

Synthese von N-Methylpiperazinessigsäure- und propionsäureaniliden

VON JOSEF KLOSA

Inhaltsübersicht

Chloressigsäure- und β -Chlorpropionsäureanilide werden mit N-Methylpiperazin zu N-Methylpiperazin-(N)-essigsäureaniliden und N-Methylpiperazin-(N)- β -propionsäureaniliden umgesetzt.

Es sind bereits eine Reihe von N-Methylpiperazinderivaten beschrieben worden¹⁾²⁾³⁾, welche interessante pharmakodynamische Eigenschaften zeigen, so spasmolytisch wirksame β,β -disubstituierte β -Oxyäthylpiperazine⁴⁾, 1-Alkyl-4-acylpiperazine⁵⁾ und symmetrisch 1,4-disubstituierte Piperazine⁶⁾, die eine fast gleich starke spasmolytische Wirkung wie Atropin entfalten sollen, ohne jedoch deren Nebenwirkungen zu besitzen. 4-Phenyl-1-piperazin-alkanole sowie deren Acylate⁷⁾ besitzen eine starke blutdrucksenkende Wirkung. Umsetzungsprodukte zwischen ω -Halogenacetophenonen und N-Methylpiperazin entfalten eine dem Codein ähnliche hustenreizstillende Wirkung. Schließlich ist im N,N'-Bis-(3-brom-propionyl)-piperazin⁸⁾ eine gegen Tumore erstaunlich gut wirkende Substanz gefunden worden.

Wir synthetisierten eine Reihe von Chloressigsäure- bzw. β -Chlorpropionsäureaniliden, die wir aus Anilinderivaten und Chloracetylchlorid bzw. β -Chlorpropionsäurechlorid in Aceton bei Gegenwart von Soda in guten Ausbeuten erhalten hatten (I—XII). (Tab. 1).

Diese Anilide setzten wir mit N-Methylpiperazin um und erhielten glatt in guten Ausbeuten N-Methylpiperazin-(N')-essigsäureanilide

1) F. L. BACH, H. J. BRABANDER u. S. KUCHNER, J. Amer. chem. Soc. **79**, 2221 (1957).

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

3) H. E. ZAUGG u. Mitarb., J. Amer. chem. Soc. **80**, 2763 (1958).

4) DBP 1100026. Vgl. MORREN, R. DENAYER u. Mitarb., Belg. Chem. Industrie **22**, 409 (1957); **19**, 1176 (1954).

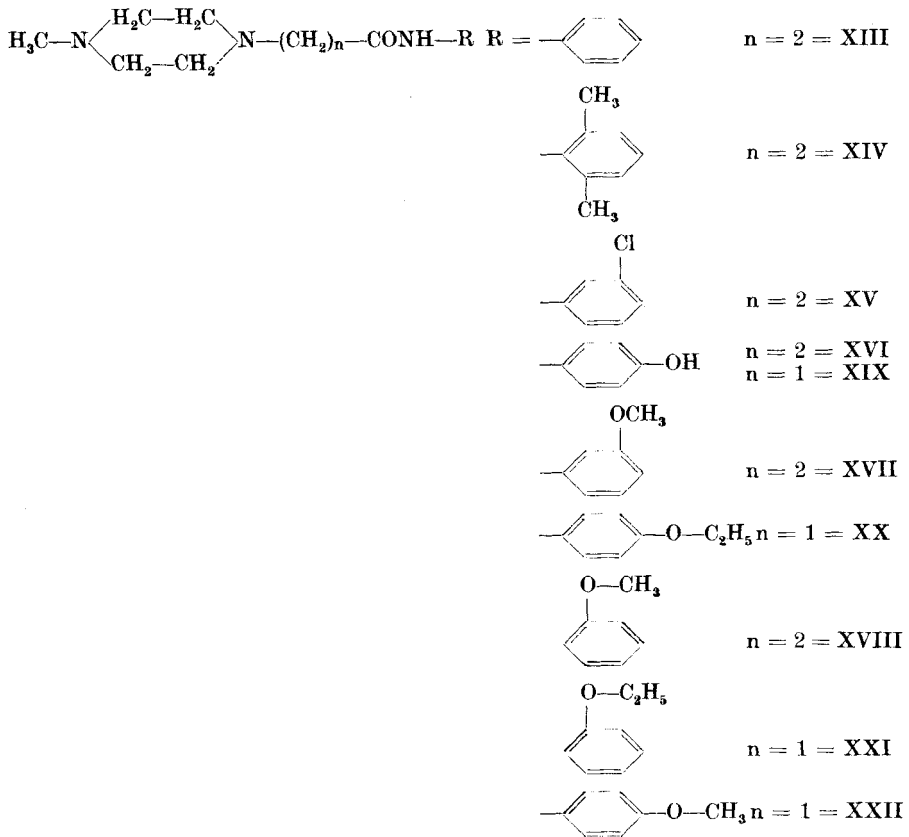
5) O. HROMATKA u. Mitarb., Mh. Chem. **87**, 701 (1956); **88**, 354 (1957). DBP 1102747.

6) DBP 1101424.

7) DBP 1108728.

8) Ref. Chem. Zbl. **1961**, 14 693.

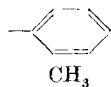
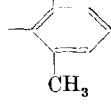
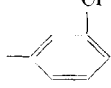
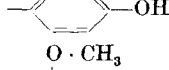

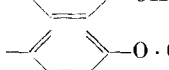

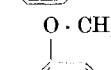
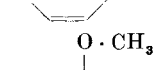
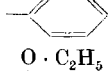
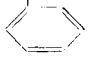
und N-Methylpiperazin-(N')- β -propionsäureanilide der nachstehenden Formeln:



Die erhaltenen neuen Anilide (XIII—XXII) bilden mit Mineralsäuren in Wasser gut lösliche Salze. Einige der Halogenalkylcarbon-säureanilide, wie X und XI, lieferten mit N-Methylpiperazin schwer kristallisierende Öle, auf deren Anführung hier verzichtet wird, da diese Verbindungen nicht weiter untersucht worden sind.

Die pharmakologische Prüfung der Körper hatte ergeben, daß XIX, und vor allem XVI und XX sich durch geringe Toxizität und eine analgetische Wirkung auszeichnen, welche dem Dipyrin an Stärke gleichkommt, aber den Vorteil besitzt, daß die Analgesie im Tierversuche sofort einsetzt, während diese bei Dipyrin nach einer bestimmten Zeit erfolgt. Die neuen Verbindungen zeichnen sich also durch eine Initialanalgesie aus, wie sie bisher bei keinem der bekannten Schmerzmittel beobachtet worden ist.

Tabelle 1
 $\text{Cl}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CONH}-\text{R}$

Nr.	R	n	Summenformel	Mol-Gew.	Schmp.	Analyse in %N	
						ber.	gef.
II		1	$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ONCl}$	183,5	121/23	7,64	7,71
III		1	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ONCl}$	211,6	134/36	6,63	6,75
IV		1	$\text{C}_9\text{H}_9\text{ONCl}_2$	218,1	69/71	6,45	6,58
V		1	$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2\text{NCl}$	199,5	130/32	7,04	7,21
VI		1	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{NCl}$	213,6	23/25	6,57	6,71
VII		0	$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2\text{NCl}$	185,5	148/50	7,57	7,62
VIII		0	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{NCl}$	213,6	146/48	6,57	6,49
IX		0	$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2\text{NCl}$	185,5	139/41	7,57	7,48
X		0	$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2\text{NCl}$	199,5	53/55	7,04	7,23
XI		0	$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2\text{NCl}$	199,5	93/95	7,04	7,09
XII		0	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{NCl}$	213,6	76/78	6,57	6,62

Beschreibung der Versuche

β -Chlorpropionsäure-(3-methoxy-anilid)

36 g 3-Methoxy-anilin werden in 130 ml Aceton gelöst. In diese Lösung gibt man 20 g wasserfreies, feingepulvertes Natriumcarbonat. (E7 kann auch die entsprechende Menge wasserhaltiges Natriumcarbonat verwendet werden.) Nun läßt man in diese Suspension unter Rühren und Kühlen — die Temperatur soll 20° nicht übersteigen — 36 g β -Chlorpropionsäurechlorid eintropfen, wobei unter Kohlendioxidentwicklung sofort die

Reaktion einsetzt. Nach zwei Stunden Stehen wird das Reaktionsgemisch 10 bis 15 Minuten auf dem Wasserbade auf 40 bis 50° erwärmt, dann in die dreifache Menge eines Gemisches aus Wasser und konz. Salzsäure (3:1) unter Kühlung eingegossen. Es fällt zunächst ein Öl aus, welches nach kurzem Stehen und Rühren erstarrt. Die Kristalle werden aus Alkohol und Wasser umkristallisiert, Schmp. 83 bis 95°. Ausbeute 95%.

$C_9H_{12}O_2NCl$ (201,6) ber.: N 6,96; gef.: N 7,05.

Nach gleicher Arbeitsweise und in gleich günstigen Ausbeuten wurden alle anderen benötigten Chloralkylcarbonsäureanilide hergestellt. Tab. 1 zeigt alle jene Körper, welche einerseits noch nicht beschrieben worden sind, andererseits aber auf anderen Wegen erhalten wurden⁹⁾.

N-Methylpiperazin-(N')-propionsäureanilid (XIII)

18 g (II) werden mit 12 ml N-Methylpiperazin in 50 ml abs. Äthanol fünf Stunden unter Rückfluß gekocht. Die braunrote Flüssigkeit wird erkalten gelassen, filtriert und das Filtrat bis zur Trübung mit Äther versetzt, wobei nach einigen Stunden farblose Kristalle des XIII-hydrochlorids ausfallen.

Schmp. 204—206°. Ausbeute: 88% der Theorie.

Das Reaktionsgemisch läßt sich auch so aufarbeiten, daß man den Alkohol unter vermindertem Druck abdestilliert, den Rückstand in Wasser löst, dann stark alkalisch macht und mit Äther und Benzol ausschüttelt. Nach Aufarbeiten des Auszuges erhält man ein gelbes Öl, welches alsbald erstarrt.

Schmp. 38—40°.

$C_{13}H_{19}ON_3 \cdot HCl$ (269,9) ber.: N 15,61; Cl 13,11; gef.: N 15,59; Cl 13,25.

N-Methylpiperazin-(N')-propionsäure-(2,6-dimethylanilid) (XIV)

20 g (III) werden mit 12 ml N-Methylpiperazin in 100 ml abs. Äthanol vier Stunden unter Rückfluß erhitzt. Daraufhin wird das überschüssige Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in Wasser gelöst, stark alkalisch gemacht, mit Benzol ausgeschüttelt, der Benzolextrakt mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und abdestilliert. Als Rückstand verbleibt ein alsbald kristallin erstarrendes Öl vom Schmp. 113—115°. Ausbeute etwa 26 g, sehr leicht löslich in Wasser, Alkoholen, Aceton und den üblichen organischen Lösungsmitteln.

$C_{15}H_{23}ON_3$ (261,3) ber.: N 16,09; gef.: N 16,15.

N-Methylpiperazin-(N')-propionsäure-(3-chloranilid) (XV)

21 g (IV) werden mit 12 ml N-Methylpiperazin in 100 ml abs. Äthanol vier Stunden unter Rückfluß erhitzt. Daraufhin wird die Lösung filtriert und das Filtrat mit 20 bis 30 ml Äther versetzt. Nach kurzer Zeit fallen farblose Nadeln des bei 182—184° schmelzenden Hydrochlorids aus. Ausbeute etwa 26 g. Die freie Base wird aus dem mineral-sauren Salze durch starkes Alkalisieren als Öl gefällt, welches mit Benzol extrahiert wird.

Schmp. 74—76°.

$C_{13}H_{18}ON_3Cl \cdot HCl$ (304,1) ber.: N 13,86; Cl 23,25; gef.: N 13,92; Cl 23,42.

⁹⁾ Vgl. F. MAYER, L. v. ZÜTPHEN u. H. PHILIPPS, B. 60, 860 (1927).

N-Methylpiperazin-(N')-propionsäure-(4-hydroxyanilid) (XVI)

Aus 9,5 g (V) und 6 ml N-Methylpiperazin in 30 ml abs. Äthanol erhält man durch zweistündiges Erhitzen das Hydrochlorid von XVI vom Schmp. 143—145° in einer Ausbeute von etwa 16 g.

$C_{14}H_{21}O_2N_3 \cdot HCl$ (301,2) ber.: N 14,05; Cl 11,76; gef.: N 14,16; Cl 11,58.

N-Methylpiperazin-N'-propionsäure-(3-methoxyanilid) (XVII)

10,5 g β -Chlorpropionsäure-(3-methoxyanilid) (I) werden mit 11 ml N-Methylpiperazin in 50 ml abs. Äthanol vier bis fünf Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Aufarbeitung des Reaktionsgutes erfolgt wie unter XIII. Ausbeute 96% d. Th. Schmp. 56—58°.

$C_{15}H_{20}O_4N_3$ (274,3) ber.: N 15,69; gef.: N 15,74.

Di-hydrochlorid: Durch Lösen der freien Base in Alkohol, Sättigen mit alkoholischer Salzsäure und Zusatz von Äther: farblose Kristalle.

Schmp. 130—140° unter langsamer Zersetzung.

 β -N-Methylpiperazin-N'-propionsäure-(2-methoxyanilid) (XVIII)

Analog wie XIII aus VI und M-Methylpiperazin.

Frei Base Schmp. 53—55°

$C_{15}H_{20}O_2N_3$ (274,4) ber.: N 15,69; gef.: N 15,77.

Dihydrochlorid: Schmp. 176—178°.

N-Methylpiperazin-N'-essigsäure-(4-hydroxy-anilid) (XIX)

18,5 g (VII) und 11 ml N-Methylpiperazin werden in 50 ml abs. Äthanol zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Bereits nach einer Stunde beginnt die Abscheidung des chlorwasserstoffsauren Salzes. Man läßt nun zur vollständigen Abscheidung des Hydrochlorids über Nacht stehen. Ausbeute etwa 24 g.

Schmp. 285°. Das Salz ist leicht löslich in Wasser mit pH 7.

$C_{13}H_{19}O_2N_3 \cdot HCl$ (285,8) ber.: N 14,73; gef.: N 14,81.

N-Methylpiperazin-N'-essigsäure-(4-äthoxyanilid) (XX)

21,3 g (VIII) werden mit 11 ml N-Methylpiperazin in 50 ml Äthanol vier Stunden unter Rückfluß gekocht. Die braune Lösung kann auf mehrfache Weise aufgearbeitet werden:

1. Man filtriert und versetzt das Filtrat mit Äther und Essigsäureäthylester, wobei das Monohydrochlorid von XX langsam mit Kristall-Lösungsmitteln auskristallisiert.

Mit Kristallwasser schmilzt es bei 152°, wasserfrei bzw. frei von Lösungsmitteln bei 185—187°.

2. Der Alkohol wird abgedampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, stark alkalisch gemacht und mit Benzol mehrere Male ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen des Benzols mit wasserfreiem Natriumsulfat und Abdampfen des Benzols erhält man ein braungelbes Öl, das kristallin erstarrt und bei 115—117° schmilzt. Durch Lösen in Toluol und Zusatz von Petroläther werden farblose Kristalle vom Schmp. 115—117° erhalten, die sehr leicht in Wasser und Alkoholen, jedoch schwer in Äther löslich sind.

3. Das Reaktionsgut wird mit dem doppelten Volumen Äther und dann mit soviel alkoholischer Salzsäure versetzt, bis kein kristalliner Niederschlag mehr auftritt. Man er-

hält auf diese Weise das Dihydrochlorid in farblosen, manchmal in schwach rosagefärbten Kristallen vom Schmp. 224°. Das Salz ist sehr schwer löslich in Alkohol, jedoch spielend leicht in Wasser. Eine 3proz. Lösung in Wasser weist einen pH-Wert von 7 auf, höher konzentrierte Lösungen 5 bis 6,8.

$C_{15}H_{23}O_2N_3$ (277,3) ber.: N 15,16; gef.: N 15,23.

N-Methylpiperazin-N'-essigsäure-2-äthoxyanilid (XXI)

10,5 g (XII) und 11 ml N-Methylpiperazin werden wie bei XIV umgesetzt. Schmp. 95—97° aus Toluol und Petroläther. Ausbeute: 85% d. Th.

$C_{15}H_{23}O_2N_3$ (277,3) ber.: N 15,16; gef.: N 15,27.

N-Methylpiperazin-N'-essigsäure-[4-methoxyanilid] (XXII)

8 g Chloressigsäure-(4-methoxyanilid) und 4,5 ml N-Methylpiperazin werden analog XIII umgesetzt. Ausbeute: etwa 80% d. Th.; Schmp. 217—218°, Schmp. (Base): 74 bis 76°.

$C_{14}H_{21}O_2N_3 \cdot HCl$ (301,2) ber.: N 14,04; Cl 11,76; gef.: N 14,12; Cl 11,60.

Berlin-Zehlendorf, Privatlabor.

Bei der Redaktion eingegangen am 4. Dezember 1961.