

PREPARATION DE LA DICÉTO-2,5 PIPÉRAZINE ^{14}C -2,5 ET SA RÉDUCTION EN PIPÉRAZINE ^{14}C -2,5.

M. HERBERT, F. JIMENO DE OSSO et L. PICHAT

Service des Molécules Marquées,
C.E.N. - Saclay, B.P. n°2,
91 - Gif-sur-Yvette, FRANCE.

Reçu le 23 juin, 1971.

SUMMARY

2-5 diketo piperazine 2,5- ^{14}C was obtained by cyclisation of glycine 1- ^{14}C methyl ester in ether-water solution, yield of 34%. The reduction of 2,5 diketo piperazine 2,5- ^{14}C with Li Al H_4 in tetrahydrofuran led to piperazine 2,5- ^{14}C , yield of 25% based on glycine 1- ^{14}C , specific activity : 33,4 mCi/mM.

RESUME

La dicéto-2-5 pipérazine ^{14}C -2,5 est obtenue par cyclisation de l'ester méthylique de la glycine ^{14}C -1 en solution éthero-aqueuse, avec un rendement de 34%. La réduction de la dicéto-2-5 pipérazine ^{14}C -2,5 avec Li Al H_4 dans le tétrahydrofurane conduit à la pipérazine ^{14}C -2,5, avec un rendement global de 25%. Activité spécifique : 33,4 mCi/mM.

En vue d'études biologiques, il nous a été demandé de la pipérazine ^{14}C , ainsi que de l'anhydride de glycine (dicéto-2,5 pipérazine ^{14}C).

La synthèse de la dicéto-2,5 pipérazine ^{14}C a déjà été réalisée (1,2), mais avec une activité spécifique assez faible, par cyclisation de l'ester méthylique de la glycine ^{14}C -1. A notre connaissance la pipérazine ^{14}C n'a pas encore été préparée. Un produit de la même famille: la méthyl-1 pipérazine ^{14}C 2,6 a été obtenu (3) par réduction de la méthyl-1 dicéto-3,5 pipérazine ^{14}C -2,6 avec Li Al H_4 . Nous avons appli-

qué cette méthode à la préparation de la dicéto-2,5 pipérazine ^{14}C -2,5.

La suite des réactions est schématisée dans le tableau I

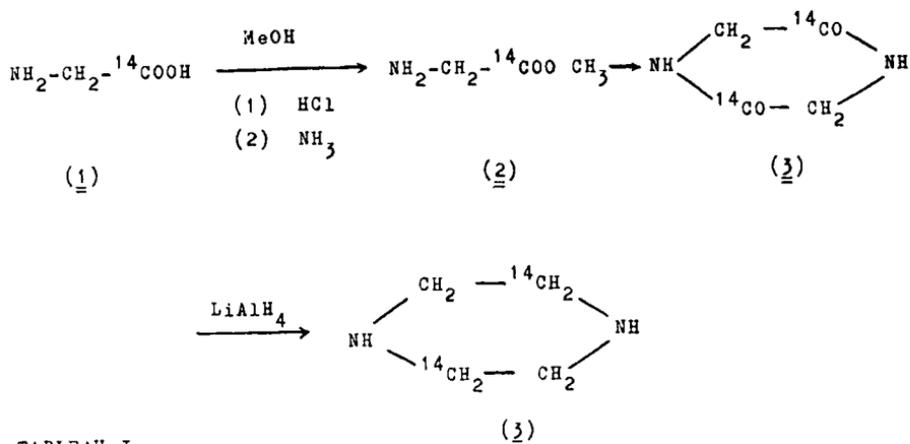


TABLEAU I

Le chlorhydrate de l'ester méthylique de la glycine ^{14}C -1 (1) est obtenu selon la méthode habituelle par action de HCl gazeux sec, sur la suspension méthanolique de (1). Cette estérification, pour être complète, doit être faite deux fois. Le progrès de l'estérification est suivi par C.C.N. (tableau II).

Ce chlorhydrate est mis en suspension dans l'éther anhydre. Le milieu est saturé par de l'ammoniac sec, NH_4Cl formé est filtré. Le filtrat, concentré sous vide pour bien éliminer l'excès de NH_3 , (2) reste sous forme d'huile. Nous avons constaté que le rendement de l'étape suivante décroît de façon considérable si NH_3 et NH_4Cl ne sont pas bien éliminés.

Après addition d'eau, selon (4, 5), (2) est abandonné 3 jours à la température ambiante. Le précipité de dicétopipérazine (3) se forme peu à peu. La C.C.N. indique la présence comme impuretés de glycine et de polyglycines.

Cette méthode de préparation, a été comparée à celle décrite par Sannié (6), qui opère la déshydratation directe de la glycine (1) par chauffage dans le glycol. Les résultats obtenus par la méthode de Sannié ont été moins bons. Le produit réactionnel (3) a été plus difficile à purifier.

La purification de (3) par chromatographie sur une colonne de résine échangeuse Dowex 50 W 12 sous forme H^+ est aisée. En effet, (3) ayant des propriétés basiques extrêmement faibles est peu retenue par la résine et peut être éluée par HCl N/10, tandis que glycine et polyglycine restent fortement fixées. La pureté de (3) après élution est vérifiée par C.C.M. (tableau I).

La réduction de (3) par un excès de LiAlH_4 , à reflux dans l'éther est très lente. Par contre, dans le tétrahydrofurane à reflux la réduction est totale en 24 heures. Cette réduction de (3) en (4) peut être suivie en C.C.M. Le produit brut contient environ 15% d'impuretés radioactives non identifiées.

Les méthodes de purification de la pipérazine (4) décrites, utilisent souvent la recristallisation de divers sels de (4) (7, 8, 9) ou l'entraînement azéotropique (10). Les recristallisations ne sont pas applicables à de microquantités. La pipérazine a donc été purifiée d'abord par un entraînement à la vapeur d'eau à la pression atmosphérique, puis par un entraînement sous vide de la base libre, enfin par une sublimation sous vide poussé de son chlorhydrate.

La pureté radioactive est contrôlée par C.C.M. (tableau II).

La pureté chimique est contrôlée par dosage colorimétrique avec le sel de sodium de l'acide naphthoquinone 1,2 sulfonique-4 selon une méthode générale pour les amines (11).

Nous avons ainsi préparé 16 mCi de pipérazine ^{14}C -2,5, ayant

TABLEAU II

Solvant	Absorbant	Glycine (1)	Chlorhydrate de l'ester méthylique de la glycine (2)	Diceto-2,5 pipérazine (3)	Pipérazine (4)
n Butanol	40				
Acide acétique	10	0,14	0,31		0,27
Eau	50				
Alcool éthylique à 95%	40	0,54	0,58		0,68
Ammoniaque 22° Be	10				
Eau	10	0,46	0,54		0,17
Phenol	80	0,32	0,58	0,80	0,58
Eau	20	0,16	0,31	0,78	0,13
Isopropanol	70				
Ammoniaque 22° Be	10	0,37	0,39		0,58
Eau	20				

Cellulose : Plaques "Selecta" C. Schleicher et Schuhl

Silicagel : Plaques "Merck"

(1) et (2) sont révélés à la ninhydrine

(4) avec le réactif de Folin (sel de sodium de l'acide naphtoquinone 1,2 sulfonique 4)

(3) ne se révèle que difficilement, les Rf ont été mesurés sur les radiochromatogrammes

une activité spécifique de 33,4 mCi/mM, soit un rendement de 73% par rapport à (3) et de 25% par rapport à (1), ou 50% par rapport à (1) compte tenu de la glycine- ^{14}C -1 récupérée (30 mCi).

PARTIE EXPERIMENTALE.

Glycine ^{14}C -1 (1)

On utilise 277 mg (3,7 mM), d'activité totale 63 mCi (activité spécifique 17 mCi/mM) obtenus au départ d'acétate de sodium ^{14}C -1.

Ester méthylique de la glycine ^{14}C -1 (2)

Préparé selon (1) l'enregistrement de la radioactivité de la C.C.M. montre qu'une seule estérification laisse environ 5% de (1), une deuxième complète l'estérification.

Après avoir chassé l'excès de CH_3OH et de HCl , le chlorhydrate est mis en suspension dans 10 ml d'éther sec, puis le milieu est saturé par NH_3 sec. NH_4Cl est filtré, et l'éther chassé sous vide partiel afin de bien éliminer NH_3 en excès.

Dicéto-2,5 pipérazine ^{14}C -2,5 (3)

1 ml d'eau est ajouté à (2), le mélange est laissé 3 jours à température ambiante. Il se forme peu à peu un précipité de (3).

La C.C.M. montre que le mélange contient environ 50% de (3), le reste étant constitué de (1) et de polyglycine.

Purification

Le mélange réactionnel en suspension dans 5 ml de HCl N/10 est mis sur une petite colonne de résine échangeuse Dowex 50 W 12 (h = 25 cm, ϕ = 1 cm) équilibrée avec HCl N/100.

(3) est élué très rapidement par moins de 50 ml. La solution est portée rapidement à sec sous vide, en la maintenant à la température ambiante.

(3) est obtenu sous forme d'un produit blanc pesant 73 mg (0,65 mM), activité totale 22 mCi, soit un rendement chimique et radioactif de 34%.

(3) est pur en C.C.M.

Une élution de la colonne par HCl N, suivie d'une hydrolyse acide du mélange obtenu, permettent de récupérer environ 30 mCi de glycine ^{14}C -1.

Pipérazine ^{14}C -2,5 (4)

A la dicétopipérazine bien anhydre on ajoute 25 ml d'une solution de Li Al H_4 (0,22 Molaire) dans le THF.

Le mélange est porté à reflux avec une agitation énergique pour maintenir (3) en suspension. L'évolution de cette réduction est suivie en C.C.M. Elle est complète en 24 heures.

Cette C.C.M., en fin de réduction, montre la présence d'environ 15% d'impuretés.

Après hydrolyse par 50 ml d'eau du réducteur, la pipérazine est entraînée par distillation avec la vapeur d'eau à la pression ordinaire. (4) est entraînée en fin de distillation. Le produit brut obtenu contient encore 5% d'impuretés.

Purification

1 - Sous forme de base libre.

La solution aqueuse de (4), 50 ml, est évaporée sous vide partiel au moyen d'un évaporateur rotatif en maintenant la température de la solution à 30°. Les 10 ml de tête ne contiennent que des traces de (4),

dans les 40 ml suivant, (4) est pur. Les impuretés restent dans le ballon d'évaporation.

2 - Sous forme de chlorhydrate.

Après avoir acidifié par HCl, la solution de (4) est portée à sec sous vide. Le résidu cristallisé est sublimé sous vide de 10^{-3} mm de Hg à 140-145°.

Dans les deux cas la C.C.M. (tableau II) montre que la pureté radiochimique est supérieure à 99%. Activité : 16 mCi. Le dosage colorimétrique (11) indique 41 mg (0,475 mM) ce qui correspond à une activité spécifique de 33,4 mCi/mM.

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) A.M. MUNICIO
An. Real. Soc. espan. Fisica Quim. (1955), 51 B, 7-8, 469.
- (2) F. KOGL, A.M. MUNICIO
Hoppe - Seyler's Z physiol Chem. (1955), 300, 6.
- (3) B.H. CHASE, A.M. DOWNES,
J. Chem. Soc., 1953, p. 3874.
- (4) M. VISCONTINI
C.R. Acad. Sci., 1945, 221, 445.
- (5) H. BROCKMANN, H. MUSSO
Chem. Ber, 1954, 87, 581.
- (6) G. SANNIE
Bull. Soc. Chim. Fr., 1942, p. 487.
- (7) Soc. des Usines Chimiques R.P.
Brit. Pat. 595.431.
Chem. Abst. 1948, p. 3438h.

- (8) American Cyanamid Co
Brit. Pat. 678.537.
Chem. Abst. 1953, p. 10014 g.
- (9) G.R. BOND (Hondry Process Corp.)
U.S. pat 2.919.273
Chem. Abst., 1960, p. 11061 k.
- (10) J.V. MURRAY, D.W. PECL (Union Carbide Corp.)
U.S. pat. 3.105.019
Chem. Abst. 1964, p. 2979f.
- (11) *Pratique de l'Analyse Organique colorimétrique*
M. PESEZ, P. POIRIER, J. BARTOS,
Masson. Paris 1966, p. 70.