

ungelöst. Nun wird noch 4 Std. auf 190° erhitzt. Man erhält eine klare Lösung. Die Destillation ergibt I in fast quantitativer Ausbeute. Sdp. 92°/0,5 Torr (2,8 g entspr. 88%).

$C_6H_{16}P_2S$ (181,2) Ber. C 39,76 H 8,90 S 18,11% Gef. C 39,31 H 8,80 S 17,68%

Das ^{31}P -NMR.-Spektrum stimmt mit dem einer authentischen Probe²⁾ überein.

2) *Darstellung von I nach B.* Eine Mischung von 2,696 g $[(CH_3)(C_2H_5)P]_2$ und 3,848 g $[(CH_3)(C_2H_5)PS]_2$ (niedrig schmelzende Form)³⁾ wird 15 Std. unter Rühren auf 190° erhitzt. (Nach 3stdg. Erhitzen war die Reaktion noch nicht beendet.) Man erhält eine klare, sauerstoffempfindliche Flüssigkeit, die bei der Destillation 5,7 g (80%) reines I ergibt. Sdp. 85–86°/0,025 Torr.

ZUSAMMENFASSUNG

Es werden zwei neue Darstellungsmethoden für die Tetraalkyl-diphosphinmonosulfide beschrieben.

MONSANTO RESEARCH SA., Zürich 3/45

³⁾ L. MAIER, Chem. Ber. 94, 3043 (1961).

273. Über C-substituierte Piperazinderivate

Untersuchungen über synthetische Arzneimittel, 10. Mitteilung¹⁾

von E. Jucker und E. Rissi

(27. IX. 62)

Seit Jahren sind die verschiedenartigsten Piperazinderivate Gegenstand zahlreicher chemischer und pharmakologischer Untersuchungen. Die Mehrheit aller Veröffentlichungen über die Chemie des Piperazingerüsts beschäftigt sich mit Verbindungen, welche ausschliesslich an den Stickstoffatomen substituiert sind. Verschiedene derartige Derivate zeigen ausgeprägte pharmakologische Wirkungen und haben hauptsächlich als Anthelmintica, Antihistaminica und Psychopharmaka Eingang in die Klinik gefunden.

Piperazinderivate, welche an den Kohlenstoffatomen des Ringes Substituenten aufweisen, sind zwar bekannt, wurden aber bis heute verhältnismässig wenig bearbeitet. Mehrere Autoren berichten über die Darstellung von C-Alkyl- und C-Arylpiperazinen²⁾.

Einzelne Arbeiten über die Substitution von C-Atomen des Piperazinringes mit funktionellen Gruppen sind ebenfalls erschienen. Es handelt sich dabei hauptsächlich um Piperazin-C-carbonsäuren und deren Ester^{3) 4) 5)} und um Piperazin-C-carbinole^{6) 7)}. In diesen Verbindungen, welche zum Teil aus den entsprechend substituierten Pyrazinderivaten durch katalytische Reduktion erhalten werden, sind bis auf wenige

¹⁾ 9. Mitt.: Helv. 45, 2316 (1962).

²⁾ J. D. BEHUN & R. LEVINE, J. org. Chemistry 26, 3379 (1961); L. T. PLANTE, W. G. LLOYD, C. E. SCHILLING & L. B. CLAPP, *ibid.* 21, 82 (1956); T. JSHIGURO, M. MATSUMURA & M. AWAMURA, J. pharmac. Soc. Japan 78, 571 (1958); L. J. KITCHEN & C. B. POLLARD, J. Amer. chem. Soc. 69, 854 (1947); DOW CHEMICAL CO., DAS 1102748; N. V. NEDERLANSCHE COMBINATIE VOOR CHEMISCHE INDUSTRIE, U.S. Patent 2997473.

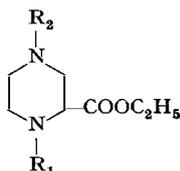
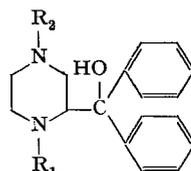
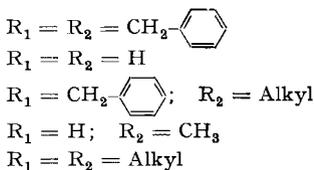
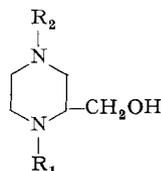
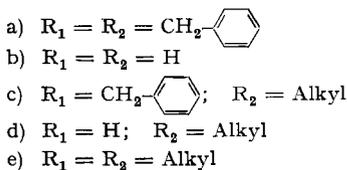
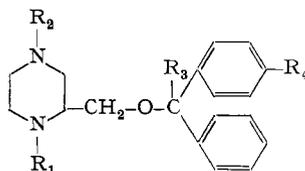
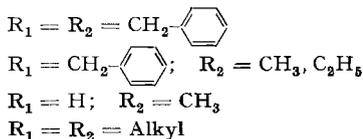
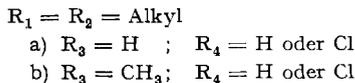
³⁾ F. L. BACH JR., S. KUSHNER & J. H. WILLIAMS, J. Amer. chem. Soc. 77, 6049 (1955).

⁴⁾ E. FELDER, S. MAFFEI, S. PIETRA & S. PITRÈ, Helv. 43, 888 (1960).

⁵⁾ W. RIED & W. HÖHNE, Chem. Ber. 87, 1811 (1954).

Ausnahmen^{6) 7)} die N-Atome des Piperazins unsubstituiert. Es fällt ferner auf, dass in den erwähnten Arbeiten die Ester- bzw. die Carbinol-Gruppe kaum in weitere chemische Reaktionen einbezogen werden. Es schien uns daher von Interesse, diese noch kaum bekannten und wenig bearbeiteten Substanzklassen weiter zu untersuchen und sie zur Synthese von Verbindungen mit potentiellen pharmakologischen Wirkungen heranzuziehen.

Wir berichten in der vorliegenden Arbeit über die Darstellung 1,4-substituierter Piperazin-2-carbonsäure-äthylester (I) und daraus synthetisierter α -(2-Piperazinyl)-benzhydrole (II), sowie über neue Piperazin-2-carbinole (III) und davon abgeleitete Benzhydryläther (IV).

I (Tab. 1)⁸⁾II (Tab. 2)⁸⁾III (Tab. 3)⁹⁾IV (Tab. 4)⁹⁾

Verbindungen vom Typus II liessen auf Grund ihrer strukturellen Verwandtschaft mit Pipradrol (V) und Detigon (VI) analeptische resp. antitussive Wirkung erwarten, während für die Benzhydryläther IV als neuartige Varianten der Benadrylmolekel (VII) Antihistaminwirkung vermutet werden konnte.

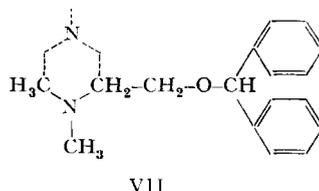
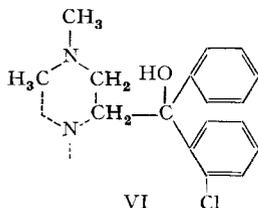
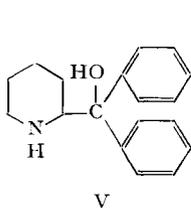
⁶⁾ H. E. ZAUGG, R. W. DE NET & M. FREIFELDER, J. Amer. chem. Soc. 80, 2773 (1958).

⁷⁾ F. L. BACH JR., H. J. BRABANDER & S. KUSHNER J. Amer. chem. Soc. 79, 2221 (1957).

⁸⁾ Schweiz. Patentanmeldung.

⁹⁾ Schweiz. Patentanmeldung.

Verbindungen vom Typus II interessierten uns um so mehr, als im Verlauf unserer Arbeit auch die isosteren Verbindungen α -(3-Thiamorpholinyl)-benzhydrol¹⁰⁾ ¹¹⁾ und α -(3-Morpholinyl)-benzhydrol¹²⁾ bekannt wurden, von denen sich die eine¹⁰⁾ durch gute zentralstimulierende Wirkung auszeichnet.



A. 1,4-substituierte Piperazin-2-carbonsäureester. – In den eingangs erwähnten Arbeiten werden drei Darstellungsmethoden für Piperazin-2-carbonsäuren resp. -carbonsäureester beschrieben:

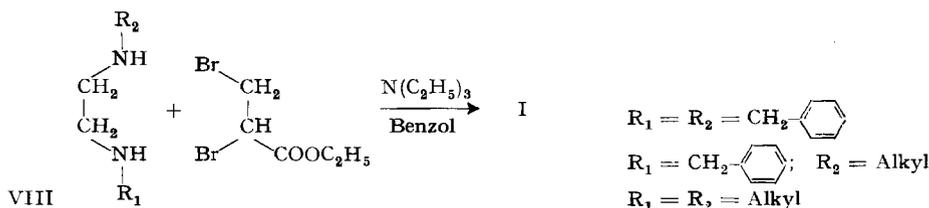
a) Katalytische Reduktion von Pyrazincarbonsäuren⁴⁾.

b) Kondensation von N,N'-Di-*p*-tosyl-äthylendiamin mit 2,3-Dibrompropionsäure-äthylester³⁾, gefolgt von hydrolytischer Abspaltung der Tosylgruppen und Veresterung der entstandenen Piperazin-2-carbonsäure.

c) Kondensation von Äthylendiamin mit Crotonsäure⁵⁾.

Nach diesen Verfahren sind die Piperazin-2-carbonsäureester nicht direkt, sondern nur über den Umweg der freien Säure zugänglich. Insbesondere führt die katalytische Reduktion des Pyrazincarbonsäureesters nicht zum Piperazin-2-carbonsäureester, sondern zu einem nicht einheitlichen Tetrahydro(?)-Derivat⁴⁾. – Ausserdem muss gegebenenfalls die Einführung von Substituenten in 1- und 4-Stellung des Piperazingerüstes nachträglich erfolgen.

Wir haben nun gefunden, dass man in einer Stufe zu 1,4-disubstituierten Piperazin-2-carbonsäure-äthylestern (I) gelangt, indem man ein N,N'-disubstituiertes Äthylendiamin (VIII) mit 2,3-Dibrompropionsäure-äthylester in Gegenwart von Triäthylamin kondensiert. Die von BELLEAU¹¹⁾ für die Synthese von Thiamorpholin-3-carbonsäure-äthylester aus 2-Mercaptoäthylamin und 2,3-Dibrompropionsäure-äthylester¹³⁾ ausgearbeitete und von uns leicht modifizierte Methode ergab die neuen Piperazin-2-carbonsäureester in Ausbeuten von 60–80%.



¹⁰⁾ M. H. PINDELL, K. M. DORAN, K. C. FRENZEL & D. E. TISCH, Fed. Proc. Soc. 18, 433 (1959).

¹¹⁾ B. BELLEAU, J. med. pharm. Chemistry 2, 553 (1960).

¹²⁾ WINTHROP, U.S. Patent 2947749.

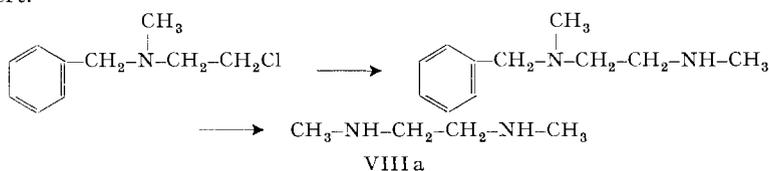
¹³⁾ MOUREU, MURAT & TAMPIER, Ann. Chimie [9] 15, 221 (1921).

Wir berichten im folgenden über die

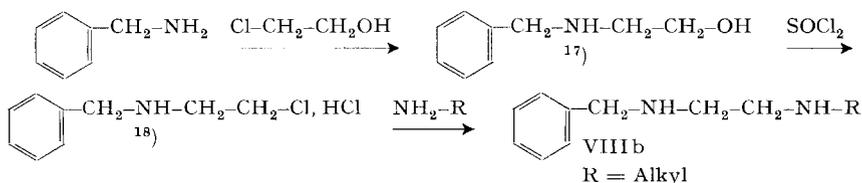
- 1) Darstellung disubstituierter Äthylendiamine,
- 2) Synthese des Piperazin-2-carbonsäure-äthylesters,
- 3) Synthese von 1-Benzyl-4-alkyl-piperazincarbonsäure-äthylestern,
- 4) Synthese von 1,4-Dialkyl-piperazin-2-carbonsäure-äthylestern.

1) *Äthylendiamine*. N,N'-Dialkyläthylendiamine¹⁴⁾ 15) sowie N,N'-Dibenzyl-äthylendiamin¹⁶⁾ wurden nach den in der Literatur vorhandenen Angaben dargestellt.

Eine Ausnahme bildete das N,N'-Dimethyläthylendiamin (VIIIa), welches wir nach einer selbst entwickelten Methode in besserer Ausbeute synthetisierten. N-(β -Chloräthyl)-N-methyl-benzylamin-hydrochlorid⁷⁾ wurde mit Methylamin umgesetzt und das erhaltene N-Benzyl-N,N'-dimethyl-äthylendiamin hydrogenolytisch debenzyliert.



N-Benzyl-N'-alkyl-äthylendiamine sind unseres Wissens in der Literatur bis heute nicht beschrieben. Wir erhielten sie in guten Ausbeuten nach folgendem Reaktionsschema:



(siehe exper. Teil).

2) *Piperazin-2-carbonsäure-äthylester* (I , $R_1 = R_2 = H$). Der durch Kondensation von N,N'-Dibenzyläthylendiamin mit 2,3-Dibrompropionsäure-äthylester erhaltene 1,4-Dibenzyl-piperazin-2-carbonsäure-äthylester wurde hydrogenolytisch (Pd-Kohle) in saurem Milieu¹⁹⁾ zum unsubstituierten Piperazin-2-carbonsäure-äthylester debenzyliert. Die Ausbeute, bezogen auf N,N'-Dibenzyläthylendiamin, betrug nach diesem Syntheseweg 48,7%, während BACH *et al.*³⁾ eine Ausbeute von nur 21%, bezogen auf N,N'-Di-*p*-tosyl-äthylendiamin, erhielten.

¹⁴⁾ P. SCHNEIDER, Ber. deutsch. chem. Ges. 28, 3072 (1895); W. R. BOON, J. chem. Soc. 1947, 307; W. RIED & K. WESSELBORG, Liebigs Ann. Chem. 611, 71 (1958).

¹⁵⁾ Während der Zusammenstellung dieser Arbeit haben wir von einer kürzlich erschienenen Publikation über N,N'-Dialkyläthylendiamine Kenntnis bekommen: R. G. SHEPHERD & R. G. WILKINSON, J. med. pharm. Chemistry 5, 823 (1962).

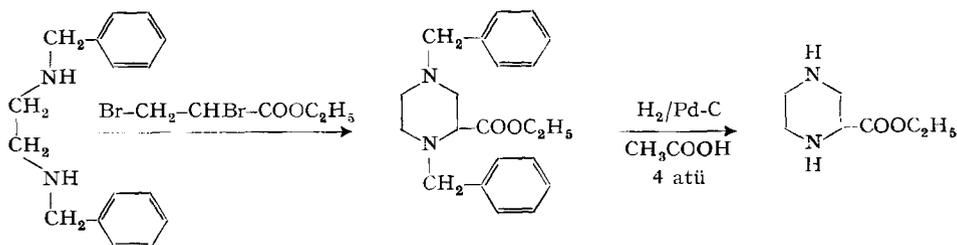
¹⁶⁾ A. T. MASON, Ber. deutsch. chem. Ges. 20, 270 (1887); G. LOB, Rec. trav. chim. Pays-Bas 55, 859 (1936); P. F. EPSTEIN, J. org. Chemistry 24, 68 (1959).

¹⁷⁾ E. WEDEKIND & E. BRUCH, Liebigs Ann. Chem. 471, 90 (1929).

¹⁸⁾ P. R. BROOK & G. R. RAMAGE, J. chem. Soc. 1955, 896.

¹⁹⁾ R. BALTZLY & P. B. RUSSEL, J. Amer. chem. Soc. 76, 5776 (1954).

Dieser Ester ergab nach Verseifung mit 48-proz. Bromwasserstoffsäure die Piperazin-2-carbonsäure, welche sich nach Analyse, Schmelzpunkt und IR.-Spektrum mit der von BACH³⁾ erhaltenen Substanz als identisch erwies.



Die Reaktion von unsubstituiertem Äthylendiamin mit 2,3-Dibrompropionsäure-äthylester führt nicht zu Piperazin-2-carbonsäure-äthylester, sondern zu einer Verbindung, welcher auf Grund von Analyse und IR.-Spektrum (keine NH-Banden) die Struktur eines 1,2-Di-(2'-carbäthoxy-aziridinyl)-äthans zukommen muss (IX) (Fig. 1).

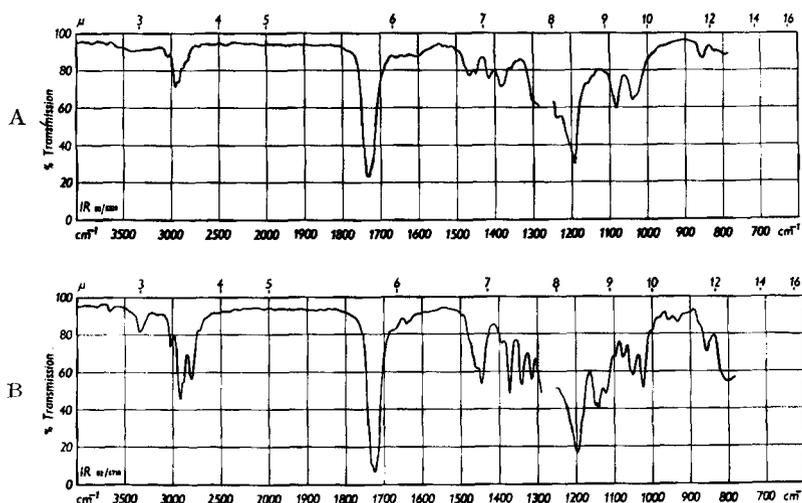
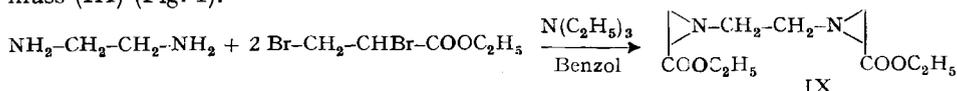


Fig. 1.

A: IR.-Spektrum von 1,2-Di-(2'-carbäthoxy-aziridinyl)-äthan (IX) in CH_2Cl_2

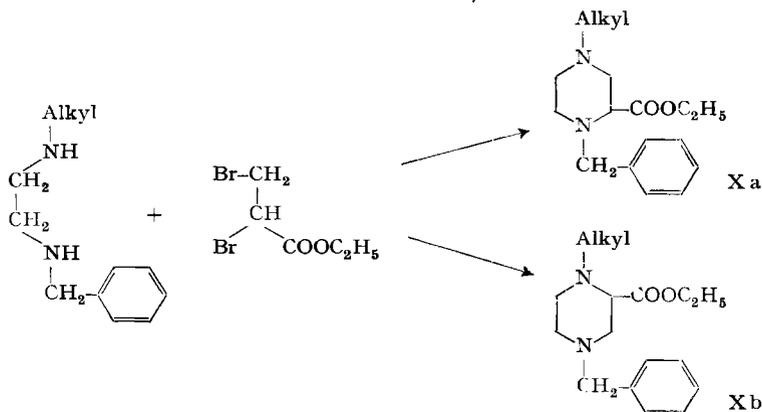
B: IR.-Spektrum von Piperazin-2-carbonsäure-äthylester (I, $R_1 = R_2 = \text{H}$) in CH_2Cl_2

Es ist bekannt, dass primäre Amine mit 2,3-Dibrompropionsäure-äthylester zu Aziridinderivaten reagieren²⁰⁾.

3) 1-Benzyl-4-alkyl-piperazin-2-carbonsäureäthylester (I, $R_1 = \text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$; $R_2 = \text{Alkyl}$). Die Kondensation eines N,N'-disubstituierten Äthylendiamins mit 2,3-

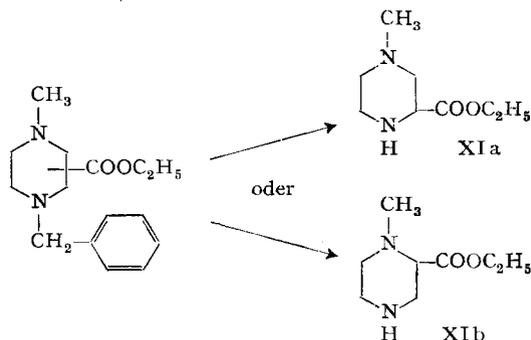
²⁰⁾ R. V. CAPELLER, R. GRIOT, M. HÄRIG & T. WAGNER-JAUREGG, *Helv.* 40, 1652 (1957).

Dibrompropionsäure-äthylester kann zu stellungsisomeren Verbindungen führen, wenn die beiden Substituenten verschieden sind²¹⁾.

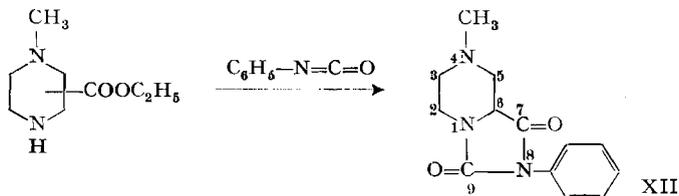


Im Falle des N-Methyl-N'-benzyl-piperazin-2-carbonsäure-äthylesters (X, Alkyl = CH₃) haben wir die Frage nach der Stellung der Carboäthoxygruppe näher untersucht.

Das nach Siedepunkt und Dünnschichtchromatogramm einheitliche Reaktionsprodukt Xa oder Xb wurde zu 4-Methyl-piperazin-2 (oder 3)-carbonsäure-äthylester debenzyliert (XIa oder XIb).



Dieses Debenzilyierungsprodukt liess sich mit Phenylisocyanat in 81-proz. Ausbeute zu einer kristallinen Verbindung umsetzen, für welche aus Analyse und IR.-Spektrum die Struktur eines bicyclischen Phenylhydantoin XII abgeleitet werden konnte.



²¹⁾ Einem ähnlichen Problem von Stellungsisomerie ist BELLEAU¹¹⁾ bei der Synthese von Thiamorpholin-3-carbonsäure-äthylester aus 2-Mercaptoäthylamin und 2,3-Dibrompropionsäure-äthylester begegnet.

XII zeigte hinsichtlich der für Phenylhydantoine charakteristischen IR.-Absorption keinen Unterschied gegenüber dem als Vergleichssubstanz aus Piperidin-2-carbonsäure-äthylester unter identischen Reaktionsbedingungen hergestellten «authentischen» Phenylhydantoin XIII (Fig. 2), was für X die Struktur Xa beweist.

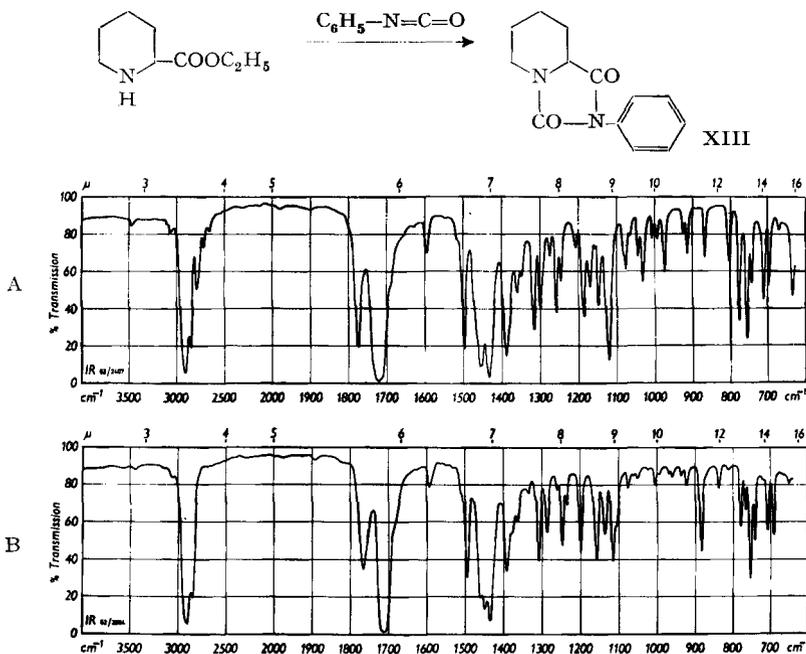


Fig. 2.

A: IR.-Spektrum von 1,4,8-Triaza-4-methyl-7,9-dioxo-8-phenyl-bicyclo[4.3.0]nonan (XII) in Nujol

B: IR.-Spektrum von 1,8-Diaza-7,9-dioxo-8-phenyl-bicyclo[4.3.0]nonan (XIII) in Nujol

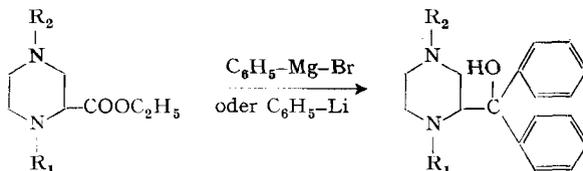
Die 1-Benzyl-4-alkyl-piperazin-2-carbonsäure-äthylester dienen als Ausgangsverbindungen zur Darstellung der α -[2-(4-Alkylpiperazinyl)]-benzhydrole II d (siehe Abschnitt B).

4) 1,4-Dialkyl-piperazin-2-carbonsäure-äthylester (*I*, R₁ = R₂ = Alkyl). Diese Verbindungen liessen sich aus den entsprechend substituierten Äthylendiaminen (VIII, R₁ = R₂ = Alkyl) nach der auf Seite 2386 angeführten allgemeinen Methode ohne Schwierigkeiten synthetisieren.

Die verschiedenen von uns hergestellten Piperazin-2-carbonsäure-äthylester sind mit Angaben über Eigenschaften in Tab. I (experimenteller Teil) zusammengestellt.

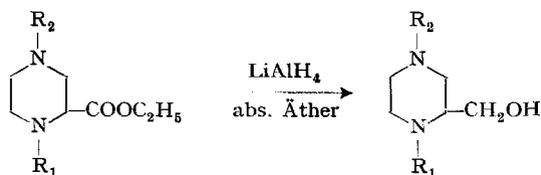
B. 1,4-substituierte α -(2-Piperazinyl)-benzhydrole. – Die Benzhydrolverbindungen vom Typus II liessen sich aus den entsprechend substituierten Piperazin-2-carbonsäure-äthylestern nach GRIGNARD oder durch Umsatz mit Phenyllithium darstellen (siehe Tab. II). Dabei erwies sich Phenyllithium dem Phenylmagnesiumbromid als überlegen, indem es die gesuchten Benzhydrolverbindungen in bis zu 20% höheren Ausbeuten ergab.

Die Mehrzahl der synthetisierten α -(2-Piperazinyl)-benzhydrole stellen als Rohprodukte dickflüssige Öle dar, die meistens ohne weitere Reinigung in die wasserlöslichen Dihydrochloride übergeführt wurden.



Die Verbindungen II d ($R_1 = H$; $R_2 = \text{Alkyl}$) sowie das an den Stickstoffatomen unsubstituierte Derivat II b waren am bequemsten durch hydrogenolytische Debenzylierung der entsprechenden 1-Benzylverbindungen zugänglich. Da die Debenzylierung in schwach salzsaurem Milieu durchgeführt wurde, erhielt man auf diese Weise direkt die wasserlöslichen Dihydrochloride.

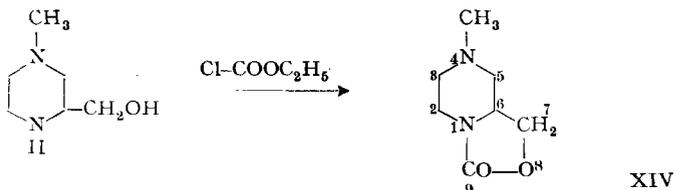
C. 1,4-substituierte 2-Hydroxymethyl-piperazine. – Die in Abschnitt A beschriebenen Piperazin-2-carbonsäure-äthylester liessen sich in guten Ausbeuten mit Lithiumaluminiumhydrid zu den entsprechend substituierten 2-Hydroxymethyl-piperazinen reduzieren (siehe Tabelle III).



Diese Carbinole können ohne Ausnahme durch Destillation im Vakuum gereinigt werden. Sie stellen farblose, meist zähflüssige Öle dar, wobei sich vor allem die 1,4-Dialkylderivate durch Wasserlöslichkeit auszeichnen.

In 1-Stellung nicht substituierte Vertreter dieser Substanzklasse wurden entweder durch Reduktion des entsprechenden Esters oder durch Debenzylierung der 4-Alkyl-1-benzyl-2-hydroxymethyl-piperazine gewonnen. Wir haben beide Methoden am Beispiel des 4-Methyl-2-hydroxymethyl-piperazins durchgeführt und festgestellt, dass das erste der beiden erwähnten Verfahren die besseren Ausbeuten liefert.

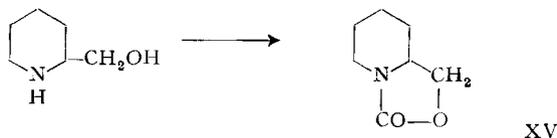
4-Methyl-2-hydroxymethyl-piperazin liess sich mit Chlorameisensäure-äthylester in Gegenwart von Natriumäthylat zu einem bicyclischen 2-Oxazolidon XIV umsetzen.



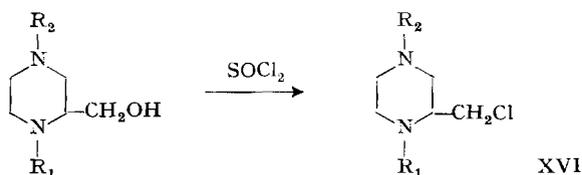
Das Derivat XIV sowie das aus 2-Hydroxymethyl-piperidin unter identischen Bedingungen hergestellte 2-Oxa-3-oxo-indolizidin (XV)^{2a)} zeigten im IR.-Spektrum

^{2a)} M. RINK & H. W. EICH, Naturwiss. 45, 516 (1958).

sowohl die für N-Alkyl-2-oxazolidone zutreffende C=O-Bande bei 1750 cm^{-1} (XIV) resp. 1745 cm^{-1} (XV) als auch die für die C–O–C(O)-Ringstruktur als charakteristisch angenommene Bande bei ca. 1040 cm^{-1} ²³⁾. Damit ist indirekt ein weiterer Beweis für die Stellung der Estergruppe in Struktur Xa erbracht.

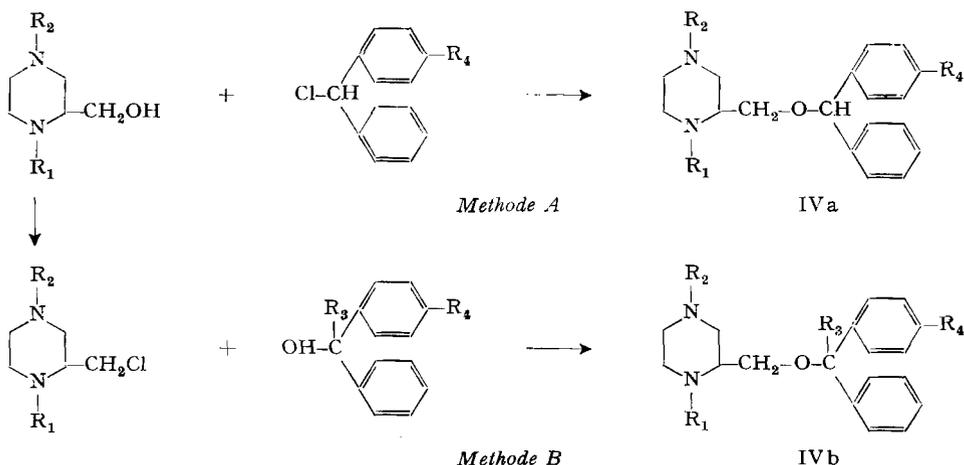


Die für die Synthese gewisser 1,4-Dialkyl-2-benzhydroloxymethyl-piperazine benötigten 1,4-Dialkyl-2-chlormethyl-piperazine (XVI) konnten ohne Schwierigkeiten aus den entsprechenden Carbinolen mit Thionylchlorid hergestellt werden.



Die Chloride lassen sich im Vakuum unzersetzt destillieren und sind verhältnismässig beständig (siehe exper. Teil).

D. 1,4-Dialkyl-2-benzhydroloxymethyl-piperazine. – Die von 1,4-Dialkyl-2-hydroxymethyl-piperazinen abgeleiteten Benzhydrolyäther liessen sich durch Kondensation der Carbinole mit Diphenylchlormethan (Methode A) oder durch Umsatz von 1,4-Dialkyl-2-chlormethyl-piperazinen mit Methyl-diphenyl-carbinolen (Methode B) darstellen.



Nach Methode A wurden die Reaktionskomponenten in Gegenwart von Triäthylamin ohne Lösungsmittel während 22 Std. auf 120° erhitzt, wogegen der

²³⁾ S. PINCHAS & D. BEN-JSHAI, J. Amer. chem. Soc. 79, 4099 (1957).

Methode B im wesentlichen die Vorschrift von NOVAK & PROTIVA²⁴⁾ zugrunde lag. Beide Verfahren ergaben Ausbeuten zwischen 45 und 70%.

Die von uns synthetisierten Benzhydryläther (siehe Tabelle IV) lassen sich im Hochvakuum unzersetzt destillieren und liegen dann als dickflüssige, meist stark gelb gefärbte Öle vor. Mit äquivalenten Mengen Säure ergaben sie die gut kristallisierbaren Dihydrochloride oder Dimaleinate.

Die pharmakologische Prüfung verschiedener Prototypen dieser C-substituierten Piperazinderivate, für die wir Herrn Dr. A. CERLETTI auch an dieser Stelle bestens danken, hat gezeigt, dass der Ersatz der basischen Funktion in Verbindungen vom Typus V, VI und VII durch Piperazin im allgemeinen zu starkem Wirkungsabfall oder gar Wirkungsverlust führt.

Wir möchten auch an dieser Stelle Herrn Dr. J. RENZ für sein stetes Interesse an dieser Arbeit und die zahlreichen wertvollen Anregungen bestens danken.

Die Spektren wurden in unseren spektralanalytischen Laboratorien (Dres. H. G. LEE MANN, M. KOHLER) aufgenommen. Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. W. SCHÖNIGER) ausgeführt.

Experimenteller Teil²⁵⁾

Wir beschränken uns im folgenden auf die Beschreibung weniger, typischer Beispiele, aus denen die Arbeitsweise bei der Herstellung der in den Tabellen I–IV aufgeführten Verbindungen sowie gewisser Ausgangsmaterialien ersichtlich ist.

1. Äthylendiamine

a) *N,N'*-Dimethyläthylendiamin (VIIa). – *N-Benzyl-N,N'*-dimethyl-äthylendiamin. 700 ml einer 33-proz. äthanolischen Methylaminlösung wurden unter Eiskühlung und Rühren portionenweise mit 164 g *N*-(β -Chloräthyl)-*N*-methyl-benzylamin-hydrochlorid²⁾ innerhalb von 2 Std. versetzt. Anschließend erhitze man 16 Std. auf 50° und dampfte dann im Wasserstrahlvakuum zur Trockne ein. Der breiige Rückstand wurde in 400 ml Benzol aufgenommen und die Suspension unter Eiskühlung mit einer Lösung von 120 g Kaliumhydroxid in 185 ml Wasser versetzt. Man extrahierte mehrmals mit insgesamt 700 ml Benzol, trocknete die vereinigten Benzolauszüge über Natriumsulfat und dampfte das Lösungsmittel ab. Bei der Hochvakuumdestillation des flüssigen Rückstandes ging das *N-Benzyl-N,N'*-dimethyl-äthylendiamin bei 73–74,5°/0,1 Torr über. Ausbeute 69%.

$C_{11}H_{18}N_2$ (178,28) Ber. C 74,2 H 10,1 N 15,7% Gef. C 74,1 H 10,4 N 15,5%

N,N'-Dimethyläthylendiamin¹⁴⁾. 49,50 g *N-Benzyl-N,N'*-dimethyl-äthylendiamin wurden in 200 ml Eisessig gelöst und in Gegenwart von 4,9 g Pd-Kohle 10-proz. bei Zimmertemperatur und einem Anfangsdruck von 4 atü hydriert. Die für die Debenzylierung berechnete Menge Wasserstoff war nach 1½ Std. absorbiert. Man filtrierte vom Katalysator ab und dampfte das Filtrat zur Trockne ein. In die Lösung des Rückstandes in 250 ml Äthanol wurde unter Eiskühlung Salzsäuregas bis zur stark sauren Reaktion eingeleitet. Man filtrierte das ausgefallene *N,N'*-Dimethyläthylendiamin-dihydrochlorid ab und löste es in 50 ml Wasser. Die wässrige Lösung wurde mit festem Kaliumhydroxid gesättigt und bei Normaldruck destilliert. Man sättigte das bei 105–107°/760 Torr übergende Destillat nochmals mit Kaliumhydroxid, trennte im Scheidetrichter vom obenauf schwimmenden Öl ab und destillierte dieses über Kaliumhydroxid. Sdp. = 117–119°/760 Torr; Ausbeute 78%.

b) *N-Benzyl-N'-methyl-äthylendiamin* (VIIb; $R = CH_3$). Diese Verbindung wurde ausgehend von *N*-(β -Chloräthyl)-benzylamin-hydrochlorid¹⁸⁾ nach der unter a) gegebenen Vorschrift für *N-Benzyl-N,N'*-dimethyl-äthylendiamin hergestellt. Sdp. = 79–80,5°/0,02 Torr; Ausbeute 63%.

$C_{10}H_{16}N_2$ (164,41) Ber. C 73,0 H 9,9 N 17,1% Gef. C 73,3 H 9,9 N 16,7%

²⁴⁾ L. NOVAK & M. PROTIVA, Coll. czechoslov. chem. Commun. 24, 3966 (1959).

²⁵⁾ Alle Sdp. und Smp. sind unkorrigiert.

N-Benzyl-*N'*-äthyl-äthylendiamin (VIIIb $R = C_2H_5$). Sdp. = 100–101°/0,1 Torr; Ausbeute 50%.

$C_{11}H_{18}N_2$ (178,27) Ber. N 15,7% Gef. N 15,4%

N-Benzyl-*N'*-(*n*-propyl)-äthylendiamin (VIIIb; $R = n-C_3H_7$). Sdp. = 95–97°/0,05 Torr; Ausbeute 61%.

$C_{12}H_{20}N_2$ (192,30) Ber. N 14,6% Gef. N 14,4%

N-Benzyl-*N'*-(*i*-propyl)-äthylendiamin (VIIIb; $R = i-C_3H_7$). Sdp. = 104,5–106,5°/0,05 Torr; Ausbeute 60%.

$C_{12}H_{20}N_2$ (192,30) Ber. N 14,6% Gef. N 14,5%

N-Benzyl-*N'*-(*n*-butyl)-äthylendiamin (VIIIb; $R = n-C_4H_9$). Sdp. = 106–108°/0,04 Torr; Ausbeute 71%.

$C_{13}H_{22}N_2$ (206,33) Ber. N 13,6% Gef. N 13,4%

N-Benzyl-*N'*-(*i*-butyl)-äthylendiamin (VIIIb; $R = i-C_4H_9$). Sdp. = 107–108°/0,02 Torr; Ausbeute 65%.

2. 1,4-substituierte Piperazin-2-carbonsäure-äthylester (Tabelle I)

a) *Piperazin-2-carbonsäure-äthylester* (Tab. I, Nr. 2). – 1,4-Dibenzyl-piperazin-2-carbonsäure-äthylester. In eine auf 40° erwärmte Lösung von 52,2 g 2,3-Dibrompropionsäure-äthylester¹⁸) in 160 ml trockenem Benzol liess man in dünnem Strahl unter energischem Rühren eine Lösung von 48,3 g *N,N'*-Dibenzyläthylendiamin¹⁸) und 55 ml Triäthylamin in 50 ml trockenem Benzol einlaufen. Die Temperatur des Reaktionsgemisches stieg dabei bis gegen 80°, während sich ein voluminöser Niederschlag von Triäthylamin-hydrobromid bildete. Man erhitzte anschliessend 3 Std. auf 80° und saugte nach dem Erkalten vom ausgefallenen Niederschlag ab. Das Filtrat wurde mit 200 ml Benzol verdünnt und dann dreimal mit je 100 ml Wasser gewaschen. Man trocknete über Natriumsulfat und destillierte das Lösungsmittel ab. Der flüssige Rückstand wurde im Hochvakuum destilliert: Sdp. = 200–202°/0,08 Torr; Ausbeute 78%.

Piperazin-2-carbonsäure-äthylester. 22,6 g 1,4-Dibenzyl-piperazin-2-carbonsäure-äthylester wurden unter Kühlung in 150 ml Eisessig unter Stickstoffatmosphäre gelöst und in Gegenwart von 5 g Pd-Kohle 10-proz. bei Zimmertemperatur und einem Anfangsdruck von 4 atü hydriert. Die für die Debenzylierung berechnete Menge Wasserstoff war nach 30 Min. absorbiert. Man filtrierte vom Katalysator ab und dampfte das Filtrat im Wasserstrahlvakuum ein. Man nahm den halbkristallinen Rückstand in 200 ml Benzol auf und versetzte unter Eiskühlung mit 60 ml gesättigter Pottaschelösung. Man extrahierte fünfmal mit insgesamt 500 ml Benzol, trocknete über Natriumsulfat und dampfte das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wurde im Kugelrohr destilliert. Sdp. = 90–100°/0,08 Torr; Smp. = 59–61°; Ausbeute 62,5%.

b) Die 1-Benzyl-4-alkyl-piperazin-2-carbonsäure-äthylester (Tab. I, Nr. 3–8) wurden ausgehend von den *N*-Benzyl-*N'*-alkyl-äthylendiaminen VIIIb nach der unter 2a für 1,4-Dibenzyl-piperazin-2-carbonsäure-äthylester angegebenen Vorschrift in Ausbeuten von 60–86% erhalten.

c) 4-Methyl-piperazin-2-carbonsäure-äthylester (Tab. I, Nr. 9). 30,6 g 1-Benzyl-4-methyl-piperazin-2-carbonsäure-äthylester wurden in 300 ml Eisessig gelöst und in Gegenwart von 7,0 g Pd-Kohle 10-proz. bei Zimmertemperatur und einem Anfangsdruck von 3 atü hydriert. Die für die Debenzylierung berechnete Menge Wasserstoff war nach 30 Min. absorbiert. Man filtrierte vom Katalysator ab und dampfte das Filtrat zur Trockne ein. Der Rückstand wurde in 200 ml Methylenchlorid aufgenommen und unter guter Kühlung mit 75 ml 40-proz. Kaliumhydroxidlösung versetzt. Man extrahierte mehrmals mit Methylenchlorid, trocknete über Natriumsulfat und destillierte den nach dem Abdampfen des Lösungsmittels verbleibenden Rückstand im Hochvakuum. Sdp. = 61–62°/0,04 Torr; Ausbeute 72%.

1,4,8-Triaza-4-methyl-7,9-dioxo-8-phenyl-bicyclo[4.3.0]nonan (XII). 3,44 g 4-Methyl-piperazin-2-carbonsäure-äthylester und 3,84 g Phenylisocyanat wurden bei Zimmertemperatur vermischt. Nach Abklingen der exothermen Reaktion erwärmte man noch während 10 Min. auf dem Wasserbad. Das Reaktionsgemisch wurde mit 40 ml 18-proz. Salzsäure versetzt und 30 Min. am Rückflusskühler zum Sieden erhitzt. Man versetzte mit 25-proz. Ammoniumhydroxidlösung bis zur stark alkalischen Reaktion und extrahierte darauf mehrmals mit Methylenchlorid. Die Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet. Der nach dem Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende, nach einiger Zeit kristallisierende Rückstand wurde im Kugelrohr destilliert: Sdp. = 165–

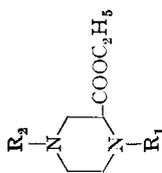


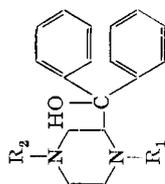
Tabelle I. Piperazin-2-carbonsäureester

Nr.	R ₁	R ₂	Derivat	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Sdp./Torr, bzw. Smp., Lösungsm.	Analyse
1		CH ₂ -	Base	C ₂₁ H ₂₆ O ₂ N ₂ (338,44)	200–202°/0,08 191–193°/0,02	Ber.: C 74,5 H 7,8 N 8,3% Gef.: „ 74,8 „ 7,6 „ 8,3%
2	H	H	Base	C ₇ H ₁₄ O ₂ N ₂ (158,20)	90–100°/0,02 ^{a)} Smp. 59–61° ^{b)}	Ber.: C 53,2 H 8,9 O 20,2 N 17,7% Gef.: „ 53,4 „ 9,0 „ 19,8 „ 17,4%
3		CH ₃	Base	C ₁₆ H ₂₄ O ₂ N ₂ (262,35)	131,5–132,5°/0,06	Ber.: C 68,7 H 8,4 O 12,2 N 10,7% Gef.: „ 68,4 „ 8,3 „ 12,1 „ 10,7%
4		C ₂ H ₅	Base	C ₁₆ H ₂₄ O ₂ N ₂ (276,37)	146–148°/0,08	Ber.: C 69,5 H 8,8 O 11,6 N 10,1% Gef.: „ 69,6 „ 8,5 „ 11,9 „ 10,2%
5		<i>n</i> -C ₃ H ₇	Base	C ₁₇ H ₂₆ O ₂ N ₂ (290,40)	132–133°/0,03	Ber.: C 70,3 H 9,0 N 9,7% Gef.: „ 70,4 „ 9,2 „ 9,7%
6		<i>i</i> -C ₃ H ₇	Base	C ₁₇ H ₂₆ O ₂ N ₂ (290,40)	135–137°/0,04	Ber.: C 70,3 H 9,0 N 9,7% Gef.: „ 70,0 „ 8,9 „ 9,6%
7		<i>n</i> -C ₄ H ₉	Base	C ₁₈ H ₂₈ O ₂ N ₂ (304,42)	144,5–145,5°/0,02	Ber.: C 71,0 H 9,3 N 9,2% Gef.: „ 70,7 „ 9,3 „ 9,6%

a) Im Kugelrohr destilliert, Temperatur im Luftbad gemessen. b) Literatur: Smp. = 62–64°.

Tabelle I (Schluss)

Nr.	R ₁	R ₂	Derivat	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Sdp./Torr, bzw. Smp., Lösungsm.	Analyse
8	 CH ₂ - 	<i>i</i> -C ₄ H ₉	Base	C ₁₈ H ₂₈ O ₂ N ₂ (304,42)	162–164°/0,07	Ber.: C 71,0 H 9,3 N 9,2% Gef.: „ 71,3 „ 9,2 „ 9,3%
9	H	CH ₃	Base	C ₈ H ₁₆ O ₂ N ₂ (172,23)	61–62°/0,04	Ber.: C 55,8 H 9,3 O 18,3% Gef.: „ 56,1 „ 9,6 „ 18,7 „ 16,4%
10	CH ₃	CH ₃	Base	C ₉ H ₁₈ O ₂ N ₂ (186,26)	102,5–103°/11	Ber.: C 58,1 H 9,7 N 15,0% Gef.: „ 58,0 „ 9,8 „ 14,5%
11	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Base	C ₁₁ H ₂₂ O ₂ N ₂ (214,31)	75–76°/0,03	Ber.: C 61,6 H 10,3 N 13,1% Gef.: „ 61,2 „ 10,2 „ 13,3%
12	<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₃ H ₇	Base Dihydrochlorid	C ₁₃ H ₂₆ O ₂ N ₂ (242,36) C ₁₃ H ₂₈ O ₂ N ₂ Cl ₂ (315,29)	81–83°/0,01 Smp. 169–170° (Zers.) Isopropanol/Äther	Ber.: „ N 11,6% Gef.: „ „ 11,3% Ber.: C 49,6 H 8,9 Cl 22,5 N 8,9% Gef.: „ 49,5 „ 9,4 „ 22,4 „ 8,9%
13	<i>i</i> -C ₃ H ₇	<i>i</i> -C ₃ H ₇	Base	C ₁₃ H ₂₆ O ₂ N ₂ (242,36)	88–89°/0,04	Ber.: „ N 11,6% Gef.: „ „ 11,9%
14	<i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>n</i> -C ₄ H ₉	Base Di-maleinat	C ₁₅ H ₃₀ O ₂ N ₂ (270,41) C ₂₅ H ₃₈ O ₁₀ N ₂ (502,56)	104–106°/0,02 Smp. 129,2–129,8° Äthanol	Ber.: C 66,7 H 11,1 O 11,8% Gef.: „ 66,9 „ 11,2 „ 12,1% Ber.: C 55,0 H 7,6 O 31,8 N 5,6% Gef.: „ 54,7 „ 7,6 „ 32,0 „ 5,8%
15	<i>i</i> -C ₄ H ₉	<i>i</i> -C ₄ H ₉	Base	C ₁₃ H ₂₆ O ₂ N ₂ (270,41)	94–95°/0,02	Ber.: C 66,7 H 11,1% Gef.: „ 66,9 „ 11,1%

Tabelle II. α -(2-Piperazinyl)-benzhydryle

Nr.	R ₁	R ₂	Derivat	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Sdp./Torr, bzw. Smp., Lösungsm.	Analyse
1			Dihydrochlorid	C ₃₁ H ₃₄ ON ₂ Cl ₂ (521,51)	206–208° (l. Zers.) Äthanol/Aceton	Ber.: C 71,4 H 6,6 O 3,1 N 5,4 Cl 13,6% Gef.: „ 71,6 „ 6,6 „ 3,5 „ 5,3 „ 13,6%
2	H	H	Base Dihydrochlorid	C ₁₇ H ₂₀ ON ₂ (268,35) C ₁₇ H ₂₃ ON ₂ Cl ₂ (341,28)	178–181° Benzol 280–282° (Zers.) 90-proz. C ₂ H ₅ OH/ Aceton	Ber.: C 76,1 H 7,5 N 10,4% Gef.: „ 75,8 „ 7,6 „ 10,5% Ber.: N 8,2 Cl 20,8% Gef.: „ 8,0 „ 21,1%
3		CH ₃	Dihydrochlorid	C ₂₈ H ₃₀ ON ₂ Cl ₂ (445,42)	204–205° (Zers.) Äthanol/Aceton/ Äther	Ber.: C 67,4 H 6,8 N 6,3 Cl 15,9% Gef.: „ 67,3 „ 7,2 „ 6,2 „ 15,6%
4		C ₂ H ₅	Dihydrochlorid	C ₂₈ H ₃₂ ON ₂ Cl ₂ (459,45)	208–209,5° (Zers.) Äthanol/Aceton	Ber.: C 68,0 H 7,0 N 6,1 Cl 15,4% Gef.: „ 68,1 „ 7,2 „ 6,1 „ 15,4%
5		<i>n</i> -C ₃ H ₇	Dihydrochlorid	C ₂₇ H ₃₄ ON ₂ Cl ₂ (473,47)	201–203° (Zers.) Äthanol	Ber.: C 68,5 H 7,2 O 3,4 N 5,9 Cl 15,0% Gef.: „ 68,2 „ 7,6 „ 3,8 „ 5,9 „ 14,4%
6		<i>i</i> -C ₃ H ₇	Dihydrobromid	C ₂₇ H ₃₄ ON ₂ Br ₂ (562,39)	208–209° (Zers.) Äthanol/Äther	Ber.: C 57,7 H 6,1 O 2,8 N 5,0 Br 28,4% Gef.: „ 57,6 „ 6,4 „ 3,3 „ 4,8 „ 27,9%
7		<i>n</i> -C ₄ H ₉	Dihydrochlorid	C ₂₈ H ₃₆ ON ₂ Cl ₂ (487,53)	212–214° (Zers.)	Ber.: O 3,3 N 5,8 Cl 14,5% Gef.: „ 3,6 „ 5,9 „ 15,2%

Tabelle II (Fortsetzung und Schluss)

Nr.	R ₁	R ₂	Derivat	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Sdp./Torr, bzw. Smp., Lösungsm.	Analyse
8	H	CH ₃	Dihydrochlorid	C ₁₈ H ₂₄ ON ₂ Cl ₂ (355,30)	263-264° (Zers.) 95-proz. Äthanol	Ber.: C 60,8 H 6,8 N 7,9 Cl 20,0% Gef.: „ 60,9 „ 7,3 „ 8,0 „ 20,3%
9	H	C ₂ H ₅	Dihydrochlorid	C ₁₉ H ₂₆ ON ₂ Cl ₂ (369,33)	199-205° (Zers.) Äthanol/Aceton	Ber.: C 61,8 H 7,1 O 4,3 N 7,6 Cl 19,2% Gef.: „ 61,8 „ 7,4 „ 4,9 „ 7,7 „ 19,3%
10	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇	Dihydrochlorid	C ₂₀ H ₂₈ ON ₂ Cl ₂ (383,35)	233-234,5° (Zers.) Äthanol/Aceton	Ber.: C 62,6 H 7,4 N 7,3 Cl 18,5% Gef.: „ 62,8 „ 7,4 „ 7,4 „ 18,3%
11	H	<i>i</i> -C ₃ H ₇	Dihydrochlorid	C ₂₀ H ₂₈ ON ₂ Cl ₂ (383,35)	233-235° (Zers.) 95-proz. Äthanol	Ber.: O 4,2 N 7,3 Cl 18,5% Gef.: „ 4,5 „ 7,4 „ 18,7%
12	H	<i>n</i> -C ₄ H ₉	Dihydrochlorid	C ₂₁ H ₃₀ ON ₂ Cl ₂ (397,40)	233-235,5° (Zers.) Aceton + wenig Äthanol	Ber.: C 63,5 H 7,6 N 7,0 Cl 17,9% Gef.: „ 63,2 „ 7,9 „ 7,1 „ 18,3%
13	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Base	C ₂₁ H ₂₈ ON ₂ (324,45)	91-92° Aceton/Petroläther	Ber.: C 77,7 H 8,7 O 4,9 N 8,7% Gef.: „ 77,8 „ 8,9 „ 5,3 „ 8,6%
14	<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₃ H ₇	Base	C ₂₂ H ₂₈ ON ₂ (352,51)	158-160°/0,01	Ber.: C 78,3 H 9,2 O 4,5 N 8,0% Gef.: „ 78,2 „ 9,2 „ 4,8 „ 8,0%
			Dihydrochlorid	C ₂₃ H ₃₄ ON ₂ Cl ₂ (425,43)	208-211° (Zers.) Aceton	Ber.: C 64,8 H 8,1 N 6,6 Cl 16,7% Gef.: „ 64,5 „ 8,2 „ 6,6 „ 16,7%
15	<i>i</i> -C ₃ H ₇	<i>i</i> -C ₃ H ₇	Base	C ₂₂ H ₂₈ ON ₂ (352,51)	96-97° Aceton	Ber.: C 78,3 H 9,2 O 4,5 N 8,0% Gef.: „ 78,3 „ 9,4 „ 4,6 „ 8,2%
16	<i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>n</i> -C ₄ H ₉	Dihydrochlorid	C ₂₃ H ₃₀ ON ₂ Cl ₂ (453,48)	180-183° (l. Zers.) Aceton	Ber.: C 66,2 H 8,4 O 3,5 N 6,2 Cl 15,7% Gef.: „ 66,4 „ 8,6 „ 3,9 „ 6,0 „ 15,8%
17	<i>i</i> -C ₄ H ₉	<i>i</i> -C ₄ H ₉	Base	C ₂₃ H ₂₈ ON ₂ (380,56)	182-185°/0,04	Ber.: C 78,9 H 9,5 O 4,2 N 7,4% Gef.: „ 78,6 „ 9,3 „ 4,8 „ 7,5%
			Dihydrochlorid	C ₂₅ H ₃₈ ON ₂ Cl ₂ (453,48)	176-180° (Zers.) Isopropanol/Aceton	Ber.: C 66,2 H 8,4 O 3,5 N 6,2 Cl 15,7% Gef.: „ 66,1 „ 8,8 „ 4,1 „ 6,6 „ 16,0%

175°/0,03 Torr. Das Destillat wurde zur weiteren Reinigung aus Äther/Petroläther umkristallisiert: Smp. = 102,5–104°. Ausbeute 81%.

$C_{13}H_{15}O_2N_3$	Ber. C 63,7	H 6,1	O 13,1	N 17,1%
(245,18)	Gef. „ 63,6	„ 6,2	„ 13,2	„ 17,1%

d) *1,4-Dialkyl-piperazin-2-carbonsäure-äthylester* (Tab. I, Nr. 10–15). Diese Verbindungen wurden ausgehend von den N,N'-Dialkyläthylendiaminen¹⁴⁾¹⁵⁾ nach der unter 2a für 1,4-Dibenzyl-piperazin-2-carbonsäure-äthylester angegebenen Vorschrift in Ausbeuten von 60–80% erhalten. (Bei der Darstellung des 1,4-Dimethylderivates wurde wegen der beträchtlichen Wasserlöslichkeit der Verbindung das Benzolfiltrat nicht mit Wasser gewaschen, sondern direkt eingedampft.)

3. α -2-Piperazinyl-benzhydrole (Tabelle II)

a) α -[2-(1-Benzyl-4-n-propyl-piperazinyl)]-benzhydrole (Tab. II, Nr. 5). Die aus 31,4 g Brombenzol (0,2 Mol) und 2,8 g fein zerschnittenem Lithium (0,4 Mol) in 100 ml abs. Äther hergestellte Lösung von Phenyllithium wurde unter Eiskühlung und Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 14,50 g 1-Benzyl-4-n-propyl-piperazin-2-carbonsäure-äthylester in 100 ml abs. Äther versetzt. Man liess darauf auf Zimmertemperatur ansteigen und erhitze anschliessend 17 Std. auf 50°. Nach dem Erkalten zersetzte man mit einem Gemisch von 50 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung und 50 ml 2N NaOH und extrahierte darauf mehrmals mit Äther. Die vereinigten Ätherextrakte wurden mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und dann eingedampft. – Zur Überführung der Base in das Dihydrochlorid wurde das Rohprodukt in Aceton gelöst und mit der berechneten Menge äthanolischer Salzsäure versetzt. Man dampfte darauf zur Trockne ein und kristallisierte einmal aus Aceton und anschliessend aus Alkohol um. Smp. 201–203° (Zers.); Ausbeute 40%.

Alle andern 1,4-disubstituierten α -(2-Piperazinyl)-benzhydrole wurden nach der gleichen Vorschrift hergestellt.

b) α -[2-(4-n-Propyl-piperazinyl)]-benzhydrole (Tab. II, Nr. 10) (Debenzylierung von α -[2-(1-Benzyl-4-n-propyl-piperazinyl)]-benzhydrole). – 7,48 g α -[2-(1-Benzyl-4-n-propyl-piperazinyl)]-benzhydrole-dihydrochlorid wurden in 150 ml Äthanol gelöst und nach Zugabe von 3 ml 1N HCl in Gegenwart von 1,5 g Pd-Kohle 10-proz. bei Zimmertemperatur und einem Anfangsdruck von 4 atü hydriert. Die für die Debenzylierung benötigte Menge Wasserstoff war nach 2 Std. absorbiert. Man filtrierte vom Katalysator ab und dampfte das Filtrat zur Trockne ein. Der kristalline Rückstand wurde aus Äthanol/Aceton umkristallisiert. Smp. 233–234,5° (Zers.); Ausbeute 54%.

4. 2-Hydroxymethyl-piperazine (Tabelle III)

a) *4-Methyl-2-hydroxymethyl-piperazin* (Tab. III, Nr. 4). Eine Suspension von 1,90 g Lithiumaluminiumhydrid in 80 ml abs. Äther wurde bei Zimmertemperatur tropfenweise mit einer Lösung von 7,54 g 4-Methyl-piperazin-2-carbonsäure-äthylester in 30 ml Äther versetzt. Man erhitze anschliessend 5 Std. unter Rückfluss zum Sieden und zersetzte das Reaktionsgemisch nach dem Erkalten mit 23 ml 40-proz. Kaliumhydroxidlösung. Die wässrige Phase wurde noch mit Pottasche gesättigt. Der entstandene Brei wurde mehrmals mit Äther gut ausgerührt und die vereinigten Ätherextrakte über Natriumsulfat getrocknet. Den nach dem Abdampfen des Äthers verbleibenden Rückstand destillierte man im Hochvakuum. Sdp. 102–103°/0,2 Torr; Ausbeute 63%.

Alle in Tabelle III aufgeführten Carbinole wurden nach obiger Vorschrift hergestellt.

1,4-Diaza-4-methyl-8-oxa-9-oxo-bicyclo[4.3.0]nonan (XIV). Eine Lösung von 6,0 g 4-Methyl-2-hydroxymethyl-piperazin und 5,0 g Chlorameisensäure-äthylester in 100 ml abs. Äthanol wurde während 30 Min. auf 100° erhitzt. Man liess auf 70° abkühlen und versetzte das Reaktionsgemisch bei dieser Temperatur tropfenweise mit einer Lösung von 2,12 g Natrium in 50 ml abs. Äthanol. Nach 16stdg. Erhitzen auf 100° wurde vom ausgefallenen Kochsalz abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Man nahm den Rückstand in wenig Wasser auf und extrahierte wiederholt mit Methylenchlorid. Die vereinigten Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und das nach dem Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rohprodukt im Hochvakuum destilliert. Sdp. 120–122°/0,07 Torr; Ausbeute 61%.

$C_7H_{12}O_2N_2$ (156,18)	Ber. C 53,8	H 7,7	O 20,5%	Gef. C 54,1	H 8,5	O 20,7%
----------------------------	-------------	-------	---------	-------------	-------	---------

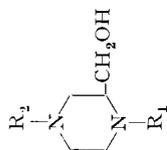


Tabelle III. 2-Hydroxymethyl-piperazine

Nr.	R ₁	R ₂	Derivat	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Sdp./Torr, bzw. Smp., Lösungsm.	Analyse
1			Base Di- maleinat	C ₁₉ H ₂₄ ON ₂ (296,41) C ₂₂ H ₂₈ O ₂ N ₂ (528,56)	174-175°/0,02 181,5-182,5° (Zers.) Äthanol 98-proz.	Ber.: C 77,0 H 8,2 O 5,4 N 9,4% Gef.: „ 77,1 „ 8,1 „ 5,6 „ 9,7% Ber.: C 61,3 H 6,2 O 27,2 N 5,3% Gef.: „ 61,4 „ 6,2 „ 27,4 „ 5,3%
2		CH ₃	Base Di- maleinat	C ₁₃ H ₂₀ ON ₂ (220,32) C ₂₁ H ₂₈ O ₂ N ₂ (452,46)	142,5-143,5°/0,06 147-147,5° Äthanol	Ber.: C 71,0 H 9,1 N 12,7% Gef.: „ 70,7 „ 9,3 „ 12,5% Ber.: C 55,8 H 6,2 N 6,2% Gef.: „ 55,7 „ 6,3 „ 6,0%
3		C ₂ H ₅	Base	C ₁₄ H ₂₀ ON ₂ (234,35)	150-153°/0,06	Ber.: C 71,7 H 9,5 O 6,8% Gef.: „ 71,7 „ 9,1 „ 6,8%
4	H	CH ₃	Base	C ₉ H ₁₄ ON ₂ (130,19)	102-103°/0,2	Ber.: O 12,3 N 21,5% Gef.: „ 12,6 N 21,7%
5	CH ₃	CH ₃	Base Di- maleinat	C ₇ H ₁₆ ON ₂ (144,22) C ₁₃ H ₂₄ O ₂ N ₂ (376,36)	110,5-112°/13 165-165,5° Äthanol 98-proz.	Ber.: C 58,3 H 11,1 N 19,5% Gef.: „ 58,0 „ 11,0 „ 19,7% Ber.: C 48,0 H 6,4 O 38,2 N 7,4% Gef.: „ 48,1 „ 6,6 „ 38,1 „ 7,6%
6	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Base	C ₉ H ₂₀ ON ₂ (172,28)	86-86,5°/0,07	Ber.: C 62,8 H 11,6 N 16,3% Gef.: „ 63,1 „ 11,6 „ 16,3%
7	<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₃ H ₇	Base	C ₁₁ H ₂₄ ON ₂ (200,32)	102-103°/0,07	Ber.: C 66,0 H 12,0 O 8,0 N 14,0% Gef.: „ 66,0 „ 12,4 „ 7,9 „ 13,7%
8	<i>i</i> -C ₃ H ₇	<i>i</i> -C ₃ H ₇	Base Phenyl- urethan	C ₁₁ H ₂₄ ON ₂ (200,32) C ₁₈ H ₂₉ O ₂ N ₃ (319,43)	99-100°/0,06 83-84° Benzol/Petroläther	Ber.: N 14,0% Gef.: „ 14,2% Ber.: C 67,7 H 9,1 N 13,2% Gef.: „ 67,6 „ 9,0 „ 13,1%

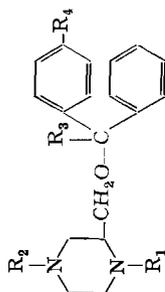


Tabelle IV. 2-Benzhydroyloxymethyl-piperazine

Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Derivat	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Sdp./Torr, bzw. Smp., Lösungsrm.	Analyse
1	CH ₃	CH ₃	H	H	Base Dihydrochlorid	C ₃₀ H ₃₆ ON ₂ (310,44) C ₃₀ H ₃₂ ON ₂ Cl ₂ (383,36)	160-170°/0,02 ^{a)} 182-183° Aceton + wenig Äthanol	Ber.: C 62,6 H 7,4 N 7,3 Cl 18,5% Gef.: „ 62,3 „ 7,2 „ 7,5 „ 18,3%
2	CH ₃	CH ₃	H	Cl	Base Di-maleinat	C ₃₀ H ₂₈ ON ₂ Cl (344, 89) C ₂₈ H ₃₂ O ₉ N ₂ Cl (577,05)	174-178°/0,04 142-144° ^{b)} Methanol/Äther	Ber.: N 8,1% Gef.: „ 7,8% Ber.: C 58,3 H 5,8 N 4,8 Cl 6,1% Gef.: „ 58,1 „ 5,6 „ 5,0 „ 6,4%
3	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	Di-maleinat	C ₂₉ H ₃₆ O ₉ N ₂ (556,62)	138-140° ^{c)} Äthanol/Äther	Ber.: C 62,6 H 6,5 N 5,0% Gef.: „ 62,3 „ 6,4 „ 26,0 „ 5,0%
4	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Cl	Di-maleinat	C ₂₉ H ₃₅ O ₉ N ₂ Cl (591,08)	132-134° Äthanol	Ber.: C 58,9 H 6,0 N 6,0% Gef.: „ 58,8 „ 6,0 „ 24,1 „ 6,0%
5	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	Dihydrochlorid	C ₃₂ H ₃₂ ON ₂ Cl ₂ (411,43)	210-212° (l. Zers.) Äthanol/Äther	Ber.: C 64,3 H 7,8 N 6,8 Cl 17,2% Gef.: „ 64,1 „ 7,8 „ 4,2 „ 17,3%

a) Destillation im Kugelrohr; Temperatur im Luftbad gemessen.

b) Sintert bei 137-138°.

c) Sintert bei 110°.

Tabelle IV (Fortsetzung und Schluss)

Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Derivat	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Sdp./Torr, bzw. Smp., Lösungsfn.	Analyse
6	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	H	Base	C ₂₈ H ₃₈ ON ₂ (352,53)	173–175°/0,07	Ber.: C 78,4 H 9,1 N 8,0% Gef.: „ 78,1 „ 9,3 „ 8,0%
							174–176° Äthanol/Äther	Ber.: C 64,9 H 8,0 O 3,8 N 6,6 Cl 16,7% Gef.: „ 64,9 „ 8,1 „ 4,0 „ 7,0 „ 16,4%
7	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	Cl	Base	C ₃₂ H ₃₈ ON ₂ Cl (372,95)	191–194°/0,04	Ber.: C 70,9 H 7,8 O 4,3 N 7,5% Gef.: „ 70,7 „ 7,9 „ 4,4 „ 7,6%
							203–207° (Zers.) Äthanol/Äther	Ber.: C 59,3 H 7,0 O 3,6 N 6,3% Gef.: „ 59,6 „ 7,4 „ 3,9 „ 6,6%
8	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	Cl	Base	C ₂₃ H ₃₁ ON ₂ Cl (386,97)	186–188°/0,04	Ber.: C 71,4 H 8,1 N 7,2 Cl 9,2% Gef.: „ 71,2 „ 8,0 „ 7,1 „ 9,6%
9	<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₃ H ₇	H	H	Base	C ₂₄ H ₃₄ ON ₂ (366,53)	193–195°/0,06	
							213–214° (l. Zers.) Äthanol	Ber.: C 65,5 H 8,3 O 3,6 N 6,4 Cl 16,2% Gef.: „ 65,4 „ 8,3 „ 3,9 „ 6,3 „ 15,9%
10	<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₃ H ₇	H	Cl	Dihydrochlorid	C ₂₄ H ₃₅ ON ₂ Cl ₃ (473,91)	200–201° Äthanol/Äther	Ber.: C 60,8 H 7,4 O 3,4 N 5,9% Gef.: „ 60,9 „ 7,6 „ 3,6 „ 5,9%
							187–188°/0,02	Ber.: C 78,7 H 9,3 O 4,4 N 7,6% Gef.: „ 78,9 „ 9,2 „ 4,6 „ 7,2%
11	<i>i</i> -C ₃ H ₇	<i>i</i> -C ₃ H ₇	H	H	Base	C ₂₄ H ₃₆ ON ₂ (366,53)	232–234° (Zers.) Äthanol	Ber.: C 65,5 H 8,3 N 6,4 Cl 16,2% Gef.: „ 65,3 „ 8,6 „ 6,5 „ 16,3%
							190–191°/0,02	Ber.: C 71,8 H 8,3 O 4,0% Gef.: „ 72,0 „ 8,0 „ 4,3%
12	<i>i</i> -C ₃ H ₇	<i>i</i> -C ₃ H ₇	H	Cl	Base	C ₂₄ H ₃₅ ON ₂ Cl ₃ + 1H ₂ O (491,93)	210–212° (Zers.) Äthanol/Äther	Ber.: C 58,6 H 7,6 N 5,7 Cl 21,6% Gef.: „ 58,9 „ 7,9 „ 5,9 „ 21,7%

a) Kristallisiert mit 1 Mol. Kristallwasser.

Zur Überführung der Base in das *saure Maleinat* wurde die ätherische Lösung der Base mit der berechneten Menge in Äther gelöster Maleinsäure versetzt. Man dekantierte den Äther von der vorerst schmierig ausfallenden Rohsubstanz ab und kristallisierte zweimal aus Äthanol um. Smp. 151–151,5°.

$C_{11}H_{16}O_4N_2$	Ber. C 48,6	H 5,9	O 35,2	N 10,3%
(272,26)	Gef. „ 48,5	„ 5,9	„ 35,2	„ 10,6%

b) *1,4-Dimethyl-2-chlormethyl-piperazin (XVI; R₁ = R₂ = CH₃)*. In eine Lösung von 68,5 g Thionylchlorid in 200 ml Tetrachlorkohlenstoff wurde bei Zimmertemperatur und unter energischem Rühren eine Lösung von 40,0 g 4-Methyl-2-hydroxymethyl-piperazin in 200 ml Tetrachlorkohlenstoff so eingetroppt, dass die Temperatur des Reaktionsgemisches 60° nicht überschritt. Anschliessend erhitze man 1 Std. auf 70° und versetzte dann unter Eiskühlung mit einer mit Kochsalz gesättigten Lösung von 70 g Kaliumhydroxid in 200 ml Wasser. Man filtrierte das Reaktionsgemisch über Hyflo und extrahierte die wässrige Phase des Filtrates insgesamt fünfmal mit total 600 ml Tetrachlorkohlenstoff. Man trocknete die Extrakte über Natriumsulfat und destillierte den nach dem Abdampfen des Lösungsmittels verbleibenden Rückstand im Wasserstrahlvakuum. Sdp. 85–86°/14 Torr; Ausbeute 68,5%.

$C_7H_{15}N_2Cl$	Ber. C 51,7	H 9,3	N 17,2	Cl 21,8%
(162,67)	Gef. „ 51,5	„ 8,6	„ 17,3	„ 21,9%

1,4-Diäthyl-2-chlormethyl-piperazin (XVI; R₁ = R₂ = C₂H₅). Sdp. = 59–59,5°/0,08 Torr; Ausbeute 40,5%.

$C_9H_{19}N_2Cl$	Ber. C 56,7	H 10,0	N 14,7	Cl 18,6%
(190,74)	Gef. „ 56,5	„ 10,0	„ 15,0	„ 18,7%

5. 1,4-Dialkyl-2-benzhydroxymethyl-piperazine (Tabelle IV)

a) *1,4-Dimethyl-2-benzhydroxymethyl-piperazin*. (Methode A. Die Verbindungen Tab. IV, Nr. 1, 2, 5, 7, 9, 10, 11 und 12 wurden nach dieser Methode hergestellt.) – Ein Gemisch von 4,25 g 1,4-Dimethyl-2-hydroxymethyl-piperazin, 6,58 g Diphenylchlormethan und 4,55 ml Triäthylamin wurde 22 Std. unter Rückfluss auf 120° erhitzt. Man versetzte das erkaltete Reaktionsgemisch mit 150 ml Methylchlorid und 100 ml 2N NaOH und extrahierte mehrmals mit Methylchlorid. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde im Kugelrohr destilliert. Sdp. 160–170°/0,02 Torr; Ausbeute 66%.

Zur Überführung in das *Dihydrochlorid* wurde das Destillat in Äther gelöst und mit der berechneten Menge äthanolischer Salzsäure versetzt. Man dampfte zur Trockne ein und kristallisierte den Rückstand zweimal aus Aceton und wenig Äthanol. Smp. 182–183°.

b) *1,4-Dimethyl-2-[(α -methyl)-p-chlor-benzhydroxymethyl]-piperazin* (Methode B. Die Verbindungen Tab. IV, Nr. 3, 4, 6 und 8 wurden nach dieser Methode hergestellt.) – Die Suspension von 1,95 g Natriumamid in 100 ml abs. Benzol wurde mit einer Lösung von 11,63 g *p*-Chlor-(α -methyl)-benzhydrol in 50 ml abs. Benzol versetzt und unter Rühren 1 Std. auf 80° erhitzt. Bei derselben Temperatur versetzte man das Reaktionsgemisch tropfenweise mit einer Lösung von 8,13 g 1,4-Dimethyl-2-chlormethyl-piperazin in 50 ml abs. Benzol und erhitze sodann 8 Std. auf 100°. Man versetzte darauf unter Eiskühlung vorsichtig mit 100 ml Wasser und extrahierte dann dreimal mit je 100 ml Benzol. Die vereinigten Benzolextrakte wurden mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man destillierte den Rückstand im Kugelrohr: Sdp. 170–190°/0,07 Torr; Ausbeute 48%.

Zur Überführung in das *Di-maleinat* wurde die Base in Äther gelöst und mit einer äthanolischen Lösung der berechneten Menge Maleinsäure versetzt. Man dampfte zur Trockne ein und kristallisierte den Rückstand zweimal aus Äthanol um. Smp. 132–134°.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über die Darstellung verschiedener bisher unbekannter Piperazin-2-carbonsäureester und 2-Hydroxymethyl-piperazine sowie der daraus abgeleiteten α -(2-Piperazinyl)-benzhydrole und 2-Benzhydroxymethyl-piperazine berichtet.

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien,
SANDOZ AG., Basel