

Die Reduktion einiger 2,5-Diketopiperazine mit Lithiumaluminiumhydrid

VON WOLFGANG LANGENBECK, MANFRED AUGUSTIN, RALF BÖHM
und SIEGFRIED HOFFMANN

Mit 2 Abbildungen

Inhaltsübersicht

In der vorliegenden Arbeit wurden 2,5-Diketopiperazin sowie einige 1,4- und 3,6-Derivate mittels Lithiumaluminiumhydrid zu den entsprechenden Piperazinen reduziert. Dabei konnten das 3,6-Dimethylpiperazindihydrochlorid in 55proz., das N,N'-Dimethylpiperazindihydrochlorid in 62proz. und das N,N'-Dibenzylpiperazin in 57proz. Ausbeute erhalten werden, während bei den übrigen Diketopiperazinen die Ausbeuten etwas niedriger lagen. Die Anhydride des Histidins, Tyrosins und des Phenylalanins konnten durch Lithiumaluminiumhydrid nicht zu den entsprechenden Piperazinen reduziert werden.

Die 2,5-Diketopiperazine sind eine schon lange bekannte Gruppe von Verbindungen, die mit den Aminosäuren und Peptiden, aus denen sie gebildet werden, in engem Zusammenhang stehen.

Es gab schon in den vergangenen Jahren Ansätze, die 2,5-Diketopiperazine zur Synthese anderer Verbindungen einzusetzen, wobei in erster Linie die Piperazine in Frage kamen. Da viele Piperazinderivate von pharmakologischem Interesse sind, ist die Synthese dieser Verbindungen von großer Bedeutung.

Die Reduktion der 2,5-Diketopiperazine mit Natrium und Alkohol wurde schon von E. ABDERHALDEN und Mitarbeitern¹⁾ ausgeführt. Die Ausbeuten sind aber nicht sehr hoch, weil es unter den stark alkalischen Bedingungen zu Ringspaltungen kommt. Bei elektrolytischen Reduktionen, die von F. WREDE und Mitarbeitern²⁾ sowie von N. J. GAWRILOW u. a.³⁾ benutzt wurden, ist der große apparative Aufwand ein Nachteil.

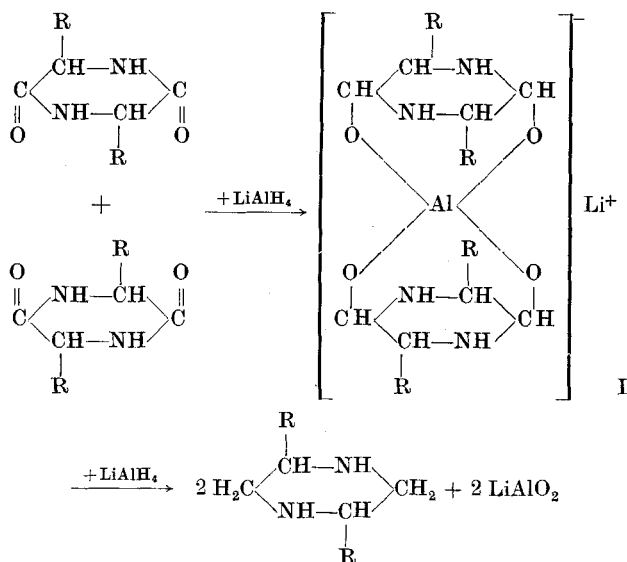
¹⁾ E. ABDERHALDEN u. Mitarb., Hoppe Seylers Z. physiol. Chem. **130**, 238 (1922); **135**, 180 (1923); **139**, 68 (1924).

²⁾ F. WREDE u. Mitarb., Hoppe Seylers Z. physiol. Chem. **200**, 133 (1931); **214**, 63 (1933).

³⁾ N. J. GAWRILOW u. A. W. KOPERINA, J. allg. Chem. (UdSSR) **9**, 1394 (1939); **17**, 1651 (1947).

Das in den letzten Jahren oft in der organischen Chemie für Reduktionszwecke eingesetzte Lithiumaluminiumhydrid sollte in dieser Richtung von Interesse sein. Bereits A. STOLL, A. HOFFMANN und TH. PETRZILKA⁴⁾ hatten L-Leucyl-L-prolinanhydrid und L-Phenylalanyl-D-prolinanhydrid in absolutem Äther zu den entsprechenden Piperazinen reduziert. Vor wenigen Jahren gelang auch H. ZAHN und H. SPOOR⁵⁾ die Reduktion der Oligomeren des Caprolactams, wobei cyclische Polyamine entstanden. Wir haben einige 2,5-Diketopiperazine mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran reduziert, welches sich als bestes Lösungsmittel erwies.

Die Carbonylgruppen, die das eigentliche Reaktionszentrum darstellen, sind Teile eines durch Resonanz stabilisierten Systems. Das angreifende Agens — in unserem Falle das Lithiumaluminiumhydrid — ist nun im Laufe der Reaktion in der Lage, durch Bildung eines Übergangszustandes dieses Resonanzsystem aufzuheben, wobei die zu überbrückende Resonanzenergie von der Reaktion selbst geliefert wird. Die Addition des Lithiumaluminiumhydrids, das selbst polaren Charakter hat, ist von der Polarisierung der C=O-Doppelbindung abhängig. Die Reaktion könnte nach folgendem Schema ablaufen:



Zwei Diketopiperazinmoleküle reagieren mit einem Molekül Lithiumaluminiumhydrid unter Bildung des Komplexions I, mit einem weiteren Hydridion werden die Kohlenstoff-Sauerstoffbindungen gelöst und die bei-

4) A. STOLL, A. HOFFMANN u. TH. PETRZILKA, *Helv. chim. Acta* **34**, 1544 (1951).

5) H. ZAHN u. H. SPOOR, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **89**, 1296 (1956).

den Methylengruppen gebildet. Die Bildung von I wird in starkem Maße davon abhängen, in welchem Polarisationszustand sich die beiden Carbonylgruppen befinden. Dieser Zustand wiederum ist von den Substituenten, die an den benachbarten Ringatomen sitzen, abhängig. Die Substituenten beeinflussen durch induktive und sterische Effekte wesentlich die Anlagerung des polaren Alanats.

In der Tab. 1 sind die einzelnen Verbindungen mit ihren Reduktionsprodukten enthalten.

Tabelle 1

2,5-Diketopiperazin	Reduktionsprodukt	Ausbeute nach	
		135 h in %	165 h in %
2,5-Diketopiperazin	Piperazin	29	40
N,N'-Dimethyl-2,5-diketopiperazin	N,N'-Dimethyl-Piperazin	59	62
N,N'-Dibenzyl-2,5-diketopiperazin	N,N'-Dibenzyl-piperazin	—	57
3,6-Dimethyl-2,5-diketopiperazin	3,6-Dimethyl-piperazin	35	55
3,6-Diäthyl-2,5-diketopiperazin	3,6-Diäthyl-piperazin	29,5	38
3,6-Diisopropyl-2,5-diketopiperazin	3,6-Diisopropyl-piperazin	35	38
3,6-Diiso(sec.)-butyl-2,5-diketopiperazin	3,6-Diiso(sec.)-butylpiperazin	25,3	48 (250 h)

Die 3,6-Derivate zeigen eine klare Trennung zwischen den alkyl- und aryl-substituierten 2,5-Diketopiperazinen. Die Ausbeuten sinken mit wachsender Kettenlänge des Substituenten, während die Derivate der aromatischen Substituenten nicht reduziert werden. (Anhydride des Histidins, Tyrosins und Phenylalanins.) Infolge der schweren Löslichkeit der Ausgangsverbindungen in Tetrahydrofuran müssen recht lange Reaktionszeiten angewendet werden, um zu den gewünschten Ausbeuten zu gelangen. Die recht guten Löslichkeiten des 3,6-Dimethyl-2,5-diketopiperazins sowie des N,N'-Dimethyl-2,5-diketopiperazins führen zu leidlichen Ausbeuten. Im Gegensatz dazu ist das N,N'-Dibenzyl-2,5-diketopiperazin die Verbindung mit der geringsten Löslichkeit, trotzdem wird es mit einer fast 57proz. Ausbeute reduziert. In dieser Verbindung sind die Substituenten vom eigentlichen Reaktionszentrum weit entfernt, können also keine sterische Blockierung der Carbonylgruppen bewirken, zum anderen wird durch einen induktiven Effekt dieser Gruppen eine Verarmung des Kohlenstoffatoms der Carbonylgruppe an Elektronen eintreten, so daß eine stärkere Polarisation der Carbo-

nylgruppe und damit eine bessere Addition des Lithiumaluminiumhydrids die Folge ist.

Die IR-Spektren von 3,6-Diiso(sec.)-butyl-2,5-diketopiperazins und dessen Reduktionsprodukts bestätigen die angenommene Struktur. Die Spektren dieser Verbindungen wurden ausgewählt.

Im 3,6-Diiso(sec.)butyl-2,5-diketopiperazin (Abb. 1) ist deutlich die Carbonylbande bei 1683 K zu erkennen, die N—H-Bande ist infolge Assoziation nicht charakteristisch. Nach der Reduktion (Abb. 2) ist die Carbonyl-

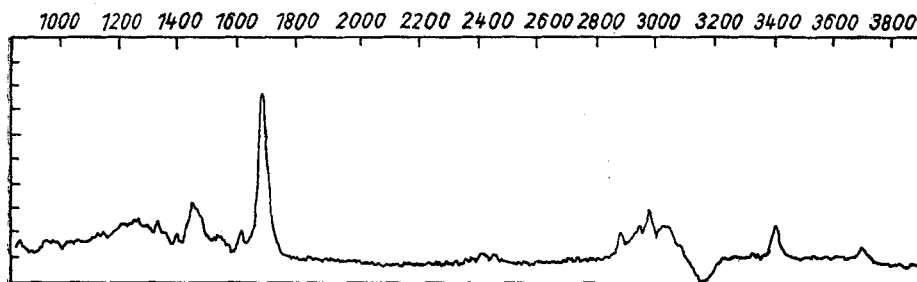


Abb. 1. 3,6-Diiso(sec.)butyl-2,5-diketopiperazin

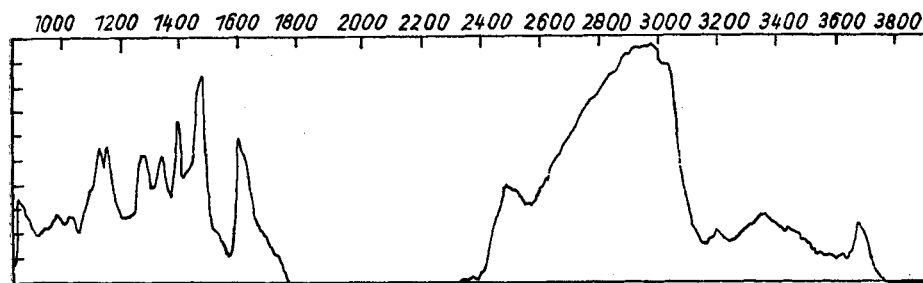


Abb. 2. 3,6-Diiso(sec.)butylpiperazindihydrochlorid

bande verschwunden, während die N—H-Bande bei 3200 K auftritt. Die Spektren wurden in Chloroform aufgenommen. Aus dem völligen Verschwinden der Carbonylbande ersieht man, daß eine Reduktion des 3,6-Diiso(sec.)butyl-2,5-diketopiperazins stattgefunden hat. Die Analysenergebnisse der Piperazinhydrochloride und -pikrate bringen den endgültigen Beweis für den Ablauf der Reaktion.

Beschreibung der Versuche

I. Allgemeine Vorschrift zur Reduktion der eingesetzten 2,5-Diketopiperazine

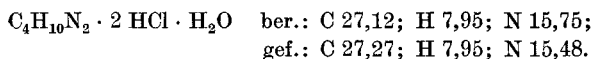
Das Lithiumaluminiumhydrid wird in absolutem Tetrahydrofuran suspendiert, ein Rückflußkühler aufgesetzt und das pulverisierte, über Phosphorpentoxid scharf getrocknete 2,5-Diketopiperazin portionsweise eingetragen. Dann wird auf dem siedenden Wasserbad

135 bzw. 165 Stunden erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid durch vorsichtiges Zutropfen von verdünnter Schwefelsäure zerstört und die Tetrahydrofuranschicht von der schwefelsauren Lösung abgetrennt. Die wäßrige Schicht schüttelt man einmal mit Äther aus, damit das Lösungsmittel entfernt wird. Durch Eintragen von festem Ätzkali wird die wäßrige Phase stark alkalisch gemacht. Diese Lösung wird der Wasserdampfdestillation unterworfen. Man destilliert so lange, bis das übergelassene Destillat nicht mehr alkalisch reagiert. Das Destillat wird mit Salzsäure angesäuert und eingedampft, wenn nötig, muß die saure Lösung noch mit Aktivkohle entfärbt und gereinigt werden. Man engt stark ein, versetzt mit Alkohol oder mit Alkohol/Äther und läßt abkühlen. Dabei fällt das Hydrochlorid in schönen Kristallen aus, die dann über P_2O_5 getrocknet werden. Die Hydrochloride, die auf diese Weise erhalten wurden, sind an der Luft beständig.

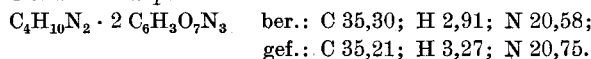
II. Herstellung der einzelnen Piperazindihydrochloride

1. Piperazindihydrochlorid

5 g 2,5-Diketopiperazin und 5,0 g Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml abs. Tetrahydrofuran ergaben nach 165 Stunden 3,05 g Piperazindihydrochlorid (40% d. Th.).

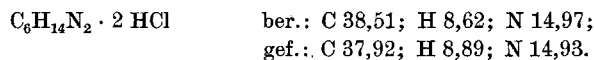


Pikrat des Piperazins:

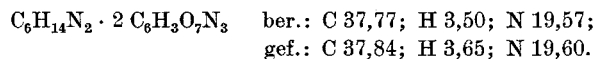


2. 3,6-Dimethylpiperazindihydrochlorid

5 g 3,6-Dimethyl-2,5-diketopiperazin und 4,25 g Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran ergaben nach 165 Stunden 3,6 g 3,6-Dimethylpiperazindihydrochlorid (55% d. Th.).

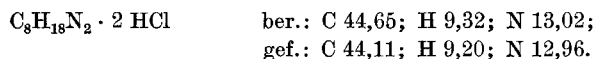


Pikrat des 3,6-Dimethylpiperazindihydrochlorids:



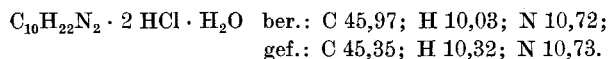
3. 3,6-Diäthylpiperazindihydrochlorid

5 g 3,6-Diäthyl-2,5-diketopiperazin und 3,6 g Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran ergaben nach 165 Stunden 2,4 g 3,6-Diäthylpiperazindihydrochlorid (38% d. Th.).



4. 3,6-Diisopropylpiperazindihydrochlorid

5 g 3,6-Diisopropyl-2,5-diketopiperazin und 3,05 g Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran ergaben nach 165 Stunden 2,42 g 3,6-Diisopropylpiperazindihydrochlorid (38% d. Th.).



5. 3,6-Diiso(sec.)-butylpiperazindihydrochlorid

5 g 3,6-Diiso(sec.)-butyl-2,5-diketopiperazin und 2,75 g Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran ergaben nach 250 Stunden 3 g 3,6-Diiso(sec.)-butylpiperazindihydrochlorid (48% d. Th.).

$C_{12}H_{26}N_2 \cdot 2 HCl \cdot 2 H_2O$ ber.: C 46,80; H 10,5; N 9,11;
gef.: C 46,03; H 10,58; N 9,07.

6. N,N'-Dimethylpiperazindihydrochlorid

5 g N,N'-Dimethyl-2,5-diketopiperazin und 4,25 g Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran ergaben nach 165 Stunden 4,45 g N,N'-Dimethylpiperazindihydrochlorid (62% d. Th.).

$C_6H_{14}N_2 \cdot 2 HCl \cdot H_2O$ ber.: C 35,07; H 8,84; N 13,65;
gef.: C 34,86; H 8,95; N 13,41.

Wegen der guten Löslichkeit des N,N'-Dimethylpiperazins in Äther ist hier eine direkte Aufarbeitung der stark alkalischen Lösung zur freien Base möglich. Man extrahiert die alkalische Lösung im Extraktionsapparat mit Äther, trocknet diesen mit Natriumsulfat und dampft den Äther ab. Dabei erhält man die freie Base, die leicht durch Destillation gereinigt werden kann.

7. N,N'-Dibenzylpiperazin

5,0 g N,N'-Dibenzyl-2,5-diketopiperazin und 2,2 g Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran ergaben nach 165 Stunden 2,3 g N,N'-Dibenzylpiperazin (56,5% d. Th.) als Rohprodukt. Aus Alkohol umkristallisiert wurden 1,62 g (40%) reines Produkt erhalten. F. 92°.

Auch dieses Piperazin ist wasserdampflich, man kann es wie alle anderen isolieren. Da es aber nahezu unlöslich in Wasser ist, kann es vom Destillat der Wasserdampfdestillation leicht abgetrennt werden. Einfacher ist jedoch die Extraktion mit Äther. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels bleibt die freie Base zurück.

III. Herstellung der freien Piperazinbasen aus ihren Dihydrochloriden

Zur Aufbewahrung der Piperazine sind die Hydrochloride vorzüglich geeignet, weil diese Substanzen gegenüber den freien Basen den Vorteil besitzen, daß sie kaum luftempfindlich sind. Die freien Basen dagegen sind hygroskopisch. Man kann die Dihydrochloride leicht in die freien Basen überführen. Als Beispiel sei die Gewinnung des 3,6-Dimethylpiperazins angegeben. 2 g 3,6-Dimethylpiperazindihydrochlorid werden in 50 ml 20proz. Kalilauge eingetragen. Das Hydrochlorid geht in Lösung. Die Lösung wird viermal mit je 50 ml Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen mit Ätzkali wird die Chloroformlösung stark eingeeengt. Beim Kühlen in Eis kristallisiert die Base aus. Sie wird schnell abgesaugt und mit wenig Äther gewaschen. Das Produkt wird aus Alkohol umkristallisiert oder durch Destillation gereinigt. Ausbeute an 3,6-Dimethylpiperazin 1,2 g. Nach dem Umkristallisieren wurden 0,78 g der freien Base erhalten (65% d. Th.).

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

Bei der Redaktion eingegangen am 28. September 1963.