

Über unsymmetrisch substituierte Piperazine

Von

O. Hromatka, I. Grass und F. Sauter

Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingelangt am 19. September 1956)

Als Ausgangsmaterialien für die Synthese von basisch substituierten Phenthiazinen wurde eine Reihe von Hydroxyalkyl- und Chloralkylpiperazinderivaten auf verschiedenen Wegen neu hergestellt.

Bei den in unserem Arbeitskreis durchgeführten Untersuchungen über das Triäthylendiamin wurden öfters unsymmetrisch substituierte Piperazine, die an einem Stickstoff eine niedrige Alkylgruppe, am zweiten beispielsweise den Hydroxyalkylrest enthielten, benötigt¹⁻⁴.

Da in den letzten Jahren in einer großen Reihe von wissenschaftlichen Untersuchungen gezeigt worden war, daß Piperazinabkömmlinge pharmakologisch besonders interessant sind, suchten wir dieses Ringsystem als basischen Substituenten in den Phenthiazinring einzubauen. Phenthiazinabkömmlinge mit einem basischen Substituenten in Stellung 10 sind bereits in größerer Anzahl bekannt; einige davon haben sich als Antihistaminica und Ganglioplegica einen anerkannten Platz in der klinischen Anwendung errungen. Bei den bisher in der Literatur bekannten Verbindungen besteht der basische Rest jedoch immer aus einem aliphatischen Substituenten oder einem Heterozyklus mit nur einem einzigen N-Atom. Weil nun Änderungen des basischen Substituenten aber sehr bedeutende Unterschiede im Wirkungsspektrum der Verbindungen mit sich bringen, schien uns die Einbeziehung der in unserem Arbeitskreis behandelten Piperazine, die im Gegensatz zu den bekannten Phenthiazinderivaten

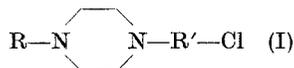
¹ O. Hromatka, Ber. dtsch. chem. Ges. **75**, 1302 (1942).

² O. Hromatka und E. Engel, Ber. dtsch. chem. Ges. **76**, 712 (1943).

³ O. Hromatka und O. Kraupp, Mh. Chem. **82**, 880 (1951).

⁴ O. Hromatka und C. Skopatik, Mh. Chem. **83**, 38 (1952).

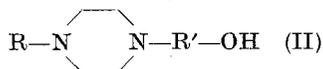
zwei basische Stickstoffatome aufweisen, besonders gerechtfertigt. Wir stellten also eine größere Reihe von Piperazinderivaten der allgemeinen Formel (I)



über die entsprechenden Hydroxyverbindungen (II) als Zwischenprodukte neu her. Die Arbeit zerfällt daher sinngemäß in die Darstellung der Hydroxyverbindungen und in die der entsprechenden Chlorprodukte. Alle diese Verbindungen sind sowohl als freie Basen wie auch als Dihydrochloride sehr hygroskopisch; dadurch wird die Mikroanalyse vielfach erschwert oder gar unmöglich gemacht.

A. Darstellung der N-Alkyl-N'-(hydroxyalkyl)-piperazine

Diese Verbindungen von der allgemeinen Formel (II)



wurden im Rahmen dieser Arbeit auf folgenden fünf verschiedenen Wegen hergestellt:

1. Kondensation von Verbindungen vom Typ des Stickstofflosts mit ω -Amino- ω' -hydroxyalkanen.

2. Kondensation von N-Monoalkylpiperazinen mit ω -Chlor- ω' -hydroxyalkanen.

Tabelle 1

Nr.	R	R'	Reaktionsweg
I	CH ₃ —	—(CH ₂) ₃ —	4
II	CH ₃ —	—(CH ₂) ₄ —	2
III	CH ₃ —	—(CH ₂) ₆ —	2
IV	(CH ₃) ₂ CH—	—(CH ₂) ₃ —	1
V	C ₂ H ₅ OOC—	—CH ₂ —CH— CH ₃	3
VI	H	—CH ₂ —CH— CH ₃	5
VII	(CH ₃) ₂ CH · CH ₂ —	—CH ₂ —CH— CH ₃	5
VIII	 —CH ₂ —	—CH ₂ —CH— CH ₃	3

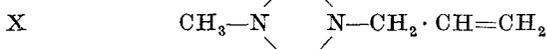
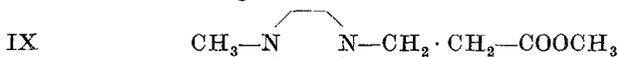
3. Anlagerung von N-Monoalkylpiperazinen oder N-Monoaralkylpiperazinen an Alkylenoxyde (Äthylenoxyd, Propylenoxyd).

4. Reduktion des entsprechenden β -N-Alkyl-piperazino-N'- δ -propion-säuremethylesters mit LiAlH_4 .

5. Nachträgliche Veränderung von R in Verbindungen der Formeln (I) oder (II).

In Tabelle 1 wird eine Übersicht über die von uns dargestellten Verbindungen von der allgemeinen Formel (I) unter Angabe des Syntheseweges entsprechend obiger Einteilung gegeben.

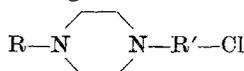
Als Vorstufen zur Darstellung der Verbindung I wurden folgende Substanzen ebenfalls hergestellt:



Aus verschiedenen dieser Basen wurden die entsprechenden Hydrochloride bzw. Pikrate hergestellt.

B. Darstellung der N-Alkyl-N'-(chloralkyl)-piperazine

Diese Verbindungen der allgemeinen Formel

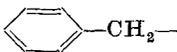


wurden stets durch Chlorierung der zugehörigen Hydroxyverbindungen mittels SOCl_2 erhalten. Dazu wurde entweder

1. eine Suspension der Hydrochloride der Hydroxyverbindungen in CHCl_3 oder auch der Hydrochloridpulver ohne Lösungsmittel mit Thionylchlorid unter Rückfluß erhitzt oder

2. eine Lösung der freien Base der Hydroxyverbindung in absol.

Tabelle 2

Nr.	R	R'	Chlorierungsart
XI	$\text{CH}_3\text{-}$	$\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-}$	1
XII	$\text{CH}_3\text{-}$	$\text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-}$	2
XIII	$\text{CH}_3\text{-}$	$\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-}$	2
XIV	$\text{(CH}_3\text{)}_2\text{CH-}$	$\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-}$	2
XV	$\text{(CH}_3\text{)}_2\text{CH} \cdot \text{CH}_2\text{-}$	$\text{-CH}_2\text{-CH-}$ CH_3	1
XVI		$\text{-CH}_2\text{-CH-}$ CH_3	1

CHCl_3 zu einer Lösung von SOCl_2 in CHCl_3 getropft und dann unter Rückfluß erhitzt.

In der vorstehenden Tabelle 2 sind die von uns neu dargestellten Verbindungen der obigen allgemeinen Formel unter Angabe, nach welchen der beiden Chlorierungswege sie erhalten wurden, aufgeführt.

Experimenteller Teil

A. Darstellung der N-Alkyl-N'-(hydroxylalkyl)-piperazine

N-Methyl-N'-(γ -hydroxypropyl)-piperazin (I)

4,0 g LiAlH_4 wurden in 140 ml absol. Äther suspendiert, 11,9 g β -(N-Methylpiperazino-N')-propionsäuremethylester im Verlauf von 45 Min. unter Rühren zugetropft; leichte Erwärmung. Anschließend 30 Min. bei Zimmertemp. gerührt, dann 45 Min. unter Rückfluß am Wasserbad. Verdünnung mit 300 ml feuchtem Äther, Zersetzung mit 20 ml 96%igem Äthanol und 15 ml Wasser unter Eiskühlung. Ätherlösung abdekantiert; Niederschlag der wäBr. Phase mit verd. Salzsäure gelöst, Zusatz von 30 g Weinsäure; mit 20%iger Kalilauge gegen Phenolphthalein alkalisch gemacht, Sättigung mit K_2CO_3 , 18 Stdn. mit Äther extrahiert. Trocknen der vereinigten Ätherextrakte über K_2CO_3 , Äther abgedampft, Rückstand im Vak. fraktioniert: Sdp. 120 bis 125°/10 Torr. Farbloses, hygroskopisches Öl, das beim Stehen teilweise erstarrt (Schmp. 30°). 7,3 g (72,2% d. Th.).

*Pikrat**: Base in absol. Äthanol gelöst, mit überschüss. äther. Pikrinsäurelösung versetzt, Fällung aus Äthanol umkristallisiert. Gelbes Kristallpulver, Schmp. 143 bis 145° (*Kofler*, korr.). Zur Analyse bei 78° und 12 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{ON}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$. Ber. C 43,40, H 5,47, N 18,08.
Gef. C 43,31, 43,35, H 5,49, 5,58, N 17,85, 17,91.

N-Methyl-N'-(δ -hydroxybutyl)-piperazin (II)

4,0 g N-Methylpiperazin, 3,7 g δ -Chlorbutanol und 4,0 g trockenes, gepulvertes K_2CO_3 in 60 ml absol. Xylol 50 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Xylollösung vom Rückstand abfiltriert und mit Benzol nachgewaschen. Das nach Eindampfen der Lösung im Vak. verbleibende Öl bei 10 Torr im Kugelrohr destilliert. Vorlauf bis 130°, zwischen 140 bis 160° (Luftbadtemp.) II als farbloses Öl. 1,9 g (27,6% d. Th.).

Pikrat: Base in Äther gelöst und in der Wärme mit äther. Pikrinsäurelösung gefällt. Niederschlag 3mal aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 230 bis 231° (*Kofler*, korr.).

Zur Analyse bei 80° und 12 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$\text{C}_9\text{H}_{20}\text{ON}_2 \cdot 2 \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$. Ber. C 40,02, H 4,16, N 17,78.
Gef. C 40,00, 40,10, H 4,13, 4,13, N 17,74, 17,66.

N-Methyl-N'-(ω -hydroxyhexyl)-piperazin (III)

4,13 g ω -Bromhexanol, 2,5 g N-Methylpiperazin und 2 g trockenes, gepulvertes K_2CO_3 in 50 ml absol. Xylol 15 Stdn. unter Rückfluß erhitzt.

* Es wird derzeit untersucht, warum sich bei einigen Verbindungen Mono-, bei anderen Di-pikrate bilden.

Aufarbeitung wie bei II. Schwacher Vorlauf zwischen 100 bis 110°, III zwischen 140 bis 160° (Luftbadtemp.). 3,98 g (48,2% d. Th.). Farbloses Öl.

Pikrat: Öl in absol. Äther gelöst, mit absol. äthanol. Pikrinsäurelösung gefällt. Niederschlag 3mal aus trockenem Aceton umkristallisiert. Gelbe Nadeln. Schmp. 245° (*Köfler*, korr.).

Zur Analyse bei 36° und 12 Torr über P₂O₅ getrocknet.

C₁₁H₂₄ON₂ · 2 C₆H₃O₇N₃. Ber. C 41,95, H 4,59, N 17,02.
Gef. C 41,98, 42,13, H 4,69, 4,79, N 16,92, 17,03.

N-Isopropyl-*N'*-(γ -hydroxypropyl)-piperazin (IV)

3,2 g γ -Aminopropanol, 9,4 g Bis-(β -chloräthyl)-isopropylamin und 3,3 g trockenes, gepulvertes K₂CO₃ in 10 ml absol. Äthanol 15 Stdn. unter Rückfluß gerührt. Nach Absaugen vom anorgan. Rückstand und Nachwaschen mit absol. Äthanol wurden die vereinigten Filtrate im Vak. eingedampft. Das verbleibende gelbliche Öl wurde bei 10 Torr im Kugelrohr destilliert. Bis 130° Vorlauf, zwischen 145 bis 165° (Luftbadtemp.) IV, ein leicht bewegliches farbloses Öl, 3,4 g (42,7% d. Th.).

Pikrat: Öl in Äther gelöst und mit äther. Pikrinsäurelösung gefällt. Niederschlag 4mal aus Wasser umkristallisiert. Zersp. 233° (*Köfler*, korr.). Zur Analyse bei 78° und 12 Torr über P₂O₅ getrocknet.

C₁₀H₂₂ON₂ · 2 C₆H₃O₇N₃. Ber. C 41,00, H 4,38, N 17,39.
Gef. C 41,00, 40,94, H 4,30, 4,18, N 17,33, 17,32.

N-Carbäthoxy-*N'*-(β -hydroxypropyl)-piperazin (V)

Zu 12,8 g *N*-Carbäthoxypiperazin in 40 ml Methanol wurden unter Eiskühlung und Rühren im Verlauf von 30 Min. 6,0 g Propylenoxyd in 10 ml Methanol zusetropft, dann 30 Min. bei 80° Badtemp. unter Rückflußkühlung gerührt. Im Vak. am Wasserbad eingedampft, Rückstand im Vak. fraktioniert. Die bei 167 bis 171°/11 Torr übergehende Fraktion wurde in die nächste Stufe eingesetzt. Farbloses Öl, 15,2 g (86,9% d. Th.).

N-(β -Hydroxypropyl)-piperazin (VI)

Die Lösung von 15,2 g von V in 150 ml konz. HCl wurde 48 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, im Vak. zur Trockene gedampft und in möglichst wenig Wasser aufgenommen. Mit zirka 50%iger KOH-Lösung gegen Phenolphthalein alkalisch gemacht, mit K₂CO₃ gesättigt und mit Äther erschöpfend extrahiert. Trocknen über Na₂SO₄, Eindampfen im Vak.; Rückstand im Vak. destilliert. Die Fraktion zwischen 120 bis 122°/21 Torr wurde in die nächste Stufe eingesetzt. 5,8 g (57,2% d. Th.).

N-Isobutyl-*N'*-(β -hydroxypropyl)-piperazin (VII)

5,8 g VI, 6,0 g Isobutylbromid und 9,0 g trockenes, gepulvertes NaHCO₃ in 20 ml Isobutanol 12 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Im Vak. eingengt, Rückstand in wenig Wasser gelöst und mit 20%iger KOH-Lösung stark alkalisch gemacht. Mehrfach ausgeäthert, Trocknen über Na₂SO₄; Äther im Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde im Vak. fraktioniert. Sdp. 116 bis 118°/11 Torr. Farbloses Öl, 4,0 g (49,6% d. Th.).

Hydrochlorid: Base in absol. Äthanol gelöst und unter Kühlung mit absol. äthanol. HCl versetzt, Fällung mit absol. Äther, im Vakuumexsikkator

über CaCl_2 trocknen; farblose Kristalle, Zersp. 235 bis 238°. Das hygroskopische Hydrochlorid wurde ohne weitere Umkristallisation zur unten beschriebenen Chlorierung verwendet.

N-Benzyl-N'-(β -hydroxypropyl)-piperazin (VIII)

10,4 g N-Benzylpiperazin in 50 ml Methanol gelöst und unter Eiskühlung und Rühren im Verlauf von 30 Min. tropfenweise mit 4,2 g Propylenoxyd in 10 ml Methanol versetzt. 30 Min. bei Zimmertemp. gerührt, dann 1 Std. unter Rückfluß erhitzt und anschließend im Vak. am Wasserbad eingedampft. Der ölige Rückstand wurde im Vak. fraktioniert. Sdp. 195°/12 Torr. 9,0 g (65,2% d. Th.).

Hydrochlorid: Base in wenig absol. Äthanol gelöst, tropfenweise mit absol. äthanol. HCl auf pH 2 gebracht; Ausfällung durch Zusatz von absol. Äther. Aus Äthanol umkristallisiert, Trocknung über CaCl_2 im Vak., weiße Kristalle, Zersp. 204 bis 206° (*Kofler*, korr.).

β -N-Methylpiperazino-N'-propionsäuremethylester (IX)
(hergestellt nach *L. H. Schlager*)

5,0 g N-Methylpiperazin wurden in 20 ml Methanol gelöst und tropfenweise mit 8,6 g Acrylsäuremethylester versetzt. Nach 1stünd. Erhitzen unter Rückfluß wurde im Vak. am Wasserbad eingedampft und der Rückstand im Vak. fraktioniert. IX destillierte bei 112°/10 Torr als gelbliches Öl. 9,2 g (98,8% d. Th.).

Pikrat: Zur Analyse 3mal aus Äthanol umkristallisiert und bei 78° und 12 Torr getrocknet. Gelbe Nadeln, Schmp. 196 bis 197°.

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$. Ber. C 43,37, H 5,10, N 16,86.
Gef. C 43,34, 43,26, H 5,21, 5,10, N 16,79, 16,75.

N-Methyl-N'-allyl-piperazin (X)

Zu 1,94 g N-Methylpiperazin und 2,8 g trockenem, gepulvertem K_2CO_3 in 10 ml absol. Xylol wurden im Laufe von 30 Min. 2,40 g Allylbromid in 10 ml absol. Xylol unter andauerndem Rückflußkochen zugetropft. Anschließend weitere 15 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abtrennung vom Rückstand mit wenig 2 n HCl ausgezogen, die saure Lösung mit festem K_2CO_3 neutralisiert, mit zirka 5 ml kalter konz. Kalilauge versetzt und 7mal ausgeäthert. Nach Trocknung über Na_2SO_4 Äther abgedampft und Rückstand fraktioniert. Zwischen 57 bis 58°/12 Torr wurden 2,0 g (71,4% d. Th.) der Verbindung X als farbloses Öl erhalten.

Pikrat: Öl in wenig Äther gelöst, mit äther. Pikrinsäurelösung gefällt. Niederschlag 2mal aus Äthanol-Wasser (1:1) umkristallisiert. Feine gelbe Nadeln; Zersp. 278° (*Kofler*, korr.).

Zur Analyse wurde bei 36° und 12 Torr über P_2O_5 getrocknet.

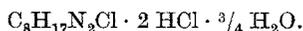
$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2 \cdot 2 \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$. Ber. C 40,14, H 3,70, N 18,73.
Gef. C 40,52, 40,52, H 3,77, 3,94, N 18,63, 18,78.

B. Darstellung der N-Alkyl-N'-(chloralkyl)-piperazine

N-Methyl-N'-(γ -chlorpropyl)-piperazin (XI)

6,0 g fein gepulvertes Dihydrochlorid von I werden in 25 ml SOCl_2 suspendiert und 3 Stdn. unter Rückfluß gerührt. Nach Eindampfen im Vak. zur Trockene wird der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Hygrosko-

pische weiße Kristalle. Zersp. 255 bis 257°. 5,3 g (77,6% d. Th.). Die Mikroanalyse zeigte immer einen gewissen Kristallwassergehalt, der je nach der Vorbehandlung zwischen $\frac{1}{3}$ und $\frac{3}{4}$ Mol schwankte. So ergab das aus Äthanol umkristallisierte, 5 Stdn. bei 78° und 11 Torr über P_2O_5 getrocknete Dihydrochlorid folgende Analyse:



Ber. C 36,51, H 7,85, Cl 40,42, O 4,56.

Gef. C 36,85, 36,86, H 8,19, 8,20, Cl 39,75, 39,80, O 4,22, 4,39.

N-Methyl-N'-(δ-chlorbutyl)-piperazin (XII)

2,6 g II in 50 ml absol. $CHCl_3$ wurden im Laufe 1 Std. zu einer unter Rückfluß kochenden Lösung von 9,0 g $SOCl_2$ in 40 ml absol. $CHCl_3$ zugetropft und weitere 10 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen im Vak. in absol. äthanol. HCl-Lösung aufgenommen und im Vak. zur Trockene eingedampft. Nach Trocknung 3,9 g (98,0% d. Th.). Aus absol. Äthanol umkristallisiert. Zersp. 221 bis 225° (Vak.).

N-Methyl-N'-(ω-chlorhexyl)-piperazin (XIII)

2,5 g III in 25 ml absol. $CHCl_3$ im Laufe 1 Std. zu einer unter Rückfluß kochenden Lösung von 7,5 g $SOCl_2$ in 50 ml absol. $CHCl_3$ zugetropft. 14 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung wie bei XI. 3,13 g (86,1% d. Th.). Nach 3maligem Umkristallisieren aus absol. Äthanol Zersp. 257 bis 258° (Vak.).

Zur Analyse bei 36° und 12 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{11}H_{23}N_2Cl \cdot 2 HCl$. Ber. C 45,29, H 8,64, N 9,60.

Gef. C 45,25, 45,21, H 8,85, 8,72, N 9,62, 9,44.

N-Isopropyl-N'-(γ-chlorpropyl)-piperazin (XIV)

3,1 g IV in 50 ml absol. $CHCl_3$ im Laufe 1 Std. zu einer unter Rückfluß kochenden Lösung von 10,0 g $SOCl_2$ in 30 ml absol. $CHCl_3$ zugetropft. 10 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung wie bei XI. 4,61 g (100,0% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus absol. Äthanol Zersp. 269 bis 271° (Vak.).

N-Isobutyl-N'-(β-chlorpropyl)-piperazin (XV)

2,5 g VII wurden als Dihydrochlorid in 30 ml absol. $CHCl_3$ suspendiert und mit 15,0 ml $SOCl_2$ 8 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Im Vak. zur Trockene gedampft; der verbleibende Rückstand 2mal aus absol. Äthanol umkristallisiert. Nach Trocknung über $CaCl_2$ bei 12 Torr Zersp. 221 bis 224° (Kofler, korr.). 3,2 g (88,2% d. Th.). Zur Analyse wurde 5 Stdn. bei 78° und 11 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{11}H_{23}N_2Cl \cdot 2 HCl$. Ber. C 45,29, H 8,64, Cl 36,46.

Gef. C 45,10, 45,21, H 8,62, 8,65, Cl 36,16, 36,31.

N-Benzyl-N'-(β-chlorpropyl)-piperazin (XVI)

6,0 g VIII-Dihydrochlorid wurden in 200 ml absol. $CHCl_3$ suspendiert und unter Rühren mit 6,0 g $SOCl_2$ 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Im Vak. zur Trockene gedampft; der verbleibende Rückstand 5mal aus Äthanol umkristallisiert. Weiße Kristalle, nach Trocknen über $CaCl_2$ bei 11 Torr Zersp. 283 bis 285° (Kofler, korr.). 2,8 g (44,0% d. Th.).