

SYNTHESE VON 4,4'-DIFLUORBENZHYDRYL- $\left\{ \alpha^{14}\text{C} \right\}$ -1-PIPERAZIN

D. Donnert und K.-H. Schweer
 Institut für Radiochemie,
 Gesellschaft für Kernforschung m. b. H
 Karlsruhe, BRD
 Received on February 2, 1973.

SUMMARY

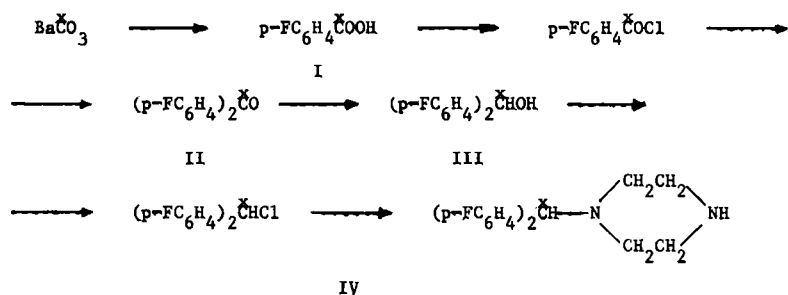
The synthesis of 4,4'-Difluorbenzhydryl- $\left\{ \alpha^{14}\text{C} \right\}$ -1-piperazin starting with $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$ is described. The identity of the labelled compound was established by comparison with the unlabelled one, synthesized by the same method. The latter was identified with the aid of elementary analysis, mass- and infrared spectroscopy.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird die Synthese von 4,4'-Difluorbenzhydryl- $\left\{ \alpha^{14}\text{C} \right\}$ -1-piperazin ausgehend von $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$ beschrieben. Ihre Identität wird durch Vergleich mit einer auf gleichem Wege synthetisierten inaktiven Substanz, deren Struktur durch Elementaranalyse, Massen- und IR-Spektrum festgelegt worden ist, sichergestellt.

INTRODUCTION

Für eine Synthese des 4,4'-Difluorbenzhydryl- $\left\{ \alpha^{14}\text{C} \right\}$ -1-piperazins besteht die Möglichkeit, entweder 4-Fluorbenzoesäure- $\left[7^{14}\text{C} \right]$ oder 4-Fluorbenzaldehyd- $\left[7^{14}\text{C} \right]$ als Ausgangsprodukt einzusetzen. Wir entschieden uns, von 4-Fluorbenzoesäure- $\left[7^{14}\text{C} \right]$ entsprechend dem nachstehenden Schema auszugehen, da hier die Ausbeuten wesentlich höher liegen als bei einer Synthese über 4-Fluorbenzaldehyd- $\left[7^{14}\text{C} \right]$ (1).



Die Synthese von 4,4'-Difluorbenzophenon- $[\text{carbonyl-}^{14}\text{C}]$ (II) erfolgte ohne Schwierigkeiten in Anlehnung an Methoden, die von L. Pichat und P. Carbonnier⁽²⁾, K.C. Joshi und S. Giri⁽³⁾ und R.A. Dunlop und J.H. Gardner⁽⁴⁾ beschrieben worden sind, wobei wir teilweise höhere Ausbeuten als die erwähnten Autoren erreichten.

Die Reduktion von 4,4'-Difluorbenzophenon- $[\text{carbonyl-}^{14}\text{C}]$ zu 4,4'-Difluorbenzhydrol- $[\alpha\text{-}^{14}\text{C}]$ (III) verlief sowohl mit Zink in Natronlauge nach F.A. Gunther und R.C. Blinn⁽⁵⁾ als auch mit LiAlH_4 nach M.S. Newman und N.C. Deno⁽⁶⁾ ohne Erfolg. Im ersten Fall erhielten wir eine unbekannte Substanz mit höherem Schmelzpunkt (Fp 132°C) und höherem Molekulargewicht (MG 325) und nach der zweiten Methode war überhaupt keine Reaktion festzustellen. Dagegen führte die Umsetzung des Ketons mit NaBH_4 in einem Isopropanol/Wasser-Gemisch nach H.C. Brown und K. Ichikawa⁽⁷⁾ in hoher Ausbeute zum Hydrol.

Von den beiden in Frage kommenden Methoden zur Überführung von 4,4'-Difluorbenzhydrol- $[\alpha\text{-}^{14}\text{C}]$ in 4,4'-Difluorbenzhydrylchlorid- $[\alpha\text{-}^{14}\text{C}]$ - Umsetzung des Hydrols mit gasförmiger Salzsäure nach M.P.J. Montague⁽⁸⁾, J.F. Morris und C. Banta⁽⁹⁾ sowie K.E. Hamlin et al.⁽¹⁰⁾ oder mit Thionylchlorid nach P.A. Levene und L.A. Mikeske⁽¹¹⁾ und W.R. Kirner und W. Winders⁽¹²⁾ - wurde letztere gewählt. Im Gegensatz zu den Angaben der zuletzt genannten Autoren erhielten wir eine höhere Ausbeute, wenn das Hydrol bei Raumtemperatur mit Thionylchlorid ohne Zusatz eines Lösungsmittels unter gutem Rühren behandelt

und das überschüssige Reagens im Vakuum entfernt wurde. Beim Erhitzen der Reaktionsmischung traten auch in Gegenwart von Lösungsmitteln in erheblicher Menge dünn-schichtchromatographisch nachweisbare Zersetzungsprodukte auf.

Die Darstellung von 4,4'-Difluorbenzhydryl- $[\alpha^{14}\text{C}]$ -1-piperazin (IV) versuchten wir zunächst nach Methoden, die von H.W. Stewart et al.⁽¹³⁾, K.E. Hamlin et al.⁽¹⁰⁾ und T.S. Moore et al.⁽¹⁴⁾ beschrieben worden sind. Diese Autoren setzten das entsprechende Benzhydrylchlorid mit Carbäthoxypiperazin in Alkohol in Gegenwart von Natriumbicarbonat mit nachfolgender Abspaltung der Carbäthoxygruppe um. In unserem Fall waren die Ausbeuten jedoch sehr gering. Die Reaktion von 4,4'-Difluorbenzhydrylchlorid- $[\alpha^{14}\text{C}]$ mit Carbäthoxypiperazin im Überschuß in Anlehnung an die Methode von R. Baltzly et al.⁽¹⁵⁾ sowie R. Regnier et al.⁽¹⁶⁾ und die nachfolgende Abspaltung der Carbäthoxygruppe mit äthanolischer Kalilauge⁽¹⁰⁾ lieferte hingegen 4,4'-Difluorbenzhydryl- $[\alpha^{14}\text{C}]$ -1-piperazin in guter Ausbeute, wobei das Rohprodukt über das Hydrochlorid gereinigt wurde, da sich die Substanz bei Anwendung säulenchromatographischer Reinigungsmethoden zersetzte. Den in der Literatur⁽¹⁶⁾ angegebenen Schmelzpunkt von 178-180°C können wir nicht bestätigen. Wir fanden einen Schmelzpunkt von 92°C für die freie Base und einen von 202°C für das Hydrochlorid.

Um die Identität der markierten Substanz dünn-schichtchromatographisch sicher nachweisen zu können, wurde, da in der Literatur über das 4,4'-Difluorbenzhydryl-1-piperazin außer dem von uns angezweifelten Schmelzpunkt keine näheren Angaben zu finden waren, neben der Elementaranalyse noch das Massen- und das IR-Spektrum der von uns auf gleichem Wege synthetisierten inaktiven Substanz angefertigt. Das Massenspektrum zeigt neben dem Molekularpeak 288 die charakteristischen Massenpeaks einer ganzen Reihe von Bruchstücken, z.B. M 273 = N-(Difluorbenzhydryl)-N-diäthylamin-, M 245 = N-(Difluorbenzhydryl)-N-äthylamin-, M 203 = Difluorbenzhydryl-, M 184 = Monofluorbenzhydryl-,

M 108 = Fluorbenzyl- und M 85 = Piperazinradikal. Im IR-Spektrum treten für diese Substanz charakteristische Schwingungen bei $3,0 \mu = \text{NH}$, $3,25 - 3,35 \mu = \text{CH}_{\text{arom.}}$, $3,5 \mu = \text{CH}_{\text{aliph.}}$, $6,25$, $6,65 \mu = \text{C}=\text{C}_{\text{arom.}}$, $6,9 \mu = \text{CH}_{\text{aliph.}}$, $8,9 \mu = \text{C}-\text{N}_{\text{sek.}}$, $9,9 \mu = \text{C}-\text{F}$ und $11,9 - 12,25 \mu = \text{arom.}$ Parasubstitution auf. In Verbindung mit der Elementaranalyse zeigen diese Daten, daß die von uns inaktiv synthetisierte Substanz eindeutig 4,4'-Difluorbenzhydryl-1-piperazin war. Der dünnschichtchromatographische Vergleich der radioaktiven und inaktiven Substanz ergab, daß beide Substanzen in verschiedenen Lösungsmitteln identische R_F -Werte besitzen; darüber hinaus waren die Schmelzpunkte identisch und der Mischschmelzpunkt zeigte keine Depression.

Die Gesamtausbeute an 4,4'-Difluorbenzhydryl- $[\alpha\text{-}^{14}\text{C}]$ -1-piperazin betrug 32,8 % bezogen auf das eingesetzte $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$.

Experimenteller Teil

4-Fluorbenzoesäure- $[\text{7-}^{14}\text{C}]$ (I)

Aus 545,5 mg mit Jod aktivierten Mg-Spänen und 3,65 g (20,9 mMol) 4-Fluorbrombenzol wurde eine 0,46 molare ätherische Grignardlösung hergestellt. 996,9 mg (5,05 mMol) $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$ (spez. Akt.: 12,1 mCi/mMol; Ges.-Akt.: 61 mCi) wurden mit konz. H_2SO_4 zerlegt und das entstandene $^{14}\text{CO}_2$ mit 16 ml (7,36 mMol) obiger Grignardlösung umgesetzt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden 563,5 mg (4,0 mMol) 4-Fluorbenzoesäure- $[\text{7-}^{14}\text{C}]$ (Fp 185°C) (spez. Akt.: 12,1 mCi/mMol; Ges.-Akt.: 48,6 mCi) mit einer Ausbeute von 79,5 % (bez. auf $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$) isoliert. Reinheitsprüfung: DC; Kieselgel HF₂₅₄ Merck, Chloroform/Methanol/Essigester = 3:1:1, $R_F = 0,6$.

4,4'-Difluorbenzophenon- $[\text{carbonyl-}^{14}\text{C}]$ (II)

562,4 mg (4,0 mMol) 4-Fluorbenzoesäure- $[\text{7-}^{14}\text{C}]$ wurden mit 1262,9 mg (9,0 mMol)

inaktiver 4-Fluorbenzoesäure verdünnt, in 50 ml abs. Benzol gelöst, die Lösung mit 3,2 ml = 5,19 g (43,6 mMol) SOCl_2 versetzt und 8 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Danach wurden Benzol und überschüssiges SOCl_2 abdestilliert und zur Entfernung von SOCl_2 dreimal mit je 5 ml Benzol nachdestilliert. Der Rückstand - 4-Fluorbenzoylchlorid- $[\text{7-}^{14}\text{C}]$ - wurde in 4,0 ml = 4,09 g (42,5 mMol) Fluorbenzol gelöst und unter Rühren und Kühlen bei Ausschluß von Feuchtigkeit langsam zu 2,70 g (20,2 mMol) AlCl_3 zugegeben. Das Gemisch wurde 8 Stdn. am Rückfluß erhitzt, dann auf Eis gegossen und nach Ansäuern mit 2 n HCl mit Äther extrahiert. Nach Abziehen des Äthers wurde der Rückstand mit 4 n NaOH verrührt, erneut mit Äther extrahiert und der Äther über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Absaugen des Na_2SO_4 wurde der Äther mit etwas Clarocarbon F versetzt, kurz erhitzt, die Kohle abgesaugt und der Äther abgezogen. Es wurden 2015,9 mg (9,2 mMol) 4,4'-Difluorbenzophenon- $[\text{carbonyl-}^{14}\text{C}]$ (Fp 108°C) (spez.Akt.: 3,7 mCi/mMol; Ges.-Akt.: 34,0 mCi) mit einer Ausbeute von 70,2 % (bez. auf 4-Fluorbenzoesäure- $[\text{7-}^{14}\text{C}]$) erhalten.

Reinheitsprüfung: DC; Kieselgel HF_{254} Merck, Benzol $R_f = 0,77$.

4,4'-Difluorbenzhydrol- $[\alpha\text{-}^{14}\text{C}]$ (III)

2014,3 mg (9,2 mMol) 4,4'-Difluorbenzophenon- $[\text{carbonyl-}^{14}\text{C}]$ (34,0 mCi) wurden in 25 ml Isopropanol gelöst und zum Sieden erhitzt. In die siedende Lösung wurde eine Lösung von 1,0 g (26,4 mMol) NaBH_4 in 50 ml eines Gemisches Isopropanol/Wasser (8;2) langsam eingetropft und anschließend weitere 30 min unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, der Rückstand in 50 ml Wasser und 50 ml Äther aufgenommen und die wässrige Phase mehrfach mit Äther extrahiert. Die Ätherauszüge wurden über Na_2SO_4 getrocknet, mit etwas Aktivkohle entfärbt und der Äther abgezogen. Es wurden 1880 mg (8,5 mMol) zunächst öliges, aber in der Kälte kristallisierendes 4,4'-Difluorbenzhydrol- $[\alpha\text{-}^{14}\text{C}]$ (Fp 47°C) (spez.Akt.: 3,7 mCi/mMol; Ges.-Akt.: 31,4 mCi) in 92,5 Ziger

Ausbeute (bez. auf 4,4'-Difluorbenzophenon- $[\text{carbonyl-}^{14}\text{C}]$) erhalten.

Reinheitsprüfung: DC; Kieselgel HF₂₅₄ Merck, Benzol $R_F = 0,38$.

4,4'-Difluorbenzhydrol- $[\alpha\text{-}^{14}\text{C}]$ -1-piperazin (IX)

1,877 g (8,5 mMol) 4,4'-Difluorbenzhydrol- $[\alpha\text{-}^{14}\text{C}]$ wurden langsam mit 11,7 ml = 19,0 g (160 mMol) Thionylchlorid versetzt und eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Thionylchlorid in Vakuum abgezogen und zu dessen vollständiger Entfernung zweimal mit je 10 ml abs. Benzol nachdestilliert. Nachfolgend wurde eine Lösung von 7 ml = 8,15 g (51,5 mMol) Carbäthoxypiperazin in 40 ml abs. Benzol zu dem erhaltenen 4,4'-Difluorbenzhydrylchlorid- $[\alpha\text{-}^{14}\text{C}]$ gegeben und die Lösung 24 Stdn. am Rückfluß erhitzt, vom ausgefallenen Carbäthoxypiperazinhydrochlorid abgesaugt, mehrmals mit Benzol nachgewaschen und anschließend das Benzol im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand - 4,4'-Difluorbenzhydryl- $[\alpha\text{-}^{14}\text{C}]$ -1-(4-carbäthoxy-piperazin) - wurde 48 Stdn. mit äthanolischer Kalilauge (10 g KOH in 70 ml abs. Äthanol) am Rückfluß gekocht und dann der Alkohol im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde in 25 ml Wasser aufgenommen und die wässrige Lösung mehrfach mit Äther extrahiert. Nach Trocknen des Äthers mit Na_2SO_4 und Abdampfen hinterblieben 2,46 g Rohprodukt.

Zur Reinigung wurde das Rohprodukt in Äther gelöst, die Lösung mit ätherischer HCl angesäuert und die Ätherlösung mit Wasser ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde alkalisch gemacht und ausgeäthert. Nach nochmaliger Wiederholung dieser Prozedur wurde die Ätherlösung mit Na_2SO_4 getrocknet, mit Aktivkohle entfärbt und anschließend der Äther abgezogen. Es wurden 1,56 g (5,4 mMol) 4,4'-Difluorbenzhydryl- $[\alpha\text{-}^{14}\text{C}]$ -1-piperazin (Fp 92°C; spez. Akt.: 3,7 mCi/mMol; Ges.-Akt.: 20,0 mCi) in einer Ausbeute von 63,5 % (bez. auf 4,4'-Difluorbenzhydrol- $[\alpha\text{-}^{14}\text{C}]$) erhalten. Die Ausbeute bezogen auf $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$ betrug 32,8 %.

Reinheitsprüfung: DC; Kieselgel HF₂₅₄ Merck;

Chloroform/Essigester/Methanol = 3:1:1 $R_F = 0,13$

Benzol/Chloroform/Methanol = 5:5:2 $R_F = 0,14$

n-Butanol/Eisessig/Wasser = 3:1:1 $R_F = 0,71$

Analyse

	C	H	N
Ber.:	70,8	6,25	9,7
Gef.:	71,0	6,1	9,5

Wir danken den Herren G. Endres und P. Schuster für die Hilfe bei der Synthese sowie Herrn E. Niekusch für die Durchführung der notwendigen Analysen.

Literatur

- (1) L.F. Fieser und J.E. Jones, *Org.Synth.*, Coll.Vol. 3, 590 (1955)
L.J. Smith und M. Bayliss, *J. Org. Chem.* 6, 437 (1941)
- (2) L. Pichat und P. Carbonnier, *Comm. Energie at. (France) Rapport Nr. 1148*, 1-7 (1959)
- (3) K.C. Joshi und S. Giri, *J. Indian Chem. Soc.* 37, 423 (1960)
- (4) R.A. Dunlop und J.H. Gardner, *J. Amer. Chem. Soc.* 55, 1665 (1933)
- (5) F.A. Gunther und R.C. Blinn, *J. Amer. Chem. Soc.* 72, 4282 (1950)
- (6) M.S. Newman und N.C. Deno, *J. Amer. Chem. Soc.* 73, 3644 (1951)
- (7) H.C. Brown und K. Ichikawa, *J. Amer. Chem. Soc.* 84, 373 (1962)
- (8) M.P.J. Montague, *Rec. trav. chim.* 25, 379 (1905)
- (9) J.F. Morris und C. Banta, *J. Amer. Chem. Soc.* 50, 1804 (1928)
- (10) R. Hamlin et al., *J. Amer. Chem. Soc.* 71, 2731 (1949)

- (11) P.A. Levene und L.A. Mikeaske, J. Biol. Chem. 75, 587 (1927)
- (12) W.R. Kirner und W. Winders, Org. Synth., Coll. Vol. 2, 136 (1943)
- (13) H.W. Stewart et al., J. Org. Chem. 13, 134 (1948)
- (14) T.S. Moore et al., J. Chem. Soc. (London) 1929, 39
- (15) R. Baltzly et al., J. Org. Chem. 14, 775 (1949); J. Org. Chem. 24, 459 (1959)
- (16) R. Regnier et al., DAS 1,947,332 v. 9.4.1970