

N° 119

50376  
1964  
2

# THÈSES

présentées à la

FACULTÉ DES SCIENCES  
DE L'UNIVERSITÉ DE LILLE

pour obtenir le grade de  
DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

par

Françoise ERB-DEBRUYNE

1<sup>re</sup> THÈSE

Étude de dérivés N-aminés de la méthyl-1 pipérazine,  
de la pipéridine et de la morpholine

2<sup>e</sup> THÈSE : Propositions données par la Faculté

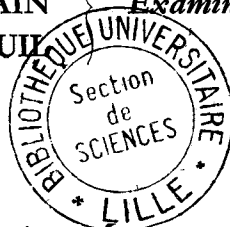
Soutenues le 29 Février 1964 devant la Commission d'examen :

MM. Ch. GLACET *Président*

A. LESPAGNOL

J.-E. GERMAIN *Examineurs*

J. MONTREUIL



MASSON & C<sup>ie</sup>, ÉDITEURS  
120, boulevard Saint-Germain  
PARIS — 1964

UNIVERSITÉ DE LILLE

---

FACULTÉ DES SCIENCES

---

*Doyens honoraires* : MM. H. LEFEBVRE, P. PRUVOST.

*Professeurs honoraires* : MM. ARNOULD, BEGHIN, BROCHARD, CAU, CHAPELON, CHAUDRON, CORDONNIER, DEHEUVELS, DEHORNE, DOLLE, FLEURY, P. GERMAIN, KOURGANOFF, LAMOTTE, LELONG, M<sup>me</sup> LELONG, MM. MAZET, A. MICHEL, NORMANT, PARISELLE, PASCAL, PAUTHENIER, ROIG, ROSEAU, ROUBINE, WIEMANN, ZAMANSKY.

*Doyen* : M. PARREAU, Professeur de Mathématiques.

*Assesseur* : M. DURCHON, Professeur de Zoologie.

*Professeurs* : MM. BERKER, Mécanique des Fluides.  
BACCHUS, Astronomie.  
BONNEMAN-BEMIA, Chimie et Physico-chimie industrielles.  
BONTE, Géologie appliquée.  
BOUISSET, Physiologie animale.  
BUI TRONG LIEU, Mathématiques.  
M<sup>lle</sup> CHAMFY, Mathématiques.  
MM. COMBET, Mathématiques.  
CORSIN, Paléobotanique.  
DECUYPER, Mathématiques.  
DEDECKER, Professeur associé.  
DEFRETIN, Biologie maritime.  
N..., Analyse supérieure et calcul des probabilités.  
DEHORS, Physique industrielle.  
DELATTRE, Géologie.  
DELEAU, Géologie.  
DESCOMBES, Calcul différentiel et intégral.  
FOURET, Physique.  
GABILLARD, Radioélectricité et électronique.  
GERMAIN, Chimie générale et Chimie organique.  
GLACET, Chimie.  
GONTIER, Mécanique des fluides.  
HEIM DE BALSAC, Zoologie.  
HEUBEL, Chimie minérale.  
HOCQUETTE, Botanique générale et appliquée.  
ISHAQ, Maître de Conférences associé.  
KAMPE DE FERIET, Mécanique des fluides.  
LEBEGUE, Botanique.  
LEBRUN, Radioélectricité et électronique.  
M<sup>lle</sup> LENOBLE, Physique.  
MM. LUCQUIN, Chimie minérale.  
MARION, Chimie.  
M<sup>lle</sup> MARQUET, Mathématiques.  
MM. MARTINOT-LAGARDE, Mécanique des fluides.  
MAUREL, Chimie.  
MENNESSIER, Géologie.

MM. MONTREUIL, Chimie biologique.  
PEREZ, Physique.  
PHAM MAU QUAN, Mécanique rationnelle et expérimentale.  
POITOU, Algèbre supérieure.  
POTTIER, vient d'Alger.  
ROUELLE, Professeur de Physique et Électricité industrielle.  
SAVARD, Chimie générale.  
SCHALLER, Zoologie.  
TILLIEU, Physique.  
TRIDOT, Chimie.  
VIVIER, Zoologie.  
WATERLOT, Géologie et Minéralogie.  
WERTHEIMER, Physique.

*Maîtres de Conférences :*

MM. AVARGUES, Détaché à l'énergie atomique.  
BECART, Physique.  
BOILLET, Physique.  
BOURIQUET, Botanique.  
CELET, Géologie.  
DELHAYE, Chimie.  
HERZ, Mathématiques.  
HUARD DE LA MARRE, Calcul numérique.  
LACOMBE, Mathématiques.  
LINDER, Botanique.  
MONTARIOL, Chimie.  
POLVÈCHE, Géologie.  
POUZET, Mathématiques.  
PROUVOST, Géologie.  
ROBY, Mathématiques.  
SCHILTZ, Physique.  
VAZART, Botanique, Amiens.

*Chargés d'Enseignement :*

M. BLANCHARD, Chimie appliquée et Chimie de la houille.  
M<sup>me</sup> LEBÈGUE, Physique.  
M. LIEBAERT, Radioélectricité.

*Attaché d'Administration* } M<sup>lle</sup> SALLETTE.  
*Attaché Principal* }

---



**A NOS MAITRES**

de la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie  
et de la Faculté des Sciences de l'Université de Lille.

*En témoignage de profonde gratitude  
et de respectueux dévouement.*



FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE  
LABORATOIRE DE PHARMACIE CHIMIQUE  
(Professeur A. LESPAGNOL)  
*Place de Verdun, Lille (Nord)*

# ÉTUDE DE DÉRIVÉS N-AMINÉS DE LA MÉTHYL-1 PIPÉRAZINE DE LA PIPÉRIDINE ET DE LA MORPHOLINE

Par

FRANÇOISE ERB-DEBRUYNE

## INTRODUCTION

*L'hydrazine et les fonctions qui s'y rattachent ont pris récemment une extraordinaire extension. Jusqu'en 1940, l'hydrazine constituait une matière première peu courante de l'industrie chimique. Le prix de revient élevé, la quasi-impossibilité de pouvoir disposer d'hydrazine autrement qu'en solution, en limitaient considérablement les usages. Des raisons d'ordre militaire devaient modifier cette situation. L'utilisation de l'hydrazine pour le lancement des missiles allait en effet avoir pour conséquence un effort prodigieux dans l'étude des moyens d'obtention de ce composé. L'émulation qui s'est dès lors manifestée dans les différents pays s'est traduite par un accroissement spectaculaire du marché, ce qui a entraîné parallèlement un abaissement sensible du prix de revient de cette base. L'hydrazine plus accessible devint utilisable dans d'autres domaines que ceux qui lui étaient jusqu'alors réservés. D'où la mise en valeur de fonctions chimiques précédemment considérées comme mineures et dérivant de l'hydrazine.*

L'industrie pharmaceutique entre autres, surtout depuis la mise en évidence des propriétés tuberculostatiques de l'hydrazide isonicotique, s'est particulièrement intéressée aux hydrazines et à leurs dérivés,

cyclisés ou non. C'est ainsi que des hétérocycles tels que le thiadiazole, le pyrazole, la pyridazine ... ont trouvé de nombreuses applications thérapeutiques. En dehors d'hydrazides telles que l'« Isoniazide » ou le « Réazide » (hydrazide de l'acide cyanacétique), des hydrazones et des thiosemicarbazones sont utilisées comme tuberculostatiques.

D'autre part, l'usage comme antituberculeux de l'« Iproniazide », qui n'est autre que l'Isoniazide substituée par un radical isopropyle sur la fonction hydrazine, a secondairement attiré l'attention des physiologistes sur l'activité inhibitrice de la fonction hydrazine vis-à-vis de la monoaminoxydase ; d'où la préparation de toute une série d'hydrazines possédant des propriétés pharmacodynamiques variées, mais que rassemble leur action sur l'aminooxydase : « Marplan », « Niamide », « Nimaol », « Sursum » ...

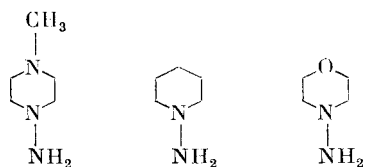
Par ailleurs, des hydrazino-phtalazines : « Apressoline » (hydrazino-phtalazine) et « Népressol » (dihydrazino-phtalazine) sont utilisées pour leur propriétés hypotensives.

Dans un autre domaine, des propriétés physiologiques intéressantes s'attachent également à des hétérocycles comme la pipéridine, la morpholine et la pipérazine. Si la pipéridine est depuis longtemps connue et utilisée,

les applications de la morpholine et de la pipérazine sont beaucoup plus récentes. L'hétérocycle de la morpholine se retrouve dans des familles médicamenteuses assez variées : antitussifs (« Pholcodine » ou morpholyl-éthyl-morphine), tranquillisants (« Olympax »), psychotoniques (« Cafilon »), anesthésiques locaux (« Tronothane »), diurétiques (« Xanturil »), analeptiques respiratoires (« Théraleptique »), antiviral (« Virustat »), etc.

Quant à la pipérazine, si pendant longtemps son intérêt s'est trouvé limité à l'utilisation de la base elle-même dans le traitement de certaines maladies comme la goutte, puis comme anthelminthique, ce noyau a trouvé depuis de multiples applications thérapeutiques, et ce sont plus précisément les pipérazines dissymétriques du type de la méthyl-1 pipérazine qui sont employées. Cette série médicamenteuse s'est développée dans plusieurs voies. Les propriétés antihistaminiques de ces dérivés se sont traduites par l'usage commercial de nombreux médicaments, parmi lesquels le « Postafène », le « Midronal », etc. On retrouve attachées à la pipérazine des propriétés curarisantes (« Isocurine »), anticholinergiques (« Traline »), vasodilatatrices (« Vastarel »); et ses applications les plus importantes se retrouvent dans la série des dépressifs du système nerveux central où de fort nombreux médicaments possèdent dans leur molécule un cycle pipérazinique, combiné ou non à un cycle phénothiazinique : « Atarax », « Insidon », « Libratar », « Marzine », « Majéptil », « Torécan », etc. Nous avons fait figurer dans le tableau I quelques-uns des produits ci-dessus mentionnés.

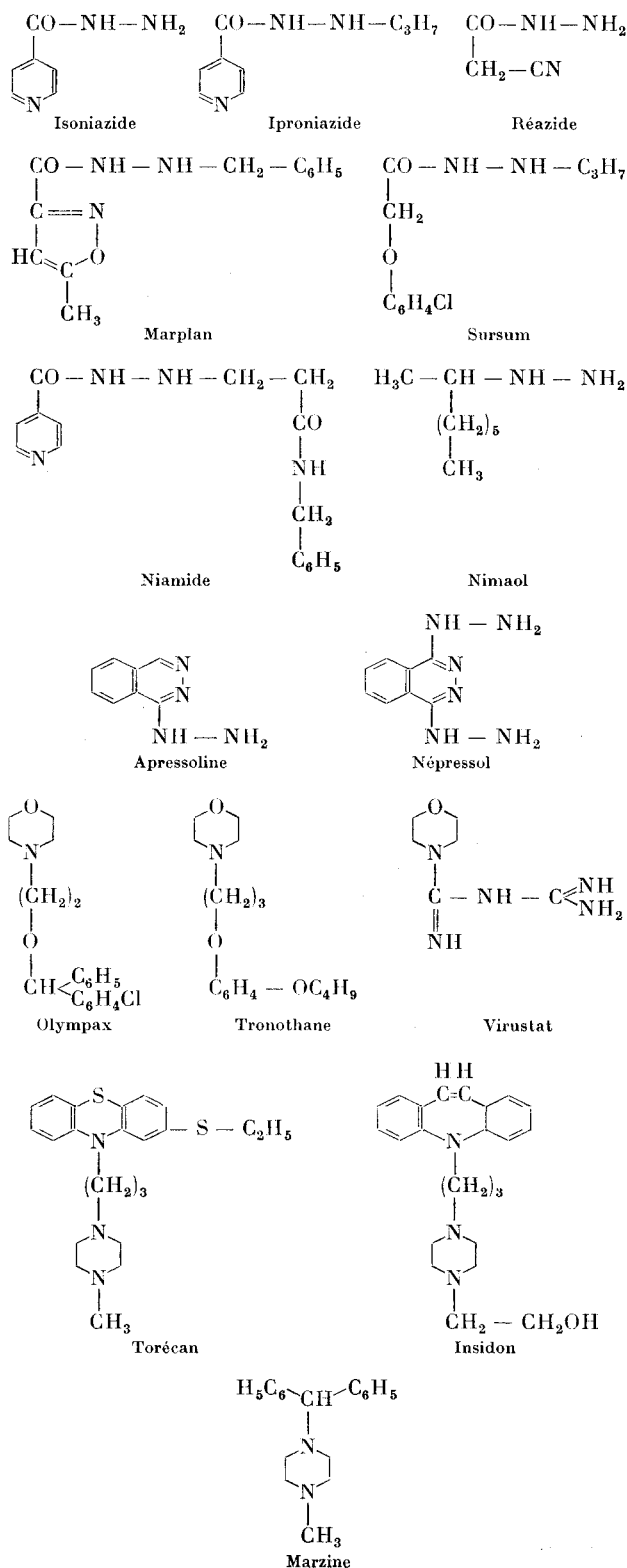
Ces diverses activités des cycles que nous venons de citer, jointes aux propriétés pharmacodynamiques qui s'attachent à la fonction hydrazine ont incité notre Maître le Professeur A. Lespagnol à nous confier l'étude de quelques dérivés N-aminés de la méthyl-1 pipérazine, de la pipéridine et de la morpholine :



Si les dérivés mentionnés ci-dessus sont couramment appelés amino-4 méthyl-1 pipérazine, amino-1 pipéridine et amino-4 morpholine, il n'en reste pas moins qu'on peut les considérer comme des hydrazines disubstituées asymétriques, dont l'atome d'azote est engagé dans un hétérocycle. C'est pourquoi, au cours de l'exposé de notre travail, nous les désignerons indifféremment sous ces deux termes.

Aucun des dérivés qui nous ont servi de matières premières ne se trouve dans le commerce. Nous avons donc été dans l'obligation d'en assurer la préparation. Il ne nous semble pas déplacé de rappeler ici les pro-

TABLEAU I





cédés d'obtention et les caractéristiques de ces composés. Aux préparations, nous avons joint une détermination de la basicité de ces hydrazines et nous avons défini leurs constantes de dissociation grâce aux tracés de leurs courbes de neutralisation par un acide fort.

La préparation et l'étude physico-chimique des trois hydrazines fera l'objet du premier chapitre de ce travail.

Un certain nombre de dérivés de l'amino-1 pipéridine et de l'amino-4 morpholine figurent dans la littérature. C'est ainsi que sont mentionnés les dérivés de condensation de l'amino-1 pipéridine et de l'amino-4 morpholine avec les aldéhydes : benzaldéhyde, chloro-4 benzaldéhyde, aldéhyde salicylique <sup>(1)</sup>, éthyl-2 butanal, etc. <sup>(2)</sup> avec des chlorures <sup>(3)</sup> <sup>(4)</sup>, sulfochlorures <sup>(5)</sup>, et anhydrides d'acides, avec des iso et des sulfocyanates <sup>(6)</sup>, etc.

Par contre, l'amino-4 méthyl-1 pipérazine a été peu étudiée, et nous n'avons trouvé décrites que les combinaisons avec le diméthylamino-4 benzaldéhyde et l'acétylamino-4 benzaldéhyde <sup>(7)</sup>. C'est pourquoi nous avons jugé intéressant de compléter cette étude

par la préparation de dérivés analogues à ceux décrits dans le cas de l'amino-1 pipéridine et de l'amino-4 morpholine.

La préparation et la description des composés préparés à partir de l'amino-4 méthyl-1 pipérazine constitue le second chapitre de cette thèse.

Par ailleurs, nous avons mis à profit la réactivité particulière de la fonction — NH<sub>2</sub> de ces trois hydrazines vis-à-vis des γ-dicétones de façon à obtenir des amino-1 pyrroles, substitués à la fois sur le noyau pyrrolique et sur la fonction amine juxta-nucléaire. L'étude au Laboratoire de Pharmacie chimique de quelques triphényl-2,3,5 pyrroles diversement substitués sur l'azote avait permis de déceler chez ces composés une certaine activité analgésique <sup>(8)</sup>; plus récemment ont été signalées les propriétés spasmolytiques de quelques pyrroles trisubstitués en 1,2 et 5 <sup>(9)</sup>, ce qui semble conférer à de telles molécules des propriétés pharmacodynamiques intéressantes. La préparation de ces dérivés et l'étude de leur structure par spectrophotométrie en ultra-violet sont traitées dans le troisième chapitre de cet ouvrage.

## CHAPITRE PREMIER

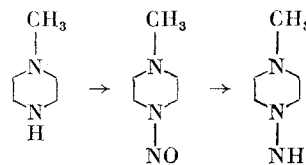
### I. — Préparation des matières premières

L'amino-1 pipéridine, l'amino-4 morpholine et l'amino-4 méthyl-1 pipérazine sont préparées classiquement par réduction des nitrosamines correspondantes, elles-mêmes obtenues par action de l'acide nitreux naissant respectivement sur la pipéridine, la morpholine et la méthyl-1 pipérazine.

Les différences de préparation pour ces trois dérivés résident principalement dans les méthodes de réduction des nitrosamines. En dehors de la réduction par le zinc et l'acide acétique utilisée par Knorr pour l'amino-1 pipéridine <sup>(10)</sup> et l'amino-4 morpholine <sup>(11)</sup>, sont mentionnés dans la littérature : un exemple de réduction par le sodium et l'alcool dans le cas de la nitroso-4 morpholine <sup>(12)</sup> et des réductions effectuées au moyen de l'hydrure de lithium sur la nitroso-1 pipéridine <sup>(13)</sup>. Cette technique de réduction, d'ailleurs assez délicate

à réaliser au laboratoire, ne conduit pas à une élévation appréciable du rendement, de sorte que nous avons, après plusieurs essais peu probants, utilisé de façon générale le zinc en milieu acétique. Nous donnons ci-après la préparation détaillée de l'amino-4 méthyl-1 pipérazine, inspirée du brevet correspondant <sup>(14)</sup>; ce procédé est, à quelques modalités près, applicable à l'obtention des deux autres hydrazines.

AMINO-4 MÉTHYL-1 PIPÉRAZINE : C<sub>5</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>



<sup>(1)</sup> H. ZIMMER, L. F. AUDRIETH, M. ZIMMER et R. ROWE, *J. Amer. chem. Soc.*, 1955, **77**, 790.

<sup>(2)</sup> R. WILEY, H. K. WHITE et G. IRICK, *J. org. Chem.*, 1959, **24**, 1785.

<sup>(3)</sup> L. KNORR, *Ann. der Chem.*, 1883, **221**, 303.

<sup>(4)</sup> L. KNORR et H. W. BROWNSDON, *Ber. chem. Gesells.*, 1902, **35**, 4476.

<sup>(5)</sup> P. SMITH et H. PARS, *J. org. Chem.*, 1959, **24**, 1325.

<sup>(6)</sup> H. ZIMMER, L. F. AUDRIETH et M. ZIMMER, *Ber. chem. Gesells.*, 1956, **89**, 1116.

<sup>(7)</sup> E. A. CONROY, Brevet 715,236 pat. June 22, 1952.

<sup>(8)</sup> A. LESPAGNOL, J. M. DUMONT, J. MERCIER et Mme ETZENSBERGER, *Bull. Soc. Pharm.*, Lille, 1955, **1**, 87.

<sup>(9)</sup> R. CAVIER, R. RIPS et M. J. NOTTEGHEM, *Thérapie*, 1961, **16**, 991.

<sup>(10)</sup> L. KNORR, *Ann. der Chem.*, 1883, **221**, 297.

<sup>(11)</sup> L. KNORR et H. W. BROWNSDON, *Ber. chem. Gesells.*, 1902, **35**, 4476.

<sup>(12)</sup> H. ZIMMER, L. F. AUDRIETH, M. ZIMMER et R. A. ROWE, *J. Amer. chem. Soc.*, 1955, **77**, 790.

<sup>(13)</sup> P. SMITH et H. PARS, *J. org. Chem.*, 1959, **24**, 1325.

<sup>(14)</sup> E. A. CONROY, Brevet 2.663,706 pat. Dec., 22, 1953.

**Préparation de la méthyl-1 nitroso-4 pipérazine :**  $C_5H_{11}ON_3$ . — La nitrosation de la méthyl-1 pipérazine s'effectue classiquement par action du nitrite de sodium en milieu acide chlorhydrique. L'acide chlorhydrique transformant la méthyl-1 pipérazine en di-chlorhydrate, il y a intérêt à préparer ce sel au préalable. Il est obtenu en ajoutant goutte à goutte 20 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique ( $D = 1,19$ ) à 10 g de méthyl-1 pipérazine (0,1 mol) mis en solution dans 25 cm<sup>3</sup> d'alcool absolu et refroidis dans la glace. L'alcool est ensuite chassé au bain-marie sous vide, jusqu'à réduction de la solution à la moitié du volume initial.

La nitrosation est réalisée en introduisant dans la solution de dichlorhydrate, d'abord 7,5 g de nitrite de sodium en poudre, puis goutte à goutte 10 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré. On laisse reposer 12 heures en glacière. Le précipité de chlorure de sodium est éliminé par filtration sous vide et la solution restante est alcalinisée par de la lessive de soude. On ajoute du carbonate de sodium sec, de façon à former une pâte épaisse, ce qui permet d'absorber la majeure partie de l'eau et facilite l'extraction chloroformique du dérivé nitrosé. On pratique ainsi plusieurs extractions, éventuellement au Soxhlet. On déshydrate les solutions chloroformiques sur sulfate de sodium sec, on évapore le solvant au bain-marie sous vide et on distille le résidu.

La méthyl-1 nitroso-4 pipérazine est une huile jaune qui distille à 110° C sous 13 mm de mercure, avec un rendement de 80 p. 100.

**Réduction en amino-4 méthyl-1 pipérazine :**  $C_5H_{13}N_3$ . — 12,9 g de méthyl-1 nitroso-4 pipérazine (0,1 mol.) sont dissous dans 40 cm<sup>3</sup> d'acide acétique et 30 cm<sup>3</sup> d'eau. On y ajoute peu à peu 20 g de zinc en poudre, en agitant et en maintenant la température entre 25° et 30° C. On termine la réduction par chauffage de 30 minutes au bain-marie à 60° C. On laisse reposer une nuit et on élimine par filtration sous vide le zinc et l'acétate de zinc qui a cristallisé partiellement. On alcalinise le filtrat par 150 g environ de solution de soude à 50 p. 100 et on soumet la solution alcaline à plusieurs extractions chloroformiques (5 fois 200 cm<sup>3</sup> de chloroforme). Les extraits chloroformiques sont déshydratés sur sulfate de sodium. On chasse le chloroforme par distillation sur baryte ; le résidu est fractionné par distillation sur baryte à la pression atmosphérique.

L' amino-4 méthyl-1 pipérazine distille entre 172° et 175° C, sous forme d'un liquide incolore, d'odeur ammoniacale, avec un rendement de 70 p. 100.

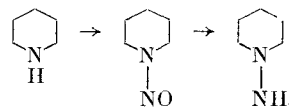
**Dichlorhydrate d' amino-4 méthyl-1 pipérazine :**  $C_5H_{13}N_3, 2 HCl$ . — Ce sel peut être isolé directement à partir des solutions chloroformiques d'extraction

de l'hydrazine. Sous l'action d'un courant d'acide chlorhydrique sec, celles-ci laissent précipiter le dichlorhydrate, produit visqueux qui, placé sous alcool absolu, devient peu à peu pulvérulent. Une fois essoré et recristallisé dans un grand volume d'alcool à 95° (10 g dans 250 cm<sup>3</sup> environ), il se présente sous forme de longues aiguilles fondant à 231° C.

**Anal. :** Tr. p. 100 : Cl, 37,83. — Calc. : Cl, 37,76.

**Remarque.** — Nous nous sommes heurtée à un problème de nomenclature concernant la dénomination exacte à donner à l'hydrazine préparée à partir de la méthyl-1 pipérazine. Selon les règles édictées lors de la Conférence de Liège (15), on doit normalement dans le numérotage donner le nombre le plus bas à la fonction principale qui, dans le cas présent, est sans aucun doute la fonction amine : celle-ci est à l'origine de tous les dérivés de substitution et d'addition décrits dans cette thèse. Néanmoins, pour éviter toute confusion, nous avons jugé préférable de nous conformer à la tradition ; nous avons donc conservé à ce produit la numérotation qui lui avait été donnée par Conroy dans le brevet qui en relate la préparation, tout en adoptant l'ordre alphabétique pour l'énumération des substituants, ce qui conduit à l'appellation suivante : amino-4 méthyl-1 pipérazine.

AMINO-1 PIPÉRIDINE :  $C_5H_{12}N_2$



**Préparation de la nitroso-1 pipéridine :**  $C_5H_{10}ON_2$ . — La nitrosation a été effectuée dans les conditions décrites par Knorr (16), par action du nitrite de sodium et de l'acide sulfurique dilué. Après extraction du mélange réactionnel à l'éther, la nitroso-1 pipéridine distille, sous forme d'une huile jaune, à 102° C sous 13 mm de mercure, avec un rendement de 82 p. 100.

**Réduction en amino-1 pipéridine :**  $C_5H_{12}N_2$ . — Les modalités de réduction du dérivé nitrosé et d'isolement de l' amino-1 pipéridine sont calquées sur celles de l' amino-4 méthyl-1 pipérazine. La seule différence réside dans le choix de l'éther comme solvant utilisé pour l'extraction de l'hydrazine. Ceci évite les difficultés rencontrées lors de l'isolement du précédent composé, difficultés dues à la formation d'émulsion entre le chloroforme et la solution sodique de l'hydrazine.

L' amino-1 pipéridine distille à 142°-145° C, sous pression atmosphérique, avec un rendement de 60 à 65 p. 100.

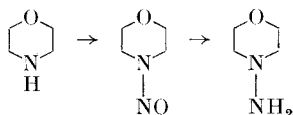
(15) V. GRIGNARD, *Traité de Chimie organique*, Masson, Paris, 1941, vol. I, 1098.

(16) L. KNORR, *Ann. der Chem.*, 1883, **221**, 298.

**Chlorhydrate d'amino-1 pipéridine** :  $C_5H_{12}N_2, HCl$ .

— Le chlorhydrate est obtenu en ajoutant à la solution étherée d'amino-1 pipéridine de l'alcool absolu chlorhydrique, jusqu'à réaction acide au tournesol, en refroidissant dans la glace. Il se sépare une huile jaunâtre qui cristallise peu à peu en fines aiguilles blanches. Le chlorhydrate d'amino-1 pipéridine recristallise dans l'alcool absolu, sous forme de gros cristaux légèrement colorés, fondant à  $162^\circ C$ .

**Anal.** : Tr. p. 100 : Cl, 26,14. — Calc. : Cl, 26,01.

**AMINO-4 MORPHOLINE** :  $C_4H_{10}ON_2$ 

**Préparation de la nitroso-4 morpholine** :  $C_4H_8O_2N_2$ . — La nitrosation, toujours pratiquée dans les mêmes conditions, d'après les travaux de Knorr

sur la morpholine <sup>(17)</sup>, nous a fourni la nitroso-4 morpholine qui distille à  $105^\circ C$  sous 14 mm de mercure, avec un rendement de 75 p. 100. C'est une huile jaune, qui cristallise par refroidissement. Elle se présente alors sous forme de cristaux fondant à  $29^\circ C$  facilement solubles dans l'eau, l'alcool et l'éther.

**Réduction en amino-4 morpholine** :  $C_4H_{10}ON_2$ .

— La technique de réduction employée est rigoureusement identique à celle de l'amino-1 pipéridine.

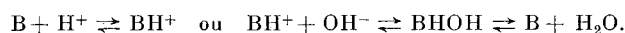
L'amino-4 morpholine est une huile incolore qui distille à  $166^\circ-168^\circ C$  avec un rendement de 65 à 70 p. 100.

**Chlorhydrate d'amino-4 morpholine** :  $C_4H_{10}ON_2, HCl$ . — Isolé de la même manière que le chlorhydrate de l'amino-1 pipéridine, ce sel précipite en fins cristaux blancs qui recristallisent dans l'alcool absolu et fondent à  $166^\circ C$ .

**Anal.** : Tr. p. 100 : Cl, 25,16. — Calc. : Cl, 25,63.

**II. — Étude physico-chimique** <sup>(18)</sup>

Les interactions d'une base azotée avec les ions de l'eau  $H^+$  et  $OH^-$  peuvent s'écrire de plusieurs manières, suivant que l'on suppose la réaction s'effectuant avec les ions  $H^+$  ou les ions  $OH^-$  :



Cependant le produit des activités des ions  $H^+$  et  $OH^-$  étant constant pour une température déterminée, il est possible de définir l'état d'équilibre en considérant la loi d'action de masse appliquée à une seule de ces chaînes de réaction. L'usage a consacré l'écriture suivante :

$$K = \frac{(BH^+) \cdot (OH^-)}{(B)}$$

où  $(BH^+)$ ,  $(OH^-)$  et  $(B)$  représentent les activités correspondant aux concentrations  $(BH^+)$ ,  $(OH^-)$  et  $(B)$  en molécules ou en ions-gramme par litre de solution. Lorsque les forces ioniques deviennent suffisamment petites, on peut d'ailleurs confondre les activités et les concentrations.

La considération des courbes de neutralisation à différentes forces ioniques d'une base  $B$  par un acide fort, où le  $pH$  est donné en fonction de la quantité d'acide fort ajoutée permet, grâce aux équations d'Henderson, de déterminer la constante de dissociation de la base. Pour les bi-bases comme la pipérazine, il est possible de généraliser cette équation.

**L'équation d'Henderson pour une bi-base.**

— Écrivons en première approximation les lois d'action de masse en confondant activités et concentrations. Nous avons :

$$\frac{(BH^+) \cdot (OH^-)}{(B)} = K_1 \quad \frac{(BH_2^{++}) \cdot (OH^-)}{(BH^+)} = K_2.$$

Une certaine masse  $m$  de la base correspondant à une concentration  $c = \frac{m}{M}$  molécules-gramme ( $M =$  une molécule-gramme de base) ayant été placée à l'origine dans le récipient, nous écrivons qu'il y a conservation de l'espèce moléculaire sous ses différentes formes ionisées ou non :

$$(B) + (BH^+) + (BH_2^{++}) = \frac{c}{V}$$

$V =$  volume en litres de solution. Écrivons par ailleurs l'équation de l'électro-neutralité :

$$(BH^+) + 2(BH_2^{++}) = (Cl^-) + (OH^-) - (H^+)$$

en supposant qu'il n'existe pas d'ions autres que ceux résultant de la neutralisation de la base par l'acide chlorhydrique.

Posons :

$$(Cl^-) + (OH^-) - (H^+) = x \frac{c}{V}.$$

Lorsqu'on pourra négliger les concentrations en

<sup>(17)</sup> L. KNORR, *Ann. der Chem.*, 1898, **301**, 6.

<sup>(18)</sup> S. GLASSTONE, *Électrochimie des solutions*, Lib. Alcan, Paris, 1936, p. 222.

ions ( $\text{OH}^-$ ) et ( $\text{H}^+$ ) vis-à-vis de ( $\text{Cl}^-$ ),  $x$  sera peu différent de la quantité  $x'$  de molécule d'acide chlorhydrique ajouté par molécule de base. Sinon, pour passer de  $x'$  à  $x$ , il y aura lieu d'écrire :

$$x = x' + \frac{V}{c} [(\text{OH}^-) - (\text{H}^+)]$$

$x'$  étant connu par le nombre de centimètres cubes de solution titrée d'acide ajoutés à la base ; ( $\text{OH}^-$ ) et ( $\text{H}^+$ ) étant donnés par les indications du  $p\text{H}$ -mètre.

Pour résoudre ce système d'équations par rapport à  $x$  et  $\frac{1}{(\text{OH}^-)}$ , on peut tirer successivement ( $\text{BH}^+$ ) et ( $\text{BH}_2^{++}$ ) des expressions des lois d'action de masse :

$$(\text{BH}^+) = \frac{K_1}{(\text{OH}^-)} \cdot (\text{B}) \quad \text{et} \quad (\text{BH}_2^{++}) = \frac{K_1 K_2}{(\text{OH}^-)^2} \cdot (\text{B})$$

puis porter ces expressions dans les équations de la concentration et de l'électro-neutralité, et éliminer ( $\text{B}$ ) en faisant le quotient de ces équations, d'où :

$$x = \frac{\frac{K_1}{(\text{OH}^-)} + \frac{2 K_1 K_2}{(\text{OH}^-)^2}}{1 + \frac{K_1}{(\text{OH}^-)} + \frac{K_1 K_2}{(\text{OH}^-)^2}}$$

Cette équation est équivalente à une équation du second degré en  $\frac{1}{(\text{OH}^-)}$  où  $x$  est un paramètre. La résolution de cette équation donne pour chaque valeur de  $x$  deux solutions de  $\frac{1}{(\text{OH}^-)}$  dont seule évidemment la solution positive a un sens physique.

Remarquons que pour  $x = 1$  (demi-neutralisation de la base), la solution est  $(\text{OH}^-)^2 = K_1 K_2$  ou encore :

$$\frac{1}{2} pK_1 + \frac{1}{2} pK_2 = p\text{OH}.$$

On pourrait en principe résoudre l'équation du second degré en  $\frac{1}{(\text{OH}^-)}$  par une autre valeur du paramètre  $x$ . On obtiendrait alors une deuxième relation en  $K_1$ ,  $K_2$  égale à une valeur de  $(\text{OH}^-)$  mesurable expérimentalement : d'où le calcul de  $K_1$  et  $K_2$ . Une remarque cependant va simplifier le calcul lorsque  $K_2 \ll K_1$  :

$$x = \frac{\frac{K_1}{(\text{OH}^-)} + \frac{2 K_1 K_2}{(\text{OH}^-)^2}}{1 + \frac{K_1}{(\text{OH}^-)} + \frac{K_1 K_2}{(\text{OH}^-)^2}}$$

peut s'écrire :

$$x = \frac{\frac{K_1}{(\text{OH}^-)} \left[ 1 + \frac{2K_2}{(\text{OH}^-)} \right]}{1 + \frac{K_1}{(\text{OH}^-)} \left[ 1 + \frac{K_2}{(\text{OH}^-)} \right]}$$

Lorsque, au début du titrage ( $x < 1$ ), peu d'acide a été ajouté, et que l'on se trouve dans la zone où  $(\text{OH}^-)$  est de l'ordre de grandeur de  $K_1$ ,  $K_2$  étant petit vis-

à-vis de  $K_1$ , donc de  $(\text{OH}^-)$ ,  $\frac{K_2}{(\text{OH}^-)}$  sera négligeable vis-à-vis de l'unité, et la relation deviendra :

$$x = \frac{\frac{K_1}{(\text{OH}^-)}}{1 + \frac{K_1}{(\text{OH}^-)}} \quad \text{ou} \quad \frac{K_1}{(\text{OH}^-)} = \frac{x}{(1-x)}$$

d'où :

$$p\text{OH} = pK_1 + \log \frac{x}{(1-x)}.$$

On retrouve l'équation d'Henderson pour une base monovalente et pour  $x = \frac{1}{2}$ , la courbe  $p\text{OH}$  ou  $(14 - p\text{H})$  en fonction de  $x$  présente un point d'inflexion, tandis que  $p\text{OH} = pK_1$ .

Si maintenant, après avoir dépassé la demi-neutralisation ( $x > 1$ ),  $(\text{OH}^-)$  devient de l'ordre de grandeur de  $K_2$ ,  $(\text{OH}^-)$  est alors petit vis-à-vis de  $K_1$  ;  $\frac{K_1}{(\text{OH}^-)}$  est donc grand vis-à-vis de l'unité et on peut négliger 1 vis-à-vis de :

$$\frac{K_1}{(\text{OH}^-)} \left[ 1 + \frac{2K_2}{(\text{OH}^-)} \right].$$

D'où, en simplifiant par  $\frac{K_1}{(\text{OH}^-)}$  :

$$x = \frac{1 + \frac{2K_2}{(\text{OH}^-)}}{1 + \frac{K_2}{(\text{OH}^-)}} \quad \text{ou} \quad \frac{K_2}{(\text{OH}^-)} = \frac{(x-1)}{(2-x)}$$

d'où :

$$p\text{OH} = pK_2 + \log \frac{(x-1)}{(2-x)}.$$

C'est de nouveau une équation analogue à celle d'Henderson pour une monobase, à condition d'effectuer le changement de variable :

$$X = x - 1 \quad \text{ou} \quad x = X + 1.$$

Pour  $X = \frac{1}{2}$  ou  $x = \frac{3}{2}$  on obtient un point d'inflexion et  $p\text{OH} = pK_2$ . Un calcul plus poussé des erreurs systématiques ainsi introduites montre qu'elles sont tout à fait négligeables au niveau des points  $x = \frac{1}{2}$  et  $x = \frac{3}{2}$ , respectivement pour les deux types d'approximation lorsque  $\frac{K_1}{K_2}$  est de l'ordre de  $10^{-4}$ .

**Introduction des activités.** — Les calculs précédents nous avaient amenée à admettre pour  $x \neq \frac{1}{2}$  la relation :

$$p\text{OH} = pK_1 + \log \frac{x}{(1-x)},$$

et pour  $x \neq \frac{3}{2}$  la relation :

$$p\text{OH} = pK_2 + \log \frac{(x-1)}{(2-x)},$$

lorsque  $K_1 \gg K_2$ .

Nous avons en réalité confondu concentration et activité dans les lois d'action de masse. Il y a lieu de tenir compte de ce fait lorsque les forces ioniques ne sont plus négligeables. La théorie de Debye permet de prévoir les facteurs correctifs :

$$pOH = pK_1 + \log \frac{x}{(1-x)} + a_1 \sqrt{\mu} + C_1 \mu \text{ pour } x \neq \frac{1}{2}$$

$$pOH = pK_2 + \log \frac{(x-1)}{(2-x)} + a_2 \sqrt{\mu} + C_2 \mu \text{ pour } x \neq \frac{3}{2}$$

où  $\mu$  force ionique est égale à la demi-somme des concentrations des différents ions multipliée par le carré de leur électro-valence.

#### Détermination expérimentale de $K_1$ et $K_2$ .

— 20 cm<sup>3</sup> d'une solution de concentration moléculaire connue de base dans de l'eau bidistillée sont placés dans un béccher ; on y plonge l'électrode de verre d'un pH-mètre et son électrode de référence. On ajoute, en évitant la dissolution de gaz carbonique ou de gaz ammoniac, de l'acide chlorhydrique de même titre. Chaque centimètre cube ajouté correspond à une variation de  $x' = 0,1$  ( $x'$  défini ci-dessus). On trace la courbe pH en fonction de  $x'$ .

On effectue ensuite la correction pour passer de  $x'$  à  $x$ . Ceci revient à une translation en abscisse correspondant à  $x = x' + \frac{V}{c} [(OH^-) - (H^+)]$  où  $V$  est le volume en litres du liquide contenu dans le béccher pour le point d'abscisse  $x'$  et  $c$  le nombre de molécules-

gramme de base initialement apporté. Cette correction n'intervient pratiquement qu'aux extrémités de la courbe lorsque  $pH$  et  $pOH$  sont petits et pour les solutions diluées en base ( $\frac{V}{c}$  assez grand). Nous n'avons eu à effectuer la correction que pour les solutions M/100 et M/1 000, pour  $x > \frac{3}{2}$  et  $x < \frac{1}{2}$ .

On relève les valeurs du  $pH$  pour  $x = \frac{1}{2}$  et  $x = \frac{3}{2}$  où se situent les points d'inflexion intéressants. Ce travail ayant été fait pour différentes valeurs de la concentration moléculaire initiale, on porte les valeurs apparentes de  $K_1$  et  $K_2$  sur un graphique en fonction de la racine carrée de cette concentration, celle-ci étant proportionnelle aux forces ioniques et toutes choses étant égales par ailleurs ; il suffit d'extrapoler à valeur nulle de la concentration pour obtenir les valeurs réelles de  $K_1$  et  $K_2$ . En principe les courbes d'extrapolation doivent tendre vers une droite, du moins dans les parties correspondant aux grandes dilutions.

**Résultats expérimentaux.** — Nous avons tout d'abord effectué ce travail avec des dilutions d' amino-4 méthyl-1 pipérazine M/10, M/100 et M/1 000.

Cependant, vraisemblablement par suite de l'influence du gaz carbonique atmosphérique, ou de la décomposition rapide aux grandes dilutions de l'hydrazine étudiée, nous avons observé pour les dilutions  $\geq 1/1 000$  des fluctuations sensibles des résultats, rendant *illusoirs* les corrections de Debye. Nous nous sommes momenta-

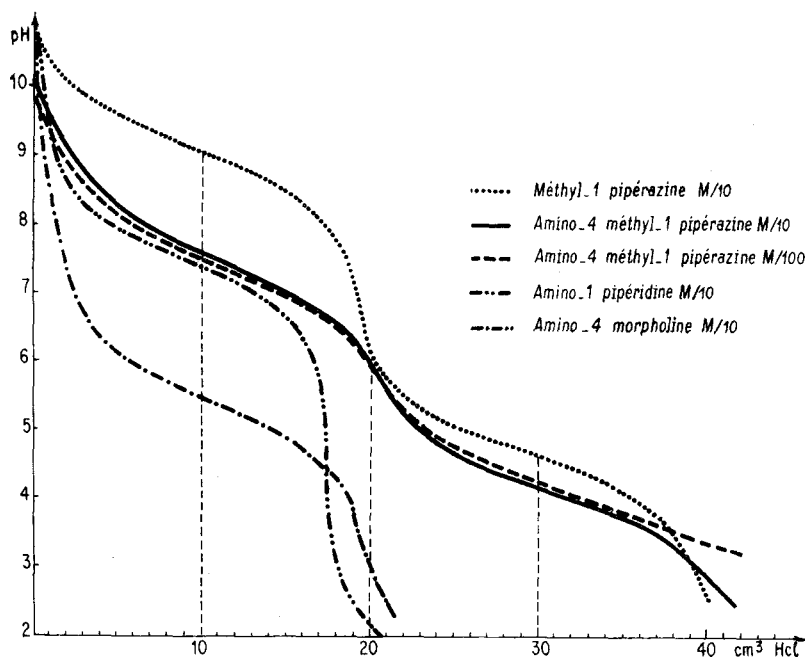


FIG. 2. — Courbes de neutralisation de bases azotées par un acide fort.

nément contentée des valeurs apparentes de  $K_1$  et  $K_2$  pour la dilution M/10, d'ailleurs peu différentes des chiffres obtenus pour la dilution M/100.

Nous avons de même tracé les courbes de neutralisation de la méthyl-1 pipérazine, de l' amino-1 pipéridine et de l' amino-4 morpholine, pour définir leurs constantes de dissociation.

Les courbes de neutralisation établies sont représentées sur la figure 2, suivie d'un tableau qui rassemble les valeurs des constantes ainsi déterminées.

Il nous a semblé intéressant de comparer les chiffres obtenus pour les hydrazines qui font l'objet de cette thèse avec les valeurs des constantes trouvées dans la littérature <sup>(19)</sup> pour les amines secondaires qui sont à l'origine de leur préparation, telles la méthyl-1 pipérazine, la pipérazine, la pipéridine et la morpholine.

De l'examen des différentes valeurs de ces constantes, il ressort que le greffage d'un groupement  $-NH_2$  sur

Constantes de dissociation de quelques bases azotées.

	$K_1$	$K_2$
	Pipérazine . . . . .	$10^{-4,3}$
Méthyl-1 pipérazine . . . . .	$10^{-5,1}$	$10^{-9,5}$
Amino-4 méthyl-1 pipérazine . . . . .	$10^{-6,6}$	$10^{-9,9}$
Pipéridine . . . . .	$10^{-8}$	
Amino-1 pipéridine . . . . .	$10^{-6,8}$	
Morpholine . . . . .	$10^{-5,8}$	
Amino-4 morpholine . . . . .	$10^{-8,6}$	

un azote inclus dans un hétérocycle s'accompagne d'une diminution de la constante de dissociation. Les hydrazines obtenues sont donc des bases relativement plus faibles que les amines de départ.

## CHAPITRE II

### I. — Dérivés de l' amino-4 méthyl-1 pipérazine

Les réactions que nous avons effectuées sur ce composé ont consisté à mettre en évidence les propriétés classiques du groupement  $-NH_2$ , en les orientant vers la préparation de séries susceptibles de présenter une action pharmacodynamique intéressante : telles que uréthanes, sulfamides, urées substituées, guanidines, etc. Nous avons donc condensé la fonction hydrazine de l' amino-4 méthyl-1 pipérazine avec différents réactifs :

1° Nous avons préparé des *hydrazides* et des *sulfhydrazides* par action des chlorures d'acétyle et de benzoyle, du benzène sulfochlorure et de l'acétamino-4 benzène sulfochlorure, des anhydrides succinique et phtalique, de l'oxalate d'éthyle et de l'isonicotate d'éthyle.

L'action du chloroformiate d'éthyle nous a conduite au carbamate correspondant.

2° Nous avons obtenu des *semicarbazides* et une *thiosemicarbazide* dont l'atome d'azote terminal est engagé dans le cycle pipérazinique, par action de : l'urée, l'isocyanate de potassium, l'isocyanate de phényle et l'isosulfocyanate de phényle.

3° Il nous a été possible d'isoler une amino-guanidine dont l'atome d'azote est lui-même engagé dans le cycle pipérazinique, par action du sulfate de S-méthyl iso-thiourée.

4° Une réaction de *cyano-éthylation* pratiquée sur l' amino-4 méthyl-1 pipérazine par l'intermédiaire de l'acrylonitrile nous a conduite au nitrile correspondant, qui a ensuite été transformé en ester, et en aldéhyde, résultant de l'hydrolyse de l'amidine que nous avons tenté de préparer.

5° L'action du *sulfure de carbone* permet d'accéder à un dérivé d'addition : l'acide dithiocarbamique correspondant.

L' amino-4 méthyl-1 pipérazine se comportant comme une bi-base, nous avons généralement identifié les dérivés préparés à partir de cette hydrazine par dosage acidimétrique en milieu non aqueux, car les composés hydraziniques sont difficilement kjehldallisables. Mais nous avons été dans certains cas gênée par le virage peu net de l'indicateur coloré utilisé (violet de méthyle) ; de plus, ce dosage s'est révélé impraticable pour les dérivés pyrroliques. En effet, le changement de coloration de la solution à titrer se produit dès l'addition des premières gouttes d'acide perchlorique, et cela même en présence d'acétate de mercure dans le milieu.

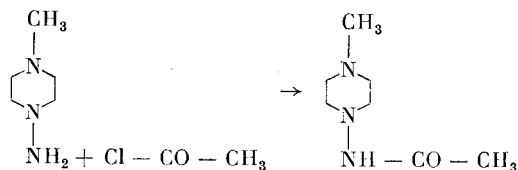
En règle générale, nous avons donc préféré nous en tenir, pour l'identification des composés préparés, aux analyses centésimales effectuées par le Laboratoire de Micro-analyse du C. N. R. S. (\*).

<sup>(19)</sup> H. K. HALL, *J. Amer. chem. Soc.*, 1956, **78**, 2570.

(\*) Nous profitons de l'occasion qui nous est donnée de remercier ce Service et son Personnel pour l'aide précieuse qu'ils nous ont apportée

dans nos recherches, et pour la complaisance qu'ils nous ont témoignée en maintes circonstances.

## II. — Hydrazides et sulfhydrazides

Acétylamino-4 méthyl-1 pipérazine :  $C_7H_{15}ON_3$  :

Les procédés habituels d'acétylation par l'anhydride acétique<sup>(20)</sup> ou par le chlorure d'acétyle ne nous ont pas donné de résultats satisfaisants. Les sels que l'on pouvait espérer séparer sont en effet hygroscopiques et se prêtent mal à l'identification, d'autant plus que le nombre d'atomes d'azote laisse place à plusieurs possibilités. D'autre part, la grande solubilité dans l'eau des produits pipéraziniques rend l'extraction des liqueurs aqueuses par les solvants organiques particulièrement malaisée. Aussi est-il nécessaire de limiter, autant que faire se peut, l'utilisation de l'eau.

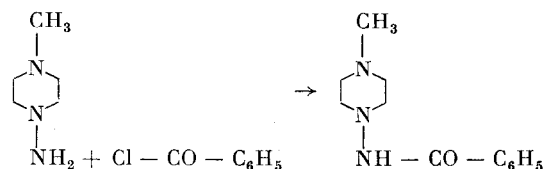
Nous avons donc repris la technique qui s'est révélée fructueuse pour l'obtention de sulfonamides par action des sulfochlorures sur cette même hydrazine (voir pages suivantes), et employé le chlorure d'acétyle en milieu diméthylformamide, en présence de triéthylamine. On peut ainsi éliminer la majeure partie de l'acide chlorhydrique formé en cours de réaction, sous forme de chlorhydrate de triéthylamine insoluble.

On ajoute goutte à goutte, en agitant et en refroidissant dans la glace, 1,96 g de chlorure d'acétyle (0,025 mol) dilué dans 5 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, au mélange de : 2,88 g d'acétylamino-4 méthyl-1 pipérazine (0,025 mol), 3,5 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et 15 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide. Après repos de 30 minutes, le chlorhydrate de triéthylamine est essoré. On chasse sous vide le solvant qui distille entre 45° et 55° C, sous 12 mm de mercure. Le résidu de la distillation est constitué par un produit cristallin, légèrement hygroscopique, donnant encore la réaction des chlorures. La base est libérée par addition de 5 cm<sup>3</sup> d'ammoniaque ; la solution obtenue est triturée avec du carbonate de sodium sec pour en faire une pâte d'où le dérivé acétylé est extrait par le chloroforme. On sèche les extraits chloroformiques sur sulfate de sodium, évapore le solvant sous vide et on distille le résidu au bain d'huile sous pression réduite.

L'acétylamino-4 méthyl-1 pipérazine distille entre 148° et 158° C sous 13 mm de mercure, sous forme d'une huile jaune qui cristallise par refroidissement en un produit blanc, amorphe (1,5 g). Ce composé, très soluble dans l'eau, est soumis à deux recristallisations

dans l'acétate d'éthyle. Une fois essoré et lavé à l'éther anhydre, il se présente sous forme de gros cristaux ou de fines aiguilles fondant à 122° C constituant l'hydrate à deux molécules d'eau :  $C_7H_{15}ON_3 \cdot 2 H_2O$ .

Anal. : Tr. p. 100 : C, 43,13 ; H, 9,87 ; N, 21,24.  
Calc. : C, 43,52 ; H, 9,84 ; N, 21,76.

Benzoylamino-4 méthyl-1 pipérazine :  $C_{12}H_{17}ON_3$ 

Nous avons rencontré des difficultés du même ordre, lorsque nous avons voulu mettre en pratique la réaction de Schotten-Baumann utilisée pour la benzoylation de l'amino-1 pipéridine<sup>(21)</sup> ou lorsque nous avons tenté de réaliser la réaction dans l'éther anhydre<sup>(22)</sup>. Nous avons donc opéré comme précédemment : on ajoute goutte à goutte en agitant et en refroidissant dans la glace 3,41 g de chlorure de benzoyle (0,025 mol) dilué dans 5 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide au mélange de : 2,88 g d'acétylamino-4 méthyl-1 pipérazine (0,025 mol), 3,5 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et 15 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide. Après repos de 30 minutes, le chlorhydrate de triéthylamine formé est essoré, et le solvant chassé sous vide. On observe un début de cristallisation du résidu, qui augmente par refroidissement. La recherche du chlore dans ce résidu étant négative, il n'est pas nécessaire de le traiter par l'ammoniaque, comme nous l'avons fait pour le dérivé acétylé. On procède à plusieurs recristallisations dans l'acétate d'éthyle. La benzoylamino-4 méthyl-1 pipérazine se présente sous forme de paillettes blanches fondant à 198° C.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 65,85 ; H, 7,82 ; O, 7,52 ; N, 18,75.  
Calc. : C, 65,75 ; H, 7,76 ; O, 7,30 ; N, 19,17.

**Méthyl-1 succinimido-4 pipérazine :  $C_9H_{15}O_2N_3$ .**  
— La condensation de l'amino-4 méthyl-1 pipérazine avec les anhydrides de diacides devait, selon les travaux déjà effectués sur les hydrazines de même type telle l'amino-4 morpholine<sup>(23)</sup>, nous conduire aux dérivés cyclisés correspondants (A).

Nous avons effectivement isolé de tels dérivés dans lesquels il n'existe plus de fonction carboxylique libre, mais nous avons également pu mettre en évidence la présence dans le mélange réactionnel d'une petite

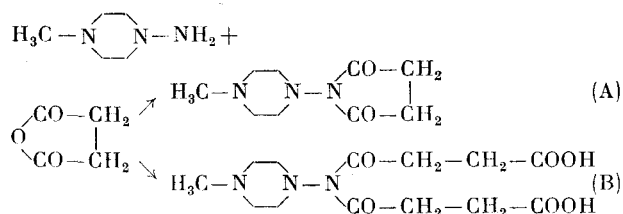
<sup>(20)</sup> H. ZIMMER, L. F. AUDRIETH et M. ZIMMER, *Ber. chem. Gesells.*, 1956, **89**, 1116.

<sup>(21)</sup> P. SMITH et H. G. PARS, *J. org. Chem.*, 1959, **24**, 1325.

<sup>(22)</sup> L. KNORR, *Ann. der Chem.*, 1883, **221**, 303.

<sup>(23)</sup> H. ZIMMER, L. F. AUDRIETH et M. ZIMMER, *Ber. chem. Gesells.*, 1956, **89**, 1116.

quantité de produit possédant deux fonctions carboxyliques libres, composé résultant de l'addition sur l'hydrazine de départ de deux molécules d'anhydride de diacide (B) :



On chauffe au bain d'huile à 130° C pendant une heure et demie : 2,30 g d'amino-4 méthyl-1 pipérazine (0,02 mol) et 2 g d'anhydride succinique (0,02 mol). Après refroidissement, tous les essais de cristallisation restant infructueux, on fractionne le mélange à la trompe à huile. On recueille ainsi une huile jaune qui cristallise immédiatement dans le récepteur (3 g). Le produit cristallin, lavé à l'éther, fond à 163°-167° C.

Par recristallisation dans l'acétate d'éthyle, on peut séparer :

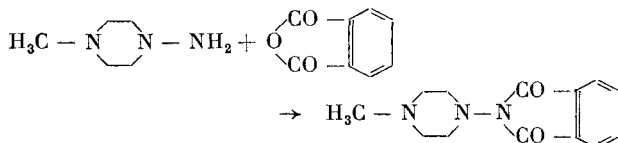
a) Un composé très soluble dans l'acétate d'éthyle, d'où il recristallise sous forme de longues aiguilles fondant à 151° C (2,5 g). Il s'agit de la méthyl-1 succinimido-4 pipérazine (A).

**Anal.** : Tr. p. 100 : C, 54,86 ; H, 7,65 ; O, 16,34 ; N, 21,51.  
Calc. : C, 54,82 ; H, 7,61 ; O, 16,24 ; N, 21,31.

b) Un composé très peu soluble dans l'acétate d'éthyle (0,4 g) en fines paillettes fondant à 172°-174° C. L'analyse de ce dérivé, acide au tournesol, correspond à celle de la disuccinoyl-amino-4 méthyl-1 pipérazine (B) :  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{N}_3$ .

**Anal.** : Tr. p. 100 : C, 49,50 ; H, 6,89 ; O, 30,02 ; N, 13,92.  
Calc. : C, 49,52 ; H, 6,66 ; O, 30,47 ; N, 13,33.

**Méthyl-1 phtalimido-4 pipérazine** :  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}_3$  :



On porte au bain d'huile pendant 1 h 30 : 2,30 g d'amino-4 méthyl-1 pipérazine (0,02 mol) et 3 g d'anhydride phtalique (0,02 mol) et fractionne le produit obtenu par distillation à la trompe à huile. On peut ainsi séparer :

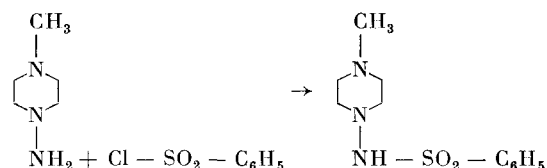
a) une très petite quantité de produit, encore acide au tournesol, recristallisant dans l'alcool absolu en fins cristaux fondant à 165° C qui, par analogie avec le

cas précédent, constitue vraisemblablement la diphtaloyl-amino-4 méthyl-1 pipérazine ;

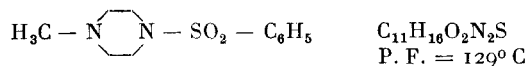
b) un composé distillant à plus haute température, recristallisant dans l'alcool absolu en longues aiguilles fondant à 169° C. C'est une phtalimide, de réaction neutre au tournesol : la méthyl-1 phtalimido-4 pipérazine.

**Anal.** : Tr. p. 100 : C, 63,53 ; H, 6,30 ; O, 13,22 ; N, 17,21.  
Calc. : C, 63,67 ; H, 6,12 ; O, 13,06 ; N, 17,14.

**Benzène-sulfonamido-4 méthyl-1 pipérazine** :  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}_3\text{S}$  :



Reprenant la technique décrite pour l'obtention du sulfonamide de l'amino-1 pipéridine<sup>(24)</sup>, nous avons tenté la préparation de ce dérivé en milieu alcalin, c'est-à-dire en présence d'une solution de soude à 10 p. 100. Mais le produit isolé correspondait, non pas au sulfonamide de l'amino-4 méthyl-1 pipérazine, mais au dérivé de la méthyl-1 pipérazine : ce composé est identique au sulfonamide préparé par action du benzène sulfochlorure sur la méthyl-1 pipérazine, tant par son point de fusion que par les résultats de l'analyse centésimale :



**Anal.** :  
Tr. p. 100 : C, 54,93 ; H, 6,78 ; O, 13,55 ; N, 11,78 ; S, 13,47.  
Calc. : C, 55,00 ; H, 6,66 ; O, 13,33 ; N, 11,66 ; S, 13,33.

Nous avons réussi à obtenir le sulfonamide de l'amino-4 méthyl-1 pipérazine en opérant dans des conditions d'alcalinité moins forte, selon une technique plus douce<sup>(25)</sup>, où la fixation de l'acide chlorhydrique formé au cours de la réaction est réalisée par la triéthylamine : on place dans un bain de glace le mélange de : 2,88 g d'amino-4 méthyl-1 pipérazine (0,025 mol), 3,47 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et 20 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide et on y ajoute sous agitation 3,2 cm<sup>3</sup> de benzène sulfochlorure (0,025 mol). Après repos de 20 minutes, le précipité de chlorhydrate de triéthylamine formé est essoré, et le solvant est chassé sous vide. Le résidu brun et visqueux, trituré avec une dizaine de centimètres cubes d'alcool absolu, devient pulvérulent ; on peut essorer 2,2 g de produit rosé, qui sont recristallisés en présence de charbon dans 8 cm<sup>3</sup> d'alcool absolu.

Le sulfonamide, après deux recristallisations, se présente sous forme de cristaux rhomboédriques,

(24) P. SMITH et H. G. PARS, *J. org. Chem.*, 1959, **24**, 1325.

(25) L. A. CARPINO, *J. Amer. chem. Soc.*, 1957, **79**, 4427.



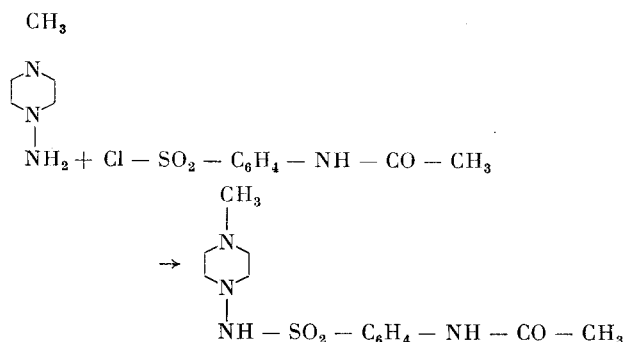
mélangés à quelques cristaux en forme d'oursins, fondant à 155° C.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 51,87 ; H, 6,74 ; N, 16,36 ; S, 12,74.  
Calc. : C, 51,76 ; H, 6,66 ; N, 16,47 ; S, 12,54.

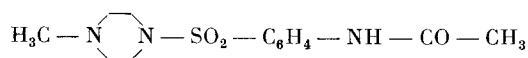
Dans les eaux-mères alcooliques, il est possible de reprécipiter par l'éther 0,6 g d'un produit beige, qui se montre beaucoup moins soluble dans l'alcool absolu que le précédent. Il recristallise en aiguilles blanches fondant à 195° C. Les résultats de l'analyse centésimale prouvent qu'il s'agit de l'hydrate à deux molécules d'eau :  $C_{11}H_{17}O_2N_3S, 2 H_2O$ .

Anal. : Tr. p. 100 : C, 45,16 ; H, 6,26 ; N, 14,19 ; S, 11,12.  
Calc. : C, 45,36 ; H, 7,21 ; N, 14,43 ; S, 10,99.

(Acétylamino-4 benzène-sulfonamido)-4 méthyl-1 pipérazine :  $C_{13}H_{20}O_3N_4S$  :



La condensation de l'amino-4 méthyl-1 pipérazine avec l'acétylamino-4 benzène sulfochlorure, en présence d'une solution de soude à 10 p. 100 nous a conduite comme précédemment au sulfonamide dérivé de la méthyl-1 pipérazine fondant à 182° C :  $C_{13}H_{19}O_3N_3S$ .



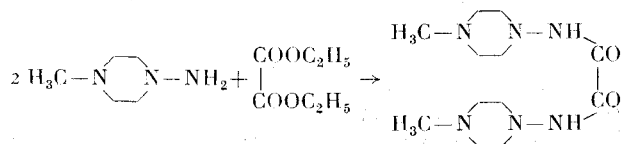
Anal. : Tr. p. 100 : C, 52,87 ; H, 6,89 ; N, 14,27 ; S, 10,75.  
Calc. : C, 52,52 ; H, 6,40 ; N, 14,14 ; S, 10,77.

Nous avons donc à nouveau opéré la condensation, en présence de triéthylamine, en milieu diméthylformamide : on place dans un bain de glace 2,88 g d'amino-4 méthyl-1 pipérazine (0,025 mol), 3,47 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et 20 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, et on y ajoute goutte à goutte sous agitation 5,90 g d'acétylamino-4 benzène sulfochlorure (0,025 mol). On essore après 20 minutes de repos le chlorhydrate de triéthylamine formé. Après séjour de 24 heures en glacière, il apparaît dans les eaux mères des cristaux cubiques (3,2 g). Par recristallisation dans l'alcool à 95°, on obtient 1,7 g de sulfonamide fondant à 151° C. Après trois recristallisations, le point de fusion s'élève

à 159° C. Le produit ainsi purifié se trouve être l'hydrate à une molécule d'eau du sulfonamide préparé.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 47,40 ; H, 6,61 ; N, 16,94 ; S, 9,87.  
Calc. : C, 47,27 ; H, 6,66 ; N, 16,96 ; S, 9,69.

N-N'-di-(méthyl-1 pipérazinyl-4) oxamide :  $C_{12}H_{24}O_2N_8$  :

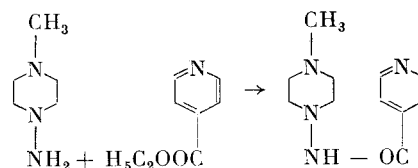


Suivant les essais déjà réalisés sur l'amino-4 morpholine (26), nous avons porté à ébullition pendant 6 heures : 2,30 g d'amino-4 méthyl-1 pipérazine (0,02 mol.) et 1,46 g d'oxalate d'éthyle (0,01 mol) dans 20 cm<sup>3</sup> d'alcool absolu. On voit apparaître au cours du chauffage un précipité pailleté qui augmente peu à peu, surtout lorsqu'on l'élimine au fur et à mesure de sa formation. Ce précipité est essoré et recristallisé dans l'alcool absolu où il est très peu soluble.

La N-N'-di-(méthyl-1 pipérazinyl-4) oxamide se présente sous forme de paillettes blanches très légères, fondant à 320° C au Bloc Maquenne.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 50,40 ; H, 8,93 ; O, 12,19 ; N, 29,00.  
Calc. : C, 50,70 ; H, 8,45 ; O, 11,26 ; N, 29,57.

Isonicotoylamino-4 méthyl-1 pipérazine :  $C_{11}H_{16}ON_4$  :



Nous avons envisagé la condensation de l'amino-4 méthyl-1 pipérazine avec différents esters, tels que l'isonicotate d'éthyle, le furanne carboxylate d'éthyle, le thiofène carboxylate d'éthyle..., dans l'espoir d'obtenir des produits susceptibles d'être inhibiteurs de la monoaminoxydase (27). Toutefois, nous avons constaté lors de nos multiples essais dans ce sens que cette réaction ne s'effectuait que très lentement, par ébullition de plusieurs semaines dans un solvant comme l'alcool éthylique. En remplaçant l'alcool par des solvants de plus haut point d'ébullition : toluène, xylène, on améliore quelque peu les rendements qui demeurent assez médiocres. Par ailleurs, le chauffage prolongé conduit souvent à des produits d'aspect résineux, très difficiles à purifier.

Par action de l'isonicotate d'éthyle sur l'amino-4

(26) H. ZIMMER, L. F. AUDRIETH et M. ZIMMER, *Ber. chem. Gesells.*, 1956, **89**, 1116.

(27) Progrès des Recherches pharmaceutiques, E. Jucker, Bâle, 1960, **2**, 417. Inhibiteurs de la monoaminoxydase.

méthyl-1 pipérazine, nous avons réussi à extraire du mélange réactionnel l'isonicotoylamino-4 méthyl-1 pipérazine à l'état cristallisé. Nous avons renoncé à la préparation des autres dérivés en raison du prix élevé des matières premières, rendu plus sensible encore par les difficultés de la synthèse et la médiocrité des rendements.

On porte 48 heures à ébullition sous réfrigérant à reflux : 11,5 g d'amino-4 méthyl-1 pipérazine (0,1 mol), 15,1 g d'isonicotate d'éthyle (0,1 mol) dans 15 cm<sup>3</sup> de xylène distillé sur sodium. Par refroidissement, il se produit une cristallisation. On essore et on lave à l'éther anhydre le produit floconneux, beige, qui s'est déposé (4,5 g) et qui fond à 171° C.

Recristallisée plusieurs fois dans le toluène anhydre, ou dans un mélange de cyclohexane et de toluène, l'isonicotoylamino-4 méthyl-1 pipérazine se présente sous forme de fines aiguilles blanches et soyeuses fondant à 175° C.

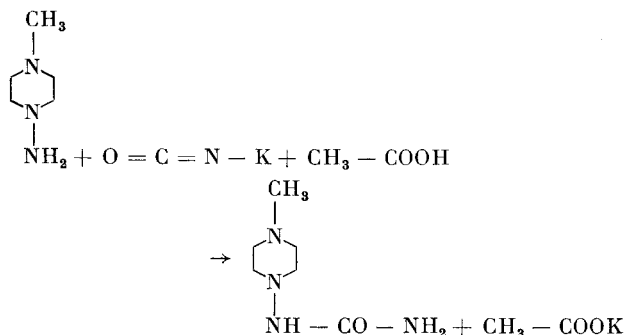
**Anal.** : Tr. p. 100 : C, 60,23 ; H, 7,51 ; O, 7,47 ; N, 25,41.  
Calc. : C, 60,00 ; H, 7,27 ; O, 7,27 ; N, 25,45.

L'emploi du chlorure d'ammonium comme catalyseur permet d'effectuer la réaction sans solvant, au bain-marie bouillant en 24 heures, mais ne modifie pas sensiblement le rendement en produit brut et conduit à un composé plus coloré et plus difficile à purifier.

### III. — Semicarbazides et thiosemicarbazides

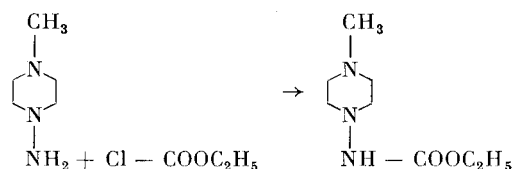
Classiquement, la condensation d'une hydrazine avec un isocyanate ou un sulfocyanate conduit à la semicarbazide ou thiosemicarbazide correspondante. C'est pourquoi les dérivés que nous décrivons peuvent être considérés comme des semicarbazides ou thiosemicarbazides dont l'un des atomes d'azote se trouve engagé dans le cycle pipérazinique.

**N-(Méthyl-1 pipérazinyl-4) urée** : C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>ON<sub>4</sub> :



A 2,30 g d'amino-4 méthyl-1 pipérazine (0,02 mol) mis en solution dans 10 cm<sup>3</sup> d'acide acétique, on ajoute peu à peu 1,62 g d'isocyanate de potassium (0,02 mol),

**Carbéthoxy-amino-4 méthyl-1 pipérazine** :  
C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub> :



A 1,1 g de chloroformiate d'éthyle préalablement dilué dans 10 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre, on ajoute goutte à goutte en agitant et en refroidissant 2,30 g d'amino-4 méthyl-1 pipérazine également dilués dans 20 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre. On observe rapidement la formation d'un précipité de chlorhydrate d'amino-4 méthyl-1 pipérazine (environ 2 g) que l'on essore et lave à l'éther anhydre. Les filtrats sont évaporés et le résidu est fractionné sous vide. On peut recueillir entre 135° et 140° C sous 11 mm de mercure une huile incolore qui cristallise par refroidissement.

Les cristaux de carbéthoxy-amino-4 méthyl-1 pipérazine, lavés à l'éther puis essorés, fondent à 68°-72° C.

**Anal.** : Tr. p. 100 : C, 51,56 ; H, 9,33 ; O, 17,06 ; N, 22,00.  
Calc. : C, 51,33 ; H, 9,09 ; O, 17,11 ; N, 22,45.

qui s'y dissout progressivement. On porte le mélange au bain-marie à 60° C pendant 2 heures ; après refroidissement, on triture avec 2 cm<sup>3</sup> d'eau la masse pâteuse obtenue, et on élimine par filtration sous vide le précipité d'acétate de potassium formé. Le filtrat est traité par du carbonate de sodium sec, jusqu'à obtention d'une pâte que l'on soumet à plusieurs extractions chloroformiques. On déshydrate ces solutions chloroformiques sur sulfate de sodium, puis on chasse le solvant au bain-marie sous vide. Le résidu de l'évaporation, qui contient la N-(méthyl-1 pipérazinyl-4) urée est recristallisé plusieurs fois dans l'acétate d'éthyle. Ce composé qui est isolé à l'état d'hydrate à 1/2 molécule d'eau, avec un rendement de 40 p. 100, se présente sous forme de fines aiguilles blanches fondant à 180° C.

Ce dérivé a été également obtenu par chauffage prolongé de l'amino-4 méthyl-1 pipérazine avec l'urée dans l'alcool absolu, jusqu'à cessation de dégagement d'ammoniac.

**Anal.** : Tr. p. 100 : C, 42,94 ; H, 9,06 ; O, 14,23 ; N, 34,49.  
Calc. : C, 43,11 ; H, 8,98 ; O, 14,37 ; N, 33,53.

La structure de la N-(méthyl-1 pipérazinyl-4) urée a été confirmée par la mise en œuvre de réactions classiques du groupement urée :

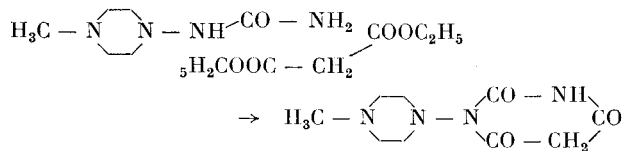
— condensation avec le xanthyrol et identification du dérivé mono ou polyxanthylé ;

— condensation avec le malonate d'éthyle, en vue d'obtenir la cyclisation en acide barbiturique.

**Dérivé trixanthylé de la N-(méthyl-1 pipérazinyl-4) urée.** — De nombreux essais pratiqués en milieu acétique, d'abord à froid, puis à l'ébullition pendant 15 minutes, ne nous ont pas permis d'isoler un dérivé xanthylé de l'urée substituée que nous voulions étudier. Nous référant aux travaux de Fauchier (28), qui, dans sa thèse, utilise différents solvants pour les condensations avec le xanthyrol, nous avons abandonné l'acide acétique pour la diméthylformamide : cette modification nous a permis, en portant à l'ébullition pendant 15 minutes 0,79 g de N-(méthyl-1 pipérazinyl-4) urée (0,005 mol), 1,98 g de xanthyrol (0,01 mol) dans 10 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide d'isoler un produit blanc fondant vers 170° C, cristallisant par refroidissement de la solution. Ce composé, après plusieurs recrystallisations dans l'alcool absolu, fond à 201° C et a pu être identifié, d'après les résultats de l'analyse centésimale, comme l'hydrate à une molécule d'eau du dérivé trixanthylé de l'urée correspondant à l'amino-4 méthyl-1 pipérazine : C<sub>45</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 75,68 ; H, 5,55 ; O, 11,49 ; N, 7,28.  
Calc. : C, 75,42 ; H, 5,58 ; O, 11,17 ; N, 7,82.

**Acide N-(méthyl-1 pipérazinyl-4) barbiturique :**  
C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> :

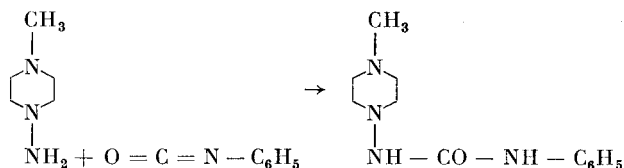


Nous avons repris le procédé de préparation de l'acide barbiturique, à partir de l'urée et du malonate d'éthyle (29).

On dissout 0,46 g de sodium dans 10 cm<sup>3</sup> d'alcool absolu ; on ajoute à la solution d'éthylate de sodium obtenue 3,2 g de malonate d'éthyle puis 3,16 g de N-(méthyl-1 pipérazinyl-4) urée préalablement dissous dans 10 cm<sup>3</sup> d'alcool absolu. Le mélange est chauffé 7 heures au bain d'huile à 110° C. Après refroidissement, on redissout le précipité apparu dans 8 cm<sup>3</sup> d'eau, et on ajoute goutte à goutte de l'acide chlorhydrique, jusqu'à réaction acide au tournesol. Après repos d'une nuit en glacière, on essore le précipité qui s'est déposé ; on le recrystallise dans de l'alcool dilué au demi. Après deux recrystallisations ; le produit, obtenu sous forme d'hydrate à une molécule d'eau, ne contient plus aucune trace de chlore : il se présente sous forme de fins cristaux blancs, fondant à 256° C.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 44,27 ; H, 6,63 ; O, 25,93 ; N, 23,08.  
Calc. : C, 44,26 ; H, 6,55 ; O, 26,22 ; N, 22,95.

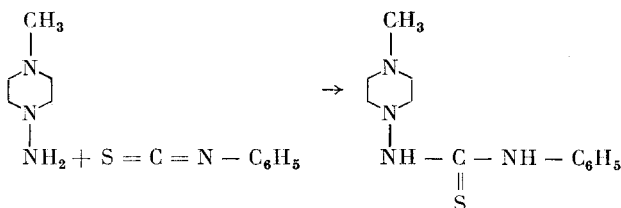
**N-(méthyl-1 pipérazinyl-4) N'-phényl urée :**  
C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>ON<sub>4</sub> :



On place dans les vapeurs du bain-marie bouillant, pendant deux heures, 2,30 g d'amino-4 méthyl-1 pipérazine (0,02 mol) et 2,38 g d'isocyanate de phényle (0,02 mol) dans 10 cm<sup>3</sup> d'acide acétique anhydre. Après refroidissement, on ajoute 10 cm<sup>3</sup> d'eau et on élimine par filtration sous vide le précipité de diphenyl-urée apparu. Le filtrat est traité par du carbonate de potassium sec, jusqu'à obtention d'une masse pâteuse, qui est soumise à plusieurs extractions chloroformiques. On déshydrate la solution chloroformique sur sulfate de sodium sec, et chasse le solvant au bain-marie sous vide. Le résidu visqueux cristallise par trituration dans l'éther anhydre. La poudre amorphe jaunâtre ainsi isolée (2,2 g) recrystallise dans 6 cm<sup>3</sup> d'alcool isopropylique, pour fournir 1,1 g de fins cristaux blancs, fondant à 155° C et constituant la N-(méthyl-1 pipérazinyl-4) N'-phényl urée.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 61,18 ; H, 7,60 ; O, 7,66 ; N, 23,18.  
Calc. : C, 61,54 ; H, 7,69 ; O, 6,84 ; N, 23,93.

**N-(méthyl-1 pipérazinyl-4) N'-phényl thio-urée :**  
C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>S :



La condensation précédente, répétée dans des conditions strictement identiques avec l'isosulfocyanate de phényle, nous a conduite, après élimination d'une petite quantité de diphenylurée, à la thio-urée correspondante. Cette dernière recrystallise dans l'alcool à 95° en fines aiguilles blanches fondant à 153° C qui constituent l'hydrate à une demi-molécule d'eau de la N-(méthyl-1 pipérazinyl-4) N'-phényl thio-urée.

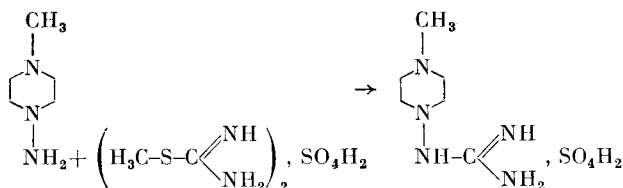
Anal. : Tr. p. 100 : C, 54,58 ; H, 7,53 ; N, 21,98 ; S, 12,30.  
Calc. : C, 55,59 ; H, 7,34 ; N, 21,62 ; S, 12,36.

(28) P. FAUCHIER, Thèse d'Université en Pharmacie, Lille, 1962.

(29) Synthèses organiques, 1949, 2, 29, Masson, Paris.

## IV. — Amino-guanidine

N-(méthyl-1 pipérazinyl-4) guanidine :  $C_6H_{15}N_5$ ,  $SO_4H_2$  :



2,78 g de sulfate de S-méthyl isothio-urée <sup>(30)</sup> (0,01 mol) sont dissous à chaud dans 10 cm<sup>3</sup> d'eau et 10 cm<sup>3</sup> d'alcool à 95°; on ajoute à la solution obtenue 2,30 g d'amino-4 méthyl-1 pipérazine (0,02 mol). Il se produit immédiatement un violent dégagement de méthylmercaptan et l'on termine la réaction par 5 heures d'ébullition au réfrigérant à reflux. Après refroidisse-

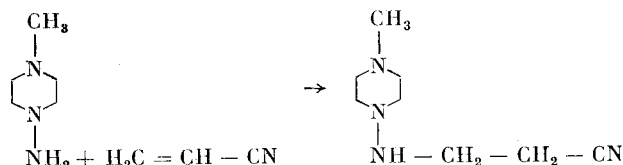
ment, on chasse le solvant au bain-marie sous vide et on triture le résidu pâteux avec de l'éther anhydre et de l'alcool absolu, pour le transformer en un produit pulvérulent, blanchâtre et hygroscopique, qu'il est possible d'essorer (1,7 g). Recristallisé dans 60 cm<sup>3</sup> d'alcool à 95° et 30 cm<sup>3</sup> d'eau, le sulfate acide de la N-(méthyl-1 pipérazinyl-4) guanidine se présente sous forme de longues aiguilles blanches qui s'effleurissent à l'étuve à 100° C pour donner un produit pulvérulent fondant à 334° C.

Malgré un séchage prolongé à l'étuve, puis au pistolet à vide, nous n'avons pu isoler que l'hydrate à une molécule d'eau de cette guanidine.

**Anal.** : Tr. p. 100 : C, 26,25 ; H, 7,04 ; N, 25,15 ; S, 11,87.  
Calc. : C, 26,36 ; H, 6,95 ; N, 25,64 ; S, 11,72.

## V. — Cyanoéthylation

(Cyano-2 éthyl)-amino-4 méthyl-1 pipérazine :  $C_8H_{16}N_4$  :



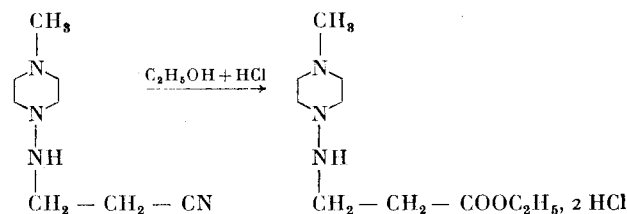
On chauffe 3 heures dans les vapeurs du bain-marie bouillant 2,30 g d'amino-4 méthyl-1 pipérazine et 5 cm<sup>3</sup> d'acrylonitrile. Le mélange est ensuite fractionné par distillation à la trompe à vide. Après élimination des produits de départ n'ayant pas réagi, on recueille une huile jaune pâle (1 g) distillant entre 127° et 130° C sous 12-13 mm de mercure. Ce composé est un mononitrile d'après les résultats du dosage d'azote en milieu non aqueux.

Par analogie avec les exemples cités dans la littérature <sup>(31)</sup>, nous avons cru pouvoir obtenir le dinitrile, par une double cyanoéthylation pratiquée en présence d'un excès d'acrylonitrile et d'un catalyseur (Triton B). En réalité, nous avons obtenu un produit toujours identique, en utilisant l'acrylonitrile en quantité calculée ou en excès, en opérant avec ou sans Triton B.

Nous avons identifié le nitrile préparé par transformation en ester, en réalisant une hydrolyse chlorhydrique dans l'alcool à 95°.

Nos tentatives d'obtention de l'amidine correspondante, par action de l'ammoniac sur ce nitrile, se sont soldées par des échecs qu'il ne nous a pas semblé inutile de détailler au cours des pages suivantes.

Dichlorhydrate du (méthyl-1 pipérazinyl-4)-amino-3 propionate d'éthyle :  $C_{10}H_{21}O_2N_3$ , 2HCl :



Après dissolution du nitrile dans l'alcool à 95° (2 g dans 10 cm<sup>3</sup>), on fait passer un courant d'acide chlorhydrique sec dans la solution pendant 30 minutes, en plaçant le mélange dans les vapeurs du bain-marie bouillant. Il se forme tout d'abord un précipité de chlorhydrate du nitrile qui se redissout ensuite, tandis qu'apparaît un précipité de chlorure d'ammonium; on essore à chaud pour l'éliminer. Le filtrat cristallise par refroidissement, et l'on peut ainsi isoler le chlorhydrate de l'ester, qui recristallise dans l'alcool absolu sous forme de cristaux blancs, légèrement hygroscopiques.

<sup>(30)</sup> *Synthèses organiques*, 1949, **2**, 489, Masson, Paris.

<sup>(31)</sup> H. A. BRUSON, *Organic Reactions*. Cyano-éthylation, **5**, 109, Adams, John Wiley, New York.

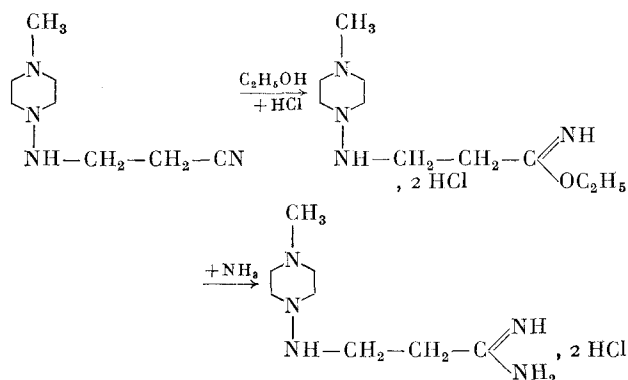
<sup>(32)</sup> J. V. DUBSKY, *Ber. chem. Gesells.*, 1917, **50**, 1693.

<sup>(33)</sup> R. DÉLABY et J. V. HARISPE, *Bull. Soc. chim.*, 1943 [5], **10**, 583.

Le dichlorhydrate du (méthyl-1 pipérazinyl-4)-amino-3 propionate d'éthyle fond à 217° C.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 41,95 ; H, 8,10 ; Cl, 24,76.  
Calc. : C, 41,66 ; H, 7,98 ; Cl, 24,65.

Nos essais de transformation du nitrile en dichlorhydrate d'amidine, en passant par l'intermédiaire de l'imino-ester, selon les formules figurant ci-dessous, n'ont pas abouti jusqu'à présent :

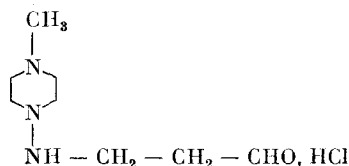


Dans un premier stade, nous avons traité le nitrile, mis en solution dans l'alcool absolu (redistillé sur sodium) par un courant d'acide chlorhydrique sec, jusqu'à saturation, en maintenant la température aux environs de 0° C à l'aide d'un bain de glace. Il apparaît peu à peu un précipité constitué, par le chlorhydrate de l'imino-ester, que nous avons essoré et séché sous vide en présence de potasse caustique.

Ce dérivé est ensuite traité par de l'alcool absolu saturé de gaz ammoniac, à l'étuve à 37° C pendant 48 heures. Après élimination du chlorure d'ammonium formé, la solution est évaporée et le résidu, repris par de l'alcool absolu à chaud, laisse cristalliser par refroidissement le produit de la réaction.

Dans le cas présent, nous avons tout lieu de penser que, si l'ammoniac a bien réagi sur l'imino-ester, le produit de la réaction a été hydrolysé secondairement au cours des recristallisations effectuées pour le purifier. Le dérivé isolé fond à 162° C, recoloré la fuchsine bisulfitée et réduit le réactif de Nessler en milieu alcalin. Ce composé correspondrait, d'après les résultats de l'analyse centésimale, au monochlorhydrate de l'aldéhyde résultant de l'hydrolyse du groupement amidine.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 48,29 ; H, 8,41 ; Cl, 17,54 ; N, 20,76.  
Calc. : C, 46,26 ; H, 8,67 ; Cl, 17,10 ; N, 20,24.

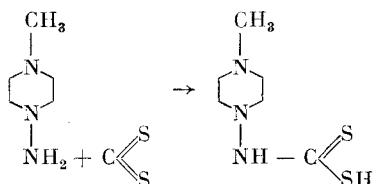


Il ne nous a pas semblé nécessaire de nous obstiner à préparer l'amidine, puisque l'identification du nitrile initial était suffisamment établie par l'obtention de l'ester correspondant.

## VI. — Dérivé de condensation avec le sulfure de carbone

Knorr avait condensé l'amino-1 pipéridine avec le sulfate de carbone. Le produit décrit correspond à la N-N'-dipipéridinyl thio-urée, formée par action de deux molécules d'hydrazine sur une molécule de sulfure de carbone avec élimination d'hydrogène sulfuré<sup>(34)</sup>. En opérant sur l'amino-4 méthyl-1 pipérazine, nous n'avons isolé qu'un dérivé d'addition sur la fonction hydrazine : l'acide dithiocarbamique correspondant.

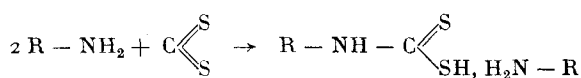
**Acide (méthyl-1 pipérazinyl-4) dithiocarbamique :**  $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}_2$  :



On ajoute peu à peu 4 cm<sup>3</sup> de sulfure de carbone à 2,30 g d'amino-4 méthyl-1 pipérazine. Il se produit une réaction très violente, même en opérant dans la glace. On essore le produit jaune, pulvérulent qui s'est formé et on le recristallise dans l'eau. L'acide (méthyl-1 pipérazinyl-4) dithiocarbamique cristallise sous forme d'hydrate à une molécule d'eau en aiguilles très fines, légèrement colorées, fondant à 144° C.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 32,95 ; H, 7,16 ; S, 30,20 ; N, 19,48.  
Calc. : C, 34,44 ; H, 7,17 ; S, 30,62 ; N, 20,09.

Les dérivés de condensation des amines primaires avec le sulfure de carbone sont généralement isolés à l'état de dithiocarbamates d'amine<sup>(35)</sup> :



Les résultats de l'analyse centésimale nous ont

<sup>(34)</sup> L. KNORR, *Ann. der Chem.*, 1883, **221**, 306.

<sup>(35)</sup> V. GRIGNARD, *Traité de Chimie organique*, 1941, **14**, 281, Masson, Paris.

amenée à supposer que le produit préparé ci-dessus n'était autre que l'acide (méthyl-1 pipérazinyl-4) dithiocarbamique lui-même. Toutefois on peut admettre dans le cas présent la formation d'un dithiocarbamate interne avec le second atome d'azote du cycle pipérazinique.

Dans le but de confirmer cette structure, nous avons procédé à un dosage iodométrique de cet acide selon la méthode préconisée par Baraud pour certains dérivés analogues dans la série des amino-acides <sup>(36)</sup>.

Le principe de ce dosage repose sur l'oxydation par l'iode du groupement — SH en acide sulfinique — SO<sub>2</sub>H :



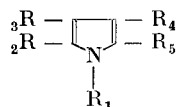
A 50 cm<sup>3</sup> d'iode N/100 amenés à pH 2 par addition de 5 cm<sup>3</sup> d'acide acétique, on ajoute goutte à goutte sous agitation magnétique 10 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse de l'acide (méthyl-1 pipérazinyl-4) dithiocarbamique à 0,05 p. 100, soit 5 mg de produit à doser. Après 6 heures d'agitation, on titre l'iode en excès par de l'hypo-sulfite de sodium N/100 (40,6 cm<sup>3</sup>) : soit 9,4 cm<sup>3</sup> d'iode N/100 utilisés :

$$P. M. \text{ trouvé : } \frac{5 \times 4 \times 100}{9,4} = 212,7. \quad P. M. \text{ calculé } = 209.$$

### CHAPITRE III

#### Amino-1 pyrroles substitués

La condensation réalisée en milieu acétique des trois hydrazines de départ avec l'acétyl-acétone, l'ester diéthylique de l'acide diacétylsuccinique et la désylacétophénone nous a conduit à un certain nombre de produits répondant au schéma général figuré ci-dessous :

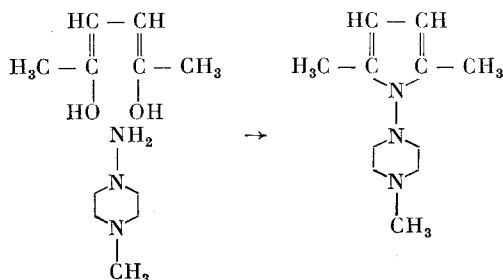


La structure des produits préparés a été confirmée par une étude spectrophotométrique de leur absorption en ultra-violet.

N°	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
1		CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>
2		CH <sub>3</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>
3		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
4		CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>
5		CH <sub>3</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>
6		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
7		CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>
8		CH <sub>3</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>

#### I. — Pyrroles dérivés de l' amino-4 méthyl-1 pipérazine

**Dérivé 1 :** diméthyl-2,5 (méthyl-1 pipérazinyl-4)-1 pyrrole : C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub> :



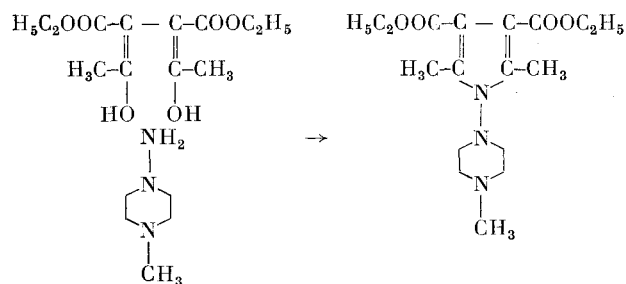
On porte à l'ébullition sous réfrigérant à reflux pendant 1 heure 1/2 : 5 g d' amino-4 méthyl-1 pipérazine, 4 g d'acétyl-acétone et 35 cm<sup>3</sup> d'acide acétique. Après refroidissement, on alcalinise par 100 cm<sup>3</sup> d'ammoniaque. Il se sépare une huile brunâtre qui est soluble dans l'éther. On extrait à l'éther et on déshydrate les extraits éthers sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant au bain-marie sous vide, on fractionne le résidu. Entre 130° et 140° C sous 12 mm de mercure, il distille une huile jaune qui cristallise immédiatement en longues aiguilles colorées. Une seconde distillation permet d'obtenir entre 135° et 140° C un

<sup>(36)</sup> J. BARAUD, *Bull. Soc. Chim.*, 1947, **7**, 948.

produit incolore, cristallisant dans le récepteur en longues aiguilles blanches fondant à 42°-47° C. Rendement : 45 p. 100.

**Anal.** : Tr. p. 100 : C, 68,10 ; H, 9,79 ; N, 21,74.  
Calc. : C, 68,39 ; H, 9,84 ; N, 21,76.

**Dérivé 2** : diméthyl-2,5 dicarbéthoxy-3,4 (méthyl-1 pipérazinyl-4)-1 pyrrole :  $C_{17}H_{27}O_4N_3$  :

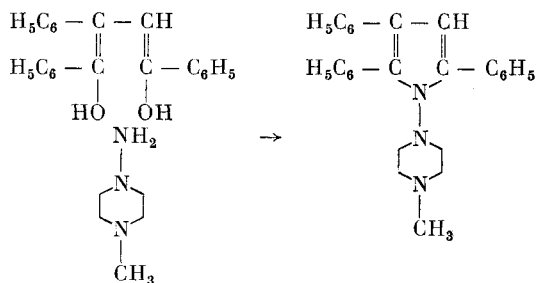


On porte 2 heures à l'ébullition le mélange de : 4 g d' amino-4 méthyl-1 pipérazine, 5 g d'ester diéthylique de l'acide diacétylsuccinique (37) dans 30 cm<sup>3</sup> d'acide acétique. Après refroidissement, on alcalinise par 50 cm<sup>3</sup> d'ammoniaque. Il se dépose une huile brune que l'on extrait par l'éther en plusieurs fois. La solution étherée, séchée sur sulfate de sodium, est évaporée puis distillée. On peut séparer par distillation à la trompe à huile, entre 225° et 250° C au bain d'huile, une huile jaune, épaisse, d'odeur aromatique. Cette huile, difficilement cristallisable, se prend en masse par contact avec une paroi de verre neuf (\*).

Le produit solidifié recrystallise dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole ; il fond à 64° C. Rendement : 50 p. 100.

**Anal.** : Tr. p. 100 : C, 61,19 ; H, 8,29 ; O, 19,13 ; N, 12,39.  
Calc. : C, 60,53 ; H, 8,01 ; O, 18,99 ; N, 12,46.

**Dérivé 3** : (méthyl-1 pipérazinyl-4)-1 triphényl-2,3,5 pyrrole :  $C_{27}H_{27}N_3$  :

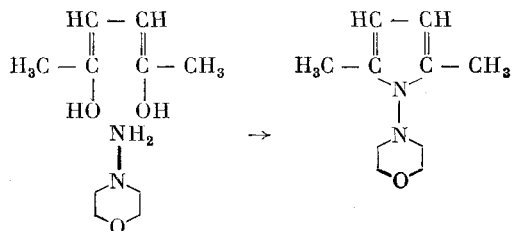


On porte à ébullition pendant 1 heure 30 le mélange de : 6 g d' amino-4 méthyl-1 pipérazine, de 10 g de désyl-acétophénone et de 45 cm<sup>3</sup> d'acide acétique. Après refroidissement, on observe une cristallisation abondante de désylacétophénone n'ayant pas réagi (environ 50 p. 100 de la quantité mise en œuvre, même en augmentant le temps de chauffage). On élimine la désylacétophénone par filtration sous vide, on alcalinise les eaux mères acétiques par 50 cm<sup>3</sup> d'ammoniaque et extrait à l'éther le produit jaunâtre et pâteux qui s'est déposé. Le composé pyrrolique est transformé en chlorhydrate par passage d'un courant d'acide chlorhydrique sec dans la solution étherée préalablement déshydratée sur sulfate de sodium. On élimine ainsi les dernières traces de désylacétophénone qui avaient pu passer dans l'éther. Le chlorhydrate, une fois essoré, est recrystallisé dans l'alcool dilué ou dans l'eau, car il est très soluble dans l'alcool. Ce chlorhydrate paraît fortement dissocié, ce qui ne permet pas une identification précise du dérivé pyrrolique par son taux de chlore. Il est nécessaire de libérer la base par action du carbonate de sodium sur la solution aqueuse du chlorhydrate. Le pyrrole obtenu, insoluble dans l'eau, recrystallise dans l'alcool sous forme d'aiguilles se colorant légèrement à l'air et fondant à 138° C. Rendement : 25 p. 100.

**Anal.** : Tr. p. 100 : C, 82,21 ; H, 6,93 ; N, 10,62.  
Calc. : C, 82,44 ; H, 6,86 ; N, 10,68.

## II. — Pyrroles dérivés de l' amino-4 morpholine

**Dérivé 4** : diméthyl-2,5 morpholino-1 pyrrole :  $C_{10}H_{16}ON_2$  :



On porte 2 heures à ébullition : 5 g d' amino-4 morpholine, et 4 g d'acétonylacétone dans 35 cm<sup>3</sup> d'acide acétique. Après refroidissement, on alcalinise par 55 cm<sup>3</sup> d'ammoniaque. Il y a précipitation d'un produit noirâtre, incomplètement soluble dans l'éther, vraisemblablement à cause de la présence de dérivés polymères du pyrrole. On pratique plusieurs extractions étherées pour séparer le composé pyrrolique qui est soluble dans l'éther ; après déshydratation des solutions étherées sur sulfate de sodium, on évapore le solvant et on

(37) *Guide de préparations organiques*, E. Fischer, Paris, 1907, p. 45.

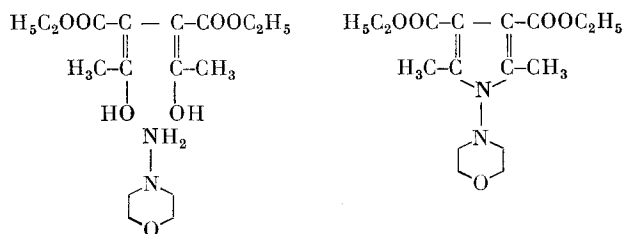
(\*) Le même phénomène a été constaté pour l'un des isomères de

l'ester diéthylique de l'acide diacétylsuccinique (Beilstein, 3, 2° supplément, p. 504).

fractionne le résidu sous vide. Par chauffage sous vide, le diméthyl-2,5 morpholino-1 pyrrole se sublime. On recueille ainsi de belles aiguilles blanches, brunissant rapidement à l'air et à la lumière, recristallisant dans l'alcool absolu et fondant à 103° C. Rendement : 30 p. 100.

**Anal.** : Tr. p. 100 : C, 66,49 ; H, 9,09 ; O, 8,85 ; N, 15,55.  
**Calc.** : C, 66,66 ; H, 8,88 ; O, 8,88 ; N, 15,55.

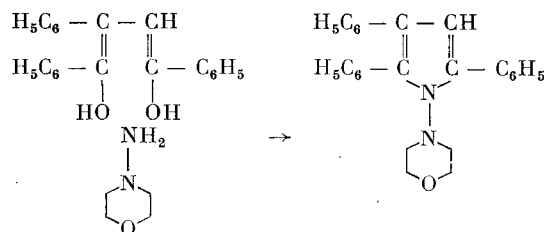
**Dérivé 5** : diméthyl-2,5 dicarbéthoxy-3,4 morpholino-1 pyrrole :  $C_{16}H_{24}O_5N_2$  :



On porte 2 heures à ébullition sous réfrigérant à reflux : 1,41 g d'amino-4 morpholine et 3,58 g d'ester diéthylique de l'acide diacétylsuccinique dans 20 cm<sup>3</sup> d'acide acétique. L'alcalinisation par 25 cm<sup>3</sup> d'ammoniaque fait apparaître un précipité pailleté, brunâtre, qui est essoré et recristallisé dans peu d'alcool absolu, en présence de charbon. Deux recristallisations fournissent un produit de couleur presque blanche, fondant à 114° C. Rendement : 55 p. 100.

**Anal.** : Tr. p. 100 : C, 59,26 ; H, 7,48 ; O, 24,57 ; N, 8,51.  
**Calc.** : C, 59,25 ; H, 7,40 ; O, 24,69 ; N, 8,64.

**Dérivé 6** : morpholino-1 triphényl-2,3,5 pyrrole :  $C_{26}H_{24}ON_2$  :



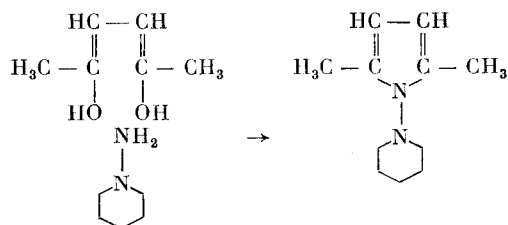
On chauffe 2 heures à l'ébullition le mélange de : 5 g d'amino-4 morpholine, de 10 g de désylacétophénone et de 45 cm<sup>3</sup> d'acide acétique. Par refroidissement, on observe la cristallisation d'un produit brun en aiguilles, fondant à 185° C.

Le morpholino-1 triphényl-2,3,5 pyrrole, recristallisé deux fois dans l'alcool absolu où il est peu soluble, fond à 191° C. Rendement : 20 p. 100. L'alcalinisation des eaux mères par l'ammoniaque permet de récupérer environ 50 p. 100 de la désylacétophénone mise en œuvre.

**Anal.** : Tr. p. 100 : C, 82,13 ; H, 6,36 ; O, 4,12 ; N, 7,35.  
**Calc.** : C, 82,10 ; H, 6,31 ; O, 4,21 ; N, 7,36.

### III. — Pyrroles dérivés de l'amino-1 pipéridine

**Dérivé 7** : diméthyl-2,5 pipéridino-1 pyrrole :  $C_{11}H_{18}N_2$  :

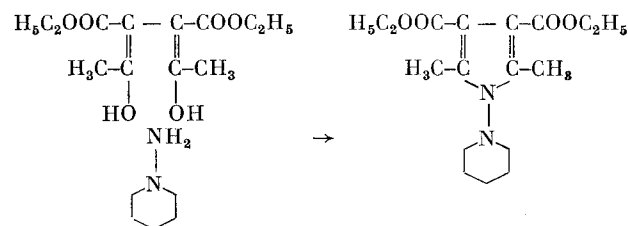


On porte à ébullition pendant une heure et demie le mélange de : 5 g d'amino-1 pipéridine, de 5 g d'acétyl-acétophénone dans 35 cm<sup>3</sup> d'acide acétique. Après alcalinisation par l'ammoniaque, on extrait à l'éther l'huile brune qui s'est séparée. La solution étherée obtenue est déshydratée sur sulfate de sodium, le solvant est chassé sous vide et le résidu fractionné par distillation sous vide. Deux distillations successives permettent d'isoler à l'état pur le diméthyl-2,5 pipéridino-1 pyrrole ; c'est une huile fortement colorée en jaune, distillant

à 100°-102° C sous 12 mm de mercure avec un rendement de 35 p. 100.

**Anal.** : Tr. p. 100 : C, 73,80 ; H, 10,22 ; N, 15,91.  
**Calc.** : C, 74,15 ; H, 10,11 ; N, 15,72.

**Dérivé 8** : diméthyl-2,5 dicarbéthoxy-3,4 pipéridino-1 pyrrole :  $C_{17}H_{26}O_4N_2$  :



On porte à ébullition pendant 2 heures le mélange de 3 g d'amino-1 pipéridine, 5,16 g d'ester diéthylique de l'acide diacétylsuccinique dans 40 cm<sup>3</sup> d'acide acétique. L'addition d'ammoniaque au mélange refroidi permet la séparation d'une masse pâteuse de couleur chamois,



soluble dans l'éther. On pratique plusieurs extractions étherées, on déshydrate les solutions obtenues, évapore le solvant sous vide et fractionne le résidu par distillation à la trompe à vide. Le diméthyl-2,5 dicarbéthoxy-3,4 pipéridino-1 pyrrole distille à 205°-207° C sous forme d'une huile jaune et épaisse qui cristallise spontanément. La masse encore légèrement pâteuse est recristallisée dans l'éther de pétrole. Les cristaux obtenus fondent à 40°-43° C. Rendement : 45 p. 100.

**Anal.** : Tr. p. 100 : C, 63,37 ; H, 8,03 ; O, 19,99 ; N, 8,60.  
 Calc. : C, 63,35 ; H, 8,07 ; O, 19,87 ; N, 8,69.

**Dérivé 9.** — Nous avons pensé obtenir, par condensation de l'amino-1 pipéridine avec la désylacétophénone, le pipéridino-1 triphényl-2,3,5 pyrrole (composé répondant à la formule A). Mais, quel que soit le mode opératoire suivi, nous n'avons pu réussir à isoler un dérivé correspondant à cette formule.

Lors d'un essai de condensation réalisé sans solvant, par chauffage d'une heure et demie au bain d'huile à 120° C, nous avons séparé avec un bon rendement, par distillation à la trompe à huile, entre 242° et 247° C, des cristaux fondant, après recristallisation dans l'alcool absolu, à 233° C.

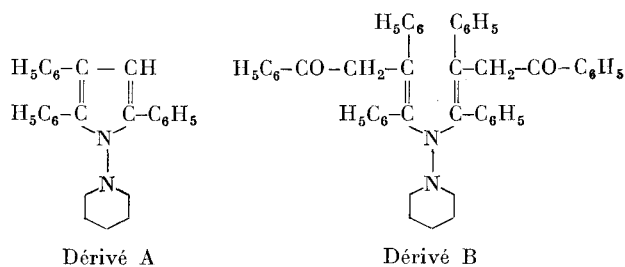
Il semblerait, d'après les résultats de l'analyse centésimale, que nous ayons isolé le dérivé B, figuré ci-dessous, qui résulterait de l'action de deux molécules

de désylacétophénone sur une molécule d'amino-1 pipéridine. Toutefois, la précision relative de l'analyse centésimale, et surtout les résultats discordants d'autres déterminations analytiques effectuées sur ce produit (dosage d'azote en milieu non aqueux, oximation quantitative, poids moléculaire par la méthode de Rast...) nous empêchent d'affirmer avec certitude qu'il s'agit bien de ce composé.

**Anal.** : Tr. p. 100 : C, 84,85 ; H, 5,55 ; N, 4,57 ; O, 5,35.

**Dérivé A** : Calc. p. 100 : C, 85,71 ; H, 6,87 ; N, 7,40.

**Dérivé B** : Calc. p. 100 : C, 84,97 ; H, 6,36 ; N, 4,04 ; O, 4,62.



Le résultat aberrant obtenu avec l'amino-1 pipéridine nous a incitée à confirmer la structure des composés que nous venons de décrire par une étude spectrophotométrique en ultra-violet.

#### IV. — Spectrophotométrie dans l'ultra-violet

Afin de mettre en évidence l'identité de structure des séries de pyrroles préparés, nous avons relevé les courbes d'absorption en ultra-violet pour chacun des composés décrits. Nous avons opéré en solution au 1/100 000 dans l'alcool à 95°, l'appareil utilisé étant le spectrophotomètre de Jobin et Yvon.

Les différentes courbes sont représentées sur les figures 3, 4 et 5 ; nous avons rassemblé sur un même graphique les courbes correspondant aux trois pyrroles obtenus par condensation avec l'une des  $\gamma$ -dicétones des trois hydrazines (voir fig. 3, 4, 5, p. 20).

L'examen de ces courbes permet d'arriver aux conclusions suivantes :

— Tous les dérivés pyrroliques montrent un clocher d'absorption se situant aux environs de 210 m $\mu$ , maximum retrouvé dans la courbe de référence établie

avec le pyrrole. Ceci établit sans ambiguïté la nature pyrrolique de ces composés.

— Les 8 dérivés pyrroliques numérotés de 1 à 8, ne différant que par le substituant en 1 sur l'azote du noyau pyrrole, conduisent à des spectres pratiquement identiques ; ceci montre la très faible influence de ces radicaux totalement hydrés sur l'absorption générale de la molécule. L'aspect des courbes enregistrées permet donc de conclure à l'analogie structurale de ces 8 dérivés.

— Quant au dérivé 9 provenant de la condensation de l'amino-1 pipéridine avec la désylacétophénone, il fournit un spectre différent des précédents. Ceci confirme les divergences que nous avons remarquées à l'analyse de ce produit, mais ne permet pas de définir sa structure exacte.

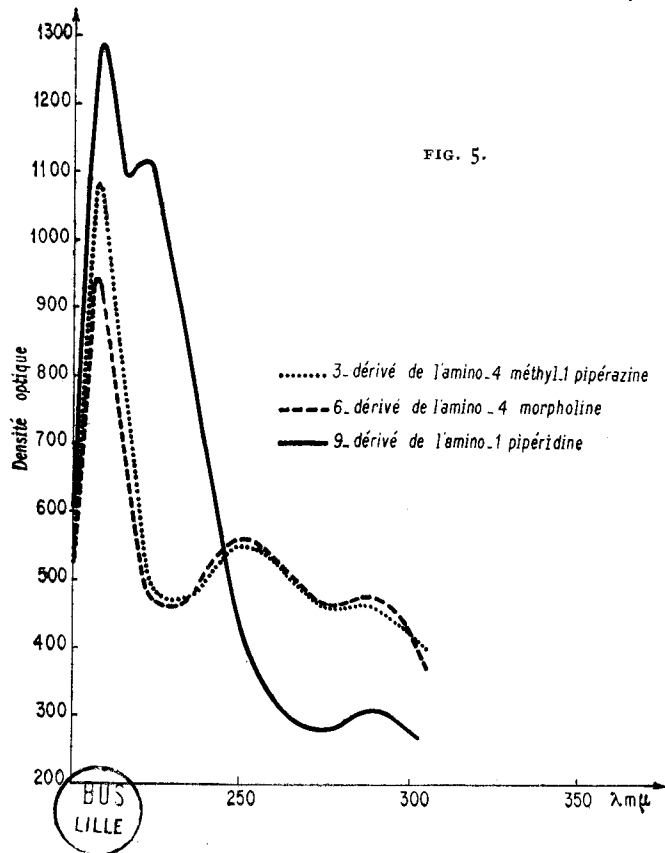
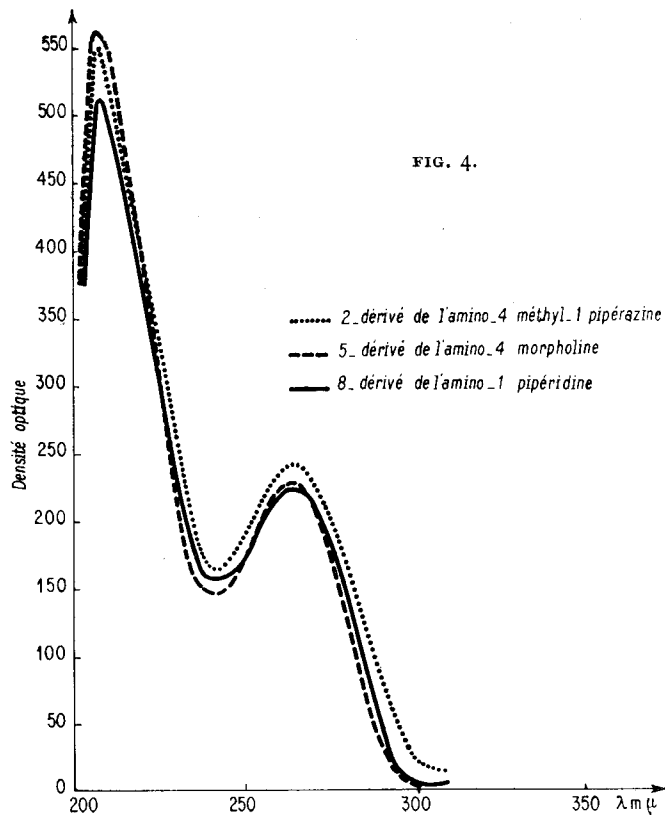
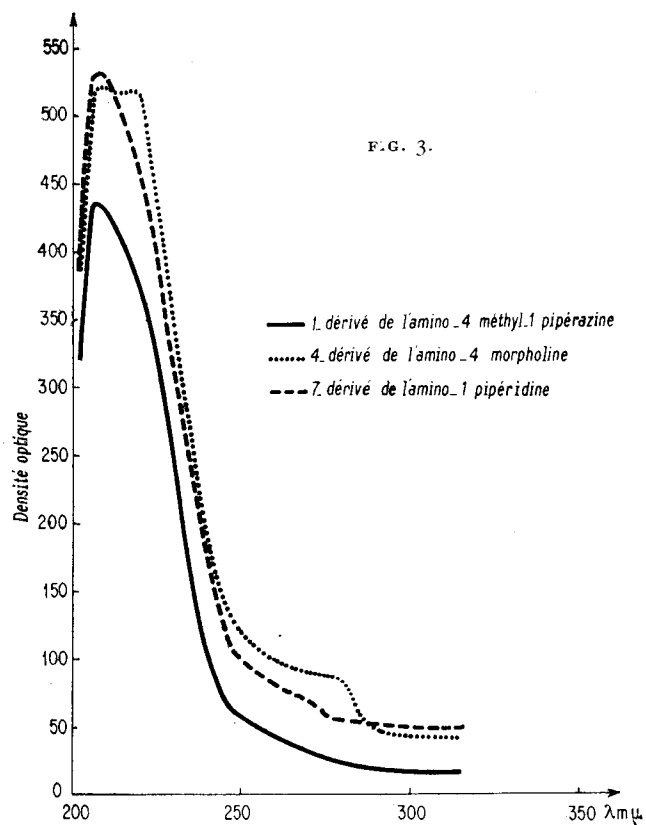


FIG. 3. — Courbes d'absorption en U. V. des composés pyrroliques obtenus à partir de l'acétonylacétone.

FIG. 4. — Courbes d'absorption en U. V. des composés pyrroliques obtenus à partir de l'ester diacétylsuccinique.

FIG. 5. — Courbes d'absorption en U. V. des composés pyrroliques obtenus à partir de la désylacétophénone.

### CONCLUSION

Au cours de ces recherches, nous avons préparé et décrit un certain nombre de composés pyrroliques à partir des dérivés N-aminés de la méthyl-1 pipérazine, de la pipéridine et de la morpholine.

En outre, nous inspirant des travaux précédemment effectués sur l' amino-1 pipéridine et sur l' amino-4 morpholine, nous avons étudié plus particulièrement le comportement de l' amino-4 méthyl-1 pipérazine, et mis au point la préparation de quelques dérivés d'addition et de substitution de cette hydrazine. Cette étude montre que l' amino-4 méthyl-1 pipérazine se comporte de la

même façon que l' amino-1 pipéridine et l' amino-4 morpholine. Toutefois la présence d'un ensemble pipérazinique, dont il est bien connu qu'il possède une solubilité dans l'eau vraiment considérable, rend difficile l'extraction des dérivés préparés et explique la médiocrité relative des rendements obtenus.

La réactivité propre de la fonction hydrazine ne paraît pas affectée : elle reste très comparable à celle de la fonction amine primaire, ce qui est en accord avec la similitude généralement observée entre ces deux fonctions.

## DEUXIÈME THÈSE

---

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

### Antimitotiques chimiques

VU ET APPROUVÉ :

Lille, le 6 janvier 1964.

*Le Doyen de la Faculté des Sciences de Lille,*

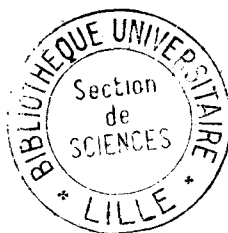
M. PARREAU.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lille, le 10 janvier 1964.

*Le Recteur de l'Académie de Lille,*

G. DEBEYRE.



F. ERB-DEBRUYNE

---

Imprimé avec les *Annales de Chimie*.

Le Gérant : G. MASSON

---

DÉPÔT LÉGAL : 1964, 1<sup>ER</sup> TRIMESTRE, N° D'ORDRE 4110, MASSON ET C<sup>IE</sup>, ÉDITEURS, PARIS  
Printed in France. IMPRIMERIE BARNÉOUD S. A., LAVAL, N° 4797 — 2-1964.