

## Darstellung neuer am Stickstoff substituierter 2,5-Diketopiperazine

Von MANFRED AUGUSTIN

*Professor Wolfgang Langenbeck zum 65. Geburtstage gewidmet*

### Inhaltsübersicht

In der vorliegenden Arbeit wurden einige neue N,N'-Di-(o-Hydroxy-aryl-methyl)-2,5-diketopiperazine beschrieben, die durch Umsetzung des N,N'-Dichlormethyl-2,5-diketopiperazins mit Phenolen in recht guten Ausbeuten erhalten wurden. Als Phenole wurden eingesetzt: Phenol, o-Kresol, p-Kresol,  $\alpha$ -Naphthol und Brenzcatechin. Die erhaltenen Produkte stellen amorphe, hochschmelzende Verbindungen dar.

Die Umsetzung dieser 2,5-Diketopiperazine mit Chlorsulfonsäure in Tetrachloräthan führte zu den entsprechenden Sulfonsäuren, deren Kaliumsalze isoliert wurden.

---

A. T. MASON und G. R. WINDER<sup>1)</sup> erhielten schon Ende des vorigen Jahrhunderts das N,N'-Dibenzyl-2,5-diketopiperazin durch Cyclisierung des N-Benzylglycinäthylesters. Diese, gegen Hydrolyse recht stabile Substanz wurde später von CH. GRÄNACHER, G. WOLF und A. WEIDINGER<sup>2)</sup> eleganter dargestellt. Die direkte Benzylierung des Glycinanhydrids mit Natrium-methylat als Kondensationsmittel führte zu besseren Ausbeuten. Auch das N,N'-Di-(p-Methoxybenzyl)-2,5-diketopiperazin konnte auf die gleiche Weise erhalten werden. Voraussetzung für die Umsetzung war ein reaktionsfähiges Halogen im Alkylierungsmittel, das gleichzeitig Lösungsmittel ist.

E. CHERBULIEZ und F. FEERS<sup>3)</sup> gingen einen anderen Weg. Die beiden Halogene im N,N'-Dichlormethyl-2,5-diketopiperazin sind sehr reaktionsfähig, weil sie an einen Rest gebunden sind, der als Carbenium-Ion mesomeriestabilisiert ist. Diese Dichlorverbindung wurde von den genannten Autoren nach FRIEDEL-CRAFFTS mit aromatischen Kohlenwasserstoffen umgesetzt, wobei mit Benzol in sehr guten Ausbeuten das N,N'-Dibenzyl-2,5-diketopiperazin entstand.

---

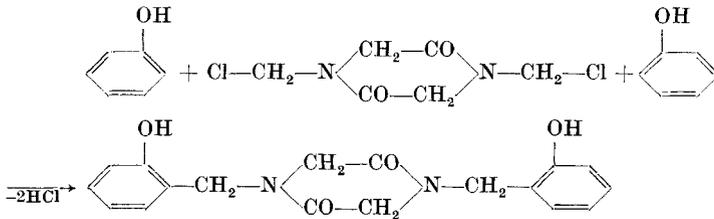
<sup>1)</sup> A. T. MASON u. G. R. WINDER, J. chem. Soc. [London] **65**, 190 (1894).

<sup>2)</sup> CH. GRÄNACHER, G. WOLF u. A. WEIDINGER, Helv. chim. Acta **11**, 1228 (1928).

<sup>3)</sup> E. CHERBULIEZ u. Mitarb., Helv. chim. Acta **5**, 678 (1922); **8**, 567 (1925).

Ohne Katalysator reagierte das  $\beta$ -Naphthol mit dieser Halogenverbindung. Dabei konnte das N,N'-Di-( $\beta$ -Hydroxy- $\alpha$ -naphthylmethyl)-2,5-diketopiperazin in 89proz. Ausbeute als amorphes Produkt erhalten werden.

In dieser Arbeit soll nun gezeigt werden, daß auch andere Phenole mit dem N,N'-Dichlormethyl-2,5-diketopiperazin in Reaktion treten. Die Umsetzung mit Phenol selbst ergab in fast 80proz. Ausbeute N,N'-Di-(*o*-Hydroxybenzyl)-2,5-diketopiperazin. Die Reaktion läuft nach folgendem Schema ab:



Die so erhaltene Verbindung stellt ein amorphes, farbloses Pulver dar, das sich nur in Natronlauge und Pyridin löst, aber in den anderen gebräuchlichen Lösungsmitteln unlöslich ist.

In der Tab. 1 sind die Ausgangsstoffe und die entstandenen 2,5-Diketopiperazine zusammengefaßt.

Tabelle 1

Phenol	entstandenes Diketopiperazin	Ausbeute in %
Phenol	N,N'-Di-( <i>o</i> -Hydroxybenzyl)-2,5-diketopiperazin	80
<i>o</i> -Kresol	N,N'-Di-[(2-Hydroxy-3-methyl)-benzyl]-2,5-diketopiperazin	60
<i>p</i> -Kresol	N,N'-Di-[(2-Hydroxy-5-methyl)-benzyl]-2,5-diketopiperazin	90
$\alpha$ -Naphthol	N,N'-Di-[1-Hydroxy-naphthylmethyl(2)]-2,5-diketopiperazin	95
Brenzcatechin	N,N'-Di-(2,3-Dihydroxybenzyl)-2,5-diketopiperazin	76

Alle auf diese Weise erhaltenen Verbindungen sind hochschmelzende, amorphe Pulver. Zur Konstitutionsermittlung wurden diese Substanzen der vorsichtigen Hydrolyse unterworfen und aus den Hydrolyseprodukten die am Stickstoff sitzenden Alkylgruppen durch Hydrierung entfernt. Dabei konnten die in *o*-Stellung zur OH-Gruppe substituierten Methylverbindungen isoliert werden. Die Konstitutionsermittlung bestätigte die Annahme von CHERBULIEZ, daß das nach Abspaltung der reaktionsfähigen Chloratome aus dem N,N'-Dichlormethyl-2,5-diketopiperazin entstehende Carbenium-

ion von der am aromatischen Kern sitzenden OH-Gruppe in o-Stellung zu dieser Gruppe dirigiert wird. Die freie phenolische Hydroxylgruppe wird dadurch bewiesen, daß man mit Benzoylchlorid in einer SCHOTTEN-BAUMANN-Reaktion die entsprechenden Benzoesäureester erhält.

Die total in Wasser unlöslichen N,N'-Di-(o-Hydroxy-arylmethyl)-2,5-diketopiperazine konnten durch Einführung von geeigneten Gruppen wasserlöslich gemacht werden. Die Anwesenheit aromatischer Teile im Molekül ermöglichte unter schonenden Bedingungen die Einführung von Sulfogruppen. Dies geschah durch vorsichtiges Zutropfen von Chlorsulfonsäure zu einer Suspension des Diketopiperazins in Tetrachloräthan. Die sofort ausfallende Sulfonsäure konnte in das beständige Kaliumsalz überführt werden.

In der Tab. 2 sind die Ausgangs- und Endstoffe der Reaktion zusammengefaßt.

Tabelle 2

Eingesetzte Verbindung	Sulfonsäure
N,N'-Di-[(2-Hydroxy-3-methyl)-benzyl]-2,5-diketopiperazin	N,N'-Di-[(2-Hydroxy-3-methyl)-benzyl]-4-sulfonsäure]-2,5-diketopiperazin
N,N'-Di-[(2-Hydroxy-5-methyl)-benzyl]-2,5-diketopiperazin	N,N'-Di-[(2-Hydroxy-5-methyl)-benzyl]-4-sulfonsäure]-2,5-diketopiperazin
N,N'-Di-[1-Hydroxy-naphthylmethyl(2)]-2,5-diketopiperazin	N,N'-Di-[1-Hydroxy-naphthylmethyl(2)]-4-sulfonsäure]-2,5-diketopiperazin

Die Sulfurierung der beiden noch fehlenden Diketopiperazine führte zu keiner definierten Verbindung.

Beim Eintritt der Sulfogruppen in den aromatischen Teil des Moleküls macht wiederum die OH-Gruppe ihren großen Einfluß geltend. Sie dirigiert die neuen Substituenten nunmehr in die p-Stellung, was wiederum durch Abbaureaktionen bestätigt werden konnte. Die Eigenschaften der Sulfonsäuren, bzw. ihrer Kaliumsalze entsprechen denen anderer aromatischer Sulfonsäuren. Die Kaliumsalze sind in Wasser leicht löslich.

## Beschreibung der Versuche

### 1. N,N'-Di-(o-Hydroxybenzyl)-2,5-diketopiperazin

3 g N,N'-Dichlormethyl-2,5-diketopiperazin wurden in 18 ml trockenem Chloroform suspendiert und auf dem Wasserbad erwärmt, bis der größte Teil davon in Lösung gegangen war. Dann konnte eine Lösung von 2,7 g Phenol in 15 ml Chloroform langsam hinzugefügt werden. Nach wenigen Minuten war eine klare Lösung entstanden. Nun mußte noch 4 bis 5 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt werden, bis die HCl-Entwicklung aufgehört hatte. Das Chloroform wurde im Vakuum abdestilliert, wobei ein glasiger Rückstand übrigblieb, der durch Zugabe von abs. Äther und durch Reiben mit dem Glasstab bald in ein amorphes, weißes Pulver umgewandelt werden konnte. Durch mehrmaliges Auskochen mit Äther wurde eine reine Substanz isoliert.

Ausbeute: 4 g (80% d. Th.) F. 180 °C

$C_{18}H_{18}O_4N_2$  ber.: C 66,20; H 5,53; N 8,59;  
gef.: C 65,94; H 5,74; N 8,31.

## 2. N,N'-Di-[(2-Hydroxy-3-methyl)benzyl]-2,5-diketopiperazin

3 g N,N'-Dichlormethyl-2,5-diketopiperazin wurden in 18 ml trockenem Chloroform durch Erwärmen in Lösung gebracht. Dazu kam anschließend eine Lösung von 3,32 g o-Kresol in 15 ml Chloroform. Der weitere Verlauf erfolgt wie unter 1.

Ausbeute: 3 g (60% d. Th.) F. 270 °C (Zers.)

$C_{20}H_{22}O_4N_2$  ber.: C 67,50; H 6,21; N 7,91;  
gef.: C 66,80; H 6,33; N 8,11.

## 3. N,N'-Di-[(2-Hydroxy-5-methyl)-benzyl]-2,5-diketopiperazin

4,5 g N,N'-Dichlormethyl-2,5-diketopiperazin wurden in 27 ml trockenem Chloroform in Lösung gebracht und mit einer Lösung von 4,8 g p-Kresol in 25 ml Chloroform versetzt. Der weitere Verlauf wie unter 1.

Ausbeute: 7 g (90% d. Th.) F. 296 °C (Zers.)

$C_{20}H_{22}O_4N_2$  ber.: C 67,5; H 6,21; N 7,91;  
gef.: C 67,1; H 6,23; N 7,92.

## 4. N,N'-Di-[1-Hydroxy-naphthylmethyl(2)]-2,5-diketopiperazin

5,5 g N,N'-Dichlormethyl-2,5-diketopiperazin wurden in 30 ml trockenem Chloroform auf dem Wasserbad gelöst und mit einer Lösung von 7,7 g  $\alpha$ -Naphthol in 35 ml Chloroform versetzt. Die weitere Aufarbeitung wie unter 1.

Ausbeute: 10,7 g (95% d. Th.) F. 234 °C (Zers.)

$C_{26}H_{22}O_4N_2$  ber.: C 73,25; H 5,16; N 6,58;  
gef.: C 73,13; H 5,64; N 6,50.

## 5. N,N'-Di-(2,3-Dihydroxybenzyl)-2,5-diketopiperazin

2,1 g N,N'-Dichlormethyl-2,5-diketopiperazin wurden in 15 ml trockenem Chloroform gelöst und mit einer Lösung von 2 g Brenzcatechin in 10 ml Chloroform versetzt. Dann 4 bis 5 Stunden auf dem Wasserbad erwärmen. Aufarbeitung wie unter 1.

Ausbeute: 3 g (76% d. Th.) F. 200 °C (Zers.)

$C_{18}H_{18}O_6N_2$  ber.: C 58,2; H 5,03; N 7,80;  
gef.: C 57,9; H 4,98; N 7,35.

## 6. N,N'-Di-[1-Hydroxy-naphthylmethyl(2)-4-sulfonsäure]-2,5-diketopiperazin

4,3 g N,N'-Di-[1-Hydroxy-naphthylmethyl(2)]-2,5-diketopiperazin wurden in 6 ml Tetrachloräthan suspendiert. Unter kräftigem Rühren wurden 2,32 g Chlorsulfonsäure tropfenweise zugegeben, so daß kein großer Überschuß an Chlorsulfonsäure in der Reaktionslösung vorhanden war. Nach einiger Zeit fiel ein grünlich gefärbtes Produkt aus. Nachdem alle Chlorsulfonsäure zugegeben war, mußte noch 1–2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt werden (nicht höher als 60°C). Der grüne Kuchen wurde abgesaugt und mit abs.

Äther mehrmals gewaschen. Dann wird mit 60 ml Wasser in der Wärme die Sulfonsäure gelöst, vom Unlöslichen abgetrennt und die Lösung durch Eintragen von festem KCl gesättigt. Dabei fiel das Kaliumsalz in recht guter Reinheit an. Es wurde nach der Isolierung nochmals aus einer gesättigten KCl-Lösung umgefällt.

Ausbeute: 2,4 g

$C_{26}H_{20}N_2O_{10}S_2K_2$  ber.: N 4,20;  
gef.: N 4,11.

### 7. N,N'-Di-[(2-Hydroxy-3-methyl)-benzyl-4-sulfonsäure]- 2,5-diketopiperazin

3,5 g N,N'-Di-[(2-Hydroxy-3-methyl)-benzyl]-2,5-diketopiperazin wurden in 6 ml Tetrachloräthan suspendiert und unter kräftigem Rühren mit 2,32 g Chlorsulfonsäure tropfenweise versetzt. Der weitere Ablauf erfolgt wie unter 6.

Ausbeute an Kaliumsalz: 1,4 g

$C_{20}H_{22}O_{10}N_2S_2K_2$  ber.: N 4,87;  
gef.: N 4,63.

### 8. N,N'-Di-[(2-Hydroxy-5-methyl)-benzyl-4-sulfonsäure]- 2,5-diketopiperazin

3,5 g N,N'-Di-[(2-Hydroxy-5-methyl)-benzyl]-2,5-diketopiperazin wurden in 6 ml Tetrachloräthan suspendiert und unter kräftigem Rühren mit 2,32 g Chlorsulfonsäure tropfenweise versetzt. Der weitere Ablauf erfolgt wie unter 6.

Ausbeute an Kaliumsalz: 1,6 g

$C_{20}H_{22}O_{10}N_2S_2K_2$  ber.: N 4,87;  
gef.: N 4,73.

Halle (Saale), Institut für Organische Chemie der Martin-Luther-Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 28. September 1963.