,75	7,01	7,14	4,06	3,99	10,29	10,31
HCl	165–167	2	70,09	70,01	7,28	7,43	3,90	3,82	9,90	10,06
HCl	162–166	2					4,40	4,47	11,16	11,09
HCl	177–179	2					3,74	3,84	9,48	9,65

^{a)} N^o 57 Calc. C 78,31 H 8,06 N 4,30% Tr. C 78,22 H 8,09 N 4,27%.

- [6] J. DIAMOND, W. F. BRUCE & F. T. TYSON, *J. med. Chemistry* 7, 57 (1964).
 [7] W. HÜCKEL & Y. RIAD, *Liebigs Ann. Chem.* 637, 33 (1960).
 [8] a) J. LEE, E. FELS & A. ZIERING, U.S.P. 2802822 (1957); b) C. D. LUNSFORD, U.S.P. 2878264 (1959).
 [9] E. A. PRILL & S. M. McELVAIN, *J. Amer. chem. Soc.* 57, 1233 (1935); N. J. LEONARD, F. E. FISCHER, E. BARTHEL, J. FIGUERAS & W. C. WILDMAN, *ibid.* 73, 2371 (1951); J. F. CAVALLA, *J. chem. Soc.* 1962, 4664; C. W. RYANS & C. AINSWORTH, *J. org. Chemistry* 27, 2901 (1962); A. F. CASY, H. BIRNBAUM, G. H. HALL & B. J. EVERITT, *J. Pharmacy Pharmacol.* 17, 157 (1965).