0.376
1969
103

Ann. Chim., 1969, t. 4, p. 405 à 428

50.376
1969
103

LABORATOIRE DE PHARMACIE CHIMIQUE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LILLE
(Professeur ALBERT LESPAGNOL).
Place de Verdun, F-59-Lille (Nord)

RECHERCHES DANS LA SÉRIE DE LA PIPÉRAZINE

Par

BERNARD WILLECOMME (*)

RÉSUMÉ

*Ce travail est relatif à de nouveaux dérivés de la pipé-
zine et à leur étude pharmacodynamique sommaire.
uls les aspects chimiques sont rapportés ici : différentes
actions d'alkylation — par la monochlorhydrine du
ycol et le chloro-éthoxy-éthanol — d'aryl sulfonation
de nitrosation ont été effectuées sur l'un des hétéro-
omes de la pipérazine, rendue préalablement dissy-
étrique en substituant l'autre par un groupe aryl sulfoné
hap. I) ou un reste Dichlorphénamide (chap. III). La com-
odité d'obtention des N-amino N'-aryl sulfonyl pipérazines
permis d'en étudier la réactivité, après avoir mis en évi-
ence leur structure hydrazinique par l'aldéhyde benzoïque
, fortuitement, le benzile : elles réagissent comme des
nines primaires sur le chloro-formiate d'éthyle, le chlorure
phényl acétyle, le sulfate de S-méthyl isothiourée, le
lfure de carbone, l'isocyanate et l'isothiocyanate de
ényle, la thiourée, l'isocyanate de potassium en milieu
étique ; cette dernière réaction formant des N-(aryl
lfonyl pipérazino) urées qui ont donné lieu à des essais
cyclisation en acides barbituriques, imidazolidine-
ones, oxazolidine-diones (chap. II). Enfin, la mobilité de
alogène de l'amino-2 méthyl-4 chloro-6 pyrimidine a
ermis sa substitution par la N-méthyl pipérazine, N-carbé-
oxy pipérazine, diverses N-aryl sulfonyl pipérazines,
outissant ainsi à des amino pipérazino méthyl pyrimidines
i ont conduit aux sulfonamides correspondants (chap. IV).*

SUMMARY

In this work, the preparation of some new piperazine derivatives is described. Generally, we have introduced onto one of the nitrogen atoms of piperazine, groups which normally undergo reaction with ammonia or amines, and onto the other nitrogen atom, groups which may influence pharmacological action.

Chap. I : Some N-aryl sulfonyl piperazines were obtained by the action of N-monocarbethoxy piperazine on aryl sulfochlorides and by subsequent hydrolysis of the carbethoxy radical. They were then alkylated with ethylen chlorohydrin and chloro ethoxy ethanol and also nitrosated. The reduction of the nitrosamines by $LiAlH_4$, without cleavage of the sulfonyl group, led to the formation of the corresponding N-amino N'-aryl sulfonyl piperazines. Chap. II : After having determinated the hydrazine type structure of the N-amino N'-aryl sulfonyl piperazines by benzaldehyde, and fortuitously benzil, the reactivity of these compounds was studied. They react like primary amines on ethyl chloroformate, phenyl acetic chloride, S-methyl isothiourea sulfate, carbon disulphide, phenyl isocyanate, phenyl isothiocyanate, thiourea and potassium isocyanate in presence of acetic acid; this last reaction gives N-(aryl sulfonyl piperazino) ureas. An attempt was then made to cyclise these products to form barbituric acids, imidazoline-diones and oxazolidine-diones. Chap. III: The nucleus of piperazine was joined onto that of Dichlorphenamide

(*) Mémoire ultime de Thèse de Doctorat ès Sciences Physiques de B. Willecomme. Numéro d'enregistrement au C. N. R. S. AO 3380

MASSON et Cie, 120, Bd St-Germain, PARIS (6e)

BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE
Section de SCIENCES
LILLE

(Daranide), possessing a labile chlorine atom, by the action of N-carbethoxy piperazine and subsequent alkaline hydrolysis. Alkylation with ethylen chlorohydrin and chloro ethoxy ethanol was effected as well as nitrosation as for the previous products. Here, however, the difficulty of obtaining the N-amino derivative did not allow its substitution. Finally, a third sulfonamide group was introduced. Chap. IV: The mobility of the chlorine atom of amino-2 methyl-4 chloro-6 pyrimidine led to its replacement by N-methyl-piperazine, N-carbethoxy piperaz and a variety of N-aryl sulfonyl piperazines. By the act of acetyl sulfanilyl chloride or carbethoxy sulfanilyl chlor in pyridine, followed by hydrolysis, the correspond sulfonamido piperazino pyrimidines were obtained, so of which resembled both Sulfamerazine and Probene joined by a piperazine molecule. Altogether, more t 80 new products are described.

INTRODUCTION

Le travail que nous présentons trouve son unité chimique par son rattachement à la pipérazine, en raison de la présence dans cet hétérocycle de deux atomes d'azote susceptibles de réagir dissymétriquement. Il est ainsi possible d'introduire l'un d'eux dans des réactions où interviennent habituellement l'ammoniaque ou les amines tout en ménageant, par l'autre atome d'azote, la possibilité de greffer d'autres groupements dont on peut espérer une action pharmacodynamique. En outre, la pipérazine pouvait induire certaines propriétés liées à la présence de son noyau que l'on retrouve dans de nombreux médicaments : antihelminthiques, antihistaminiques, curarisants, anticholinergiques, psycho-dépresseurs... Les possibilités de substitution de la pipérazine, jointes à ses potentialités pharmacodynamiques, ont incité notre Maître, le Professeur Albert Lespagnol, à nous confier l'étude de nouveaux dérivés de cet hétérocycle.

Chronologiquement, nos recherches se sont déroulées dans un ordre différent de celui dans lequel nous les exposons ici. Mais il nous a paru préférable de placer tout d'abord les dérivés relativement simples de la pipérazine et de terminer par ceux qui présentent une structure plus complexe et en particulier ceux où se trouvent associés une structure pipérazinique à un hétérocycle pyrimidique.

Le chapitre I est relatif à des dérivés phé sulfamidés de la pipérazine. Ces composés sur lesqu sont greffés des groupements qui existent, accolés à pipérazine, dans des sédatifs, auraient pu influer fa rablement sur les propriétés anticonvulsivantes q possèdent certains dérivés sulfamidés.

Le chapitre II pourrait être considéré comme prolongement chimique du précédent où certa composés pipéraziniques qui y sont décrits ont transformés en dérivés nitrosés, réduits en amines da un but initial d'identification. Mais les N-amino pi razines ainsi obtenues constituaient une matière p mière qui a été transformée en une foule de déri (uréthannes, urées, thiourées, guanidines...) qui fo l'objet de ce deuxième chapitre.

Le chapitre III est particulièrement orienté par greffage de l'hétérocycle pipérazinique diverseme substitué sur un diurétique sulfamidé, le Dichlorphé amide. Les considérations pharmacodynamiqu variées qui ont influé sur le choix des substituan seront signalées en tête de ce chapitre.

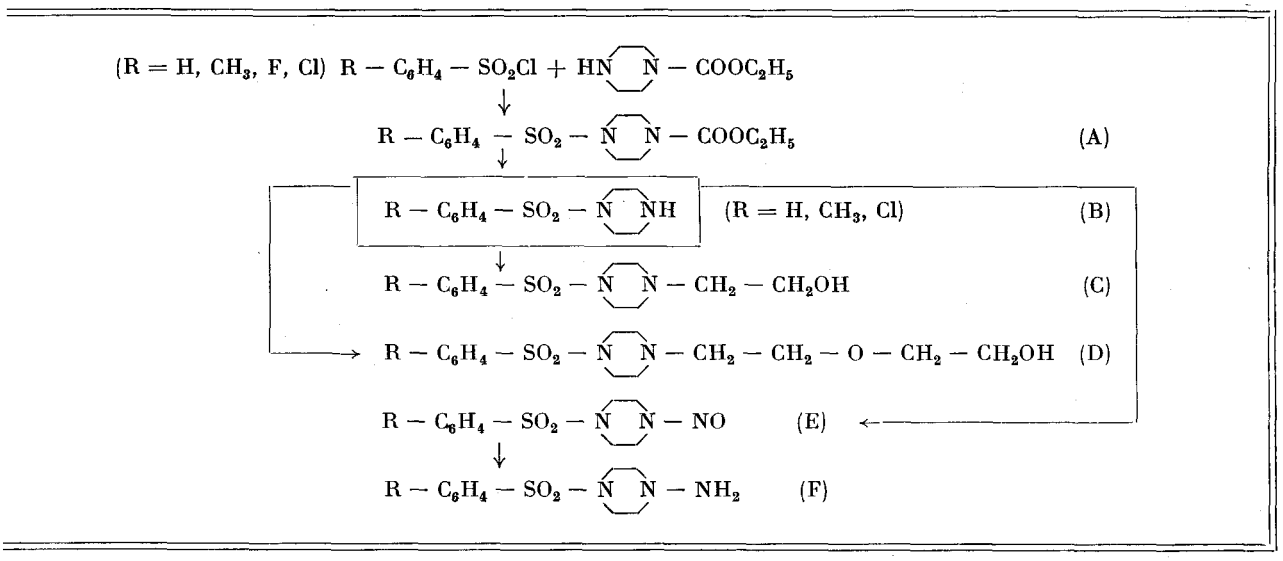
Le chapitre IV concerne des dérivés où l'on a ter d'associer les propriétés antibactériennes des déri sulfamidés de la pyrimidine à des structures pipéra niques.

CHAPITRE PREMIER

DÉRIVÉS DE N-ARYL SULFONYL PIPÉRAZINES

Quelques aryl sulfochlorures ont été condensés sur la N-carbéthoxy pipérazine. La décarbéthoxylation des produits (A) obtenus libère le site réactionnel de la pipérazine (B) permettant son hydroxy alkylation par la monochlorhydrine du glycol (C), le chloroéthoxyéthanol (D) et sa nitrosation (E), cette dernière éta suivie d'une réduction (F). Le tableau I groupe l'ensem ble des transformations réalisées. La série B — q figurera également au tableau IV (formule *a*) — constitue le point de départ.

TABLEAU I



Série A

Condensation du benzène sulfochlorure, *p*.toluène fochlorure, *p*.fluorobenzène et *p*.chlorobenzène fochlorure sur la N-monocarbéthoxy-pipérazine.

Nous nous sommes inspirés des procédés décrits ur la benzène sulfonation et la tosyllation de la monocarbéthoxy-pipérazine (1) (2) et y avons apporté taines adaptations qui nous ont paru favorables. ule, la préparation des dérivés R = F et Cl non nnus, sera détaillée.

p.fluoro benzène sulfonyl-1 carbéthoxy-4 pipérazine = F).

p.chloro benzène sulfonyl-1 carbéthoxy-4 pipérazine = Cl). — 7,9 g de N-monocarbéthoxy-pipérazine (2) 05 M) sont dilués dans 30 cm³ d'eau rendue alcaline r 2 g de soude en pastilles (0,05 M). Après refroidis- ment par la glace, on ajoute, sous agitation mécanique pide :

— soit 9,7 g de *p*.fluorobenzène sulfochlorure (3) ,05 M),

— soit 10,7 g de *p*.chlorobenzène sulfochlorure (4) ,05 M) en solution dans l'éther.

Il apparaît rapidement un précipité. L'agitation t maintenue plusieurs heures puis le mélange est andonné une nuit à la glacière. Essorage, lavage à au puis séchage vers 60° C. Le rendement en produit ut,

— dans le premier cas (R = F) est de 11,5 g, soit p. 100,

— dans le second cas (R = Cl) de 12 g, soit 73 p. 100.

Ces produits blancs, solubles à chaud dans l'eau — d'où ils recristallisent — solubles à froid dans l'alcool à 95° et le benzène, sont purifiés par cristallisation dans un mélange benzène-éther de pétrole. $C_{13}H_{17}N_2O_4SF$ (R = F). F : 101°-102° C.

Calc. p. 100 : C, 49,37 ; H, 5,38 ; N, 8,86 ; S, 10,13 ; F, 6,01.
Tr. : C, 49,34 ; H, 5,77 ; N, 8,67 ; S, 10,31 ; F, 6,57.

$C_{13}H_{17}N_2O_4SCl$ (R = Cl). F : 104°-106° C (aiguilles).

Calc. p. 100 : C, 46,92 ; H, 5,11 ; N, 8,42 ; S, 9,62 ; Cl, 10,68.
Tr. : C, 46,84 ; H, 5,12 ; N, 8,48 ; S, 9,86 ; Cl, 10,68.

La benzène sulfonyl-1 carbéthoxy-4 pipérazine (R=H) fond à 115°-116° C, son homologue (R = CH_3), à 121° C.

Ces préparations, sur des quantités plus importantes, avantagent le rendement : 47,4 g de N-carbéthoxy pipérazine (0,3 M) sont dilués dans 180 cm³ d'eau, contenant préalablement 15 g de soude en pastilles. Cette solution aqueuse est agitée énergiquement avec une solution éthérée de 63,3 g de *p*.chlorobenzène sulfochlorure (0,3 M) ; l'ensemble étant fortement refroidi par suite de l'échauffement qui se manifeste au début de la réaction et qui précède la précipitation du produit (R = Cl) attendu. L'agitation est ensuite maintenue 5 à 6 heures, à température ambiante, en évitant l'évaporation de l'éther. Après repos à la température du réfrigérateur, on essore et lave à l'eau glacée. Le produit est utilisé à l'état brut. On en recueille ainsi 87 g (rendement : 87 p. 100). F : 105°-110° C.

Série B

La décarbéthoxylation des produits précédents est réalisée, comme nous l'indiquons ci-après à propos de la *p*.chlorobenzène sulfonyl-1 pipérazine, selon un procédé décrit dans la littérature pour l'obtention des dérivés analogues R = H et CH_3 (1) (2). Elle procède de l'action de la potasse alcoolique à 10 p. 100.

p.chlorobenzène sulfonyl-1 pipérazine : $C_{10}H_{13}N_2O_2SCl$ (R = Cl). — 87 g de *p*.chlorobenzène sulfonyl-1 carbéthoxy-4 pipérazine, à l'état brut, 81 g de potasse en pastilles et 900 cm³ d'alcool à 95° sont chauffés à reflux durant 2 h 1/2 dans un ballon de 2 litres muni d'un réfrigérant ascendant. Filtration à chaud sur verre fritté, lavage du carbonate de potassium par l'alcool à 95° puis évaporation des filtrats alcooliques sous vide jusqu'à siccité. La masse résiduelle est épuisée par le benzène, la solution benzénique est décantée, filtrée sur papier puis évaporée. Si l'opération a été bien conduite, le produit décarbéthoxylé est déjà blanc à l'état brut. Il est recristallisé dans un mélange benzène-éther de pétrole. Rendement : 51 g (soit 65 p. 100 par rapport à la N-carbéthoxy pipérazine, mise en jeu au stade antérieur). Parfois, si le résidu de l'évaporation alcoolique n'a pas été séché totalement, sa reprise par le benzène peut entraîner de la potasse qui colore la solution benzénique et perturbe sa filtration sur papier. Dans ce cas, la solution benzénique est séchée sur SO_4Na_2 puis filtrée sur verre fritté et la masse minérale lavée par le benzène. L'ensemble des filtrats benzéniques, décoloré et limpide, est enfin évaporé. La *p*.chlorobenzène sulfonyl-1 pipérazine se présente sous la forme de beaux cristaux blancs, non hygroscopiques, F : 97°-100° C, solubles à froid dans l'alcool à 95° et le chloroforme.

Calc. p. 100 : C, 46,06 ; H, 4,99 ; N, 10,75 ; S, 12,28 ; Cl, 13,63.
Tr. : C, 45,94 ; H, 5,08 ; N, 10,60 ; S, 12,21 ; Cl, 13,66.

Malgré le chauffage en présence de potasse concentr l'atome de chlore lié au noyau benzénique n'est nu ment attaqué. Il n'en va pas de même pour la déc béthoxylation de la *p*-fluorobenzène sulfonyl-1 car thoxy-4 pipérazine dont l'hydrolyse, sous les mêr conditions, ne nous a pas permis d'isoler le dér décarbéthoxylé correspondant.

En traitant, en effet, 10 g de *p*.fluorobenzène s fonyl-1 carbéthoxy-4 pipérazine par 9 g de potasse pastilles et 100 cm³ d'alcool à 95°, à reflux durant 2 h 1 il se dépose du carbonate de potassium sur les par du ballon mais il apparaît en même temps une hu au fond de celui-ci. Par décantation, filtration p évaporation de la solution alcoolique, on obtient enc un solide blanc, recristallisable dans un mélange benzè éther de pétrole, fondant nettement (130°-132° mais présentant un déficit en fluor et une réaction Millon positive. $C_{10}H_{13}N_2O_2SF$ (R = F).

Calc. p. 100 : C, 49,18 ; H, 5,33 ; N, 11,48 ; S, 13,11 ; F, 7,
O, 13,11.
Tr. : C, 53,61 ; H, 6,98 ; N, 10,16 ; S, 11,68 ; F, 1,
O, 16,49 (par dif.).

Ces résultats ne permettent pas de définir le prod obtenu ; celui-ci est sans doute un mélange.

Après quelques tentatives de décarbéthoxylati par HCl 10 N à reflux durant 48 heures, nous n'av pas jugé utile de persévérer, d'autres réactions prév par la suite risquant, en effet, de mettre à l'épreu l'attache fluorée. Ces faits correspondent à ce qui a constaté en d'autres séries, sur la mobilité d'un ato de fluor, attaché à un noyau benzénique posséda d'autre part, des substituants attracteurs d'électrons (

La benzène sulfonyl-1 pipérazine (R = H) et *p*.toluène sulfonyl-1 pipérazine (R = CH_3) fonde respectivement à 108°-109, 104°-106° C (benzène-étl de pétrole).

Série C

L'un des termes de cette série (R = CH_3) a été obtenu en condensant la mono-chlorhydrine du glycol sur la pipérazine aryl-sulfonée correspondante en milieu aqueux et en présence de soude, procédé qui sera repris au chapitre III. Il s'est avéré préférable, tant du point de vue du rendement que celui de la pureté, d'opérer dans le toluène anhydre en présence de triéthylamine.

Méthode I. — Dans un ballon de 100 cm³, on place 4,8 g de *p*.toluène sulfonyl-1 pipérazine (0,02 M), 1,4 cm³ de monochlorhydrine du glycol, 0,8 g de soude en pastilles et 30 cm³ d'eau. Chauffage à reflux durant 24 heures, après avoir homogénéisé le milieu par un peu d'alcool à 95°. Après concentration, le produit attendu cristallise par refroidissement. Il est essoré et recristallisé dans l'eau. $C_{13}H_{20}N_2O_3S$ (R = CH F : 130°-131° C (aiguilles blanches).

Calc. p. 100 : C, 54,93 ; H, 7,04 ; N, 9,86 ; S, 11,27.
Tr. : C, 54,98 ; H, 7,20 ; N, 9,99 ; S, 10,56 ;
C, 54,65 ; H, 7,30 ; N, 9,70 ; S, 10,28.

Méthode II. — Dissolution de 0,02 mole de la pi razine aryl sulfonée (B) dans 20 à 25 cm³ de toluè anhydre, addition de 1,6 cm³ de monochlorhydrine glycol (soit un léger excès) et 3 cm³ de triéthylamir Chauffage à reflux durant 24 heures ; le chlorhydra de triéthylamine cristallise lentement au cours de réaction. Après refroidissement, essorage sur ver

tté. Extraction de la solution toluénique colorée, r 40 cm³ d'acide chlorhydrique dilué au demi. Préci-ation de la phase aqueuse refroidie dans la glace r la soude jusqu'à virage de la phénol phtaléine. sorage, lavage à l'eau froide et séchage à 60° C. ndement moyen en produit brut : 82 p. 100. Recristal-ation dans un mélange benzène-éther de pétrole. $_2H_{18}N_2O_3S$ (R = H). F : 107°-108° C.

Calc. p. 100 : C, 53,33 ; H, 6,67 ; N, 10,37 ; S, 11,85.
Tr. : C, 53,30 ; H, 6,71 ; N, 10,49 ; S, 11,96 ;
C, 53,44 ; H, 6,90 ; N, 10,57 ; S, 11,97.

$C_{12}H_{17}N_2O_3SCl$ (R = Cl). F : 124°-126° C. (aiguilles).

Calc. p. 100 : C, 47,29 ; H, 5,58 ; N, 9,20 ; S, 10,51 ; Cl, 11,66.
Tr. : C, 47,37 ; H, 5,43 ; N, 9,22 ; S, 10,67 ; Cl, 11,64.

Série D

Elle est analogue à la précédente et a été préparée clusivement selon la méthode II, dans laquelle il ffit de remplacer la monochlorhydrine du glycol r 2,5 g de chloro-éthoxy-éthanol (6) (7), les autres tails opératoires demeurant strictement inchangés. ndement moyen en produit brut 80 p. 100. Cristal-ation dans un mélange benzène-éther de pétrole. $_4H_{22}N_2O_4S$ (R = H). F : 86°-88° C (aiguilles).

lc. p. 100 : C, 53,50 ; H, 7,01 ; N, 8,92 ; S, 10,19.
Tr. : C, 53,37 ; H, 7,04 ; N, 8,80 ; S, 10,26 ;
C, 53,27 ; H, 7,14 ; N, 8,80 ; S, 10,27.

$C_{15}H_{24}N_2O_4S$ (R = CH_3). F : 105°-107° C.

Calc. p. 100 : C, 54,88 ; H, 7,32 ; N, 8,54 ; S, 9,75.
Tr. : C, 55,08 ; H, 7,16 ; N, 8,63 ; S, 9,88 ;
C, 55,33 ; H, 7,12 ; N, 8,41 ; S, 9,69.

$C_{14}H_{21}N_2O_4SCl$ (R = Cl). F : 96°-99° C (paillettes nacrées).

Calc. p. 100 : C, 48,21 ; H, 6,03 ; N, 8,03 ; S, 9,18 ; Cl, 10,19.
Tr. : C, 48,20 ; H, 6,00 ; N, 7,84 ; S, 9,08 ; Cl, 10,28.

Série E. — Les dérivés N-nitrosés

La nitrosation est rapide et complète. Dissoudre à flamme 0,04 mole des N-aryl sulfonyl pipérazines (B) ns 20 cm³ d'acide acétique cristallisable et ajouter, rès refroidissement, 20 cm³ d'eau froide. Verser pidement, mais en plusieurs fois, une solution aqueuse 2,8 g de nitrite de sodium (0,04 M). Il apparaît un ouble suivi aussitôt d'une prise en masse blanche. aisser quelques heures au repos puis une nuit à la acière. Essorer sur verre fritté, laver abondamment l'eau froide et sécher à 100° C. Les rendements en roduits bruts sont quantitatifs. Recristallisation dans alcool à 95°. Solubles à froid dans le chloroforme, enzène, tétrahydrofuranne. $C_{10}H_{13}N_3O_3S$ (R = H). : 175°-177° C (paillettes nacrées).

Calc. p. 100 : C, 47,06 ; H, 5,10 ; N, 16,47 ; S, 12,55.
Tr. : C, 47,15 ; H, 5,55 ; N, 16,04 ; S, 12,16.

$C_{11}H_{15}N_3O_3S$ (R = CH_3). F : 167°-168° C.

Calc. p. 100 : C, 49,07 ; H, 5,59 ; N, 15,61 ; S, 11,89.
Tr. : C, 49,05 ; H, 5,64 ; N, 15,54 ; S, 11,96.

$C_{10}H_{12}N_3O_3SCl$ (R = Cl). F : 181°-182° C.

Calc. p. 100 : C, 41,45 ; H, 4,14 ; N, 14,51 ; S, 11,05 ; Cl, 11,26.
Tr. : C, 41,53 ; H, 4,28 ; N, 14,29 ; S, 11,19 ; Cl, 11,24.

Ces dérivés seront, dans la suite, toujours utilisés à l'état brut.

Série F. — Les dérivés N-aminés

Quelques essais de réduction ont été effectués par zinc et l'acide acétique, sur l'un des termes de la érie (E). Nous n'avons pu, de cette manière, isoler dérivé réduit que sous forme d'addition avec l'aldéhyde enzoïque. L'opération s'avérant longue et les rende-nents faibles, nous avons réalisé la réduction par hydrure de lithium-aluminium selon la technique le C. Hanna et F. W. Schueler (8).

Une solution de 0,06 mole du dérivé nitrosé (E), à l'état brut, dans 300 cm³ environ de tétrahydro-furanne, est ajoutée, en un goutte à goutte rapide, à une suspension de 4,5 g d'hydrure de lithium alumi-nium pulvérulent (0,12 M) dans 80 cm³ environ de tétrahydrofuranne vivement agitée par un appareil mécanique et fortement refroidie par un bain de glace.

Après l'addition, le mélange réactionnel, toujours soumis à vive agitation, est laissé à température ambiante durant 3 heures, au cours desquelles il se

colore lentement en teintes jaune, verte ou rouge (suivant la nature du dérivé nitrosé et la qualité de l'hydrure minéral) et qui, d'abord légères, s'assombrissent ensuite, pour se stabiliser enfin. Le mélange est à nouveau refroidi énergiquement par un bain de glace. On y verse alors, toujours sous agitation et très lentement au début, 120 cm³ de soude aqueuse à 30 p. 100, dont les premières gouttes produisent une effervescence et décolorent le milieu. On garde l'agitation et le refroidissement 1/2 heure encore, puis cesse l'agitation.

Après repos, apparaît une couche organique incolore et presque limpide surmontant une phase laiteuse. La couche supérieure tétrahydrofurannique est décantée puis filtrée sur verre fritté de faible porosité. La phase laiteuse est passée dans une ampoule à décanter puis extraite par 300 cm³ de tétrahydrofuranne. L'extrait, filtré sur le même verre fritté, est rajouté au filtrat de la première couche séparée. L'ensemble des d fractions organiques, évaporé au bain-marie, abando un solide blanc. La purification du produit brut obt se réalise facilement par recristallisation dans l'al à 95°. Les rendements en produits purs sont préc ci-après : $C_{10}H_{15}N_3O_2S$ (R = H). F : 132°-135° (78 p. 100).

Calc. p. 100 : C, 49,79 ; H, 6,22 ; N, 17,43 ; S, 13,28.
Tr. : C, 49,97 ; H, 6,33 ; N, 17,43 ; S, 13,37.

$C_{11}H_{17}N_3O_2S$ (R = CH_3). F : 133°-136° C (76 p. 1

Calc. p. 100 : C, 51,76 ; H, 6,67 ; N, 16,47 ; S, 12,54.
Tr. : C, 51,92 ; H, 6,87 ; N, 16,34 ; S, 12,50.

$C_{10}H_{14}N_3O_2SCl$ (R = Cl). F : 136°-139° C (64 p. 1

Calc. p. 100 : C, 43,56 ; H, 5,08 ; N, 15,24 ; S, 11,61 ; Cl, 12,
Tr. : C, 43,64 ; H, 5,06 ; N, 15,20 ; S, 11,68 ; Cl, 12,

CHAPITRE II

DÉRIVÉS DES N-AMINO N'-ARYL SULFONYL PIPÉRAZINES

Après condensation de l'aldéhyde benzoïque (série A), permettant de mettre en évidence la structure hydrazinique des N-amino N'-aryl sulfonyl pipérazines, nous avons préparé à partir de celles-ci des uréthannes (B) par action du chloroformiate d'éthyle, puis des hydrazides (C) par celle du chlorure de l'acide phényl acétique, il a été fait également des guanidines (D) N-substituées par un groupe aryl sulfonyl-pipérazinyle en mettant en œuvre le sulfate de S-méthyl isothiourée. L'action du sulfure de carbone conduit, après élimination d'hydrogène sulfuré, à des thio-carbodihydrazides (E). Nous avons obtenu facilement des semi-carbazides (F) par l'isocyanate de phényle et des thio-semi-carbazides (G) par l'isothiocyanate de phényle. L'action l'isocyanate de potassium en milieu acétique a pern d'isoler des N-(aryl sulfonyl pipérazino) urées(qui ont pu être cyclisées en acides barbituriques (En vue d'accéder aux acides thio-barbituriques corr pondants, nous avons synthétisé des N-(aryl sulfor pipérazino)thiourées (J) sans pouvoir cependa les combiner aux esters maloniques. Reprenant al les N-(aryl sulfonyl pipérazino)urées (H), nous avo tenté l'édification des cycles imidazolidine 2,4-dio et oxazolidine 2,4-dione.

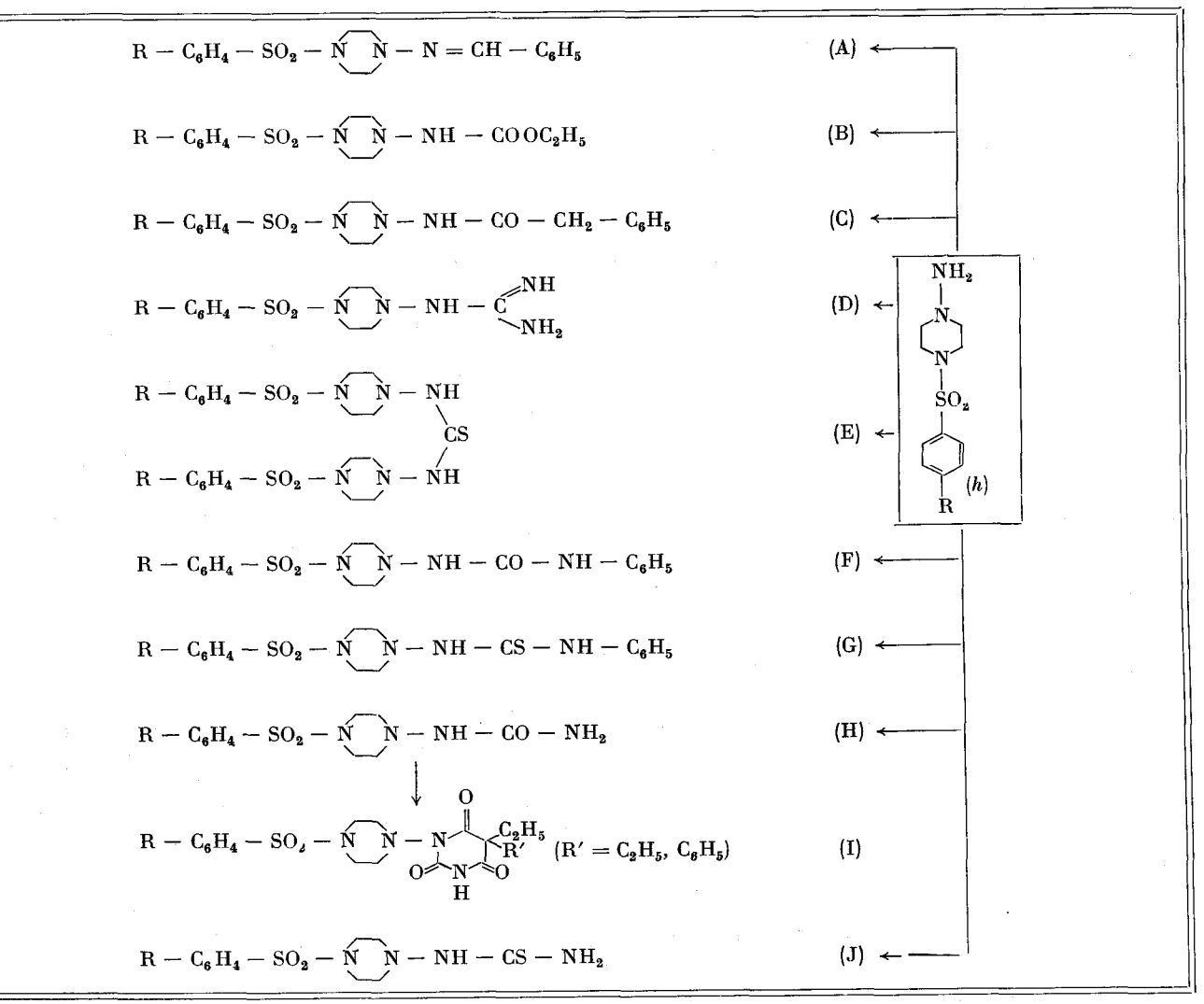
Le tableau II regroupe l'ensemble des résulta

A. — Les dérivés benzylidéniques (R = H, CH_3, Cl)

Ils peuvent être facilement obtenus à partir des N-amino N'-aryl sulfonyl pipérazines (*h*) à l'état brut (résidu de l'évaporation du tétrahydrofuranne) en dissolvant ceux-ci dans l'alcool à 95° et en additionnant la solution alcoolique, d'un excès — approximativement calculé — d'aldéhyde benzoïque : les dérivés benzylidéniques précipitent immédiatement. Ils sont purifi par recristallisation dans l'alcool à 95°. Les rendemen sont au moins égaux à 60 p. 100 par rapport au déri nitrosé engagé dans la réduction pour les termes R = et CH_3, un peu moindres pour R = Cl. Cristaux blan solubles à froid dans le chloroforme.

R	Formule brute	Fº C	C		H		N		S		Cl	
			calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.
H	$C_{17}H_{19}N_3O_2S$	155-158	62,00	61,79	5,77	5,95	12,77	12,70	9,73	9,60		
CH_3	$C_{18}H_{21}N_3O_2S$	208-211	62,97	62,99	6,12	5,88	12,24	11,97	9,33	9,37		
Cl	$C_{17}H_{18}N_3O_2SCl$	169-170	56,12	55,98	4,95	4,98	11,55	11,36	8,80	8,90	9,77	9,70

TABLEAU II. — R = H, CH_3, Cl.



B. — Les carbéthoxy-amino-1 aryl sulfonyl-4 pipérazines (R = H, CH_3, Cl)

La condensation du chloroformiate d'éthyle s'opère en milieu tétrahydrofurannique en fixant l'acide chlorhydrique dégagé sur une partie de la base :

A une solution refroidie par la glace de 1 cm³ de chloroformiate d'éthyle (0,01 M) dans 10 cm³ de T. H. F., ajouter goutte à goutte et sous agitation mécanique 0,01 mole d'amino-1 aryl sulfonyl-4 pipérazine (*h*) dissoute dans 20 à 30 cm³ de T. H. F. Il apparaît immédiatement un précipité ; maintenir l'agitation 1 heure encore après l'addition, en laissant le mélange prendre la température ambiante. Refroidir à nouveau par la glace, essorer et laver le précipité au T. H. F. Les filtrats, évaporés, abandonnent le produit b attendu. La purification s'avère malaisée pour R = elle se réalise cependant en dissolvant à chaud le prod brut d'aspect vitreux dans l'alcool absolu puis en dilu la solution alcoolique par l'eau chaude. L'évaporat totale de l'alcool, puis le refroidissement de la solut aqueuse permettent l'obtention d'un produit essoral recristallisable dans l'eau puis enfin dans le benzè R = CH_3 et Cl sont recristallisés dans l'alcool à puis dans l'eau. Les rendements n'ont pas été détermir ils sont évidemment inférieurs à 50 p. 100.

R	Formule brute	F° C	C		H		N		S		Cl	
			calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.
H	$C_{13}H_{19}N_3O_4S$	161-164	49,84	49,97	6,07	6,08	13,42	13,34	10,22	10,00		
CH_3	$C_{14}H_{21}N_3O_4S$	168-170	51,38	51,26	6,42	6,47	12,84	12,66	9,78	9,70		
Cl	$C_{13}H_{18}N_3O_4SCl$	173-175	44,89	44,88	5,18	5,15	12,09	12,16	9,21	9,09	10,21	10,16

C. — Les phényl acétyl amino-1 aryl sulfonyl-4 pipérazines (R = H, CH_3, Cl)

Par analogie avec un travail précédemment effectué au Laboratoire (9), ces hydrazides not été obtenus par condensation du chlorure de l'acide phényl acétique en milieu diméthylformamide en présence de triéthylamine :

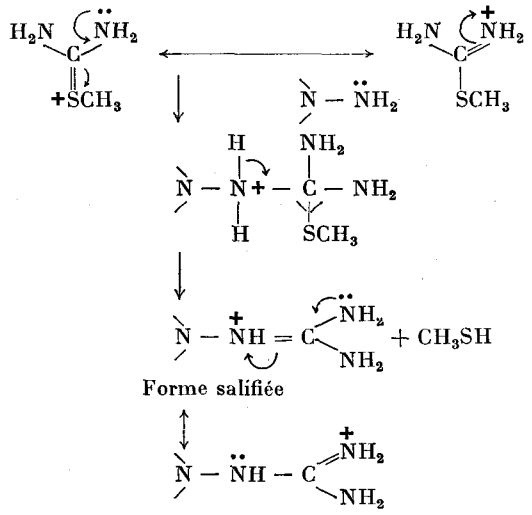
Préparer une solution de 0,01 mole d'amino-1 aryl sulfonyl-4 pipérazine (*h*) dans 15 cm³ de D. M. F., ajouter 1,4 cm³ de triéthylamine (0,01 M). Refroidissement par la glace, addition goutte à goutte et sous agitation mécanique, de 1,55 g de chlorure de phényl acétyle (0,01 M) préalablement dilué dans 5 cm³ de D. M. F. Le chlorhydrate de triéthylamine précip aussitôt. Terminer la réaction en poursuivant l'agitati durant 2 heures à température ambiante. Refroi par la glace et essorer sur verre fritté. Le filtrat, évap sous vide en partie pour R = H et R = CH_3, util tel quel pour R = Cl, additionné d'eau, précip abondamment en une masse facilement essorab Recristalliser le produit brut, ainsi obtenu (rendemen 60 p. 100) dans un mélange hydro-alcoolique puis da le benzène.

R	Formule brute	F° C	C		H		N		S		Cl	
			calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.
H	$C_{18}H_{21}N_3O_3S$	141-143	60,17	59,94	5,85	5,87	11,70	11,60	8,91	9,12		
CH_3	$C_{19}H_{23}N_3O_3S$	175-177	61,12	61,12	6,17	6,15	11,26	11,26	8,58	8,34		
Cl	$C_{18}H_{20}N_3O_3SCl$	196-198	54,89	54,35	5,08	5,05	10,67	10,57	8,13	8,74	9,02	9,73

D. — Les guanidino-1 aryl sulfonyl-4 pipérazines (R = H, CH_3, Cl)

Elles sont obtenues par action du sulfate de S-méthyl isothiourée en milieu hydro-alcoolique. L'isolement des bases, en fin de réaction, peut se réaliser facilement par déplacement par un alcali mais leur purificatio et surtout leur conservation, montrent certaines d ficultés par suite de leur altérabilité à l'air. Aus

avons nous étudié les sulfates. Si pour R = H, le lfate que nous avons préparé ne présente pas de rmule parfaitement définie, la base correspondante pu être isolée et purifiée commodément ; l'inverse produisant pour R = CH_3 dont la base, cette fois, dégrade rapidement mais dont il a été possible de éparer le sulfate neutre. Pour R = Cl, nous nous mmes contentés d'isoler la seule forme basique. Le mécanisme de la réaction est probablement le ivant :



a) **R = H.** — On chauffe à reflux durant 5 heures, ,41 g d'amino-1 benzène sulfonyl-4 pipérazine (0,01 M) t 1,39 g de sulfate de S-méthyl isothiourée (10) dans cm³ d'alcool à 95°, dilué par 5 cm³ d'eau. Dès la solu- ilisation des réactants, il se dégage une odeur intense le méthyl mercaptan. La solution hydro-alcoolique ncore chaude est diluée par l'alcool à 95° bouillant usqu'à apparition d'une louche. Par refroidissement, l se dépose de fines aiguilles blanches (F : 348° C au oloc Maquenne) dont la solution aqueuse, qui précipite au chlorure de baryum, n'est pas acide au tournesol. L'analyse pondérale ne concordant pas aux valeurs calculées pour le sulfate neutre ($C_{11}H_{17}N_5O_2S$, 1/2 $SO_4H_2)_n$

Calc. p. 100 : C, 39,76 ; H, 5,42 ; N, 21,08 ; S, 14,45.
Tr. : C, 38,34 ; H, 5,32 ; N, 20,01 ; S, 13,39.

nous sommes passés à la base en dissolvant les aiguilles dans l'eau bouillante et en ajoutant à la solution aqueuse chaude un excès de soude à 50 p. 100. La base précipite aussitôt, elle est essorée après refroidissement, lavée à l'eau, puis recristallisée dans l'eau. $C_{11}H_{17}N_5O_2S$. F : 235°-238° C.

Calc. p. 100 : C, 46,64 ; H, 6,01 ; N, 24,73 ; S, 11,31.
Tr. : C, 46,50 ; H, 6,00 ; N, 24,09 ; S, 11,04.

b) **R = CH_3.** — On chauffe à reflux 2,55 g d'amino-1 *p*.toluène sulfonyl-4 pipérazine (0,01 M) avec 1,39 g de sulfate de S-méthyl isothiourée dans un mélange de 5 cm³ d'eau et 5 cm³ d'alcool à 95°, durant 7 heures, à la fin desquelles quelques cristaux apparaissent au sein de la solution.

Repos une nuit au réfrigérateur et essorage des cristaux. On recueille 2,2 g d'un produit blanc (F : 250°-260° C avec décomp.) recristallisable dans un mélange hydro-alcoolique. Le solide cotonneux obtenu correspond au sulfate neutre (F : 360° C au bloc Maquenne) ($C_{12}H_{19}N_5O_2S$, 1/2 $SO_4H_2)_n$.

Calc. p. 100 : C, 41,62 ; H, 5,78 ; N, 20,23 ; S, 13,87.
Tr. : C, 41,14 ; H, 5,73 ; N, 19,55 ; S, 13,33.

La base, ici encore, a pu être déplacée par addition d'un excès de soude à 50 p. 100 à la solution aqueuse chaude du sulfate. Après refroidissement, elle est essorée, lavée à l'eau et recristallisée dans l'eau. $C_{12}H_{19}N_5O_2S$. F : 184°-185° C.

Calc. p. 100 : C, 48,48 ; H, 6,40 ; N, 23,57 ; S, 10,77.
Tr. : C, 46,40 ; H, 6,66 ; N, 22,96 ; S, 10,23.

Pour tenter de pallier le déficit en carbone, pouvant résulter d'une altération éventuelle de la base par la soude chaude en excès, nous avons fait simplement une bouillie de 1,4 g du sulfate précédent dans 20 cm³ de soude à 50 p. 100. Le traitement aboutit à un produit de même point de fusion, dont l'analyse n'est pas améliorée.

Tr. p. 100 : C, 46,90 ; H, 6,45 ; N, 21,57 ; S, 10,71.

Nous n'avons pas tenté d'autres essais, la base, en effet, s'effritant et jaunissant à l'étuve.

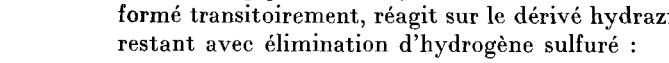
c) **R = Cl.** — 2,75 g d'amino-1 *p*.chlorobenzène sulfonyl-4 pipérazine (0,01 M) et 1,39 g de sulfate de S-méthyl isothiourée sont chauffés à reflux durant 10 heures dans un mélange de 5 cm³ d'alcool à 95° et 5 cm³ d'eau. Dès le début, apparaît une fine cristallisation qui n'augmente pas par la suite. Par refroidissement sous la glace le milieu cristallise en paillettes qu'on essore et lave à l'alcool à 95°. On obtient 2 g d'un produit blanc (F : 250°-260° C avec décomp.) qu'on mélange à 20 cm³ de soude à 50 p. 100 pour en faire une bouillie. Essorage, lavage à l'eau puis recristallisation dans l'eau. Les cristaux — blancs dans leurs eaux-mères — jaunissent déjà à l'essorage. Plusieurs recristallisations n'arrivent pas à corriger un déficit en azote. $C_{11}H_{16}N_5O_2SCl$. F : 190°-194° C (en moussant).

Calc. p. 100 : C, 41,57 ; H, 5,04 ; N, 22,05 ; S, 10,08 ; Cl, 11,18.
Tr. : C, 41,28 ; H, 5,29 ; N, 20,69 ; S, 10,06 ; Cl, 10,81.

La solution aqueuse des sulfates et celle des bases présentent la réaction de Sakaguchi.

E. — Les N,N'-di(aryl sulfonyl-4' pipérazino-1') thiourées (R = H, CH_3, Cl)

Par action du sulfure de carbone sur l'amino-1 aryl sulfonyl-4 pipérazine (*h*), l'acide di-thiocarbamique, formé transitoirement, réagit sur le dérivé hydrazinique restant avec élimination d'hydrogène sulfuré :



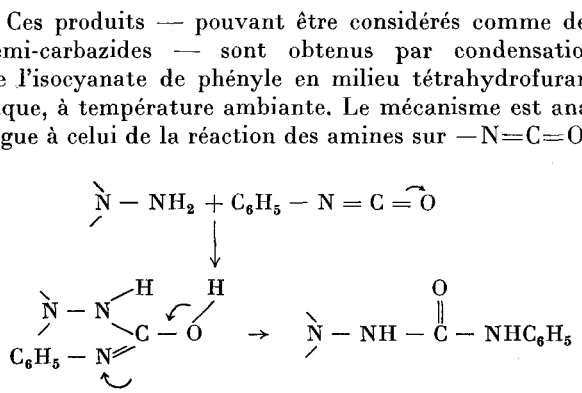
conduisant ainsi à des thiourées substituées sur chacun des azotes par le radical N'-(aryl sulfonyl) pipérazinyle. On opère à froid en milieu tétrahydrofurannique durant des temps variables suivant la nature de R : 0,01 mole d'amino-1 aryl sulfonyl-4 pipérazine (*h*) est dissoute dans 40 à 50 cm³ de tétrahydrofuranne. La solutio additionnée de sulfure de carbone technique (0,6 c pour R = H et CH_3 ; 2,6 cm³ pour R = Cl) puis filtr sur papier, est conservée dans un ballon obturé p un rodage durant deux jours (R = H), une semai (R = CH_3), deux mois (R = Cl). A l'ouverture du ballo l'odeur d'hydrogène sulfuré est nettement perçu Séparation sur verre fritté des cristaux blancs dépos et lavage au T. H. F. Rendement 1,2 g (R = H 0,55 g (R = CH_3), 0,80 g (R = Cl). Recristallisatic dans un mélange diméthylformamide-eau.

R	Formule brute	F° C	C		H		N		S		Cl	
			calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.
H	$C_{21}H_{28}N_6O_4S_3$	243 (décomp.)	48,09	48,45	5,34	5,44	16,03	15,85	18,32	17,40		
CH_3	$C_{23}H_{32}N_6O_4S_3$	236 (décomp.)	50,00	50,07	5,80	5,82	15,22	15,11	17,39	17,33		
Cl	$C_{21}H_{26}N_6O_4S_3Cl$	238 (décomp.)	42,50	42,87	4,38	4,55	14,16	14,39	16,19	16,67	11,97	12,02

Nous retrouverons ces produits, mélangés aux thiourées monosubstituées (J) lors de la préparation de celles-ci, dont ils constituent une impureté non négl geable.

F. — N-(aryl sulfonyl-4' pipérazino-1') N'-phényl urées (R = H, CH_3, Cl)

Ces produits — pouvant être considérés comme des semi-carbazides — sont obtenus par condensation de l'isocyanate de phényle en milieu tétrahydrofurannique, à température ambiante. Le mécanisme est analogue à celui de la réaction des amines sur —N=C=O :



Ajouter 1,2 g d'isocyanate de phényle (0,01 M dilué dans quelques centimètres cubes de T. H. F. une solution de 0,01 mole d'amino-1 aryl sulfonyl-pipérazine (*h*) dans le même solvant. Le précipité blan formé immédiatement, est essoré, lavé au T. H. F puis recristallisé dans un mélange diméthylformamid eau. Rendement : 80 p. 100.

R	Formule brute	F° C	C		H		N		S		Cl	
			calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.
H	$C_{17}H_{20}N_4O_3S$	244-246 (aiguil.)	56,67	56,63	5,55	5,65	15,55	15,61	8,89	8,53		
CH_3	$C_{18}H_{22}N_4O_3S$	250-252	57,75	57,66	5,88	6,06	14,97	15,01	8,56	8,37		
Cl	$C_{17}H_{19}N_4O_3SCl$	255-257	51,71	51,89	4,82	4,90	14,19	14,20	8,11	8,64	9,00	8,26

G. — Les N-(aryl sulfonyl-4′ pipérazino-1) N′-phényl thiourées (R = H, CH_3, Cl)

Opérer exactement comme au paragraphe précédent, ıivant le même mécanisme, avec 1,4 g d'isothiocyanate e phényle mais la réaction, plus lente (1/4 heure à heure) permet une véritable cristallisation du produit attendu. Recristallisation dans l'alcool absolu pour R = H et R = CH_3, dans le mélange diméthylformamide-eau pour R = Cl. Rendement 75 p. 100.

R	Formule brute	F° C	C		H		N		S		Cl	
			calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.
H	$C_{17}H_{20}H_4O_2S_2$	216-217	54,25	54,26	5,32	5,33	14,89	15,16	17,02	16,95		
CH_3	$C_{18}H_{22}N_4O_2S_2$	215-216 (aiguil.)	55,38	55,13	5,64	5,95	14,36	14,38	16,41	15,88		
Cl	$C_{17}H_{19}N_4O_2S_2Cl$	222-223	49,69	50,25	4,63	4,84	13,64	13,91	15,59	15,49	8,65	8,53

H. — Les N-(aryl sulfonyl-4′ pipérazino-1′) urées (R = H, CH_3, Cl)

Les amino-1 aryl sulfonyl-4 pipérazines (*h*) sont lissoutes ou mises en suspension dans l'acide acétique ıur, l'isocyanate de potassium solide est alors ajouté : es dérivés uréiques attendus précipitent. Mais il conıient d'opérer à froid, le chauffage en cours de réaction, ans en augmenter le rendement, altère les produits, ıffaisse leur point de fusion et rend équivoque leur nalyse pondérale.

On peut invoquer le même mécanisme qu'au paraıraphe (F) à partir de H — N = C = O. L'amino-1 ıryl sulfonyl-4 pipérazine (*h*) (0,06 M),

— solubilisée, par tiédissement, dans 50 cm³ d'acide ıcétique pur (R = H et R = CH_3),

— mise en suspension, après pulvérisation, dans 120 cm³ (R = Cl),

est additionnée, sous refroidissement par la glace, d'un excès d'isocyanate de potassium (5 g). Agitation à la main ; après effervescence, le milieu se trouble puis précipite. La réaction est poursuivie à température ambiante, durant plusieurs heures, jusqu'à dissolution complète des dernières particules d'isocyanate n'ayant pas encore réagi. Essorage sur verre fritté et lavage abondant à l'eau froide. Recristallisation dans l'eau ou, plus commodément, dans l'alcool à 95°. Rendement : 72 p. 100 (R = H), 70 p. 100 (R = CH_3), 66 p. 100 (R = Cl). La solubilité dans les alcools décroît dans le sens H, CH_3, Cl.

R	Formule brute	F° C	C		H		N		S		Cl	
			calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.
H	$C_{11}H_{16}N_4O_3S$	211-213	46,48	46,12	5,63	5,63	19,72	19,44	11,27	11,34		
CH_3	$C_{12}H_{18}N_4O_3S$	221-224	48,32	47,82	6,04	6,01	18,79	18,67	10,74	10,66		
Cl	$C_{11}H_{15}N_4O_3SCl$	216-217	41,44	40,98	4,71	5,10	17,58	17,41	10,05	9,83	11,14	10,83

I. — Les acides N-(aryl sulfonyl-4′ pipérazino-1′) 5,5-diéthyl (ou 5-éthyl 5-phényl) barbituriques ($R = H, CH_3$) ($R' = C_2H_5, C_6H_5$)

Après quelques essais infructueux en milieu éthylique, nous avons réalisé la cyclisation malonique dans l'alcool butylique primaire. En fin d'opération, on isole préférentiellement le sel de sodium de l'acide attendu en précipitant le mélange réactionnel dans l'éther : on prépare d'abord une solution 1 N de butylate de sodium en faisant réagir, dans une fiole jaugée de 50 cm³, 1,15 g de sodium sur de l'alcool butylique primaire préalablement redistillé, en complétant, après refroidissement, jusqu'au trait de jauge. On place ensuite dans un ballon de 100 cm³ :

— 10 cm³ de la solution 1 N de butylate de sodium (0,01 at. Na),

— 0,01 mole de diéthyl malonate d'éthyle ($R'=C_2H_5$) ou 0,01 mole d'éthyl phényl malonate d'éthyle ($R' = C_6H_5$),

— 0,01 mole de N-(benzène sulfonyl-4′ pipérazino-1′) urée ($R = H$) ou 0,01 mole de N-(*p*.toluène sulfonyl-4′ pipérazino-1′)urée ($R = CH_3$),

— 5 cm³ d'alcool butylique primaire redistillé ($R = H$) ou 15 cm_3 ($R = CH_3$).

On adapte un réfrigérant ascendant et chauffe à reflux au bain d'huile porté à 135°-140° C, durant 14 he res ($R' = C_2H_5$) ou 20 heures ($R' = C_6H_5$). Apr refroidissement, la solution réactionnelle, opaque jaunâtre, est jetée dans 1 litre d'éther séché sur SO_4N Après décantation, le précipité jaunâtre obtenu (éve tuellement souillé d'une fine poudre blanche), e dissous dans 30 à 50 cm³ d'eau légèrement tiédie. l solution aqueuse (séparée s'il y a lieu, de l'insolu blanc par filtration sur verre fritté), refroidie dans glace, est précipitée rapidement, avant qu'elle recristallise, par HCl concentré jusqu'à décolorati de la phénolphtaléine. L'acide barbiturique, air déplacé de sa forme sodée, est essoré puis lavé à l'ea Les termes $R' = C_2H_5$ recristallisent sans difficul de l'alcool dilué ; les termes $R' = C_6H_5$ n'aboutisse dans les mêmes conditions qu'à une solution laiteu incristallisable. On pallie cet inconvénient en dissolva les produits bruts $R' = C_6H_5$ dans le benzène chau puis en précipitant la solution benzénique froide p l'éther de pétrole ; une nouvelle précipitation par adc tion d'eau à une solution alcoolique froide permet recristalliser parfaitement les produits bruts ainsi trait par un mélange hydro-alcoolique. Rendement fin en produit pur : 25 p. 100.

R	R′	Formule brute	F °C	C		H		N		S	
				calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.
H	C_2H_5	$C_{18}H_{24}N_4SO_5$	220-223	52,94	52,91	5,88	6,06	13,73	13,86	7,84	7,84
CH_3	C_2H_5	$C_{19}H_{26}N_4SO_5$	205-207	54,03	54,22	6,16	6,15	13,27	13,05	7,58	7,31
H	C_6H_5	$C_{22}H_{24}N_4SO_5$	186-190	57,89	57,73	5,26	5,34	12,28	12,31	7,02	7,10
CH_3	C_6H_5	$C_{23}H_{26}N_4SO_5$	181-185	58,72	57,35	5,53	5,53	11,91	11,94	6,81	6,54

Le sel de sodium — obtenu par réaction sur l'équivalent de soude en solution concentrée — s'hydrolyse rapidement par dilution de sa solution aqueuse en régénérant l'acide.

L'acide barbiturique $R = Cl$ n'a été obtenu qu l'état de traces, même en variant les différents facteu possibles de la réaction.

J. — Les N-(aryl sulfonyl-4′ pipérazino-1′) thiourées ($R = H, CH_3, Cl$)

0,02 mole d'amino-1 aryl sulfonyl-4 pipérazine (*h*) et 1,52 g de thiourée (0,02 M) sont chauffés à reflux dans 8 cm³ ($R = H$) ou 12 cm³ ($R = CH_3$, Cl) d'alcool butylique primaire, durant 25 à 30 heures au cours desquelles la solution réactionnelle dégage d'importants volumes d'ammoniac, se colore peu à peu puis cristallise. Après refroidissement, les cristaux jaunâtres, essor lavés à l'alcool à 95°, sont chauffés à reflux durar plusieurs heures dans 1/2 litre d'eau jusqu'à ne plu avoir en suspension qu'une fine poudre jaune sépare alors par filtration. La solution aqueuse abandonn par refroidissement, les cristaux blancs de l'(ar

lfonyl pipérazino) thiourée recristallisable dans l'alcool 95° où elle se montre peu soluble. Rendement : p. 100.

— L'insoluble jaune s'identifie, par son point de sion, à la thiourée symétrique (E) correspondante.

— Le dérivé R = CH_3 peut ne pas cristalliser ni au urs, ni à la fin de la réaction et le refroidissement de la solution réactionnelle, n'aboutir qu'à une masse visqueuse. Il suffira alors d'ajouter à celle-ci 30 à 40 cm³ d'alcool à 95° pour précipiter le produit attendu.

Malgré de nombreux essais, le passage aux acides thiobarbituriques n'a pu être réalisé par les procédés classiques.

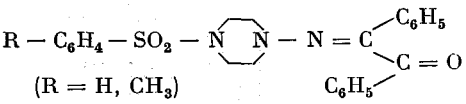
R	Formule brute	F° C	C		H		N		S		Cl	
			calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.
H	$C_{11}H_{16}N_4O_2S_2$	227-229 (efferv.)	44,00	44,08	5,33	5,18	18,67	18,45	21,33	21,96		
CH_3	$C_{12}H_{18}N_4O_2S_2$	213-215 (efferv.)	45,86	45,86	5,73	5,73	17,83	17,95	20,38	20,30		
Cl	$C_{11}H_{15}N_4O_2S_2Cl$	236-238	39,46	39,89	4,48	4,62	16,74	17,32	19,13	19,30	10,61	10,18

Essais de création de cycles imidazolidine 2,4-dione et oxazolidine 2,4-dione N-(aryl sulfonyl pipérazino) substitués

Suivant la méthode de Biltz (11) (action du benzile ur l'urée, en milieu aqueux alcalin, avec formation e la 5,5-diphényl hydantoïne par l'intermédiaire 'une transposition benzilique) ; nous avons traité ar chauffage à reflux durant 3 heures, 0,01 mole de N-(aryl sulfonyl pipérazino) urée (H) (R = H et CH_3) ar 2,3 g de benzile (12) dans 15 cm³ d'alcool à 95° lcalinisé par 1,5 cm³ de potasse aqueuse à 60 p. 100.

La réaction cède de l'ammoniac et le milieu R = CH_3 précipite dès la première heure. Après refroidissement — au cours duquel la solution R = H cristallise à son our — on ajoute 60 cm³ d'eau, agite puis filtre sur verre ritté.

a) Les cristaux bruts (2,3-2,4 g), solubles dans le enzène, l'éther, le chloroforme, recristallisent de 'alcool à 95°. Ils sont d'un beau jaune. Leur analyse centésimale répond à la formule suivante :



(R = H, CH_3)

R = H, $C_{24}H_{23}N_3O_3S$. F : 167° C.

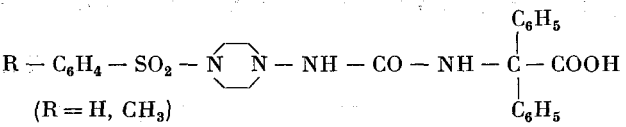
Calc. p. 100 : C, 66,51 ; H, 5,31 ; N, 9,70 ; S, 7,39.
Tr. : C, 66,97 ; H, 5,41 ; N, 9,45 ; S, 7,49.

R = CH_3, $C_{25}H_{25}N_3O_3S$. F : 188°-189° C.

Calc. p. 100 : C, 67,11 ; H, 5,59 ; N, 9,39 ; S, 7,16.
Tr. : C, 67,03 ; H, 5,62 ; N, 9,38 ; S, 6,87.

Ce fait implique que la majeure partie du dérivé uréique (H) mis en jeu, se dégrade (avec retour à la structure hydrazinique (*h*)) avant même que la transposition benzilique ne soit totalement effective. Les dérivés précédents peuvent également être obtenus en chauffant à reflux durant 2 heures, dans l'alcool à 95°, les amino-1 aryl sulfonyl-4 pipérazines (*h*) avec leur équivalent de benzile.

b) La solution hydro-alcoolique alcaline, neutralisée par l'acide chlorhydrique concentré, précipite un solide blanc (1,6-1,9 g), recristallisable dans l'alcool à 95° et pouvant être interprété comme un acide hydantoïque substitué :



(R = H, CH_3)

R = H, $C_{25}H_{26}N_4O_5S$. F : 194°-195° C (effervescence).

Calc. p. 100 : C, 60,73 ; H, 5,26 ; N, 11,33 ; S, 6,48.
Tr. : C, 60,59 ; H, 5,90 ; N, 10,74 ; S, 6,22.

R = CH_3, $C_{26}H_{28}N_4O_5S$. F : 185°-188° C.

Calc. p. 100 : C, 61,42 ; H, 5,51 ; N, 11,02 ; S, 6,30.
Tr. : C, 60,72 ; H, 5,95 ; N, 10,40 ; S, 5,74.

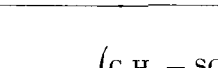
La fonction acide peut être dosée par la soude aqueuse N/10, en présence de phénolphtaléine, en dissolvant les prises d'essais dans l'alcool à 95°. Les quantités d'alcali nécessaires au virage sont équimoléculaires.

Ne pouvant éviter, dans les conditions précédentes, l'altération des dérivés uréiques (H) dans les solutions hydro-alcooliques alcalines, nous avons repris le milieu

butylique-butylate de sodium dans l'espoir de les cycliser en oxazolidine-diones, par réaction avec le benzilate d'éthyle (13). Les essais ont été effectués sur le dérivé uréique R = H :

2,84 g de N-(benzène sulfonyl pipérazino)urée (0,01 M) et 2,60 g de benzilate d'éthyle (0,01 M) sont chauffés à reflux, durant 24 heures, au bain d'huile à 140° C, dans 10 cm³ de butylate de sodium 1 N (0,01 at. Na). Une odeur d'ammoniac est perçue rapidement et persiste durant toute l'opération, tandis qu'apparaît une fine précipitation. Après refroidissement, on ajoute 10 cm³ d'alcool à 95° puis filtre le précipité devenu plus volumineux.

— Le solide blanc (0,75 g), insoluble dans les solvants usuels, est recristallisé dans un mélange diméthylformamide-eau. F : 273 en moussant. L'analyse pondérale correspond sensiblement au carbo-dihydrazide.



reproduit à partir du dérivé hydrazinique (*h*) (R = I et de l'oxychlorure de carbone. $C_{21}H_{28}N_6O_5S_2$.

Calc. p. 100 : C, 49,60 ; H, 5,51 ; N, 16,53 ; S, 12,60.
Tr. : C, 48,19 ; H, 5,52 ; N, 15,94 ; S, 12,46.

— La solution alcoolique, jetée dans l'éther, lais déposer une fine poudre blanche pulvérulente faci à essorer (0,7 g) et à solubiliser dans l'eau, hormis u léger résidu, séparé par filtration sur verre fritté. I solution auqueuse — de réaction alcaline — précipi par addition d'acide chlorhydrique concentré en u produit blanc qu'on essore sur verre fritté (où il devie visqueux) puis recristallise dans l'alcool à 95° dilu Sa température de fusion (132°-133° C) et son analys centésimale sont ceux de la diphényl-5,5 oxazolidin dione-2,4 (13) (calc. p. 100 : C, 71,15 ; H, 4,35 ; N, 5,53 tr. : C, 71,40 ; H, 4,46 ; N, 5,48 ; Soufre, 0).

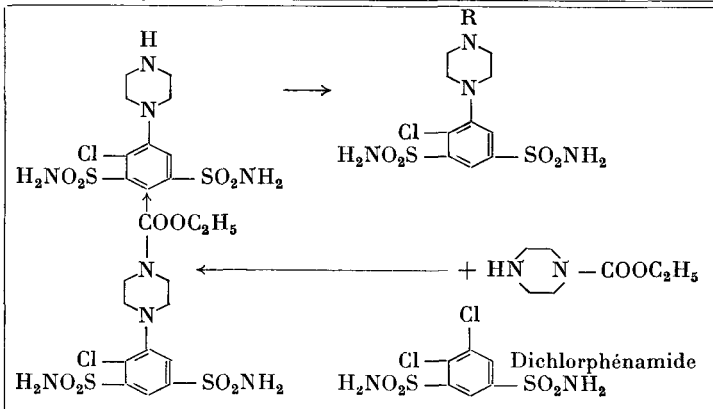
CHAPITRE III

DÉRIVÉS STRUCTURALEMENT ANALOGUES AUX DISULFONAMIDES DIURÉTIQUES

Le dichloro-4,5 benzène disulfonamide-1,3 (Dichlorphénamide, nom déposé Daranide) (*) se prêtait au greffage d'un radical pipérazinyle grâce à la labilité de l'atome de chlore en position 5, des travaux antérieurs (14) (15) ayant en effet montré que seule cette position réagissait avec les amines. La décarbéthoxylation, ici encore facilement réalisable, ouvrait la voi à diverses modifications au niveau du pôle ainsi dégag de la pipérazine.

Les transformations apportées au Dichlorphénamid (tableau III) sont, dans l'ensemble, inspirées par le considérations suivantes : admettre par la pipérazin

TABLEAU III



où R = $COOC_2H_5$ (I)
H (II)
CH_2CH_2OH (III)
$CH_2CH_2OCH_2CH_2OH$ (IV)
NO (V)
NH_2 (non isolé) (VI)
$N = CH - C_6H_5$ (VII)
$SO_2 - C_6H_4 - R'$ où

R' = H (VIII)
CH_3 (IX)
Cl (X)
F (XI)
$NHCOOC_2H_5$ (XII)
NH_2 (XIII)

(*) Cette matière première nous a été fournie gracieusement par les Établissements Clin-Byla qui se sont chargés également de l'analyse centésimale des produits décrits dans cette thèse. Nous les remercion pour l'aide précieuse qu'ils ont apportée à nos recherches.

élément de solubilité et, par l'intermédiaire de ce mposé :

1° greffer un certain nombre de radicaux augmentant lipo-solubilité (III et IV) dont l'action a été signalée ns la série des diurétiques ;

2° introduire un nouveau groupe sulfamidé (VIII) à (XIII). Par ailleurs, la nitrosation, élément d'étude structurale en permettant, après réduction, la formation d'un ensemble du genre hydrazinique (VI et VII), laissait espérer des propriétés hypotensives et inhibitrices de l'aminoxydase et ouvrait des développements vers de nouveaux dérivés.

I. — Chloro-4 (N'-carbéthoxy pipérazino)-5 benzène disulfonamide-1,3 ($C_{13}H_{19}N_4O_6S_2Cl$)

Dans un ballon de 100 cm³ muni d'un réfrigérant cendant, placer 12,2 g de Dichlorphénamide (0,04 M) 31,6 g de N-carbéthoxy pipérazine (0,20 M). Porter u bain d'huile durant 2,30 h entre 155° et 165° C, agitant de temps à autre. Puis distiller sous le vide la trompe à eau, la majeure partie de la pipérazine rbéthoxylée en excès en portant la température u bain d'huile jusque 210° C. La durée totale de l'opétion n'excède pas 3 heures. Par refroidissement, le sidu se prend en masse vitreuse sombre et cassante. jouter environ 50 cm³ d'eau et chauffer jusqu'à ébultion en triturant avec une spatule. La masse vitreuse evient friable et peut être facilement essorée après froidissement. Le produit brut est brun jaunâtre. F : 265°-267° C (avec décomp.). Rendement : 13-14 g Recristallisation dans l'alcool à 95° en un produit grisâtre (F : 273°-275° C (avec décomp.)) qu'il est inutile de purifier davantage.

Calc. p. 100 : C, 36,58 ; H, 4,45 ; N, 13,13 ; S, 15,00 ; Cl, 8,32.
Tr. : C, 36,69 ; H, 4,76 ; N, 12,10 ; S, 14,25 ; Cl, 8,21;
C, 36,78 ; H, 4,79 ; N, 12,07 ; S, 14,25 ; Cl, 8,20.

En pratique, le produit sera utilisé brut, la solubilisation dans l'alcool réclamant d'importants volumes de solvant et l'apparition de cristaux exigeant le maintien de la solution plusieurs jours à la température du réfrigérateur. Les impuretés qui entâcheront le stade suivant, s'éliminant aisément.

II. — Chloro-4 pipérazino-5 benzène disulfonamide-1,3 ($C_{10}N_{15}N_4O_4S_2Cl$)

Les 13 à 14 g du produit brut précédent sont chauffés reflux durant 3 heures, dans 70 cm³ de soude à 9 p. 100. près refroidissement, la solution est additionnée d'acide hlorhydrique concentré, goutte à goutte, jusqu'à eutralité à la phénolphtaléine en évitant tout excès. e dérivé sulfamidé, qui était maintenu en solution l'état de dérivé sodé, précipite. On l'essore rapidement t refroidit encore ses eaux-mères car celles-ci recrisallisent. Les fractions sont rassemblées. Elles sont raitées par environ 200 cm³ d'eau bouillante. La solution est séparée d'un important insoluble par filtration ur papier. Le filtrat abandonne par refroidissement un produit qui est recristallisé dans l'eau. Rendement : 5,2 g (soit 36 p. 100 par rapport au Dichlorphénamide, utilisé en I) en paillettes jaunes. Le produit, séché au pistolet fond à 150°-152° C. Abandonné à l'atmosphère ambiante, il se carbonate vraisemblablement et son point de fusion s'abaisse à 115° C, avec effervescence. La fraction pipérazinyle libre absorbe l'humidité et la micro-analyse nécessite un séchage sous vide jusqu'à poids constant.

Calc. p. 100 : C, 33,86 ; H, 4,23 ; N, 15,80 ; S, 18,05 ; Cl, 10,01.
Tr. : C, 33,02 ; H, 4,51 ; N, 15,52 ; S, 17,48 ; Cl, 10,16;
C, 32,97 ; H, 4,76 ; N, 15,31 ; S, 17,37 ; Cl, 10,19.

III. — Chloro-4 (N'-hydroxy éthyl pipérazino)-5 benzène disulfonamide-1,3

IV. — Chloro-4 (N'-hydroxy éthoxy éthyl pipérazino)-5 benzène disulfonamide-1,3

Les préparations de ces deux produits sont semblables la seule différence que la chloro-éthoxy-éthanol emplace la monochlorhydrine du glycol utilisée en remier.

Dans un petit ballon, introduire 3,5 g de chloro-4 pipérazino)-5 benzène disulfonamide-1,3 (0,01 M) puis 1,2 g de soude en pastilles (0,03 M) et 15 cm³ d'eau distillée. Agiter pour dissoudre puis ajouter :

— soit 0,9 cm³ de monochlorhydrine du glycol (0,01 M),

— soit 1,25 g de chloro-éthoxy-éthanol (6) (7) (0,01 M).

Chauffer à reflux durant 24 heures. Après refroidissement, verser de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à décoloration de la phénolphtaléine.

Il se forme un précipité visqueux et des cristaux apparaissent peu à peu dans la liqueur surnageante tandis que le produit visqueux prend une consistance plus ferme. Après essorage, recristalliser les solides dans l'eau. Le produit III se montre plus soluble que IV dans ce solvant. Gros cristaux colorés en jaune. Rendement : 65 p. 100 en produits purs. $C_{12}H_{19}N_4O_5S_2$ F : 214-°216° C (avec décomp.).

Calc. p. 100 : C, 36,13 ; H, 4,77 ; N, 14,05 ; S, 16,06 ; Cl, 8,9
Tr. : C, 36,13 ; H, 4,77 ; N, 13,80 ; S, 16,06 ; Cl, 8,9
C, 36,14 ; H, 4,80 ; N, 13,80 ; S, 16,02 ; Cl, 9,0

$C_{14}H_{23}N_4O_6S_2Cl$. F : 218°-220° C (avec décomp

Calc. p. 100 : C, 37,97 ; H, 5,20 ; N, 12,65 ; S, 14,46 ; Cl, 8,0
Tr. : C, 37,91 ; H, 5,20 ; N, 12,52 ; S, 14,14 ; Cl, 8,0
C, 37,91 ; H, 5,15 ; N, 12,41 ; S, 13,94 ; Cl, 8,1

V. — Chloro-4 (N'-nitroso pipérazino)-5 benzène disulfonamide-1,3 ($C_{10}H_{14}N_5O_5S_2Cl$)

Dissoudre à la flamme, 7,1 g de chloro-4 pipérazino-5 benzène disulfonamide-1,3 (0,03 M) dans un mélange de 10 cm³ d'acide acétique cristallisable et 10 cm³ d'eau. Après refroidissement à la température ordinaire, ajouter en plusieurs fois, une solution aqueuse de 1,4 g de nitrite de sodium (0,02 M). Après quelques minutes d'agitation, le milieu se trouble et un précipité visqueux apparaît ; celui-ci se prend rapidement en masse en même temps que le reste de la solution. Souvent même, la prise en masse blanche peut se faire instantanément. Après séjour en glacière, essorer et laver à l'eau.

Sécher sous vide phosphorique. F : 235°-240° C (av décomposition). Poids 7,3 g soit un rendement quant tatif. Deux cristallisations dans l'eau fournissent u produit pur de F : 250°-252° C (avec décomp.) se pr sentant en beaux cristaux blancs.

Calc. p. 100 : C, 31,29 ; H, 3,65 ; N, 18,25 ; S, 16,69 ; Cl, 9,2
Tr. : C, 31,27 ; H, 3,64 ; N, 18,29 ; S, 16,96 ; Cl, 9,2
C, 31,18 ; H, 3,69 ; N, 18,44 ; S, 17,02 ; Cl, 9,4

VI-VII. — Dérivé benzylidénique du chloro-4 (N'-amino pipérazino)-5 benzène disulfonamide-1,3 ($C_{17}H_{20}N_5S_2O_4Cl$)

La réduction a d'abord été tentée par le zinc et l'acide acétique puis l'étain et l'acide chlorhydrique. Elle a été menée dans diverses conditions mais n'a pu être réalisée de façon satisfaisante. Nous avons isolé, en fin de réaction, une quantité relativement importante du dérivé nitrosé de départ. Par ailleurs, l'élimination du zinc et de l'étain complique notablement les opérations d'isolement du produit aminé désiré qui, à l'examen de sa formule, doit être soluble à la fois dans les acides et les bases. Toutefois, dans les liqueurs terminales acides-privées des sels d'étain par précipitation par l'hydrogène sulfuré et amenées à neutralité par addition de carbonate de sodium, il a été possible de séparer, à l'état de dérivé benzylidénique, le produit aminé résultant de la réduction :

En ajoutant aux liqueurs traitées comme il vient d'être dit, une petite quantité d'aldéhyde benzoïque (2 cm³ pour 5 à 10 g du produit nitrosé de départ), il se forme un précipité d'apparence gommeuse qui se concrète lentement et devient essorable. Recristallisation dans l'alcool dilué. F : 218°-220° C (avec décomp.). Jaune.

Calc. p. 100 : C, 44,59 ; H, 4,37 ; N, 15,30 ; S, 13,99 ; Cl, 7,76.
Tr. : C, 45,15 ; H, 4,60 ; N, 15,60 ; S, 13,63 ; Cl, 7,97 ;
C, 45,23 ; H, 4,61 ; N, 15,61 ; S, 13,63 ; Cl, 7,99.

Ce produit, très soluble dans l'alcool, est pratiqueme insoluble dans l'eau. Chauffé avec un peu d'acide chlo hydrique dilué, il se décompose avec production d'ald hyde benzoïque dont l'odeur est nettement perçu Ceci correspond bien à la structure d'un dérivé benzyl dénique.

Néanmoins, devant les difficultés rencontrées lo de la réduction du dérivé nitrosé par la méthode qu nous venons d'indiquer, nous avons repris la réductio à l'aide de l'hydrure de lithium-aluminium suiva la technique déjà citée (8) :

On ajoute goutte à goutte et sous agitation mécaniqu une solution de 1,3 g du dérivé nitrosé dans le tétr hydrofuranne (où il se montre aisément soluble) à u suspension d'hydrure, en quantité équivalente dans même solvant. On maintient l'agitation, durant 2 heure à température ambiante, et admet enfin 5 à 10 cr de soude aqueuse à 30 p. 100. Après repos, il se sépa imparfaitement une phase aqueuse surmontée de couche organique. La phase aqueuse, décantée, e diluée avec de l'eau pour la clarifier, tout en chauffa au bain-marie pour éliminer le reste du tétrahydr furanne. Après refroidissement, la solution aqueu limpide est additionnée d'acide chlorhydrique concentr jusqu'à virage de la phénolphtaléine. Le précipit

rmé, lavé et purifié, se révèle identique au dérivé trosé de départ (2/3 de la quantité engagée). Cependant l'addition d'aldéhyde benzoïque aux eaux-mères précipitation permet de séparer la forme benzylénique du dérivé réduit. Quelques essais, opérés avec des quantités plus élevées du réducteur, ne nous ont guère permis d'augmenter le rendement. En conclusion, cette dernière méthode, si féconde par ailleurs (chap. 1er) ne semble ici guère plus avantageuse que la première et la réduction demeure laborieuse.

VIII-IX-X-XI-XII

Ces produits se préparent en faisant réagir sur le mposé II, respectivement, le benzène sulfochlorure, .toluène sulfochlorure, *p*.chlorobenzène sulfochlore (4), *p*.fluoro benzène sulfochlorure (3), phényléthanne sulfochlorure (16) ; la réaction s'effectuant e la manière suivante :

La base II (3,5 g soit 0,01 M) en solution dans 20 cm³ eau rendue alcaline par 1,2 g de soude en pastilles),03 M) et le sulfochlorure en léger excès en solution ans l'éther, sont mis en contact par agitation mécanique durant 4 heures. La couche aqueuse, décantée puis acidifiée par HCl concentré, précipite abondamment en un produit blanc, lequel est essoré puis lavé à l'eau. Rendement quantitatif en produits bruts.

VIII (R'=H), IX (R'=CH_3) et XII (R'=$NHCOOC_2H_5$) sont recristallisés dans un mélange alcool à 95°-eau puis dans l'alcool seul,

X (R'=Cl) dans l'alcool seul.

XI (R'=F) dans un mélange alcool-eau.

R'	Formule brute	F° C	C	H	N	S	Cl	F
H	$C_{16}H_{19}N_4O_6S_3Cl$	271-273	38,83	3,84	11,32	19,41	7,18	
			38,73 38,48	3,85 4,03	11,08 11,04	19,16 19,11	7,33 7,37	
CH_3	$C_{17}H_{21}N_4O_6S_3Cl$	257-259	40,12	4,13	11,01	18,88	6,98	
			40,07 40,36	4,35 4,37	10,94 10,84	18,87 18,60	7,09 7,24	
Cl	$C_{16}H_{18}N_4O_6S_3Cl_2$	259-261	36,29	3,40	10,59	18,15	13,42	
			36,26 36,35	3,26 3,20	10,66 10,49	18,28 18,34	13,45 13,50	
F	$C_{16}H_{18}N_4O_6S_3ClF$	261-263 (avec décomp.)	37,46	3,51	10,93	18,73	6,93	3,71
			37,43	3,46	10,89	18,42	6,98	4,17
$NHCOOC_2H_5$	$C_{19}H_{24}N_5O_8S_3Cl$	239-242	39,21	4,12	12,04	16,51	6,10	
			38,55 38,48	4,41 4,52	11,69 11,59	15,04 14,88	6,42 6,70	

Le dérivé XII (R' = $NHCOOC_2H_5$) n'a pas été purifié ı fond puisqu'il ne constitue qu'un stade intermédiaire de la préparation du composé XIII (R' = NH_2).

XIII. — Chloro-4 (N'-*p*.amino benzène sulfonyl pipérazino)-5 benzène disulfonamide-1,3 ($C_{16}H_{20}N_5O_6S_3Cl$)

L'hydrolyse du groupe carbéthoxy a été réalisée en traitant 6,2 g d'uréthanne XII à l'état brut, dont le point de fusion est alors de 210°-215° C (en moussant), par 50 cm³ de soude aqueuse à 9 p. 100 à l'ébullition, sous réfrigérant ascendant, pendant 3 heures. Après refroidissement puis acidification par HCl concentré, e précipité formé, essoré puis lavé à l'eau (5 g) se révèle pratiquement insoluble dans les solvants usuels. Il est recristallisé dans un mélange à parties égales de diméthylformamide et d'eau. Rendement 3,4 g en produit pur. F : 283°-285° C (avec décomp.).

Calc. p. 100 : C, 37,69 ; H, 3,92 N, 13,73 ; S, 18,84 ; Cl, 6,97.
Tr. : C, 37,89 ; H, 4,20 ; N, 13,78 ; S, 18,74 ; Cl, 6,90 ;
C, 38,09 ; H, 4,36 ; N, 13,93 ; S, 18,47 ; Cl, 6,89.

CHAPITRE IV

DÉRIVÉS STRUCTURALEMENT ANALOGUES AUX SULFAMIDES ANTIBACTÉRIENS

Ces recherches ont été inspirées par l'idée d'associer une structure sulfanilamidique — dont l'activité bactériostatique est connue — à un ensemble analogue au Probenecid, dont on sait qu'il ralentit l'excrétion urinaire de certains produits, dans l'espoir de maintenir une sulfamidémie élevée. L'ensemble structural que nous avons échafaudé présente la formule générale (D) associant une fraction sulfamidée semblable à la Sulfamérazine et une fraction analogue au Probenecid, reliées par la pipérazine.

La suite des opérations est figurée au tableau IV. La préparation des dérivés intermédiaires (A) se fait par condensation de l'amino-2 méthyl-4 chloro-6 pyrimidine avec des N-aryl sulfonyl pipérazines (*a*).

La série (A), par action du *p*.acétyl amino benzène sulfochlorure, mène classiquement aux sulfamides acétylés (B). Ceux-ci présentent certains caractères défavorables (hygroscopicité, difficulté de cristallisation, coloration) à leur obtention à l'état pur, aussi n'avons-nous pas jugé indispensable de les décrire ici (on trouvera, en effet, leur description dans notre première communication) (17). Cependant, nous avons tenu à détailler la préparation de l'un d'entre eux (R = CH pus, ensuite, son hydrolyse alcaline, afin de montr — sur cet exemple — qu'ils conduisent bien aux sulf mides (D) désirés.

Une seconde voie d'accès est offerte par les sulfamid carbéthoxylés (C), obtenus d'une manière analog — mais infiniment plus commode — par action du *p*.ca béthoxy amino benzène sulfochlorure sur la série (A).

Les premières déterminations du pouvoir bactéri statique n'ayant révélé qu'une activité faible des sulf mides (D), nous avons synthétisé les sulfamides I et VII — de structure beaucoup plus proche de cel de la Sulfamérazine — en vue de connaître leur éventuel action bactériostatique. Le sulfamide VII, par ar sulfonation du pôle libre de la pipérazine, peut constitue une voie d'accès supplémentaire vers les sulfamides (D

Enfin, nous rapportons les résultats concernant d tentatives de sulfonation du dérivé V par des sulf chlorures non aminés, tous nos essais n'ayant abou qu'à former les sels (E) des acides sulfoniques corre pondants avec la base V.

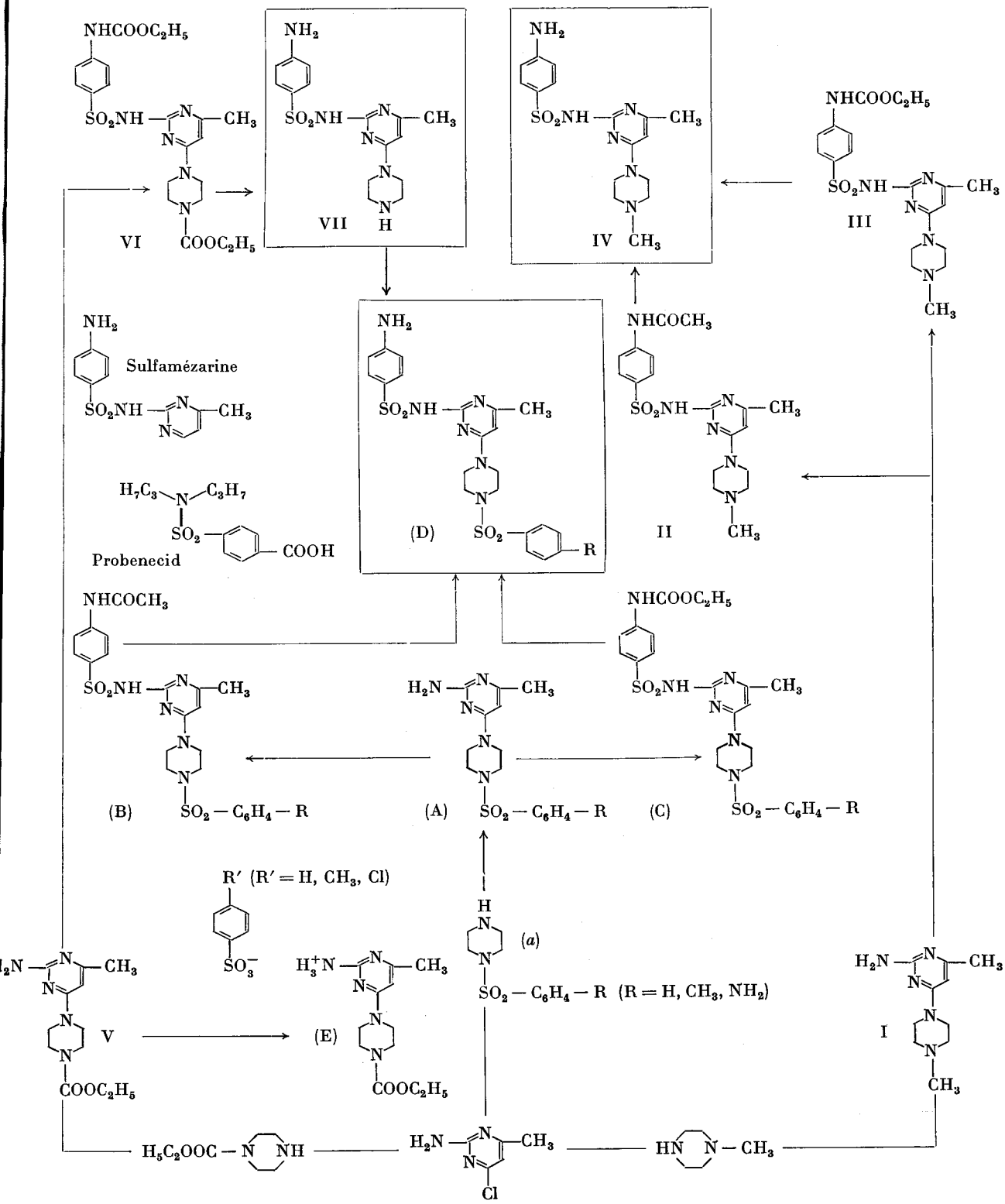
Série A. — Les amino-2 méthyl-4 (aryl sulfonyl pipérazino)-6 pyrimidines

La technique utilisée s'inspire de celle préconisée par Allison, Maggiolo et P. Phillips (18) pour la condensation de diverses amines sur l'amino-2 méthyl-4 chloro-6 pyrimidine. Cette dernière, souillant leurs produits finaux, était transformée — par ébullition dans une solution d'acide chlorhydrique — en dérivé hydroxylé plus facilement éliminable. Quelques essais différentiels, pratiqués sur l'un des termes de la série (A), démontrèrent l'inutilité de ce traitement sur la purification de nos produits, pour l'obtention desquels nous avons adopté le mode opératoire simplifié suivant :

0,01 mole d'amino-2 méthyl-4 chloro-6 pyrimidine (19) et 0,01 mole d'aryl sulfonyl pipérazine (*a*) (soit la benzèn sulfonyl pipérazine (R = H) ou la *p*.toluène sulfony pipérazine ($R = CH_3$), déjà utilisées au chapitre 1e soit la *p*.amino-benzène sulfonyl pipérazine ($R = NH_2$ facilement réalisable (20)), sont chauffées à reflu durant 20 heures, dans 350 à 400 cm³ d'eau. La solub lisation est lente, le *p*H final acide. La solution aqueus chaude, séparée d'un léger dépôt par filtration su papier, additionnée aussitôt d'un excès de lessive d soude à 40 p. 100 précipite un produit blanc. Aprè refroidissement, on essore, lave à l'eau et recristallis dans l'alcool à 95°. Rendement : 66 à 70 p. 100.

R	Formule brute	F° C	C		H		N		S	
			calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.
H	$C_{15}H_{19}N_5O_2S$	221-222 (aiguilles)	54,05	54,27	5,70	5,70	21,02	20,81	9,61	9,70
CH_3	$C_{16}H_{21}N_5O_2S$	208-209 (aiguilles)	55,33	55,22	6,05	6,06	20,17	20,30 20,00	9,22	9,41
NH_2	$C_{15}H_{20}N_6O_2S$	247-248	51,72	51,71	5,75	5,93	24,14	23,95	9,19	9,24

TABLEAU IV


NHCOOC2H5
SO2NH
CH3
VI
COOC2H5
NH2
VII
H
IV
CH3
III
Sulfamézarine
NHCOCH3
(D)
SO2
R
II
H7C3
C3H7
COOH
Probenecid
(B)
SO2 — C6H4 — R
(A)
(C)
R′ (R′ = H, CH3, Cl)
SO3−
H3+N
V
(E)
(a)
(R = H, CH3, NH2)
I
H5C2OOC
Cl

Série B

La préparation des sulfamides acétylés se réalise en présence de pyridine (21) (22). Comme nous l'avons annoncé, un seul terme sera décrit (R = CH_3) : 6 g d'amino-2 méthyl-4 (*p*.toluène sulfonyl pipérazino)-6 pyrimidine (série (A) R = CH_3) et 4,3 g de *p*.acétaminobenzène sulfochlorure, sont mis en suspension dans 10 cm³ de pyridine anhydre. Par agitation, la solubilisation devient complète et le milieu réactionnel perd de la chaleur. La solution visqueuse rouge sombre, laissée quelques heures à température ambiante, est portée 1/2 heure à 70°-80° C. Après repos une nuit, le mélange est versé dans de l'eau glacée rendue acide par quelques centimètres cubes d'acide chlorhydrique concentré. Par trituration, la masse visqueuse se divise en une poudre jaunâtre facilement essorable. On reprend ce produit d'odeur pyridinée par 150 cm³ d'eau et l'e chauffe à reflux en solubilisant par quelques centimètr cubes d'alcool à 95°. On décolore enfin par le noir an mal. Après filtration et refroidissement à températu ordinaire, la solution surnageante est décantée et solide résiduel est recristallisé dans un mélange hydr alcoolique. Cette seconde recristallisation abandon des cristaux jaunes (Rendement : 3,8 g). Deux recri tallisations supplémentaires fournissent un produ hygroscopique, ne contenant plus de chlore, de poi de fusion imprécis (175°-200° C). $C_{24}H_{28}N_6O_5S_2$ (R=CH

Calc. p. 100 : C, 52,94 ; H, 5,15 ; N, 15,44 ; S, 11,76.
Tr. : C, 50,19 ; H, 5,35 ; N, 15,62 ; S, 11,42 ;
C, 50,27 ; H, 5,35 ; N, 15,62 ; S, 11,27.

Série C

Cette série est analogue à la précédente mais l'isolement et la purification des sulfamides carbéthoxylés s'opèrent beaucoup plus aisément. La préparation de R = NH_2 présente quelques variantes par rapport à celle de R = H et CH_3. Nous séparons ces deux cas.

a) **R = H, CH_3.** — 0,01 mole de la base (A) (R = H, CH_3), soit — respectivement — 3,3 g et 3,5 g, mise en suspension dans 6 ou 7 cm³ de pyridine anhydre, est additionnée de 2,7 g de *p*.carbéthoxy amino benzène sulfochlorure (16). Par agitation, les réactants se dissolvent, une légère chaleur est perçue puis le milieu réactionnel se prend en masse. Celui-ci, porté 1/2 heure à 80° C puis abandonné une nuit à température ordinaire, est versé dans l'eau glacée chlorhydrique. Le précipité blanchâtre, essoré, lavé à l'eau, est recristallisé dans l'alcool dilué. Rendement : 2,7 g et 2,8 g respectivement. Des recristallisations supplémentaires sont parfois nécessaires à l'obtention d'un produit exem d'ions chlore.

b) **R = NH_2.** — Mélanger 3,5 g d'amino-2 méthyl- (*p*.amino benzène sulfonyl pipérazino)-6 pyrimidin [(A)R=NH_2], 2,7 g de *p*.carbéthoxy aminobenzèn sulfochlorure et 7 cm³ de pyridine anhydre. Le dégag ment de chaleur est important comparativement au réactions précédentes et la dissolution est pratiquemen totale. Porter 1/2 heure à 80° C et abandonner à temp rature ordinaire. Après quelques heures, le milie réactionnel se prend en masse blanchâtre ; verser dan l'eau glacée chlorhydrique. Essorer le précipité blanc, pu le dissoudre dans l'ammoniaque dilué. Par concentratio sous pression réduite, le produit attendu précipite le tement. Refroidir dans la glace avant de l'essore Recristallisation dans l'alcool dilué. Rendement : 2,4 g

R	Formule brute	F° C	C		H		N		S	
			calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.
H	$C_{24}H_{28}N_6O_6S_2$	164-172	51,43	51,00 50,85	5,00	5,17 5,20	15,00	15,06 15,24	11,43	11,04 10,94
CH_3	$C_{25}H_{30}N_6O_6S_2$	170-180	52,26	51,01 50,77	5,23	5,23 5,04	14,63	14,98 14,99	11,15	10,97 10,86
NH_2	$C_{24}H_{29}N_7O_6S_2$	début vers 160	50,09	50,05 49,93	5,04	5,08 5,27	17,04	17,04 16,75	11,13	10,74 10,69

Série D

Les sulfamides s'obtiennent soit par désacétylation la série (B), soit par décarbéthoxylation de la ie (C), l'hydrolyse du groupe acétyl ou carbéthoxy faisant chaque fois par la soude aqueuse à 9 p. 100. une manière générale, il apparaît préférable d'utiliser dérivés carbéthoxylés dont la préparation — nous vons déjà souligné — se révèle plus aisée. En pratique, dissolution des sulfamides acétylés ou carbéthoxylés = H, CH_3 dans la soude à 9 p. 100, par ébullition us réfrigérant ascendant, se réalise si lentement et cessite de tels volumes de la liqueur alcaline (plus 10 cm³ par gramme du produit à hydrolyser) qu'il nvient de l'accélérer par addition d'un peu d'alcool 95°. Par contre, le dérivé acétylé ou carbéthoxylé = NH_2 se solubilise normalement dans de faibles iantités de soude à 9 p. 100. Après solubilisation, le chauffage à reflux est maintenu 2 à 3 heures, puis la solution refroidie est précipitée par HCl concentré jusqu'à décoloration de la phénolphtaléine. Le produit brut, essoré, lavé à l'eau, est recristallisé dans l'alcool à 95° dilué. Seul R = NH_2 est obtenu à l'état de beaux cristaux blancs, de point de fusion caractéristique. R = H et CH_3 se présentent en poudre légèrement teintée en jaune et fondant d'une manière peu nette. R = H est hygroscopique.

Les résultats qui suivent concernent une désacétylation (R = CH_3) et deux décarbéthoxylations (R = H, NH_2). On remarque que l'analyse centésimale de R = H ne correspond pas exactement aux valeurs théoriques, malgré de nombreuses purifications ; il sera obtenu par benzène-sulfonation de VII dans des conditions réactionnelles beaucoup plus douces.

R	Formule brute	F° C	C		H		N		S	
			calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.
H	$C_{21}H_{24}N_6O_4S_2$	175-180	51,64	51,56 51,42	4,92	5,29 5,50	17,21	16,65 16,63	13,11	12,10 12,10
CH_3	$C_{22}H_{26}N_6O_4S_2$	180-185	52,59	52,18 52,02	5,18	5,71 5,59	16,73	16,66 16,56	12,75	12,51 12,48
NH_2	$C_{21}H_{25}N_7O_4S_2$	271-275	50,10	50,15 49,98	4,97	5,28 5,28	19,48	19,40 19,38	12,72	12,65 12,51

I. — **Amino-2 méthyl-4 (N'-méthyl pipérazino)-6 yrimidine ($C_{10}H_{17}N_5$).** — 29 g d'amino-2 méthyl-4 ıloro-6 pyrimidine (0,2 M) et 20 g de N-méthyl pipézine (0,2 M) sont chauffés à reflux durant 20 heures ıns 400 cm³ d'eau. On filtre chaud, laisse refroidir et 'écipite par la lessive de soude à 40 p. 100. En raison ; la solubilité notable du produit dans l'eau, il est 'obable que cette précipitation n'est obtenue qu'à la veur d'un relargage puisque dans l'opération ci-dessus écrite, 500 cm³ ont été nécessaires. On essore (sans ver le précipité), sèche à 100° C puis recristallise dans benzène. Rendement : 69 p. 100. F : 156° C.

ılc. p. 100 : C, 57,97 ; H, 8,21 ; N, 33,81.
Tr. : C, 57,86 ; H, 8,28 ; N, 33,97.

II. — **(*p*.acétyl amino benzène sulfonamido)-2 ıéthyl-4 (N'-méthyl pipérazino)-6 pyrimidine C₁₈H₂₄N₆O₃S).** — 6 g du produit précédent et 7 g ; *p*.acétamino benzène sulfochlorure sont mis en ıspension dans 13 cm³ de pyridine anhydre. Par agiıtion, les deux solides se dissolvent peu à peu avec ı léger dégagement de chaleur. La solution visqueuse t portée 1/2 heure à 70°-80° C, puis laissée une nuit au repos. La bouillie obtenue, jetée dans l'éther, se transforme en poudre brune par dilacération. Après décantation, nombreux lavages à l'éther, essorage rapide sur verre fritté, puis recristallisation dans l'alcool à 95° légèrement dilué en présence de charbon, obtention de 6,8 g d'un dérivé très hygroscopique (F : 290°-294° C avec décomp.) contenant 6,9 p. 100 de chlore et souillé de pyridine. Pour passer à la base par action de la soude, sans risquer d'obtenir le dérivé sodé au niveau de la fonction sulfamide, le chlore est dosé et le produit malaxé avec la quantité strictement calculée de soude titrée (soit, dans ce cas précis, 13,2 cm³ NaOH N). On reprend par l'alcool à 95° chaud, filtre puis abandonne à la cristallisation. F : 276°-280° C (avec décomp.). Hygroscopique.

Calc. p. 100 : C, 53,46 ; H, 5,94 ; N, 20,79 ; S, 7,92.
Tr. : C, 52,89 ; H, 5,87 ; N, 20,41 ; S, 7,65 ;
C, 52,75 ; H, 5,84 ; N, 20,36 ; S, 7,56.

III. — **(*p*.carbéthoxy amino benzène sulfonamido)-2 méthyl-4 (N'-méthyl pipérazino)-6 pyrimidine ($C_{19}H_{26}N_6O_4S$).** — Mettre en suspension 4,1 g du produit I dans 10 cm³ de pyridine anhydre. Ajouter

5,3 g de *p*.carbéthoxy amino benzène sulfochlorure. Le mélange s'échauffe légèrement et la dissolution est lente. Peu après, le mélange se prend en masse. Chauffer 1/2 heure à 80° C et laisser reposer une nuit. Par trituration dans l'éther, obtention d'un solide bien divisé. Essorer et recristalliser dans l'alcool à 95° (rendement : 5,6 g). F : 256°-265° C. Ce produit fortement hygroscopique contient 8,2 p. 100 de chlore. Passer à la base par addition de soude N en quantité calculée (soit 12,9 cm³ pour 5,6 g). La bouillie obtenue dégage une forte odeur de pyridine. Reprendre par l'eau chaude, pour obtenir, après refroidissement, des cristaux. Deux recristallisations ultérieures dans l'eau permettent l'obtention de paillettes nacrées, blanches, de point de fusion net (241°-242° C avec décomp.), ne contenant plus de chlore.

Calc. p. 100 : C, 52,53 ; H, 5,99 ; N, 19,35 ; S, 7,37.
Tr. : C, 52,25 ; H, 6,08 ; N, 19,05 ; S, 7,07 ;
C, 52,25 ; H, 6,18 ; N, 18,86 ; S, 6,91.

IV. — **(*p*.amino benzène sulfonamido)-2 méthyl-4 (N'-méthyl pipérazino)-6 pyrimidine ($C_{16}H_{22}N_6O_2S$).** — La condensation précédente aboutit, en un premier temps, à un produit cristallisé dans l'alcool à 95° C, fondant à 256°-265° C et contenant du chlore. La décarbéthoxylation peut être faite sur ce produit impur, la présence du chlorhydrate ne gênant pas la réaction : 12,3 g de ce produit sont chauffés lentement dans 70 cm³ de soude à 9 p. 100. Après 1 heure, la dissolution est réalisée. On maintient l'ébullition à reflux sous réfrigérant ascendant, 2 heures encore, refroidit, ajoute quelques gouttes de phénolphtaléine et verse de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à décoloration. Le précipité blanc apparu, essoré, lavé sur verre fritté est recristallisé dans l'eau (rendement : 7,6 g). Aiguilles. F : 292°-294° C (avec décomp.).

Calc. p. 100 : C, 53,04 ; H, 6,08 ; N, 23,20 ; S, 8,84.
Tr. : C, 52,64 ; H, 6,04 ; N, 23,30 ; S, 8,78 ;
C, 52,63 ; H, 6,14 ; N, 23,38 ; S, 8,72.

On peut partir du sulfamide acétylé II, obtenu d'abord par cristallisation dans l'alcool à 95° (F : 290°-294° avec décomp.) et lui aussi souillé de son chlorhydrate. La désacétylation peut être calquée exactement sur la décarbéthoxylation précédente et donne un produit identique.

V. — **Amino-2 méthyl-4 (N'-carbéthoxy pipérazino)-6 pyrimidine ($C_{12}H_{19}N_5O_2$).** — Porter à reflux durant 20 heures, 29 g d'amino-2 méthyl-4 chloro-6 pyrimidine (0,2 M) et 31,6 g de N-carbéthoxy pipérazine (0,2 M) dans 350 cm³ d'eau. Filtrer, refroidir puis précipiter par la lessive de soude à 40 p. 100 en grande quantité, suivant la remarque citée précédemment au paragraphe I. Essorer et sécher à l'étuve. Recristallisation du produit brut (49 g) dans le benzè (rendement : 39 g, soit 74 p. 100). F : 171°-172° C.

Calc. p. 100 : C, 54,34 ; H, 7,17 ; N, 26,41 ; O, 12,07.
Tr. : C, 54,36 ; H, 6,87 ; N, 26,48 ; O, 12,07.

VI. — **(*p*.carbéthoxy amino benzène sulfo amido)-2 méthyl-4 (N'-carbéthoxy pipérazino) pyrimidine ($C_{21}H_{28}N_6O_6S$).** — La sulfonation réalisée exclusivement par le sulfochlorure carbéthoxyl elle est identique au départ à celle décrite plus ha (paragraphe III) mais la purification du produit fir se trouve considérablement facilitée, l'azote pipéra nique uréthannisé n'étant pas basique, ne forme p de chlorhydrate, ce qui dispense d'un dosage de chlo et de l'utilisation d'une quantité calculée de soude 8 g du produit V (0,03 M) sont mis en suspension da 16 cm³ de pyridine anhydre. On ajoute 8 g de *p*.carb thoxy amino benzène sulfochlorure (0,03 M) en agitar Le mélange se prend en masse. On le maintient 1/2 heu à 80° C, refroidit, puis jette dans l'eau glacée. Le pré pité essoré, lavé à l'eau est recristallisé dans l'alco très dilué. Rendement : 5,7 g (39 p. 100). F : 235°-236°

Calc. p. 100 : C, 51,22 ; H, 5,69 ; N, 17,07 ; S, 6,50.
Tr. : C, 51,27 ; H, 5,68 ; N, 17,20 ; S, 6,59 ;
C, 50,99 ; H, 5,59 ; N, 17,28 ; S, 6,32.

VII. — **(*p*.amino benzène sulfonamido) méthyl-4 pipérazino-6 pyrimidine ($C_{15}H_{20}N_6O_2S$** — Les deux fonctions aminées sont libérées de le groupe carbéthoxy par la même opération, à la fin laquelle le sulfamide attendu est déplacé de sa forn sodée par la quantité strictement suffisante d'aci chlorhydrique afin d'éviter sa resolubilisation par fo mation d'un chlorhydrate au niveau de la pipérazin

Les 5,7 g précédemment obtenus sont chauffés reflux durant 4 heures, dans 70 cm³ de soude à 9 p. 10 où ils se dissolvent dès la première heure. La solutic alcaline encore chaude, est neutralisée par HCl conce tré jusqu'à décoloration de la phénolphtaléine. P refroidissement sous la glace, le produit attendu cri tallise lentement. On l'essore et le recristallise da l'eau (rendement : 3,6 g; 89 p. 100). F : 290°-291° (avec décomp.). La fraction pipérazinique libre rend produit hygroscopique et sa solution aqueuse e alcaline à la phénolphtaléine.

Calc. p. 100 : C, 51,72 ; H, 5,75 ; N, 24,14 ; S, 9,19.
Tr. : C, 51,27 ; H, 6,30 ; N, 24,20 ; S, 9,07 ;
C, 51,00 ; H, 6,31 ; N, 24,21 ; S, 8,88.

En sulfonant la fraction pipérazinique libre, *on pe accéder par une troisième voie, aux sulfamides* (D C'est ce que nous avons réalisé avec le benzène sulf chlorure en vue de confirmer la structure du sulf mide (D) R = H, dont la purification avait montr quelques difficultés :

3 g du produit VII, en solution dans 20 cm³ d'ea

due alcaline par 1 g de soude en pastilles, sont mis contact, par agitation durant 1 heure, avec l'équi-ent de benzène sulfochlorure (1,2 cm³) en solution ns l'éther. Après décantation, la phase aqueuse est ıtralisée par HCl concentré jusqu'à décoloration de phénolphtaléine. Le précipité blanc, lavé à l'eau ristallise parfaitement d'un mélange alcool à 95°-ı, à parties égales. La micro-analyse correspond produit désiré. Hygroscopique. $C_{21}H_{24}N_6O_4S_2$ (for-ıle (D) R = H). F : 180°-182° C.

Calc. p. 100 : C, 51,64 ; H, 4,92 ; N, 17,21 ; S, 13,11.
Tr. : C, 51,31 ; H, 5,83 ; N, 17,16 ; S, 12,53 ;
C, 51,12 ; H, 5,92 ; N, 17,30 ; S, 12,24.

On vérifie que la sulfonation s'est portée sur la pipérazine et non sur la fonction *p*.amino sulfamidée en diazotant celle-ci, la copulation par l'α-naphtol ou la *m*.phénylène diamine est positive. Malheureusement, le dosage de la fonction NH_2, par diazotation, est rendu difficile par l'insolubilité du produit dans les acides.

Série E

En sulfonant le dérivé V par des sulfochlorures nzéniques para-substitués par H, CH_3, Cl, nous aurions obtenir, après décarbéthoxylation, des produits alogues à VII, où H, CH_3, Cl auraient remplacé la nction NH_2, laquelle était susceptible d'interférer cours de réactions prévues sur la fraction pipérazi-que. Cependant, si la sulfonation de V par le *p*.carbé-oxy amino benzène sulfochlorure s'opère rapidement milieu pyridinique, celle par les sulfochlorures nzéniques s'avère irréalisable dans le même milieu. e très nombreux essais ont alors été tentés en milieu méthylformamide en présence de triéthyl-amine. ans les deux cas, nous avons obtenu les sels des acides lfoniques (correspondants aux sulfochlorures) avec base V de départ. Nous résumons ici le schéma de s opérations.

a) Le sulfochlorure (par exemple 3,6 g de *p*.toluène lfochlorure, soit 0,02 M) et l'équivalent de la base V ,3 g) sont mis en suspension dans 9 cm³ de pyridine ıhydre. La solubilisation devient complète par agita-on et un léger dégagement de chaleur peut être perçu. n porte 1/2 heure à 80° C, refroidit et précipite dans éther. Le précipité brut, séché, sent la pyridine et le rendement paraît curieusement quantitatif (9,5 g). Recristallisation dans l'eau jusqu'à l'obtention de cristaux privés de chlore. Les produits obtenus sont identiques, quant à leur point de fusion, à ceux réalisés par la méthode qui suit.

b) La sulfonation en milieu D. M. F. rencontre le même insuccès, nous avons pu isoler des produits parfaitement cristallisés, fondant nettement, avec d'excellents rendements mais les analyses pondérales et les réactions de déplacement par les bases fortes, confirment leur nature de sels :

8 g de la base V (0,03 M) sont solubilisés dans 80 cm³ de D. M. F. en tiédissant (ou mis en suspension dans 30 cm³), on refroidit puis admet sous agitation mécanique, 4,3 cm³ de triéthylamine puis l'équivalent de sulfochlorure. Après 1 heure d'agitation, au cours de laquelle se déposent de fins cristaux de chlorhydrate de triéthylamine, le mélange est refroidi dans la glace puis essoré. On concentre sous vide la solution limpide avant de la précipiter dans l'éther. Le précipité recristallise du mélange acétone-alcool et les cristaux formés ne contiennent pas de chlore ionisé. Les résultats de micro-analyse sont comparables aux valeurs calculées pour les sels répondant à la formule (E).

R'	F° C	C		H		N		S		Cl	
		calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.
H	214,5-215,5	51,06	51,08 51,03	5,91	5,82 5,75	16,55	17,44 17,64	7,57	7,76 7,89		
CH_3	212-213	52,17	52,18 52,26	6,18	6,29 6,34	16,02	15,95 16,22	7,32	7,49 7,71		
Cl	186-188	47,21	47,26 47,06	5,25	5,37 5,46	15,30	15,46 15,70	6,99	7,46 7,66	7,76	7,99 8,07

Cette hypothèse est étayée par le fait que l'addition 'ammoniaque à la solution aqueuse des produits, reprécipite la base V reconnaissable à son point de fusion.

CONCLUSION

Au cours de ce travail, nous avons préparé et décrit un certain nombre de dérivés de la pipérazine en partant de sa forme N-carbéthoxylée et différentes molécules à halogène labile. L'hydrolyse ultérieure du radical carbéthoxy a permis son remplacement par des groupes alkylés, sulfonés, aminés. Ces derniers, substitués à leur tour, ont conduit à des ensembles variés dont l'édification a parfois nécessité l'application de techniques particulières. Si le greffage de la pipérazine peut introduire certains caractères physico-chimiques at chés à son noyau, en les conjuguant à ceux préexista chez la molécule greffée, l'accumulation de fonctio chimiques qui, prises en elles-mêmes apportent habitu lement des propriétés pharmacodynamiques qui le sont propres, leur fait perdre le plus souvent ce sorte de spécificité d'action, lorsqu'elles sont associ sur des supports complexes.

BIBLIOGRAPHIE

1. R. M. JACOB. — Brevet U. S., 2.507.408.
2. T. S. MOORE, M. BOOLE et V. THORN. — *J. Chem. Soc.*, 1929, 45.
3. E. H. HUNTRESS et F. H. CARTEN. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1940, **62**, 511.
4. *Ber. Chem. Gesells*, 1907, **40**, 642.
5. D'après HOUBEN-WEYL. — *Methoden der organischen Chemie*. G. Thieme, ed., Stuttgart, 4e éd., 1962, 5-3, 409.
6. I. G. FARBEN IND. — EP 354 357, 1930.
7. *Chem. Zentralblatt*, 1931, **2**, 2657.
8. *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, **74**, 3693.
9. F. ERB-DEBRUYNE. — Thèse Doct. Sc. Lille, 1964. *Ann. Chim.*, 13e série, 1964, **9**.
10. *Synthèses organiques*, 1949, **2**, 489, Masson, Paris.
11. *Ber. Chem. Gesells.*, 1908, **41**, 1391 ; *Ibid.*, 1911, **44**, 411.
12. *Synthèses organiques*, 1935, 140, Masson, Paris.
13. T. W. STOUGHTON. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1941, 2376-2379.
14. A. LESPAGNOL, D. BAR et Ch. MIZON-CAPRON. — *Phar Acta Helvetia*, 1963, 561.
15. A. LESPAGNOL, D. BAR, Ch. LESPAGNOL et A. ANOUI — *Bull. Soc. Chim.*, 1965, 800.
16. *J. Am. Chem. Soc.*, 1939, **61**, 2950.
17. A. LESPAGNOL, Ch. LESPAGNOL et B. WILLECOMME. *Chimie Thérapeutique*, 1965, 26 à 31.
18. *J. Org. Chem.*, 1951, **16**, 376.
19. S. GABRIEL et J. COLMAN. — *Ber. Chem. Gesells.*, 18 **32**, 2924.
20. W. O. KERMACK et W. TEBRICH. — *J. Chem. So* 1940, 202.
21. R. O. ROBLIN et P. S. WINNEK. — *J. Am. Chem. So* 1940, **62**, 1999.
22. W. C. CADWELL et E. C. KORNFELD. — *J. Am. Che Soc.*, 1941, **63**, 2188.

BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE Section de SCIENCES LILLE

IMPRIMERIE BARNÉOUD S. A. — LAV