

22. K.-R. Jacobi: Zur halbseitigen Substitution am Piperazin: Halogenwasserstoff-aspaltende Substitutionsmittel.

[Aus d. Chem. Institute d. Universität Breslau.]

(Eingegangen am 13. Dezember 1932.)

Piperazin, das symmetrisch gebaut ist, enthält zwei reaktionsfähige Imino-Gruppen; bei Umsetzungen reagieren stets diese beiden Gruppen, und man erhält disubstituierte Piperazine¹⁾, wie z. B. das Diacetyl-piperazin. Ebenso bindet das Piperazin in seinen Salzen an den beiden Imino-Gruppen je einen Säurerest. Trotz dieser gleichen Reaktionsgeschwindigkeit beider Imino-Gruppen deuten einige Beobachtungen darauf hin, daß auch nur an einer Imino-Gruppe substituierte Piperazine darstellbar sein müssen.

So bildet Piperazin nach einer alten Patent-Angabe²⁾ mit nur einer Molekel Theophyllin eine lockere Additionsverbindung, in der nach eigenen Versuchen die zweite Imino-Gruppe des Piperazins z. B. mit Senfölen zu den entsprechenden Thioharnstoffen umgesetzt werden kann. Auffallenderweise wird aber die anfangs lockere Bindung zwischen Theophyllin und Piperazin durch die Festlegung der zweiten Imino-Gruppe des Piperazins mit Senföl so fest, daß es mit allen Mitteln nicht gelingt, das Theophyllin allein wieder abzuspalten. Auf diesem Wege war es daher nicht möglich, monosubstituierte Piperazine mit beliebigen Substituenten zu gewinnen. Über Versuche in dieser Richtung wird noch berichtet.

Ich stellte mir die Aufgabe, zu prüfen, ob sich nicht Bedingungen für die Einführung nur eines, auch leicht wieder abspaltbaren Substituenten in das Piperazin-Molekül finden lassen. Das gelang durch Einhaltung einer bestimmten Acidität der Lösung bei der Substitution durch Säure-chloride. Substitutionsmittel wie Acetylchlorid, Essigsäure-anhydrid, Chlor-kohlensäure-ester, Benzoylchlorid, *p*-Toluolsulfonsäure-chlorid, mit denen an sich disubstituierte Piperazine entstehen, geben monosubstituierte Derivate, wenn das p_H der Reaktionslösung auf 2.75 gehalten wird. Am besten konnte dies bei der Umsetzung mit Benzoylchlorid beobachtet werden. Reihenversuche mit den genannten Substituenten zeigten weiterhin, daß bei noch kleiner werdendem p_H nur Hydrolyse des Substitutionsmittels eintritt (bei der Aufarbeitung werden nur Disalze des Piperazins isoliert), während bei größer werdendem p_H immer mehr disubstituiertes Piperazin entsteht; bei p_H 5.0 bildet sich nur noch disubstituiertes Piperazin. Die bei steigendem p_H anfallenden Gemische von mono- und disubstituiertem Piperazin sind im übrigen sehr schwer zu trennen. Die Art des Substitutionsmittels hat auf die günstigste Wasserstoff-ionen-Konzentration für die Gewinnung mono-substituierter

¹⁾ A. Schmidt, G. Wichmann, B. **24**, 3237 [1891]; H. Stévignon, Bull. Soc. chim. France [4] **7**, 922 [1910]; P. Bergell, Ztschr. physiol. Chem. **120**, 220 [1922]; E. Abderhalden, E. Rossner, Ztschr. physiol. Chem. **144**, 219 [1925]; E. Abderhalden, R. Haas, Ztschr. physiol. Chem. **148**, 245 [1925]; E. Abderhalden, Kohl-Egger, Ztschr. physiol. Chem. **156**, 128 [1926]; J. v. Braun, O. Goll, Fr. Zobel, B. **59**, 939 [1926]; St. Weil, T. Syngierówna, Roczniki Chemji **8**, 177* [1928]; C. **1928**, II 451; V. Piovano, Gazz. chim. Ital. **58**, 245 [1928]; C. **1928**, II 451; E. Fourneau, C. E. Barrelet, Bull. Soc. chim. France [4] **45**, 1172 [1929]; E. Fourneau, B. Samdahl, Bull. Soc. chim. France [4] **47**, 1003 [1930]; R. J. Wood Le Fèvre, Journ. chem. Soc. London **1930**, 147; W. O. Kermack, J. F. Smith, Journ. chem. Soc. London **1931**, 3096. ²⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 214376 [1909]; C. **1909**, II 1510.

Piperazine keinen Einfluß. Diese ist für alle genannten Substitutionsmittel gleich, wohl aber bedingt die verschiedene Reaktionsfreudigkeit der Substitutionsmittel verschiedene Arbeitsweisen, deren Innehaltung für die Ausbeute maßgeblich ist. Acetylchlorid, das sehr schnell reagiert, gibt nur bei schnellem Arbeiten gute Ausbeuten, während bei *p*-Toluol-sulfonsäure-chlorid durch langsames Arbeiten die Ausbeute nur steigt. Wertvoll ist bei allen genannten Substituenten noch die leichte Abspaltbarkeit der eingeführten Gruppen durch verdünnte Lauge. So werden bisher unzugängliche, monosubstituierte Piperazine darstellbar, wenn man z. B. erst das Monoacetyl- oder -benzoyl-Derivat darstellt, dann die andere Imino-Gruppe substituiert, um schließlich die Acetyl- oder Benzoylgruppe wieder abzuspalten. Auf diesem Wege konnten ohne Schwierigkeiten einige mit dem Senförest mono-substituierte Piperazine gewonnen werden.

Inzwischen haben sich auch Moore, Boyle und Thorn³⁾ mit der gleichen Aufgabe beschäftigt. Auf Grund theoretischer Überlegungen kommen sie zu der Überzeugung, daß für die Einführung eines Acyls in das Piperazin Einhaltung eines bestimmten p_H nötig ist. Sie benutzten als Indicator Bromphenol-blau (Umschlags-Intervall von 3.0—4.6, Neutralpunkt 4.0⁴⁾) und konnten damit ein Mol Chlor-kohlensäure-ester und — weniger gut — Benzoylchlorid zur Einwirkung bringen. Es gelang mir nach ihrer Vorschrift nicht, die Versuche zu reproduzieren. Erst bei der oben genannten, größeren Wasserstoff-ionen-Konzentration konnten die Mono-acyl-piperazine glatt erhalten werden.

Beschreibung der Versuche.

I. Monobenzoyl-piperazin.

1) Salzsäures Salz: 1 g (5 Millimol) Piperazin-Hexahydrat wird in 10 ccm Wasser kalt gelöst und mit 6 Tropfen einer 0.01-proz. Lösung des Kaliumsalzes des *p*-Benzol-sulfonsäure-azo-benzyl-anilins in Wasser (Umschlags-Intervall von 2.0—3.3, Neutralpunkt 2.75) versetzt. Diese Lösung wird mit etwa 6 ccm 2-n. Salzsäure so angesäuert, daß sie eben rosa gefärbt ist. Durch 1 Tropfen einer Lösung von 40 g kryst. Natriumacetat in 100 ccm Wasser wird die Farbe wieder auf gelb gebracht und die Lösung mit 10 ccm Aceton versetzt. Zu der 50° warmen Mischung, die auf einem Wasserbade von 80° steht, gibt man unter kräftigem Schütteln oder dauerndem mechanischem Rühren tropfenweise 0.7 g (5 Millimol) reines Benzoylchlorid. Die Benzoylierung ist an dem Rosawerden der Lösung zu erkennen, das sofort durch einige Tropfen der Natriumacetat-Lösung⁵⁾ weggenommen wird. Vor dem Zusatz von neuem Benzoylchlorid muß das alte völlig umgesetzt sein. Die manchmal gegen Schluß etwas trüb gewordene Lösung wird auf dem Wasserbade beim Unterdruck der Wasserstrahl-Pumpe sofort zur Trockne gedampft, der Rückstand mit 40 ccm absol. Alkohol aufgeschlämmt, 3 Min. gekocht und dann heiß vom Kochsalz abgeseugt. Im Filtrat krystallisiert das salzsaure Piperazin aus; zur restlosen Entfernung des NaCl wird das Filtrat noch 2-mal bei Unterdruck zur Trockne gedampft

³⁾ T. S. Moore, M. Boyle, W. M. Thorn, Journ. chem. Soc. London 1929, 39.

⁴⁾ I. M. Kolthoff, Der Gebrauch von Farben-Indicatoren (Berlin, J. Springer, 3. Aufl., 1926), S. 62.

⁵⁾ Die Verwendung von Natronlauge oder Natriumcarbonat-Lösung beim Abstumpfen der frei werdenden Säure ergibt geringere Ausbeuten.

und jedesmal wieder mit absol. Alkohol aufgenommen. Aus dem 4. Filtrat krystallisiert das salzsaure Monobenzoyl-piperazin in Blättchen aus, die über Calciumchlorid getrocknet werden. Ausbeute: 0.6—0.8 g (51—68 % d. Th., ber. auf Piperazin-Hexahydrat). Aus Methanol: Schmp. 274° (k. Th.) unter Bräunung. Leicht löslich in Wasser, Alkohol, unlöslich in Äther.

7.8165 mg Sbst.: 0.797 ccm N (17°, 753 mm). — 0.0933 g Sbst.: 0.0589 g AgCl.
 $C_{11}H_{16}ON_2Cl$. Ber. N 12.4, Cl 15.7. Gef. N 11.9, Cl 15.6.

Entscheidend waren bei diesen und den folgenden Substanzen die Chlor-Bestimmungen, da sie genauer als die Stickstoff- oder Kohlenstoff-Wasserstoff-Bestimmungen Verunreinigungen anzeigen.

Dibenzoyl-piperazin hat den Schmp. 196°. In Gemischen von Mono- und Dibenzoyl-piperazin reichert es sich in der Mutterlauge an.

2) Freie Monobenzoyl-Base: Zu ihrer Gewinnung wird die Reaktionslösung nicht eingedampft, sondern langsam unter Kühlung mit Eiswasser mit Kaliumcarbonat — 20 ccm Lösung verbrauchen davon etwa 18 g — gesättigt. Diese Lösung wird erschöpfend ausgeäthert und die ätherische Schicht mit Natriumsulfat scharf getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers verbleibt die Base als gelbliches Öl, das, mit wenig Wasser angerieben, bei 1—3-tägigem Stehen im Vakuum-Exsiccator über Calciumchlorid krystallin wird. Ausbeute: 0.2—0.4 g, aus Wasser: Schmp. gegen 75° (k. Th.), Lit.: Schmp. 64°³⁾; leicht löslich in Wasser, Alkohol, löslich in Äther.

5.7585 mg Sbst.: 0.724 ccm N (17°, 756 mm).
 $C_{11}H_{14}ON_2$. Ber. N 14.7. Gef. N 14.7.

Die Darstellung des salzsauren Salzes durch Einleiten von trockenem Salzsäure-Gas in die ätherische Lösung der Base ergibt geringere Ausbeuten als der oben beschriebene Weg der direkten Darstellung. Die Gewinnung der freien Base ist sowohl beim Benzoyl- wie bei den folgenden Derivaten durch die nur schwer zu erreichende, vollständige Ausätherung der Lösungen nicht einfach, so daß der Weg über die salzsauren Salze zur Gewinnung monosubstituierter Piperazine meistens bequemer ist.

II. Monoacetyl-piperazin.

1) Salzsaures Salz: Der Ansatz und die Aufarbeitung bei dieser und den folgenden Substanzen ist im wesentlichen der des Monobenzoyl-piperazins gleich, so daß nur Änderungen der Mengen-Verhältnisse oder der Arbeitsweise angeführt werden. Die Umsetzung des Piperazins mit 0.5 g reinem (!) Acetylchlorid (6 Millimol) findet am besten zwischen +10° und +20° in wäßriger Lösung (ohne Aceton-Zusatz) statt. Die Abstumpfung mit Natriumacetat muß stets möglichst schnell geschehen. Unsauberes Acetylchlorid kann die Substitution verhindern, durch Verdünnen des Acetylchlorids mit einem indifferenten Lösungsmittel sinkt die Ausbeute⁶⁾. Ausbeute: 0.5—0.6 g (58—70 % d. Th.). Aus Äthylalkohol: Blättchen und Nadeln, leicht löslich in Wasser, Alkohol, unlöslich in Äther. Schmp. 181° (k. Th.). Durch geringe Beimengungen an disalzaurem (Schmp. 337°, k. Th.), diessigsäurem (Schmp. 214° im geschlossenen Röhrchen, k. Th.), sonst erfolgt Sublimation bei etwa

⁶⁾ Bei Verwendung von Essigsäure-anhydrid unter den gleichen Bedingungen erhält man ebenfalls salzsaures Monoacetyl-piperazin, doch sind infolge der noch größeren Hydrolysierungs-Geschwindigkeit des Anhydrides die Ausbeuten geringer.

200⁰) oder Diacetyl-piperazin (Schmp. 144⁰, k. Th.) wird der Schmelzpunkt sehr gedrückt.

$C_6H_{13}ON_2Cl$. Ber. N 17.0, Cl 21.6. Gef. N 16.9, Cl 21.5.

2) Freie Base: Ausbeute: 0.1 g, aus 40-proz. Alkohol. Schmp. 52⁰ (k. Th.). Leicht löslich in Wasser, löslich in Alkohol und Äther, sehr feuchtigkeits-empfindlich.

$C_6H_{12}ON_2$. Ber. N 21.9. Gef. N 21.7.

III. Monocarbäthoxy-piperazin.

1) Salzsäures Salz: 0.5 g (5 Millimol) reiner Chlor-kohlensäure-ester werden bei Zimmer-Temperatur unter kräftigem Schütteln der wäßrigen Lösung umgesetzt. Nach beendeter Zugabe des Esters läßt man die Lösung $\frac{1}{4}$ Stde. auf dem Wasserbade stehen, damit sich noch der letzte Ester umsetzt, wobei aber die Lösung stets gelb gefärbt bleiben muß. Das nach Eindampfen des Endfiltrates zurückbleibende Öl wird mit 5 ccm absol. Alkohol aufgenommen. Nach Zusatz von etwas Äther krystallisiert das salzsaure Salz langsam aus. Ausbeute: 0.3 g (30 % d. Th.). Blättchen aus Alkohol, leicht löslich in Wasser, Alkohol; unlöslich in Äther; vor allem unrein, sehr feuchtigkeits-empfindlich. Schmp. 145⁰ (k. Th.), bei 138⁰ starkes Sintern.

$C_7H_{15}O_2N_2Cl$. Ber. N 14.4, Cl 18.3. Gef. N 14.2, Cl 18.1.

2) Freie Base: Ausbeute 0.3 g, hellgelbes Öl, Sdp.₁₂ 121⁰ (Lit.: 116 bis 117⁰ 3)).

$C_7H_{14}O_2N_2$. Ber. N 17.7. Gef. N 17.8.

IV. Salzsäures Mono-*p*-toluolsulfonyl-piperazin.

Wesentlich für die Darstellung ist sauberes *p*-Toluol-sulfonsäurechlorid, das am besten durch Umlösen in Ligroin gereinigt wird. Trotzdem läßt sich eine nebenher auftretende Bildung von Di-*p*-toluolsulfonyl-piperazin nicht ganz vermeiden. Das in doppelter Menge angesetzte Piperazin wird mit 40 ccm Aceton versetzt, zu der auf dem lebhaft siedenden Wasserbade stehenden Lösung wird unter kräftigem Rühren langsam in kleinen Mengen 1.4 g (9 Millimol) reines (!) *p*-Toluol-sulfonsäurechlorid gegeben. Von der erkalteten Lösung wird das abgeschiedene Di-*p*-toluolsulfonyl-piperazin (Schmp. 295⁰, k. Th.) abgesogen. Ausbeute 0.3 bis 0.4 g (21--28 % d. Th.). Aus Alkohol Blättchen; leicht löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Äther. Schmp. 173⁰ (k. Th.), bei 168⁰ Sintern; Spuren von Verunreinigungen beeinflussen den Schmelzpunkt stark.

$C_{11}H_{17}O_2N_2ClS$. Ber. N 10.1, Cl 12.8. Gef. N 10.4, Cl 13.1.

Hrn. Privatdozenten Dr. K. H. Slotta danke ich für Anregungen bei dieser Arbeit.