SUMMARY

Phosphorylcholine is obtained with a good yield when 1 mole of choline or choline chloride is heated with 0,5 to 0,6 mole of pyrophosphoric acid (or the corresponding amount of polyphosphoric acid) for 20 hours at 150° under reduced pressure.

Laboratoires de Chimie organique et
pharmaceutique de l'Université de Genève

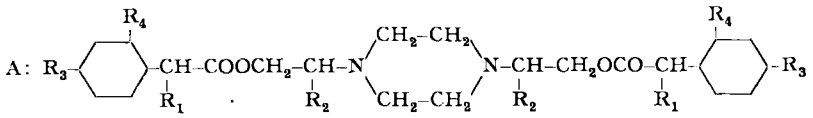
---

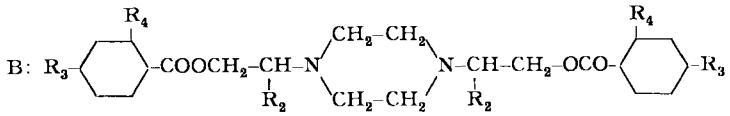
118. Synthèse de quelques N,N'-di-acyloxyalcoyl-pipérazines présentant des propriétés antispasmodiques

par **Ph. Gold-Aubert** et **A. Locher**

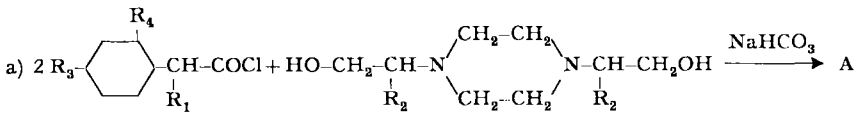
(25 III 59)

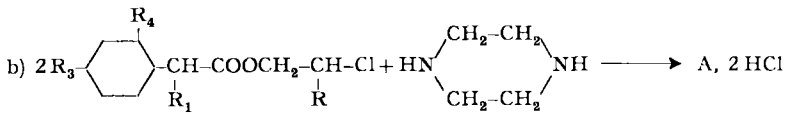
Certains dérivés de la pipérazine ayant une action anesthésique et antispasmodique notable, nous avons effectué la synthèse des dérivés I–XIV du type A et XV à XVII du type B (voir tableau):

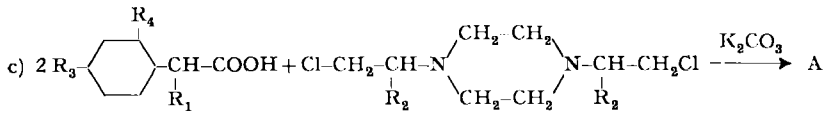




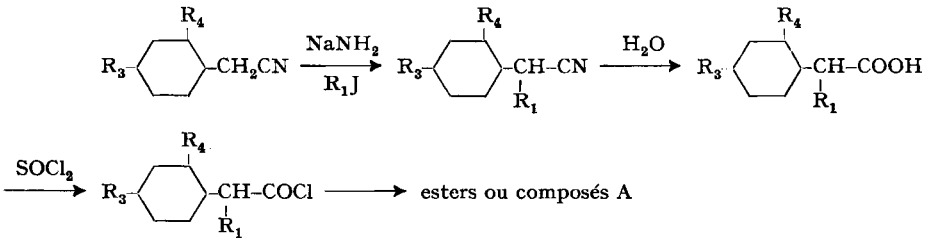
Les esters du type A ont été préparés selon les procédés suivants:



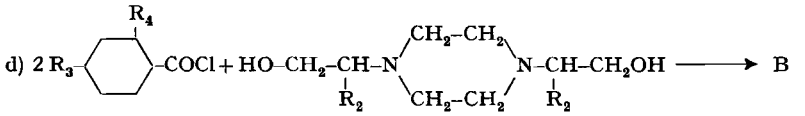




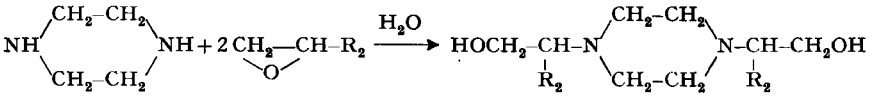
Les acides phénylacétiques substitués, leurs chlorures ou leurs esters chlorés ont été préparés suivant le schéma connu[1][2]:



Les esters du type B (R_2=H) ont été préparés à partir des chlorures de benzoyle correspondants et de la N,N'-di-(β-hydroxyéthyl)-pipérazine:



Les diols dérivés de la pipérazine ont été obtenus selon les méthodes décrites par FOURNEAU[3]) et KITCHEN[4]):



Ces auteurs obtenaient la diéthanolpipérazine comme sous-produit de la synthèse du N-pipérazine-éthanol. PYMAN[5]) obtenait la diéthanolpipérazine par réaction de la pipérazine sur la chlorhydrine du glycol, avec un rendement assez faible. Le procédé que nous décrivons permet d'atteindre des rendements de 80% en diol.

Toutes les substances du tableau sont antispasmodiques, tout particulièrement celles qui présentent un radical éthyle en R_1[5])[6]). La substance IV présente en plus des propriétés anesthésiques locales intenses.

Partie expérimentale (F. non corrigés). – Nous donnerons la préparation des diols dérivés de la pipérazine et une description détaillée d'un exemple pour les procédés (a–c) utilisés. Le tableau énumère tous les esters de pipérazine-diols préparés, ainsi que les résultats des analyses.

N,N'-di-(β-hydroxyéthyl)-pipérazine. Dans 500 ml de méthanol refroidis vers 0°, on dissout 194 g (1 mole) de pipérazine cristallisée. D'autre part, dans 300 ml de méthanol refroidis vers −15°, on introduit lentement en agitant 88 g d'oxyde d'éthylène (2 moles). On verse cette solution lentement, à −10° environ, dans la solution de pipérazine et maintient une nuit à −10°. On réchauffe ensuite progressivement le mélange, puis distille le solvant. La di-hydroxyéthyl-piperazine est distillée sous vide. Eb. 180°/10 Torr. Rendement 80%.

---

[1]) M. CHAPMAN et collab., J. Pharmacy Pharmacol. **9**, 20 (1957).

[2]) A. LUMIÈRE & F. PERRIN, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. **183**, 617 (1926).

[3]) E. FOURNEAU, Bull. Soc. chim. France [4] **45**, 1172 (1929).

[4]) J. KITCHEN, J. org. Chemistry **8**, 338 (1943).

[5]) F. L. PYMAN, J. chem. Soc. **93**, 1803 (1908).

[6]) PH. GOLD-AUBERT, Thèse Fac. Sciences N° 1285, Genève 1958; PH. GOLD-AUBERT, A. LOCHER & Y. SCHMIDT-GINSKEY, Arch. Sc. **12**, (1959), sous presse.

Dichlorhydrates de quelques N,N'-di-acyloxyalcoyl-pipérazines (A ou B)

N°	Type	R_1	R_2	R_3	R_4	Formule brute (p. mol.)	Méthode de prép.	Rdt T %	Recrist. dans	F. °C	Calculé N %	Calculé Cl %	Trouvé N %	Trouvé Cl %
I	A	H	H	H	H	$C_{28}H_{32}O_4N_2Cl_2$ (483)	a	55	EtOH + éther	228–230	5,80	14,49	5,85	14,39
II	A	H	H	OCH_3	H	$C_{26}H_{36}O_6N_2Cl_2$ (543)	a	40	EtOH + éther	210	5,15	13,08	5,12	13,10
III	A	CH_3	H	H	H	$C_{26}H_{36}O_4N_2Cl_2$ (511)	a	48	EtOH	210	5,48	13,90	5,55	13,83
IV	A	C_2H_5	H	H	H	$C_{28}H_{40}O_4N_2Cl_2$ (539)	b	60	EtOH	223	5,21	*)	5,14	*)
V	A	C_2H_5	H	Cl	H	$C_{28}H_{38}O_4N_2Cl_4$ (608)	c	40	EtOH	218	4,60	23,35	4,85	23,25
VI	A	C_2H_5	CH_3	H	H	$C_{30}H_{44}O_4N_2Cl_2$ (567)	a	20	EtOH + éther	210 (déc.)	4,93	12,52	4,88	12,49
VII	A	C_3H_7 (n)	H	H	H	$C_{30}H_{44}O_4N_2Cl_2$ (567)	b	50	EtOH	216	4,93	12,52	4,90	12,48
VIII	A	C_3H_7 (i)	H	H	H	$C_{30}H_{44}O_4N_2Cl_2$ (567)	a	57	EtOH + éther	220	4,93	12,52	4,86	12,53
IX	A	C_4H_9 (n)	H	H	H	$C_{32}H_{48}O_4N_2Cl_2$ (595)	c	30	EtOH	205	4,71	11,92	4,65	11,97
X	A	C_4H_9 (i)	H	H	H	$C_{32}H_{48}O_4N_2Cl_2$ (595)	c	38	EtOH	228	4,71	11,92	4,70	11,89
XI	A	C_5H_{11} (i)	H	H	H	$C_{34}H_{52}O_4N_2Cl_2$ (623)	a	35	EtOH	220	4,49	11,39	4,50	11,31
XII	A	$CO-CH_3$	H	H	H	$C_{28}H_{36}O_6N_2Cl_2$ (567)	a	43	EtOH	228 (déc.)	4,93	12,52	4,92	12,56
XIII	A	$CH_2-C_6H_5$	H	H	H	$C_{38}H_{44}O_4N_2Cl_2$ (661)	a	42	EtOH	257–259	4,23	10,74	4,26	10,81
XIV	A	C_6H_5	H	H	H	$C_{36}H_{40}O_4N_2Cl_2$ (633)	a	75	EtOH	250	4,42	11,22	4,42	11,25
XV	B		H	Cl	H	$C_{22}H_{26}O_4N_2Cl_4$ (524)	d	32	EtOH	210 (déc.)	5,34	27,12	5,37	26,85
XVI	B		H	Cl	Cl	$C_{22}H_{24}O_4N_2Cl_6$ (593)	d	55	H_2O	230 (déc.)	4,72	35,92	4,77	35,61
XVII	B		H	OCH_3	H	$C_{24}H_{32}O_6N_2Cl_2$ (515)	d	80	H_2O	251 (déc.)	5,45	13,79	5,38	13,70

*) Calculé C 62,33 H 7,42% Trouvé C 62,42 H 7,50%

N, N'-di-(β-hydroxy-α-méthyl-éthyl)-pipérazine. Par un procédé identique, en faisant réagir en proportions convenables l'oxyde de propylène sur la pipérazine, nous avons obtenu ce diol. Eb. 174°/12 Torr. Rendement 75%.

Méthode a: N, N'-di-(α-phénylpropionyloxy-2-éthyl)-pipérazine (III). On dissout 8,7 g de dihydroxyéthyl-pipérazine (1/20 mol) dans 150 ml de benzène anhydre, dans un ballon muni d'un agitateur et d'un réfrigérant. On ajoute 8,4 g d'hydrogénocarbonate de sodium et, goutte à goutte, 16,8 g de chlorure de l'acide phénylméthylacétique, en agitant, puis maintient à reflux durant 4 h. Après une nuit de repos, on filtre le chlorure de sodium déposé, lave au benzène et sèche la solution benzénique sur sulfate de sodium. Le dichlorhydrate peut être précipité directement par un courant de gaz chlorhydrique. La substance brute obtenue est recristallisée trois fois dans l'alcool absolu et donne 12 g (48%) d'une substance blanche cristalline, F. 210°. Insoluble dans l'éther, le benzène, peu soluble dans les alcools et l'eau.

Méthode b: N, N'-di-(α-phénylbutyryloxy-2-éthyl)-pipérazine (IV). Par réaction de 18,5 g de chlorure de l'acide phényléthylacétique avec 8 g de chlorhydrine du glycol (1/10 mol) on obtient l'α-phénylbutyrate de β-chloréthyle, Eb. 180°/20 Torr, avec un bon rendement (19 g; 84%). Dans l'appareillage ci-dessus, 11,5 g de ce chlorodérivé (1/40 mol) sont chauffés 8 h à reflux avec 5 g d'hydrate de pipérazine et 4,2 g d'hydrogénocarbonate de sodium dans 50 ml d'éthanol; on obtient 8,1 g (60%) de dichlorhydrate par le processus précédent, F. 223°. Substance blanche soluble dans l'eau et les alcools chauds, insoluble dans l'éther. Dans le dioxanne comme solvant, et dans les mêmes conditions, le rendement fut un peu inférieur (7,0 g).

Méthode c: N, N'-di-[α-(p-chlorophényl)-butyryloxy-2-éthyl]-pipérazine (V). En partant du cyanure de p-chlorobenzyle, par les méthodes décrites par LUMIÈRE et PERRIN[2]) et CHAPMAN et coll.[1]) au moyen d'amidure de sodium, nous avons préparé l'acide α-(p-chlorophényl)-butyrique (Eb. 182°/34 Torr) puis son chlorure (Eb. 130°/20 Torr) avec de bons rendements (66–90% pour les divers stades).

Dans un ballon, comme précédemment, on chauffe à reflux, durant 18 h, 20 g (1/10 mole) d'acide α-(p-chlorophényl)-butyrique avec 30 g de dichlorhydrate de N, N'-di-(β-chloréthyl)-pipérazine et 14 g de carbonate de potassium, dans 50 ml de benzène.

Après filtration de KCl, lavage au benzène et séchage sur Na_2SO_4, on élimine le benzène et reprend par l'alcool absolu. Un courant de HCl sec jusqu'à pH 3 et l'addition d'éther précipite la substance brute qui contient un peu de dichlorhydrate de di-hydroxyéthyl-pipérazine. Trois recristallisations dans l'eau l'éliminent. Après recristallisation dans l'alcool, on obtient 25 g (40%) de substance blanche cristalline, F. 218°.

SUMMARY

Syntheses of esters of α-phenyl-α-alcoylacetic acids with N, N'-di-(2-hydroxyethyl)- and N, N'-di-(1-hydroxyprop-2-yl)- piperazine are described. These substances show papaverine-like antispasmodic properties.

Sapos S.A., Genève, Département Scientifique