

2° *Produit acide de dédoublement.* — Les éthers d'épuisement de la solution acidifiée laissent déposer par évaporation 1<sup>st</sup>, 2 d'un acide cristallisé qui fond à l'état brut à 176-178°. Ce corps, cristallisé à nouveau dans le benzène fond à 178°. Mélangé avec de l'acide *p*-toluïque pur, il fond à 178-179°.

Par contre un mélange de cette substance avec l'acide *p*-anisique, produit de dédoublement acide de la ditolyl-1.1-anisyl-1-méthoxyacétophénone se liquéfie déjà à 145°.

(Travail du Laboratoire de M. Tiffeneau, Hôtel-Dieu,  
et Laboratoire de Pharmacologie  
de la Faculté de Médecine de Paris.)

**N° 68. — Aminophényl-aminoalcools;**  
par **E. FOURNEAU** et **M<sup>lle</sup> W. BRYDOWNA.**

(26.4.1930.)

Dans le but de préparer des substances actives sur la malaria se rapprochant plus ou moins de la quinine dans les grandes lignes de leur constitution chimique et rentrant dans un cadre de recherches plus étendus (1) nous avons entrepris l'étude des dérivés aminés (dans le noyau) d'amino-alcools de la série aromatique.

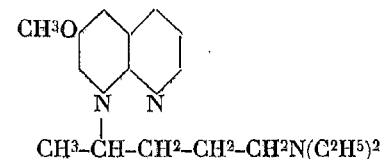
La quinine n'est pas, en effet, autre chose qu'un amino-alcool. Si l'on veut savoir à quelle partie de sa molécule elle doit ses propriétés, on peut, 1° la désintégrer et étudier successivement les parties de la désintégration, c'est là un travail extrêmement ardu, compliqué, par la présence, dans la quinine, de nombreux atomes de carbone asymétrique. Cependant c'est en partant de la quinine que Morgenroth, limitant ses recherches au remplacement du méthoxy de l'hydroquinine par d'autres restes alcoylés, est arrivé à préparer des antiseptiques très puissants tels que la vuzine, l'optoquinine, etc. Il a pu constater, au préalable, que la réduction de la chaîne vinylique de la quinine n'avait pas d'influence au contraire, sur les propriétés antimalariques. Giemsa, d'autre part, a montré l'importance de la fonction alcoolique de la quinine; il a également montré que l'oxydation de la quinine, conduisant à la quiténine (suppression de la chaîne éthylénique et remplacement par CO<sup>2</sup>H) avait pour effet la suppression de l'action antimalarique et que celle-ci réapparaissait si on éthérifiait la fonction acide. Il semble enfin d'après les recherches de Giemsa et une observation ancienne de Grimaux que si on remplaçait dans la quinine la fonction méthoxylée par un reste éthoxylé, ou encore par un reste d'un poids moléculaire plus élevé, on augmenterait notablement l'action de la quinine. Malheureusement on n'est pas encore arrivé à déméthyle la quinine sans l'isomériser et, en fait, la cupréine est un produit pour ainsi dire introuvable.

2° On peut suivre une tout autre voie et essayer ce qui a été fait avec tant de succès dans le domaine des anesthésiques locaux :

(1) Voir un travail important sur la malaria qui va paraître prochainement dans les Annales de l'Institut Pasteur 1930.

grouper sur des noyaux simples les fonctions les plus caractéristiques de la quinine (quinoléine, méthoxyle, fonction amino-alcool, etc...). C'est ce qu'a tenté Kaufmann dans une série de recherches fort intéressantes mais qui ont été entreprises à un moment où la chimiothérapie de la malaria n'était pas encore entrée dans un domaine pratique. C'est enfin dans cette voie que les chimistes de l'I. G. Farbenind. A-G, à la suite de travaux les plus remarquables, ont réussi à préparer la plasmochine qui dépasse en activité, tout au moins sur les oiseaux infestés de plasmidium relictum, tous les médicaments connus, même la quinine.

La plasmochine est une aminoquinoléine possédant la formule suivante :

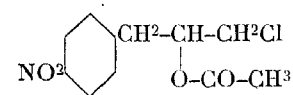


C'est donc un corps très simple, se rapprochant de la quinine par la présence d'une méthoxy-quinoléine, s'en distinguant essentiellement par l'absence d'une fonction alcoolique.

On peut enfin admettre que la présence d'un noyau quinoléinique n'est pas absolument nécessaire et que ce qui importe surtout c'est un certain poids moléculaire, un certain degré de basicité, etc... C'est dans le but de partir de substances encore plus simples que la plasmochine que nous avons fait quelques essais dans la série des amino-alcools.

Le présent travail a pour objet la préparation du  $\gamma$ -pipéridine- $\beta$ -oxypropyl-4-aminobenzène.

1. Préparation de la nitrochlorhydrine du phénylacétylpropanol :



Chlorhydrine du phénylacétylpropanol.....	42 <sup>gr</sup> ,4
Acide sulfurique concentré .....	25 cc.
Mélange sulfonitrique.....	{ NO <sup>3</sup> H à 40°..... 16 cc.
	{ SO <sup>4</sup> H <sup>2</sup> conc..... 16 cc.

Refroidir le mélange sulfonitrique à 0° et y verser, goutte à goutte en agitant, la chlorhydrine dans l'acide sulfurique. Quand l'addition est terminée, laisser remonter la température jusqu'à 15°; verser doucement sur de la glace. Il se forme une huile qui durcit peu à peu. Laisser reposer la nuit, puis décantier et faire cristalliser dans l'alcool absolu. Deux sortes de cristaux se séparent : 1° grands hexaèdres en majeure partie, et 2° fines aiguilles en

petite quantité. Traiter à chaud par un peu d'alcool. Des aiguilles ne se dissolvent pas (les faire cristalliser séparément dans un excès d'alcool). Après recristallisation du produit I on obtient le dérivé mono-nitré suffisamment pur. F. 72-73°. Rendement 30 gr.

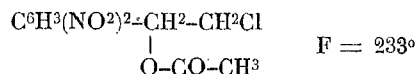
*Identification :*

Dérivé nitré.....	2 gr.
NO <sup>3</sup> H à 36°.....	5 cc.
Eau .....	5 cc.

Faire bouillir le tout à reflux pendant une heure en ajoutant de temps en temps : NO<sup>3</sup>H : 10 cc. (en tout). Diluer, reprendre par l'éther: laver l'éther avec du CO<sup>2</sup>Na<sup>2</sup>. La solution de carbonate, neutralisée par l'acide chlorhydrique en présence de rouge Congo, donne des aiguilles fondant à 138° après sublimation, constituées par l'acide paranitrobenzoïque.

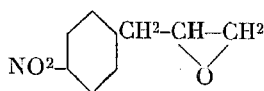
*Analyse.* — Subst., 0<sup>sr</sup>,1247, ont donné 6<sup>cc</sup>,2 N (T = 19°, P = 748). — Calculé pour C<sup>11</sup>H<sup>12</sup>NO<sup>4</sup>Cl : N 0/0, 5,43. — Trouvé 5,6.

L'analyse du produit II montre qu'il s'agit du dérivé dinitré de la chlorhydrine du phényl-acétylpropanol :



*Analyse.* — Subst., 0<sup>sr</sup>,1394 ont donné 11<sup>cc</sup>,9 N (T = 24°, P = 752). — Calculé psur C<sup>11</sup>H<sup>11</sup>N<sup>2</sup>O<sup>6</sup>Cl : N 0/0, 9,26. — Trouvé : 9,42.

2. Désacétylation et formation d'oxyde d'éthylène.



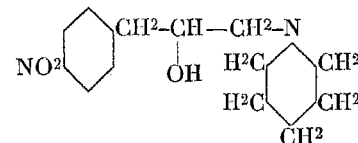
A	{	Nitrochlorhydrine.....	7 gr.
		Alcool absolu.....	27 cc.
B	{	NaOH 10 n.....	5,5 <sup>cc.</sup>
		Alcool absolu.....	5,5

Verser B dans A. Agiter violemment; chauffer pendant quelques minutes au bain-marie. Formation de NaCl. De petites aiguilles blanches luisantes se séparent presque immédiatement. Essorer et faire cristalliser dans l'alcool dilué (1 p. d'alcool, 2 p. d'eau) F. 126-127°.

*Rendement* : 4 gr. (théorie 4<sup>sr</sup>,8).

*Analyse.* — Subst., 0<sup>sr</sup>,0713 ont donné 4<sup>cc</sup>,8 N (T = 21°, P = 776). Calculé pour C<sup>9</sup>H<sup>9</sup>O<sup>3</sup>N : N 0/0, 7,82. — Trouvé : 7,48.

3. Préparation du  $\gamma$ -pipéridine-*p*-oxypropyl-4-nitrobenzène.



Oxyde .....	13 gr.
Pipéridine.....	6 gr.

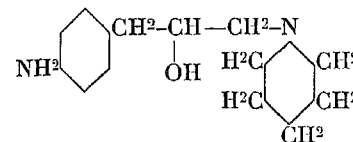
Le mélange, chauffé une heure au bain-marie, prend une teinte foncée et s'épaissit. Après refroidissement, reprendre par de l'acide chlorhydrique dilué. Passer au noir animal et précipiter avec de l'ammoniaque. Aiguilles jaunâtres. Faire cristalliser dans l'alcool dilué (1 p. d'alcool, 1 p. d'eau). Fines aiguilles blanches presque insolubles dans l'eau. F. 87°. Le chlorhydrate cristallise en petites plaques luisantes.

*Rendement* : 12 gr. (théorie 19 gr.).

*Analyse.* — Subst., 0<sup>sr</sup>,1771 ont donné 16<sup>cc</sup>,3 N (T = 22°, P = 766). — Calculé pour C<sup>14</sup>H<sup>20</sup>N<sup>2</sup>O<sup>3</sup> : N 0/0, 10,61. — Trouvé 16,46.

Ce corps est très stable et ne se décompose pas même quand on le fait bouillir avec de l'acide chlorhydrique 30 0/0 ou de la soude 40 0/0.

4. Préparation de la  $\gamma$ -pipéridine-*p*-oxypropyl-4-aniline.



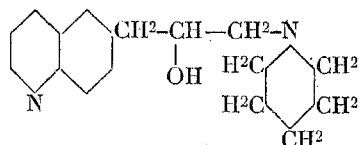
Dérivé nitré précédent.....	7 gr.
Na <sup>2</sup> S 9H <sup>2</sup> O.....	15 "
H <sup>2</sup> O.....	30 "

Verser le mélange dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux et d'un agitateur mécanique. Agiter et faire bouillir pendant une heure. Après refroidissement, essorer la masse cristalline, dissoudre dans HCl dilué et précipiter avec NaOH (l'ammoniaque ne précipite pas ce corps complètement). Recristalliser dans l'eau (le dérivé nitré correspondant est presque insoluble dans l'eau). Longues aiguilles blanches F. 108°. Rendement 4<sup>sr</sup>,5 (72 0/0 de la théorie).

*Analyse.* — Subst., 0<sup>sr</sup>,1060 ont donné 11 cc. N (T = 18°, P = 746). — Calculé pour C<sup>14</sup>H<sup>22</sup>ON<sup>2</sup> : N 0/0, 11,96. — Trouvé : 11,7.

Cette substance essayée sur la malaria des oiseaux s'est montrée inactive.

Des essais de formation de la quinoléine correspondante :



n'ont pas donné les résultats espérés. La réaction de Skraup a détaché le noyau pipéridinique. Pour éviter un échauffement trop fort en présence de l'acide sulfurique, nous avons fait agir l'acroléine sur l'amine précédente et nous avons chauffé au bain-marie; nous avons oxydé le produit de la réaction à l'aide de l'acide arsénique (ou nitrobenzène). Mais cette fois encore nous n'avons pas obtenu de bons résultats, car le corps qui s'est formé (probablement la quinoléine correspondante comme sembleraient l'indiquer certaines réactions) était amorphe et nous n'avons pas réussi à purifier le produit.

(Laboratoire de Chimie thérapeutique Institut Pasteur).

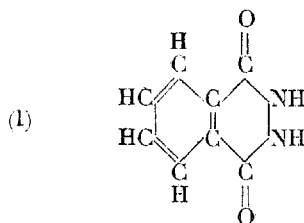
**N° 69. — Action de l'hydrazine sur l'anhydride de l'acide pyridine-2.3-dicarbonique. Formation de l'hydrazide cyclique correspondante; par G. GHEORGHIU.**

(5.5.1930.)

INTRODUCTION.

L'analogie qui existe entre la constitution des anhydrides quinoléique et phtalique, ainsi que leur façon identique de se comporter dans plusieurs réactions chimiques étudiées (1), m'ont conduit à essayer quelle serait l'action de l'hydrazine sur l'anhydride quinoléique.

On sait que l'anhydride phtalique, traité dans différentes conditions par l'hydrazine (2), se transforme quantitativement en phtalhydrazide (1.4-dioxo-tétrahydro-phtalazine) (I) :

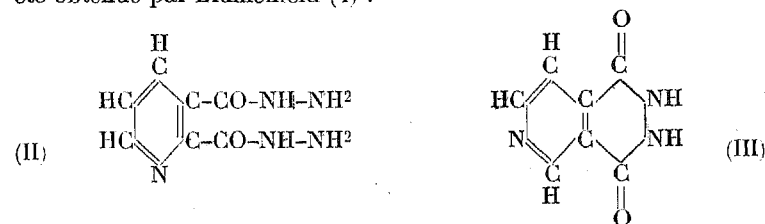


(1) A. BERNTSEN et H. METTEGANG, *D. ch. G.*, 1887, t. 20, p. 1208; A. KIRPAL, *Monats*, 1910, t. 31, p. 295; O. HOLLA, *Monats*, 1911, t. 32, p. 748.

(2) H. FOERSTERLING, *J. pr. Chem.* (2), 1895, t. 51, p. 371; D. RADULESCU, et V. GEORGESCU, *Bull. Soc. chim.* (4), 1925, t. 37, p. 881-890.

J'ai pensé qu'il serait intéressant de voir si l'anhydride quinoléique donne un résultat similaire. En ce cas on pourrait voir si l'atome d'azote du noyau pyridique a quelque influence sur le comportement physico-chimique général de la substance ainsi obtenue.

Les recherches de Meyer et Mally (3), ont montré que l'éther diéthylique de l'acide quinoléique, traité par l'hydrazine, donne la dihydrazide correspondante (II), tandis que l'éther diéthylique de l'acide cinchoméronique, traité dans les mêmes conditions, donne la cinchoméronazide (III), comme produit final. Celle-ci avait déjà été obtenue par Blumenfeld (4) :



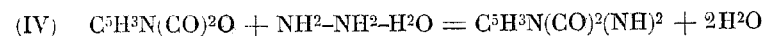
Malgré que les propriétés que ces auteurs attribuent à la substance III, — synthétisée par des procédés différents par chacun d'eux, — ne concordent pas parfaitement, la formule adoptée est identique, analogue à la formule donnée par Foersterling et par Radulescu à la phtalhydrazide.

Il est regrettable, que dans les travaux de Meyer et de Blumenfeld il n'est pas question du rôle joué par l'atome d'azote du cycle pyridique dans le comportement général de la substance. Par ces études on aurait pu faire un parallèle entre la cinchoméronazide et la phtalhydrazide et en même temps il en aurait résulté quelques données sur la substance que j'étudie dans ce travail.

C'est en gardant ce point de vue que je compte revenir bientôt sur la cinchoméronazide.

PARTIE THÉORIQUE.

Si l'on fait bouillir l'anhydride quinoléique dans une solution alcoolique ou d'acide acétique avec un léger excès d'hydrate d'hydrazine, on obtient un dérivé dont la formule brute est  $C^7H^5O^2N^3$ , qui prend naissance conformément à l'équation IV :



La constitution du produit ainsi obtenu pourrait être un des quatre schémas : V, VI, VII, VIII.

En adoptant les arguments que Foersterling et Radulescu développent pour établir la constitution de la phtalhydrazide, j'arrive à la conclusion que la seule formule de structure qui convient au produit de condensation obtenu par moi, est la formule VIII.

(3) H. MEYER et J. MALLY, *Monats*, 1912, t. 33, p. 344, 410.

(4) S. BLUMENFELD, *Monats*, 1896, t. 16, p. 709 et suivantes.