

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

**UNIVERSITÉ DE TLEMCEM**

Faculté des Sciences

Département de Chimie

**MÉMOIRE**



Pour l'obtention du Diplôme

**De MASTER EN CHIMIE**

Option : **Chimie Organique**

Présenté par

**M.TOUATI Youssouf**

***Sujet***

**Synthèse des dérivés de la pipérazine.**

*Soutenu le 23/06/2016, devant le Jury composé de:*

<b>Président</b>	<b>Mr. CHOUKCHOU-BRAHAM Abderrahim</b>	<i>Professeur à l'UABT Tlemcen</i>
<b>Encadreur</b>	<b>Mr BENSAID Okkacha</b>	<i>Professeur à l'UABT Tlemcen</i>
<b>Examineurs</b>	<b>Mr MOSTEFA-KARA Bachir</b>	<i>Professeur à l'UABT Tlemcen</i>
	<b>Mme KIBOU Zahira</b>	<i>MCB à l'CUAT de Temouchent</i>

**Année Universitaire : 2015-2016**

*A la mémoire de*

*Asma Aghamir*

*1993-2016*

*Ta perte a été un coup dur pour nous tous*

*Pour moi tu es la sœur que je n'ai jamais eue*

*Tu as toujours été là pour me soutenir*

*A ta mort je n'avais plus la force de travailler*

*Mais je me suis souvenu de tes encouragements*

*Ça serait injuste de ne pas te citer*

*Que Dieu t'accueille dans son vaste paradis*

*On ne t'oubliera jamais*

## *Dédicaces*

Avec l'aide de Dieu tout puissant et tous les gens qui  
m'ont soutenus, j'ai pu réaliser ce travail que

je dédie à:

Mes parents, qui ont fait tant de sacrifices pour moi.

Grâce à eux je suis arrivé à devenir ce que je suis  
maintenant.

Mes deux frères pour avoir toujours cru en  
mes capacités.

Toute ma famille et mes amis qui ont toujours étaient là  
pour moi.

Tous mes enseignants qui m'ont appris plus que de la  
science mais ils m'ont transmis leur passion et leur soif de  
savoir.

## REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé au laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique (**LCSCO**) de l'Université **ABOU BEKR BELKAID**, Tlemcen, sous la direction de

**M. *BENSAID Okkacha***,

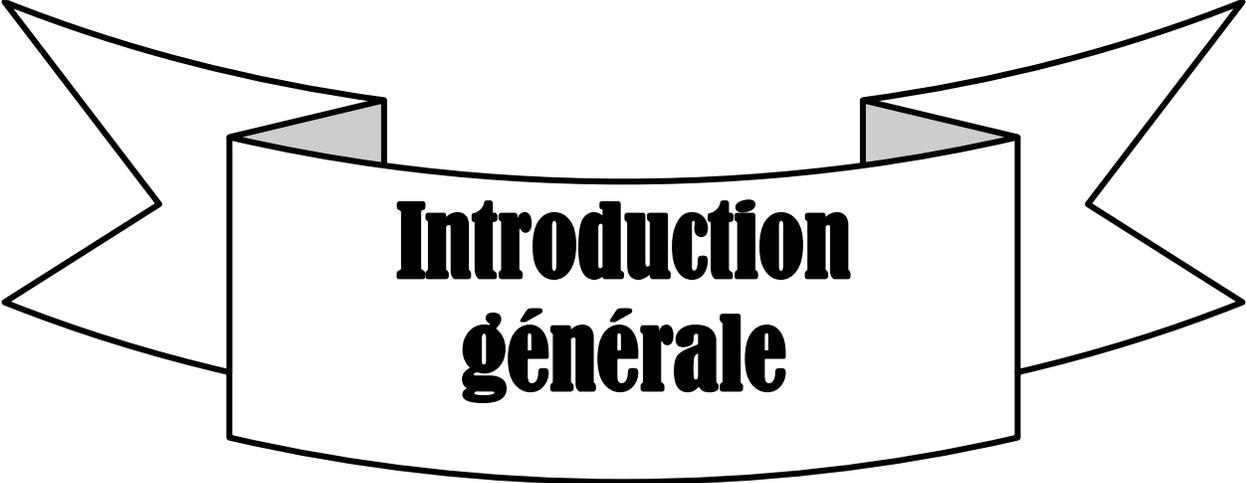
Professeur à l'Université de Tlemcen, à qui j'exprime mes vifs remerciements pour son encadrement, ses conseils et sa grande disponibilité tout au long de ce travail.

Je remercie tous les enseignants qui ont contribué à ma formation, tous cycles confondus, je leur serai éternellement reconnaissant.

Je tiens à remercier toute les personnes du laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique.

# SOMMAIRE

Introduction générale.....	i
<b>Chapitre I</b>	
1. Introduction.....	2
2. Médicaments à base de pipérazines.....	3
2.1. Anticancéreux.....	3
2.2. Antiulcéreux.....	4
2.3. Antifongiques.....	4
2.4. Antibiotiques.....	5
2.5. Anti HIV.....	5
3. Synthèses des pipérazines décrites dans la littérature.....	6
3.1. Synthèse des pipérazines à partir de diols catalysée par l'iridium.....	6
3.2. Une synthèse générale et pratique des N-aryle pipérazines.....	7
3.3. Synthèse de la pipérazine à partir d'un éthylène diamine.....	7
3.4. Synthèses de pipérazines en one pote.....	8
3.5. Synthèse d'une pipérazine-2,3,5-tiones.....	8
3.6. Une synthèse de pipérazines en phase solide.....	9
4. Conclusion.....	9
Références.....	10
<b>Chapitre II</b>	
1. Introduction.....	12
2. Préparation des 1,4-dibenzyl-2-éthoxycarbonylpipérazine 1.....	12
3. Préparation de la 1,4-dibenzyl-2-(hydroxyméthyl) pipérazine 2.....	16
4. Préparation de la 1,4-dibenzyl-2-cyanopipérazine 3.....	16
5. Préparation de la (4-Méthyle-1-pipérazinyl)(phényle) méthanone 5.....	17
6. Perspectives.....	18
7. Conclusion.....	19
Références.....	20
<b>Chapitre III</b>	
Indication générale.....	22
1. Préparation de la 1,4-dibenzyl-2-éthoxycarbonylpipérazine 1.....	22
2. Préparation de la 1,4-dibenzyl-2-(hydroxyméthyl) pipérazine 2.....	24
3. Préparation de la 1,4-dibenzyl-2-cyanopipérazine 3.....	25
4. Préparation de la 2-(4-Méthyl-1-pipérazinyl) éthanol 4.....	27
5. Préparation de la (4-Méthyle-1-pipérazinyl)(phényle) méthanone 5.....	28
6. Préparation de la 1,4-Pipérazinediylbis(phénylméthanone) 6.....	28
7. Préparation de la 1-Butyl-4-méthylpipérazine 7.....	29
8. Préparation de la 1,4-Dibutylpipérazine 8.....	30
<b>Conclusion générale.....</b>	<b>32</b>



**Introduction  
générale**

## Introduction générale :

La **chimie organique** est la chimie du carbone et de ses composés, naturels ou synthétiques.

La **chimie organique** est une mine d'or pour l'industrie des polymères, agroalimentaire et surtout l'industrie pharmaceutique car la majorité des médicaments vendus dans le monde sont synthétiques et ils sont en premiers lieu développés dans un laboratoire de chimie organique.

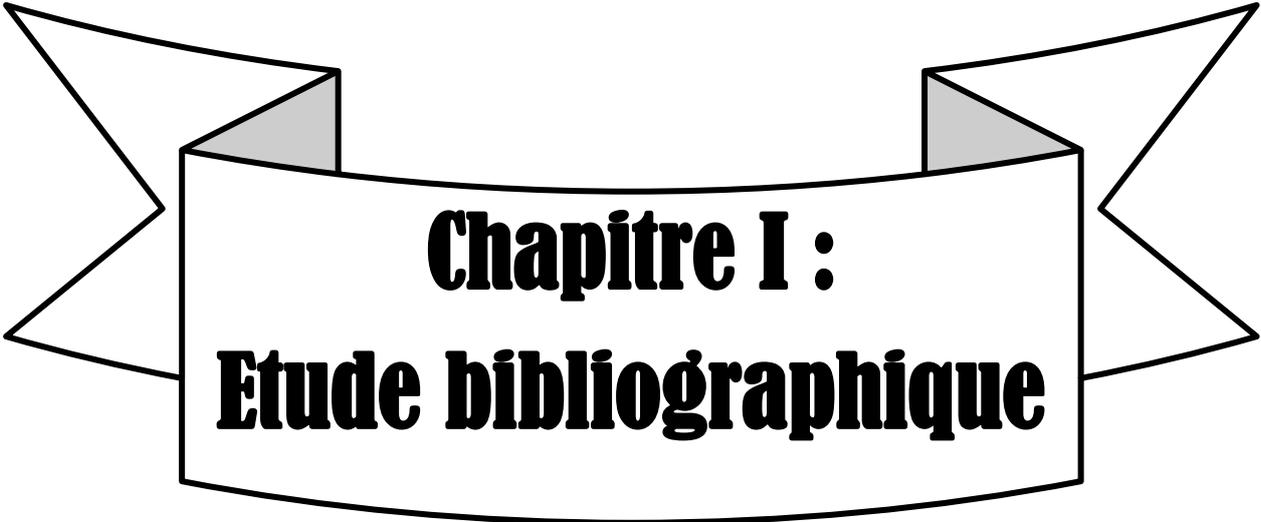
Un nombre important des médicaments sont des hétérocycles.

Les **hétérocycles** forment une classe de composés organiques comportant un cycle constitué d'atomes d'au moins deux éléments différents. Il s'agit généralement de carbone et d'un hétéroatome tel l'oxygène, l'azote, le phosphore ou le soufre. La majorité des publications en chimie concernent de près ou de loin les hétérocycles.

Parmi les hétérocycles connus il y a la classe des **pipérazines** qui sont les composés les plus recherchés par l'industrie pharmaceutique pour le développement de nouveaux candidats médicamenteux à cause de leurs **activités biologiques** très variés.

Notre travail consiste à synthétiser différentes pipérazines, notre travail est divisé en deux grandes parties :

- a) Etudes bibliographique de ce qui se fait dans le monde pour la synthèse des pipérazines.
- b) La discussion et les résultats que nous avons obtenus dans nos synthèses.

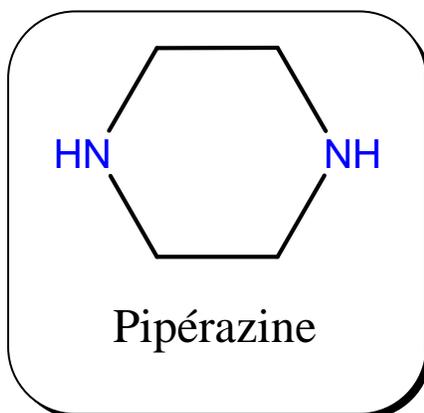


**Chapitre I :**  
**Etude bibliographique**

## 1 Introduction

Ces dernières années, la chimie des hétérocycles et/ou des hétéroatomes a connue un essor remarquable, et la majorité des médicaments développés dans le domaine pharmaco chimie sont basés sur cette famille de molécules<sup>(1)</sup>.

La pipérazine est un composé organique constitué d'un cycle saturé à six atomes contenant deux atomes d'azote en positions opposées. La pipérazine se présente sous forme de petits cristaux déliquescents. Elle est également utilisée dans le traitement de certaines parasitoses notamment l'oxyurose. Elle peut aussi être utilisée comme catalyseur dans le traitement des gaz par les amines : elle améliore la capacité de la N-méthyl-diéthanolamine (qu'on appelle alors N-méthyl-diéthanolamine activée, ou aMDEA) à capter le CO<sub>2</sub><sup>(2)</sup>.



L'intérêt de la pipérazine comme pharmacophore réside d'une part dans ses propriétés physiques (elle est plus ou moins flexible selon les substituant qu'elle porte) d'autre part dans ses propriétés chimiques: à pH physiologique, sa protonation éventuelle confère à la molécule qui la contient une biodisponibilité accrue. Du point de vue synthétique, sa substitution sur un carbone du cycle induit l'apparition de plusieurs centres ce qu'il rend actifs après d'autres modifications<sup>(3)</sup>.

Une étude récente sur plus de 1000 médicaments administrés par voie orale a montré que 6% d'entre eux contiennent des pipérazines<sup>(4)</sup>.

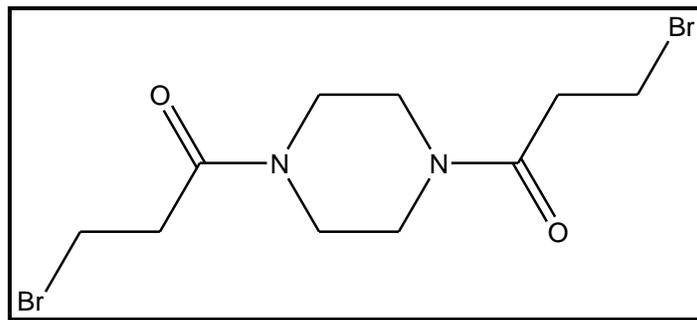
Au sens large, les pipérazines constituent une vaste classe de composés chimiques, construits autour d'un noyau pipérazine, dont beaucoup sont dotés de propriétés pharmacologiques intéressantes d'où c'est les hétérocycles les plus recherchés par les compagnies pharmaceutiques pour le développement de nouveaux candidats médicamenteux<sup>(5)</sup>.

Les dérivés de la pipérazine possèdent une activité biologique à large spectre puisqu'on les retrouve comme anticancéreux<sup>(6)(7)</sup>, antibactériens<sup>(8)</sup>, antifongiques<sup>(9)</sup>, anti malariques<sup>(10)</sup>, antipsychotiques<sup>(5)</sup>, antidépresseurs<sup>(5)</sup>, inhibiteurs de protéase d'HIV<sup>(5)</sup>, antagonistes du PAF<sup>(11)</sup> et antagonistes sélectif de récepteur de la dopamine D4<sup>(12)</sup>.

## 2 Médicaments à base de pipérazines :

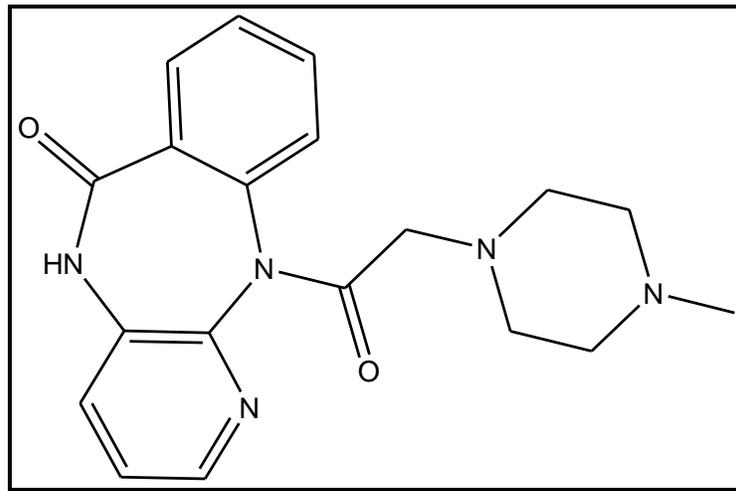
### 2.1 Anticancéreux :

Le pipobroman<sup>(13)</sup> il est commercialisé sous le nom de Vercyte, il agit comme un agent alkylant antinéoplasique.



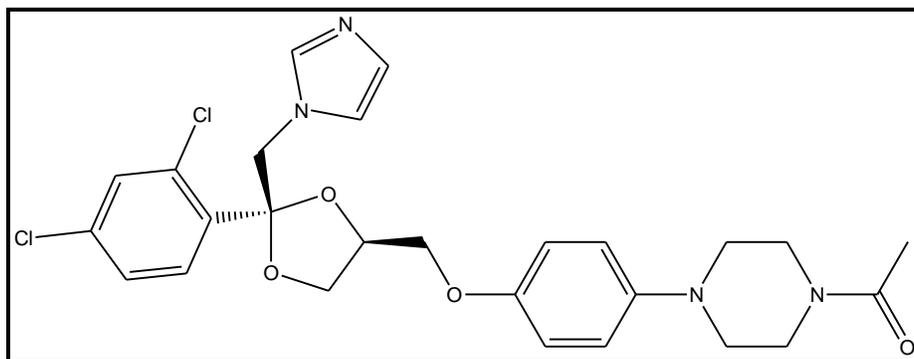
## 2.2 Antiulcéreux :

La Pirenzepine (Gastrozepin) antagoniste sélectif des récepteurs muscariniques M1 de l'acétylcholine, à effet inhibiteur de la sécrétion acide de l'estomac par inhibition de la sécrétion d'histamine par les cellules ECL<sup>(14)</sup>.



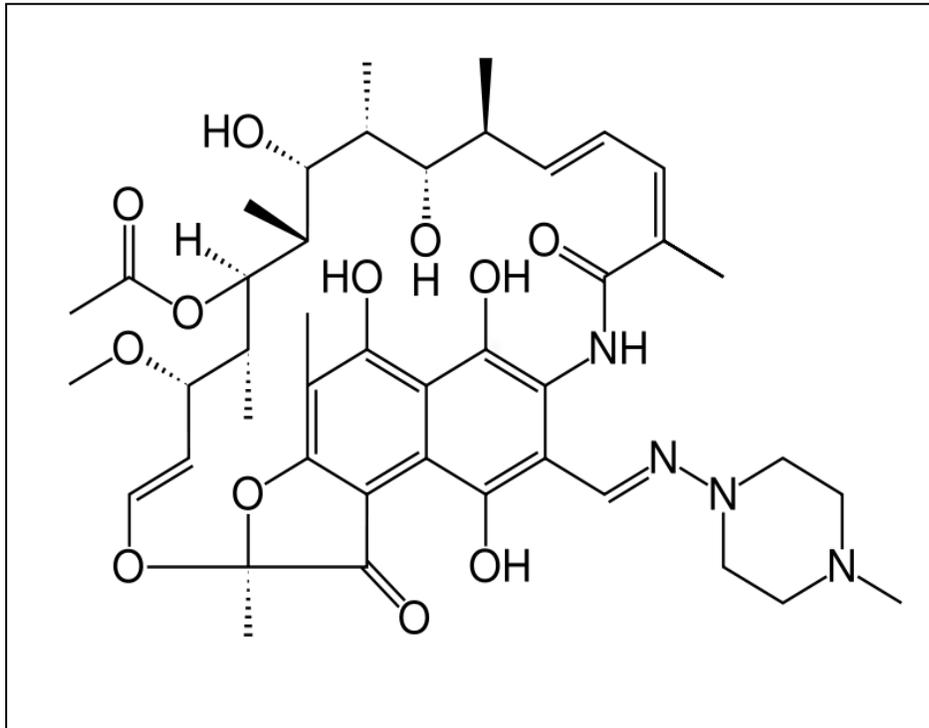
## 2.3 Antifongiques

Le Kétoconazole<sup>(15)</sup> il fait parti de la classe des imidazoles Le kétoconazole inhibe la synthèse de l'ergostérol, molécule constitutive de la membrane fongique.



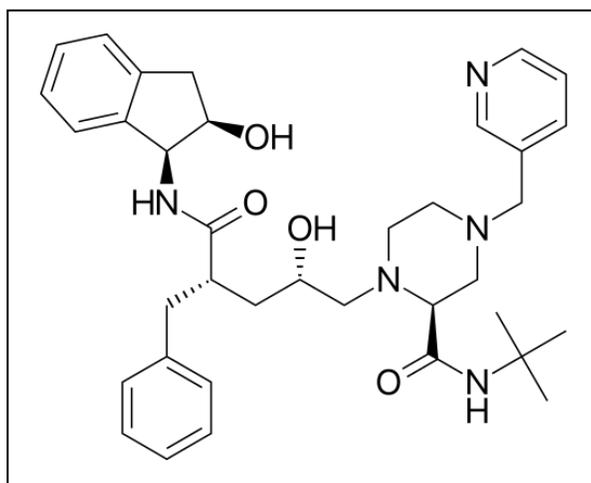
## 2.4 Antibiotiques

La Rifampicine<sup>(16)</sup> fait parti de la famille des rifamycines utilisé pour traiter un certain nombre d'infections bactériennes dont la tuberculose, la lèpre et la légionellose en combinaison avec d'autres antibiotiques.



## 2.5 Anti HIV

L'Indinavir<sup>(17)</sup> est une pipérazine utilisée comme inhibiteur de protéase contre le VIH en association avec d'autres antirétroviraux dans le cadre de traitements antirétroviraux hautement actifs (HAART) du sida. Il est indiqué pour traiter l'infection à VIH-1 mais peut également être utilisé en traitement post-exposition (TPE).



Indinavir

### 3 Synthèses des pipérazines décrites dans la littérature :

La littérature est très riche quand il s'agit de pipérazines vu l'intérêt qu'elles suscitent, nous avons cité quelques synthèses ci-dessous :

#### 3.1 Synthèse des pipérazines à partir de diols catalysée par l'iridium :

C'est une méthode verte et économe en atome qui a été développée dans l'eau et en utilisant  $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]$ .

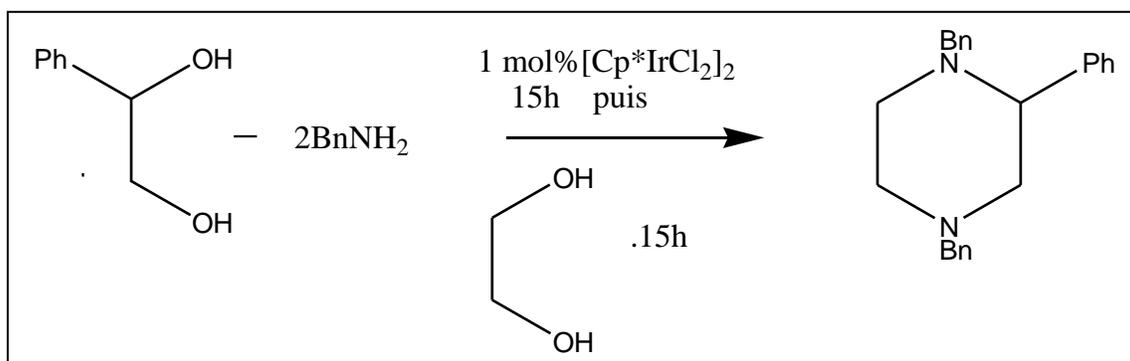


Schéma 1 : Synthèse des pipérazines à partir de diols catalysée par l'iridium<sup>(4)</sup>.

### 3.2 Une synthèse générale et pratique des N-aryl pipérazines :

Les auteurs ont synthétisé la pipérazine à partir de deux amines, une des deux est primaire l'autre est secondaire.

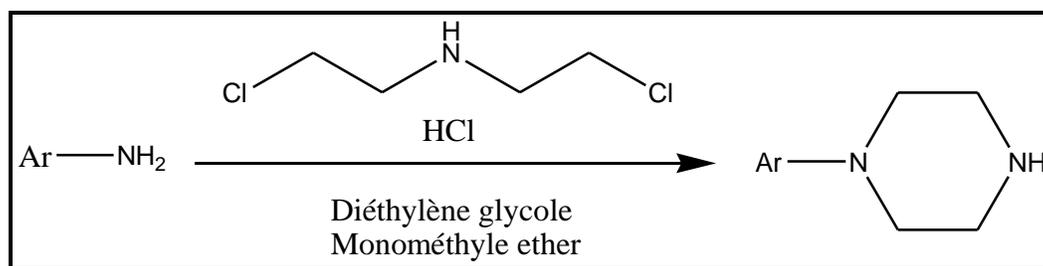


Schéma 2 : Synthèse des N-aryl pipérazines<sup>(18)</sup>.

### 3.3 Synthèse de la pipérazine à partir d'un éthylène diamine :

C'est une méthode très simple qui permet d'obtenir une pipérazine avec quatre substituants.

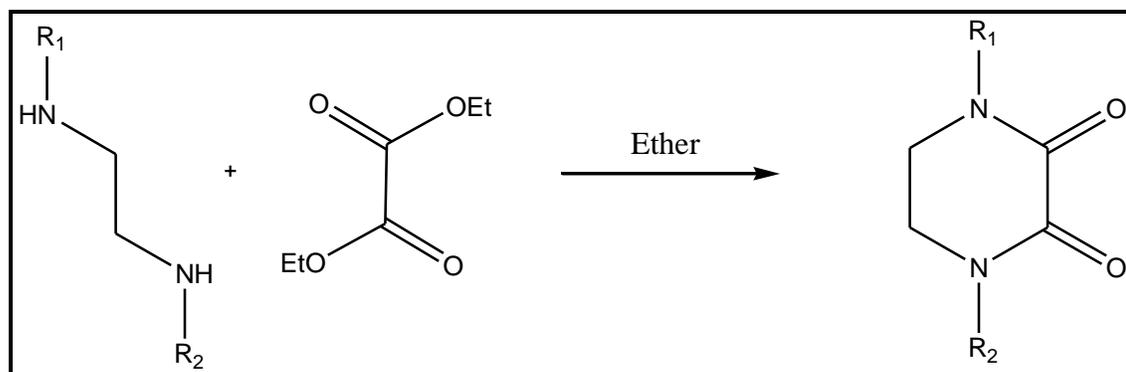


Schéma 3 : Une méthode simple pour l'obtention d'une pipérazine<sup>(19)</sup>.

### 3.4 Synthèse de pipérazines en one pote :

La force de cette approche réside dans sa simplicité qui nous permet d'avoir une pipérazine avec trois substituants dans les conditions de la chimie verte, c'est une condensation de Ugi.

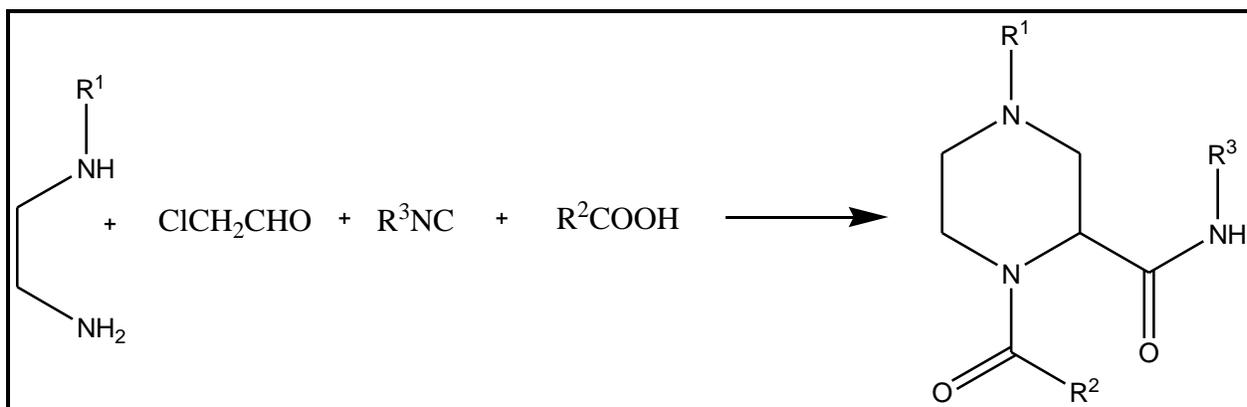


Schéma 4 : Synthèse de pipérazines en one pote<sup>(20)</sup>.

### 3.5 Synthèse d'une pipérazine-2,3,5-tiones :

La pipérazine qui contient 4 substituants en position 2, 3, 5 et 6 est obtenue en deux étapes.

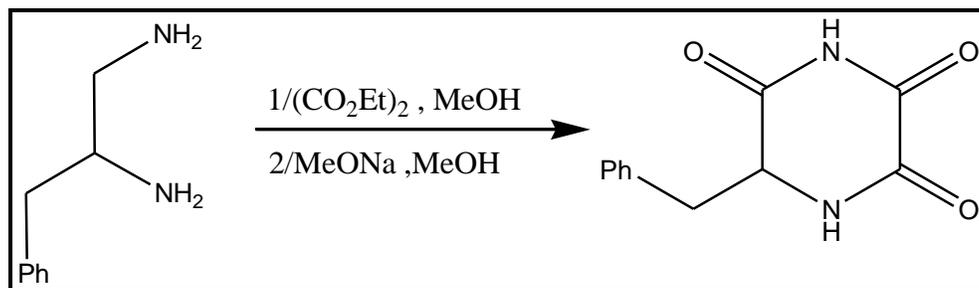
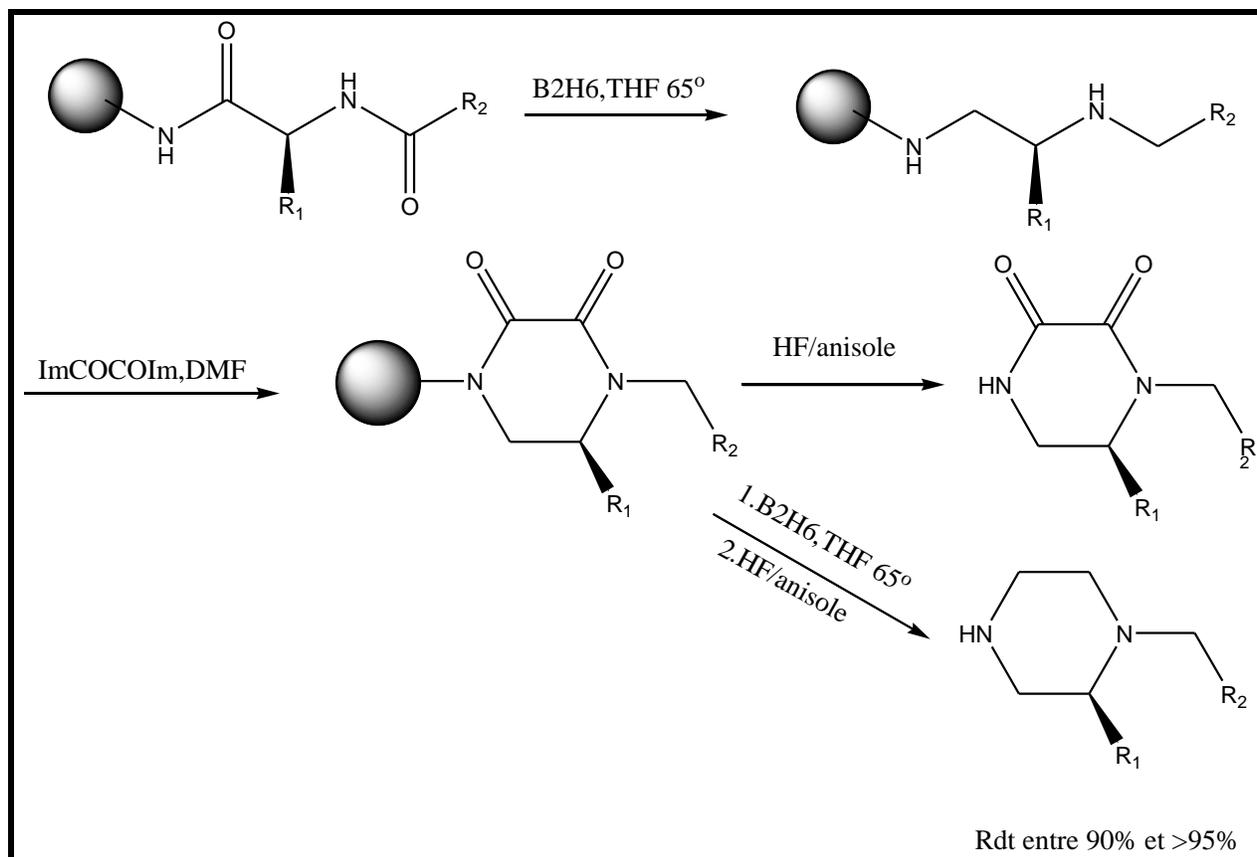


Schéma 5: Synthèse d'une pipérazine-2,3,5-tiones<sup>(21)</sup>.

## 3.6 Une synthèse de pipérazines en phase solide :

Schéma 6 : Synthèse en phase solide des pipérazines substituées<sup>(22)</sup>.

## 4 Conclusion :

Nous avons vu à travers cette étude bibliographique que la chimie des pipérazines est très développée du fait de ses propriétés biologiques et de la simplicité à laquelle on l'obtient, c'est pour cela qu'on a choisi de synthétiser des dérivés de la pipérazine.

## Références :

- 1) David T. Davies, *Chimie des hétérocycles aromatiques*, DeBoeck Université, **1997**,89.
- 2) Dang, H., & Rochelle.G.T, *Separation science and technology*, **2003**, 38(2), 337-357.
- 3) Mateescu, C., Wikete, C., Costisor, O., Bouet, G., & Khan, M. A, *Comptes Rendus Chimie*, **2005**, 8(6), 1149-1153.
- 4) Lars Ulrik Nordstrøm and Robert Madsen, *RSC, Chem. Commun.*, **2007**, 5034-5036.
- 5) Mohammad Shaquiquzzaman et al, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2015**, 102, 487-529.
- 6) Haga N, Ishibashi T, Hara A, Abiko Y, *Pharmacology* **1985**, 31, 208.
- 7) Swindell, Elden P. *Cancer Research*, **2015**, 75(15), 4389-4389.
- 8) Foroumadi A, Ghodsi S, Emami S, Najjari S, Samadi N, Faramarzi MA, Beikmohammadi L, Shirazi FH, Shafiee A, *Bioorg Med Chem Lett*, **2006**, 16, 3499.
- 9) Upadhayaya RS, Sinha N, Jain S, Kishore N, Chandra R, Arora SK, *Bioorg Med Chem*, **2004**, 12, 2225.
- 10) Ryckebusch, A.; Poulain, R.; Maes, L.; Debreu-Fontaine, M.-A.; Mouray, E.; Grellier, P.; Sergheraert, C. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 542.
- 11) Lamouri A., Heymans F., Tavet F., Dive G., Batt J.-P., Blavet N., Braquet, P. and Godfroid J.-J, *J. Med. Chem.*, **1993**, 36, 990-1000.
- 12) Mark A, Matulenko Ahmed A, Hakeem Kolasa T, Nakane M, Marc A, Terranova Marie E, Uchic Loan N, Chang MR, Diana L, Roberts M, Marian T, Namovic Robert B, Moreland Jorge D, Brioni Andrew O, *Stewart Bioorg Med Chem*, **2004**, 12, 3471.
- 13) F. Passamonti, M. Lazzarino, *Leukemia & Lymphoma*, **2003**, 44(9), 1483-1488.
- 14) Czepita, D, *Annales Academiae Medicae Stetinensis*, **2004**, 51(2), 5-9.
- 15) Rodriguez, Garcia, *British journal of clinical pharmacology*, **1999**, 48(6), 1999, 847-852.
- 16) David, Hugo L, *Applied microbiology*, **1970**, 20(5), 810-814.
- 17) K. Rossen, Steven A. Weissman, J. Sager, R.A. Reamer, D. Askin, R.P. Volante, P.J. Reider, *Tetrahedron Letters*, **1995**, 36(36), 6419-6422.
- 18) Kevin G Liu, Albert J Robichaud, *Tetrahedron Letters*, **2005**, 46, 7921-7922.
- 19) Mueller-Westerhoff, Ulrich T., and Ming Zhou, *Tetrahedron letters*, **1993**, 34(4), 571-574.
- 20) K Rossen, J Sager, L M DiMichele, , *Tetrahedron Letters*, **1997**, 38(18), 3183-3186
- 21) Patrick D Bailey, A Andrew N Boa, S. Richard baker, Joanne Clayson, Ernest J Murray, Georgina M Rosaira, *Tetrahedron Letters*, **1999**, 40, 7557-7560.
- 22) Nefzi, Adel, Marc A. Giulianotti, and Richard A. Houghten. *Tetrahedron letters*, **1999**, 40(49), 8539-8542.



**Chapitre II :**  
**Résultats et discussions**

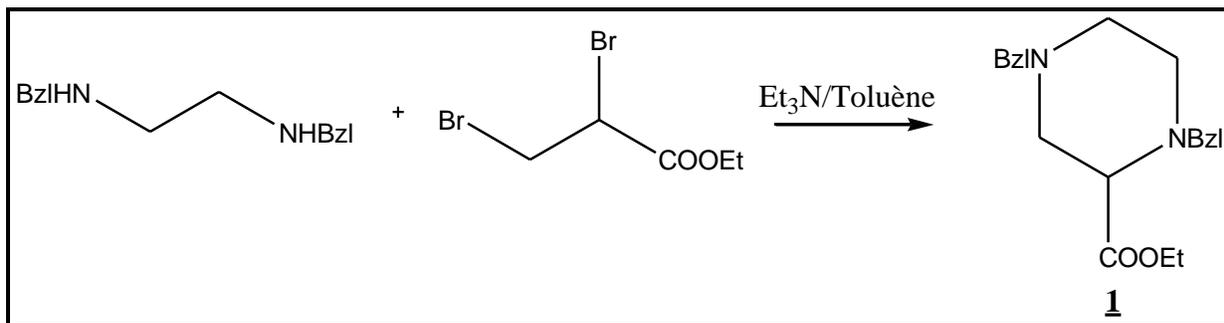
### I. Introduction :

La chimie organique est une science expérimentale c'est pour cela qu'il est préférable de se référer à la bibliographie quand on entame un sujet.

Dans le cas des pipérazines on a vu que les approches sont nombreuses et les composés sont divers.

Notre travail est de synthétiser quelques dérivés de la pipérazine, et voici les résultats obtenus.

### II. Préparation de la 1,4-dibenzyl-2-éthoxycarbonylpipérazine 1



**Schéma 1:** Préparation de la 1,4-dibenzyl-2-éthoxycarbonylpipérazine 1

Le composé **1** est obtenu par réaction de cyclisation selon la méthode de Jucker et col <sup>(1)</sup> en utilisant le 1,4-dibenzyléthylène diamine et le dibromopropionate d'éthyle en présence de la triéthylamine dans le toluène.

On met 2 eq de triéthylamine par rapport le 1,4-dibenzyléthylène diamine et le dibromopropionate d'éthyle pour pouvoir capter les 2 molécules de HBr qui résulte de la réaction et par conséquent le solide qu'on filtre après la fin de la réaction n'est que le sel Et<sub>3</sub>N.HBr qui s'est formé et il est insoluble dans le toluène. Puis après évaporation du toluène et l'excès de triméthylamine on obtient le produit **1**.

Le groupement attracteur (CO<sub>2</sub>Et) du dibromopropionate d'éthyle favorise la cyclisation. La réaction se fait en deux étapes, la première étape consiste à l'attaque nucléophile de l'azote de la 1,4-dibenzyléthylène diamine sur le carbone électrophile du dibromopropionate d'éthyle, la deuxième étape c'est la cyclisation par l'attaque du 2<sup>ème</sup> doublet de l'azote de la diamine sur le deuxième carbone de la dibromopropionate d'éthyle (schéma 2).

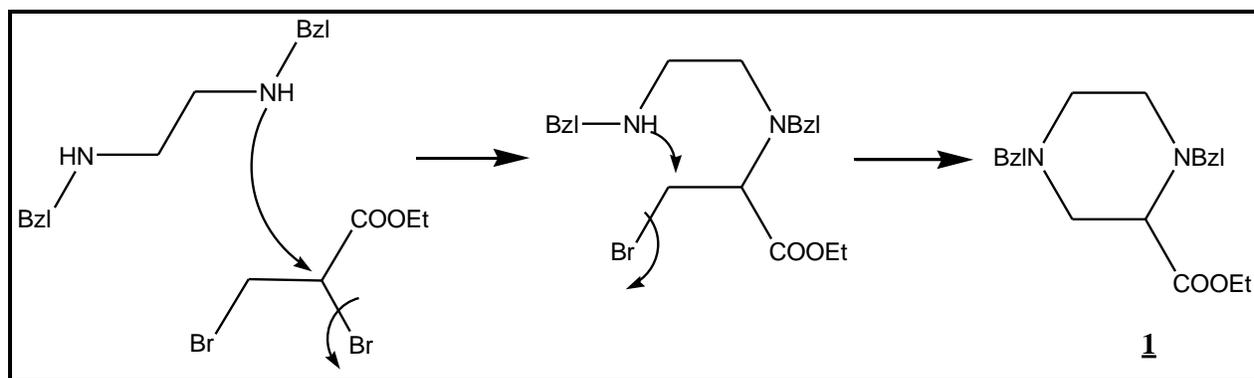
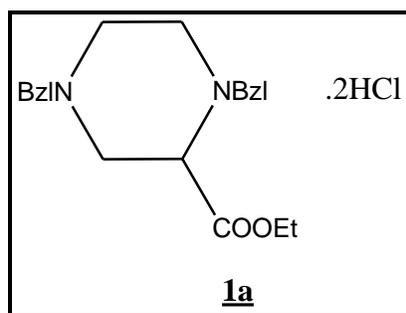
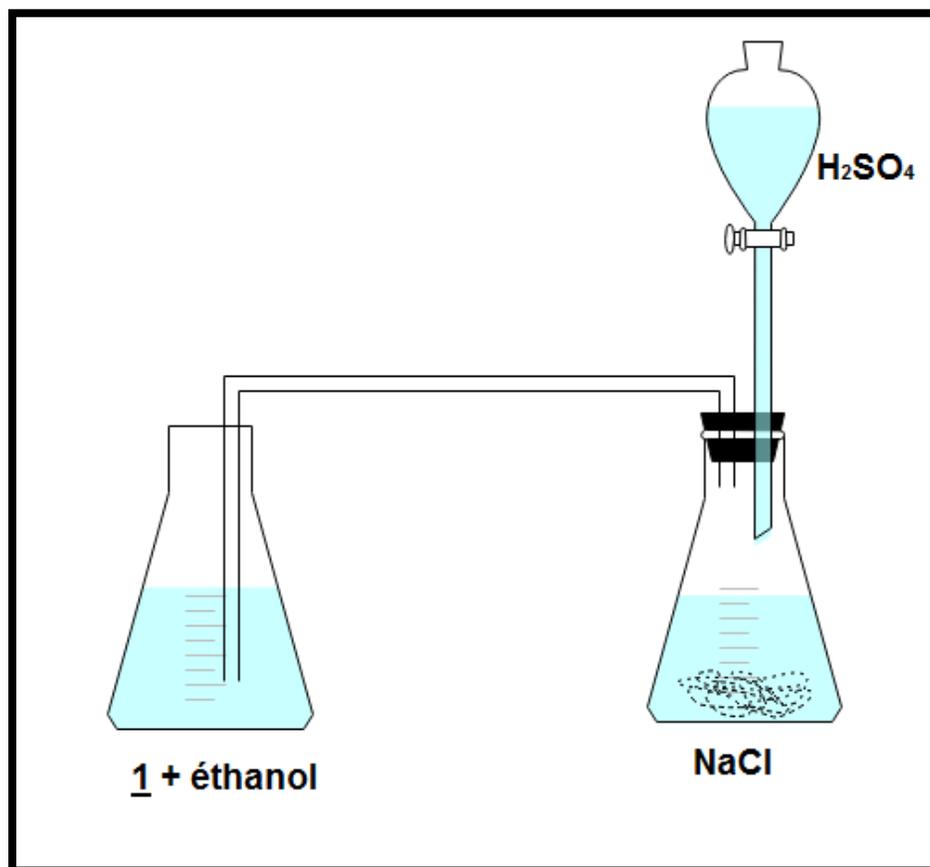


Schéma 2

Afin de pouvoir purifier ce composé nous l'avons obtenu sous forme de dichlorhydrate **1a** par l'addition de HCl gaz dans l'éthanol, le HCl est préparé directement par l'addition de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentré sur du NaCl (Figure 1).

Mais le rendement dans cette étape de purification était très bas, on peut l'expliquer par le fait que l'acide chlorhydrique doit être sous pression pour augmenter le rendement.

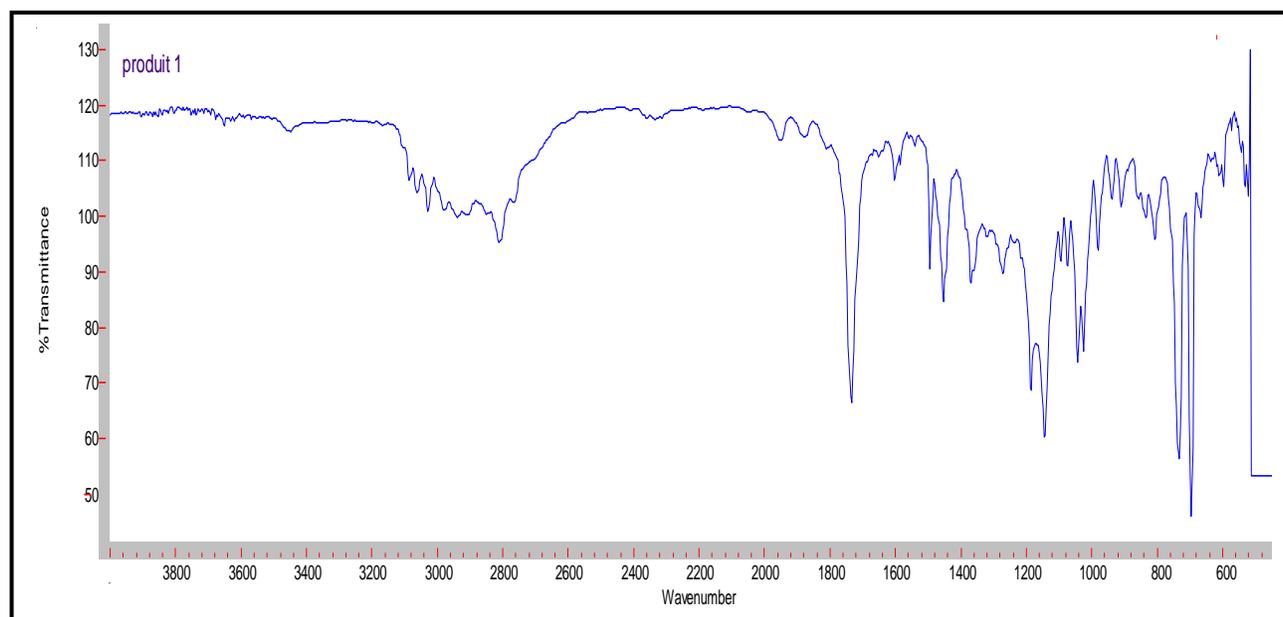
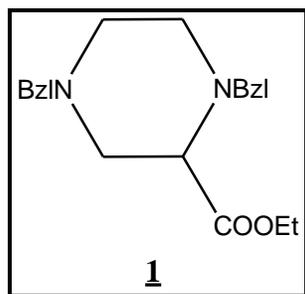




**Figure 1** : montage utilisé pour le barbotage du HCL.

Après la purification on prend le chlorhydrate 1a et on le neutralise par une solution saturée de bicarbonate de sodium, la solution aqueuse est extraite trois fois avec l'éther diéthylique. On a lavé la phase organique à l'eau distillée puis on l'a séché sur MgSO<sub>4</sub>, après filtration et évaporation on obtient le 1,4-dibenzyl-2-éthoxycarbonylpipérazine (1).

Le spectre infra rouge du composé 1 est représenté ci-dessous (Figure 2).



**Figure 2** : Spectre infrarouge du composé **1**.

On remarque bien la bande C=O ester à  $1743\text{ cm}^{-1}$ , C-O ester à  $1150\text{ cm}^{-1}$  et C=C aromatique vers  $1580\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$  ce qui prouve l'obtention du produit **1**.

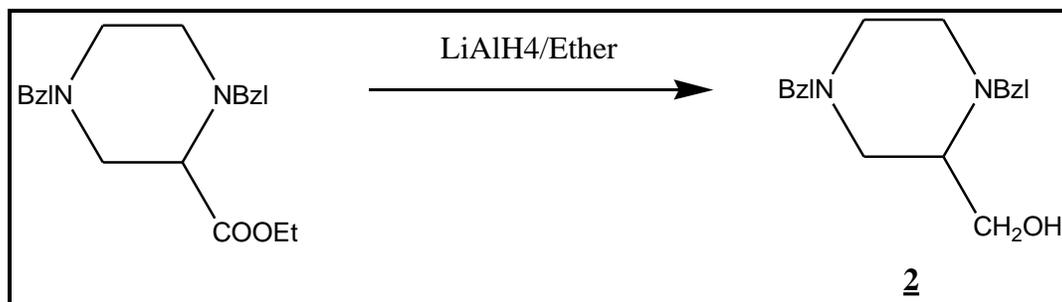
III. Préparation de la 1,4-dibenzyl-2-(hydroxyméthyl) pipérazine 2

Schéma 3: Préparation de la 1,4-dibenzyl-2-(hydroxyméthyl) pipérazine 2.

La réduction de l'ester par le Tétrahydroaluminat de lithium n'a pas donné des résultats concluants, la CCM n'a rien montré et l'infrarouge aussi il n'y a pas de bande OH.

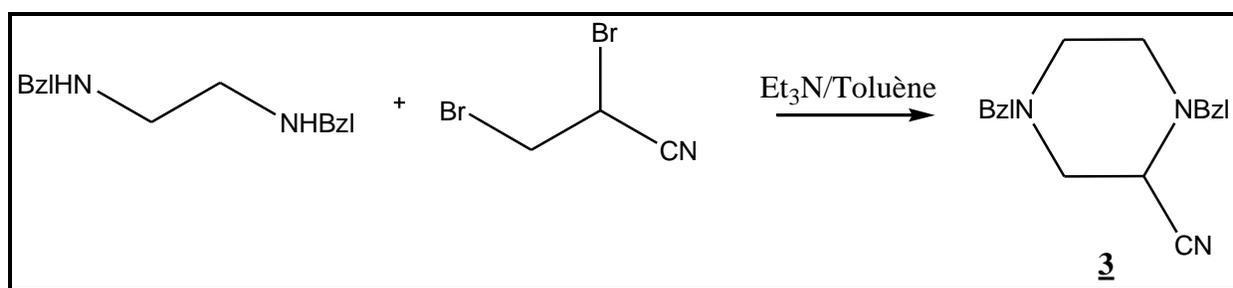
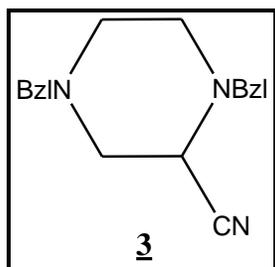
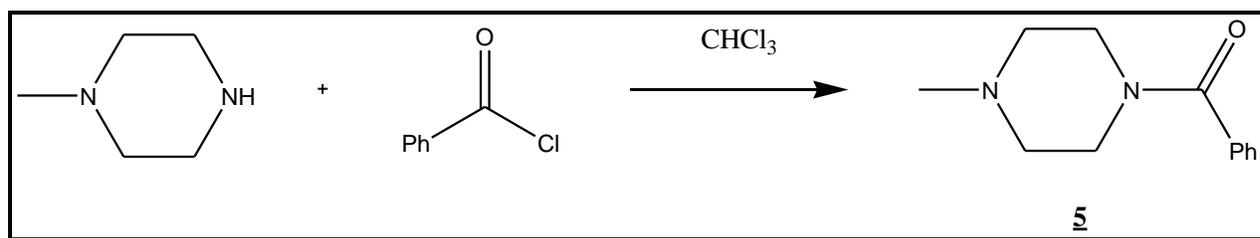
IV. Préparation de la 1,4-dibenzyl-2-cyanopipérazine 3

Schéma 4: Préparation de la 1,4-dibenzyl-2-cyanopipérazine 3.

Le mode opératoire est le même que pour celui du produit 1,

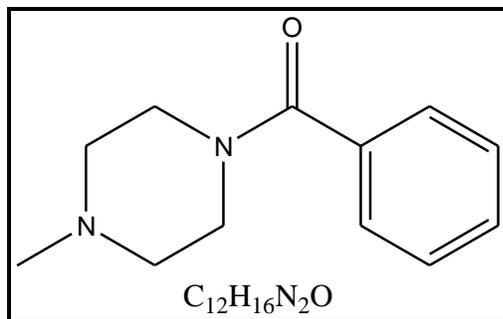


### V. Préparation de la (4-Méthyle-1-pipérazinyl)(phényle) méthanone 5



**Schéma 5:** Préparation de la (4-Méthyle-1-pipérazinyl)(phényle) méthanone 5

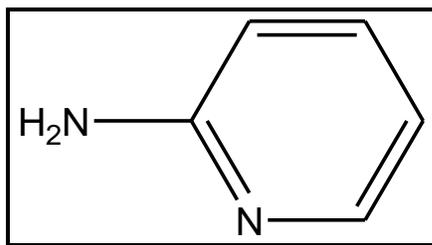
Cette réaction a été réalisée sans l'utilisation d'une base car les chlorures d'acide sont très réactifs. On a refait la réaction plusieurs fois pour augmenter le rendement et on est arrivé à avoir plus 80%.



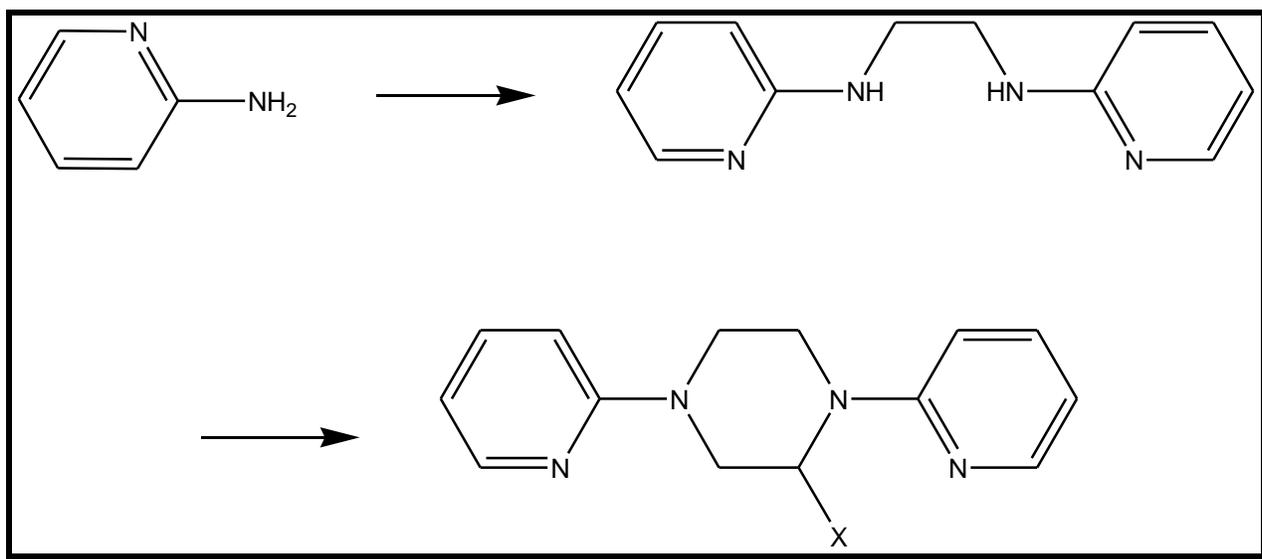
5

## VI. Perspectives

Dans notre laboratoire **LCSCO** il y a toute une équipe qui travail exclusivement sur les hétérocycles, et une des molécules nous a semblé très intéressante c'est la **2-AMINOPYRIDINE**<sup>(2)(3)</sup> (**9**) qui a des activités biologique très intéressantes, donc on a pensé à en faire une pipérazine pour éventuelles accentuer ses activités.

9

La stratégie qu'on a mise au point est dans le **schéma 5**



### Schéma 6 : Stratégie de synthèse proposée.

Pour entamer cette synthèse nous avons besoin de la 2-aminopyridine commerciale pour pouvoir réaliser les étapes qui suivent et optimiser la réaction pour qu'éventuellement l'appliquer sur les 2-aminopyridines substituées.

Malheureusement le produit de départ n'est pas arrivé à temps et nous n'avons plus le temps pour réaliser ce travail cependant il faut continuer sur ce chemin et on espère que d'autres continueront le travail qu'on a commencé.

## VII. Conclusion

Les méthodes de synthèses de pipérazines sont très variées et leur maîtrise nécessite une certaine expérience sur la paillasse surtout pour les méthodes de purifications qui étaient difficiles.

D'une façon générale les méthodes de synthèse des pipérazines sont simples, efficaces et surtout réalisables.

### Références :

- 1) JUCKER, Ernst et RISSI, E. Über C-substituierte Piperazinderivate Untersuchungen über Synthetische Arzneimittel, 10. *Mitteilung. Helvetica Chimica Acta*, **1962**, 45(7), 2383-2402.
- 2) Villemin, D., Belhadj, Z., Cheikh, N., Choukchou-Braham, N., Bar, N., & Lohier, J. F. Solventless convenient synthesis of new cyano-2-aminopyridine derivatives from enamionitriles. *Tetrahedron Letters*, **2013**, 54(13), 1664-1668.
- 3) Kibou, Z., Cheikh, N., Choukchou-Braham, N., Mostefa-Kara, B., Benabdellah, M., & Villemin, D. NOUVELLE VOIE DE SYNTHÈSE DES 2-AMINOPYRIDINES **2011**, 12(2), 121 – 126.



**Chapitre III :**  
**Partie expérimentale**

## Indications générales

### Température de fusion :

Les points de fusion ( $P_f$ ) ont été mesurés sur un appareil Banc Kofler HEIZBANK type WME 50-260°C.

### Chromatographie sur couche mince :

La chromatographie analytique sur couche mince (**CCM**) est faite sur plaques de gel de silice 60 F254 (Merck) (40-63 $\mu$ m). Les révélateurs utilisés sont : UV (254 nm), iode.

### Infrarouge:

Les spectres d'absorption dans l'infrarouge (**IR**) ont été enregistrés au moyen d'un spectrophotomètre type CAREY FTIR série 640 équipé d'un accessoire ATR. Seules les bandes caractéristiques sont mentionnées en  $\text{cm}^{-1}$ .

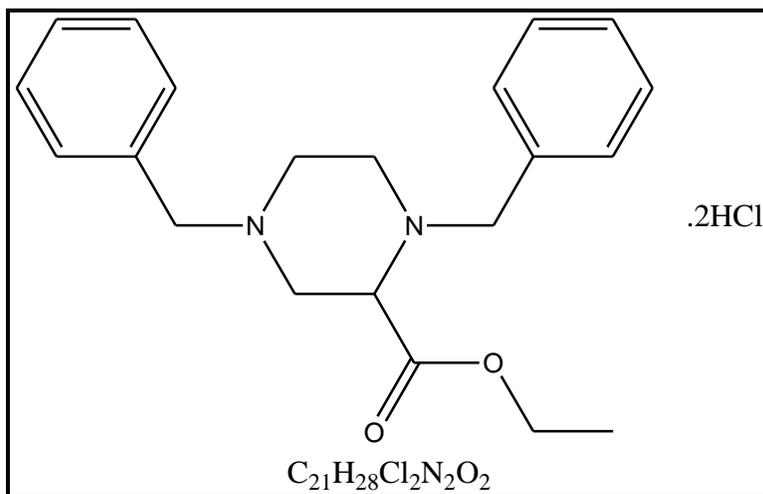
### 1) Préparation de la 1,4-dibenzyl-2-éthoxycarbonylpipérazine 1

Dans un ballon bicol équipé d'un réfrigèrent muni d'une garde et d'une ampoule à addition sont introduits 1 g (0.0042 moles) de N,N-dibenzyléthylènediamine et 1.46 ml de triéthylamine (0.0108 moles) dans 6 ml de toluène.

Une solution de 0.6 ml de 2,3-dibromopropionate d'éthyle (0.0042 moles) dans 2 ml de toluène est additionnée goutte à goutte. Le mélange est chauffé à reflux pendant 4 heures, sous agitation.

Après refroidissement et filtration du solide, le toluène et la triéthylamine en excès sont évaporés. Le résidu est repris dans le chloroforme lavé à l'eau et séché sur  $\text{MgSO}_4$ , puis évaporé.

Le produit est dissous dans l'éthanol pur et on fait barboter du HCl gazeux (obtenu par addition de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  sur NaCl) jusqu'à saturation de la solution, l'addition de l'éther fait précipiter le chlorhydrate qui est récupéré par filtration.

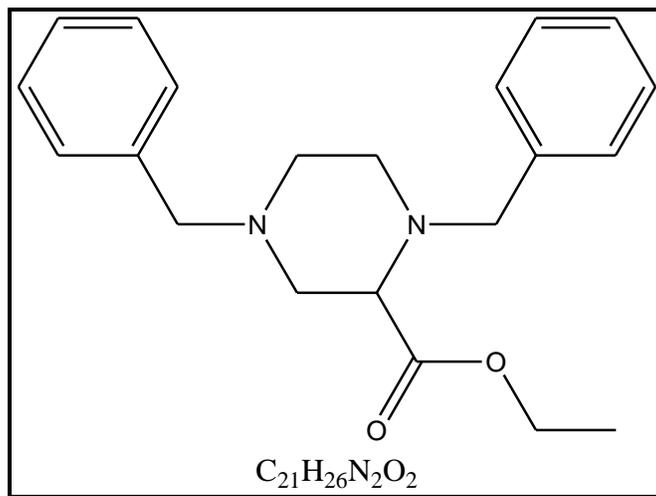


**Masse molaire :** 410.15 g/mol

**Point de fusion :** 176°

**Aspect :** cristaux blancs.

Le chlorhydrate est neutralisé par une solution saturée de bicarbonate de sodium  $\text{NaHCO}_3$ . La solution aqueuse est extraite 3 fois avec d'éther diéthylique. La phase organique est lavée à l'eau distillée, puis séchée sur  $\text{MgSO}_4$ . Après filtration et évaporation, on obtient le composé 0.62 g du composé 1



**1**

**Masse molaire** : 338.2 g/mol

**IR  $\nu$  max (ATR)**: 2811(C-H), 1451(C=C aromatique), 1736 (C=O ester) 1187 et 1143 (C-O ester)  $cm^{-1}$ .

**Aspect** : liquide visqueux .

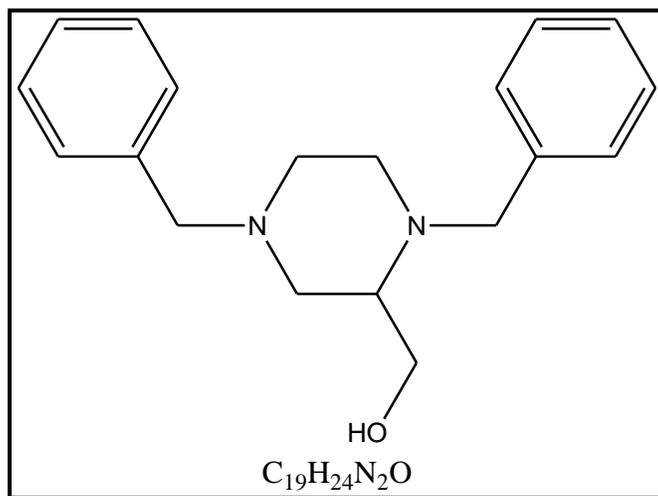
**Rf** : 0.76 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (2/98)

**Rendement** : 44%

## 2) Préparation de la 1,4-dibenzyl-2-(hydroxyméthyl) pipérazine **2**

Dans un ballon surmonté d'une ampoule à addition 0.13 g de LiAlH<sub>4</sub> (0.0034 moles) sont agités dans 8 ml d'éther diéthylique sec, et maintenu à 0° C dans un bain de glace. Une solution de 1 g (0.0030 moles) du composé ...dans 8 ml d'éther est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est maintenu sous agitation à 0° C pendant 1 heure puis à température ambiante pendant 24 heures.

L'excès de  $\text{LiAlH}_4$  est détruit par addition d'eau distillée goutte à goutte. La phase organique est lavée avec une solution de 20% de  $\text{NaOH}$  puis  $\text{H}_2\text{O}$ , séché sur  $\text{CaSO}_4$  puis évaporée.



2

**Masse molaire** : 296.19 g/mol

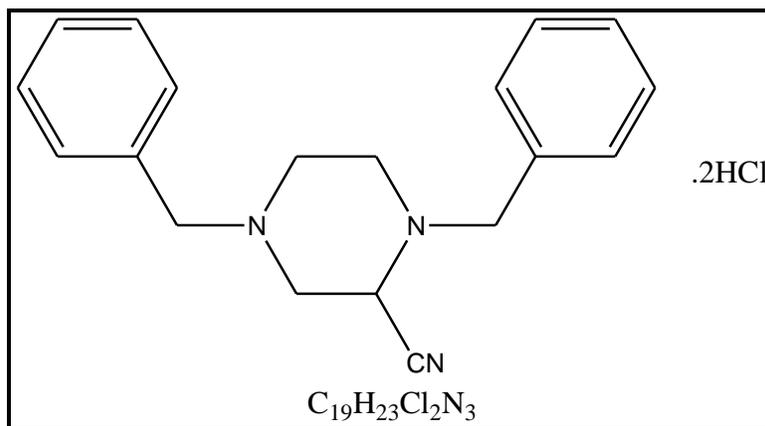
### 3) Préparation de la 1,4-dibenzyl-2-cyanopipérazine 3

Dans un ballon bicol équipé d'un réfrigérant muni d'une garde d'ampoule et à addition sont introduits 2 g (0.0084 moles) de N,N-dibenzyléthylènediamine et 2.9 ml de triéthylamine (0.0216 moles) dans 12 ml de toluène.

Une solution de 1.78 g de 2,3-dibromopropionitrile (0.0084 moles) dans 4 ml de toluène est additionnée goutte à goutte. Le mélange est chauffé à reflux pendant 6 heures, sous agitation.

Après refroidissement et filtration du solide, le toluène et la triéthylamine en excès sont évaporés. Le résidu est repris dans le chloroforme lavé à l'eau et séché sur  $\text{MgSO}_4$ , puis évaporé.

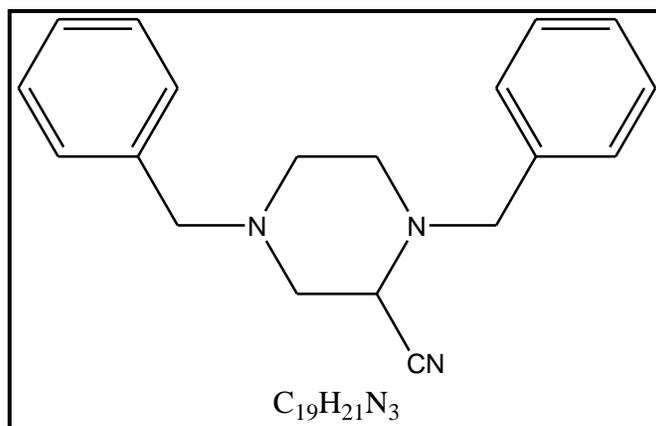
Le produit est dissous dans l'éthanol pur et on fait barboter du HCl gazeux (obtenu par addition de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  sur NaCl) jusqu'à saturation de la solution, l'addition de l'éther fait précipiter le chlorhydrate qui est récupéré par filtration.



**Masse molaire** : 363.13 g/mol

**Aspect** : cristaux rougeâtres.

Le chlorhydrate est neutralisé par une solution saturée de bicarbonate de sodium  $\text{NaHCO}_3$ . La solution aqueuse est extraite 3 fois avec d'éther diéthylique. La phase organique est lavée à l'eau distillée, puis séchée sur  $\text{MgSO}_4$ . Après filtration et évaporation de l'éther,



**Masse molaire** : 291.17 g/mol

**IR  $\nu$  max (ATR)**: 2952(C-H alcane), 2185 (CN), 1452 (C=C aromatique), 3028(C-H<sub>aromatique</sub>)  $\text{cm}^{-1}$ .

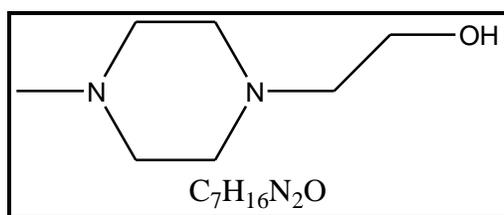
**Rf** : 0.86 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (2/98).

#### 4) Préparation de la 2-(4-Méthyl-1-pipérazinyl) éthanol 4

Dans un ballon bicol équipé d'un réfrigèrent muni d'une garde d'ampoule et à addition sont introduits 1 g (0.01 moles) de 1-méthyle pipérazine et 1.33 ml de triéthylamine (0.01 moles) dans 12 ml de toluène.

Une solution de 1.25 g du 2-bromo éthanol (0.01 moles) dans 8 ml de toluène est additionnée goutte à goutte. Le mélange est chauffé à reflux pendant 6 heures, sous agitation.

Après refroidissement et filtration du solide, le toluène et la triéthylamine en excès sont évaporés. Le résidu est repris dans le dichlorométhane, lavé à l'eau et séché sur MgSO<sub>4</sub>, puis évaporé.



4

**Masse molaire** : 144.13 g/mol

**Point de fusion** : 39 °

**Aspect**: solide.

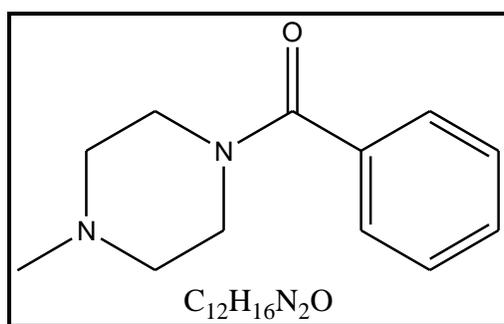
**Rf** : 0.86 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (2/98).

### 5) Préparation de la (4-Méthyle-1-pipérazinyl)(phényle) méthanone 5

Dans un ballon bicol équipé d'un réfrigèrent muni d'une garde d'ampoule et à addition sont introduits 0.5g (0.005 moles) de 1-méthyle pipérazine dans 12 ml de chloroforme.

Une solution de 7 g du chlorure de benzoyle (0.005 moles) dans 8 ml de chloroforme est additionnée goutte à goutte. Le mélange est chauffé à reflux pendant 3 heures.

Après refroidissement, le chloroforme est évaporé.



5

**Masse molaire :** 204.13 g/mol

**Point de fusion :** 260°

**Aspect :** solide.

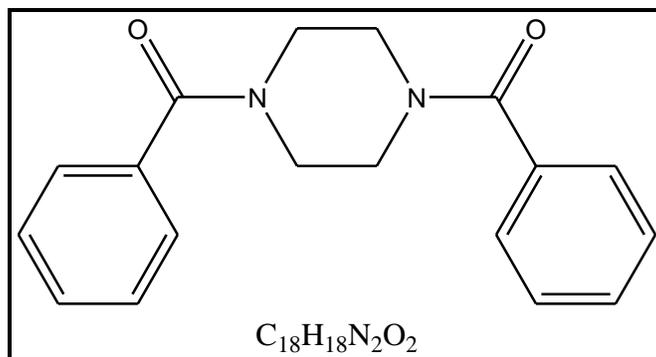
**Rf :** 0.86 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (2/98).

### 6) Préparation de la 1,4-Pipérazinediylbis(phénylméthanone) 6

Dans un ballon bicol équipé d'un réfrigèrent muni d'une garde d'ampoule et à addition sont introduits 0.43g (0.005 moles) de pipérazine dans 12 ml de chloroforme.

Une solution de 1.4 g du chlorure de benzoyle (0.01 moles) dans 8 ml de chloroforme est additionnée goutte à goutte. Le mélange est chauffé à reflux pendant 3 heures.

Après refroidissement, le chloroforme est évaporé.



### 6

**Masse molaire :** 294.14 g/mol

**Point de fusion :** 194°

**Aspect :** solide.

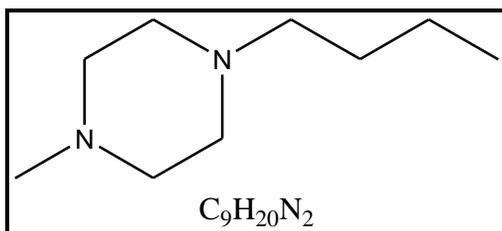
**Rendement :** 21%

### 7) *Préparation de la 1-Butyl-4-méthylpipérazine* 7

Dans un ballon bicol équipé d'un réfrigèrent muni d'une garde d'ampoule et à addition sont introduits 0.43g de pipérazine (0.005 moles) et 0.7 ml de triéthylamine (0.005 moles) dans 12 ml de chloroforme.

Une solution de 1.4 g du bormo butane (0.005 moles) dans 8 ml de chloroforme est additionnée goutte à goutte. Le mélange est chauffé à reflux pendant 4 heures.

Après refroidissement et filtration du solide, le chloroforme et la triéthylamine en excès sont évaporés. Le résidu est repris dans le chloroforme lavé à l'eau et séché sur  $\text{MgSO}_4$ , puis évaporé.



7

**Masse molaire** : 156.16 g/mol

**IR  $\nu$  max (ATR)**: 2870 (C-H alcane), 1376 (C-N)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Aspect** : liquide rouge .

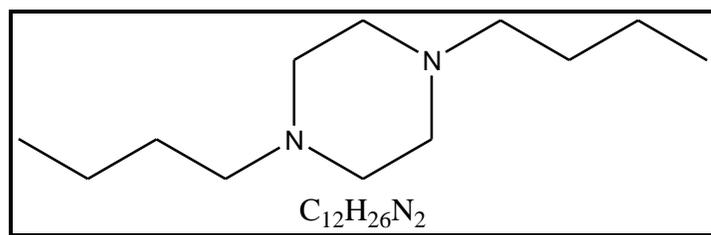
**Rf** : 0.16 ( $\text{CHCl}_3$ ).

### 8) *Préparation de la 1,4-Dibutylpipérazine* 8

Dans un ballon bicol équipé d'un réfrigèrent muni d'une garde d'ampoule et à addition sont introduits 0.43g de pipérazine (0.005 moles) et 0.7 ml de triéthylamine (0.005 moles) dans 12 ml de chloroforme.

Une solution de 1.4 g du bormo butane (0.005 moles) dans 8 ml de chloroforme est additionnée goutte à goutte. Le mélange est chauffé à reflux pendant 5 heures.

Après refroidissement et filtration du solide, le chloroforme et la triéthylamine en excès sont évaporés. Le résidu est repris dans le chloroforme lavé à l'eau et séché sur  $\text{MgSO}_4$ , puis évaporé.



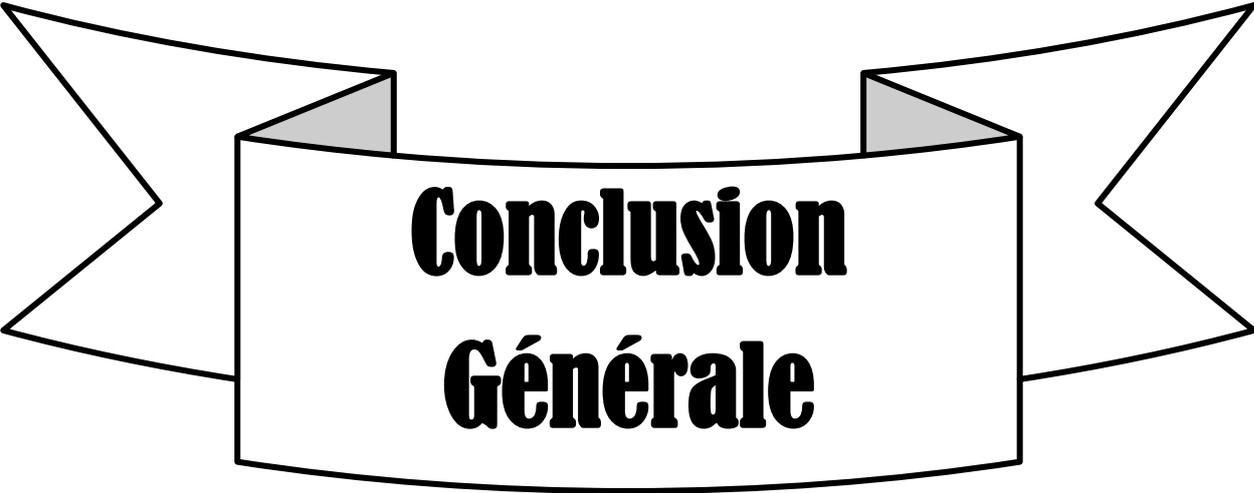
**8**

**Masse molaire :** 198.21g/mol

**IR  $\nu$  max (ATR):** 2934 et 2871 (C-H alcane), 1374 (C-N)  $cm^{-1}$ .

**Aspect :** liquide jaune .

**Rf :** 0.56 ( $CHCl_3$ ).



**Conclusion  
Générale**

## **Conclusion générale**

Nous avons vu à travers cette étude bibliographique que la chimie des pipérazines est très développée du fait de ses propriétés biologiques et de la simplicité avec laquelle on l'obtient, c'est pour cela qu'on a choisi de synthétiser des dérivés de la pipérazine.

Les méthodes de synthèses de pipérazines sont très variées et leur maîtrise nécessite une certaine expérience sur la paillasse surtout pour les méthodes de purifications qui sont difficiles.

D'une façon générale les méthodes de synthèses des pipérazines sont simples, efficaces et surtout réalisables.

La chimie des pipérazines continue à se développer et attirer un nombre important de chercheurs dont particulièrement les pharmacologistes.

**M. TOUATI Youssouf**

**« Synthèse des dérivés de la pipérazine. »**

**ملخص:**

كيمياء الهيتيروسيكليات عرفت تطورات كبيرة في الآونة الأخيرة وأغلبية الأدوية المصنعة مستندة من هذه العائلة. من أشهرها البيرازينات وهي المركبات الكيميائية الأكثر طلبا من صناع الأدوية وذلك لتطوير ادوية جديدة. عملنا هذا يتمثل في تركيب العديد من مشتقات البيرازين بإستعمال متفاعلات مختلفة

---

**Résumé:**

La chimie des hétérocycles a connue un essor remarquable ces dernières années, et la majorité des médicaments développés dans le domaine pharmaco chimie sont basés sur cette famille de molécules. Parmi les hétérocycles connus il y a la classe des pipérazines qui sont les composés les plus recherchés par l'industrie pharmaceutique pour le développement de nouveaux candidats médicamenteux à cause de leurs activités biologiques très variées. Notre travail consiste à synthétiser plusieurs dérivés de la pipérazine en utilisant différents réactifs.

---

**Abstract:**

Heterocyclic chemistry has known a remarkable development these last years, and the majority of developed drugs are based from this family. Among the known heterocycles there is the piperazines class which are the most sought compounds by the pharmaceutic industries for the developement of new medicated condidats because of their varied biologic activities. Our work is to synthetise various piperazine derivatives by using differents reagents.