

Über die Herstellung C-methyl-phenyl-substituierter Piperazine

Von

R. Haberl

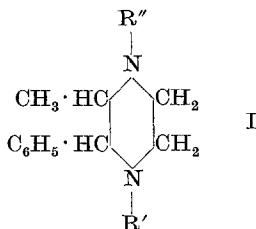
Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 30. Oktober 1958)

1,5-Dichlor-1-phenyl-2-methyl-3-azapentan (IV) und 1,5-Dichlor-1-phenyl-2,3-dimethyl-3-azapentan (V), aus N- β -Hydroxyäthyl-d,l-norephedrin bzw. N- β -Hydroxyäthyl-d,l-ephedrin durch Austausch der OH-Gruppen gegen Chlor hergestellt, wurden mit primären aliphatischen und aromatischen Aminen zu den entsprechenden substituierten Piperazinen (I) ringgeschlossen. Mit iso-Propylamin versagte die Ringschlußreaktion. Der Grundkörper der Reihe, 2-Methyl-3-phenyl-piperazin, wurde durch katalytische Hydrierung aus 1-Benzyl-2-phenyl-3-methyl-piperazin dargestellt.

N-substituierte Piperazine wurden in den letzten Jahren in der Literatur in großer Zahl beschrieben. Sie wurden entweder als solche auf ihre pharmakologische Wirksamkeit untersucht oder als Komponenten zur Synthese neuer Pharmaca, wie z. B. 10-Piperazino-alkyl-phenthiazine¹, verwendet.

In dieser Arbeit wird die Synthese von am Stickstoff substituierten und nicht substituierten C-Methyl-phenyl-piperazinen (I) beschrieben.

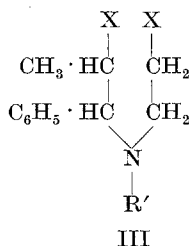
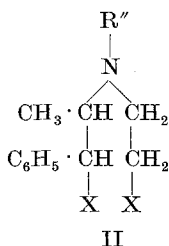


¹ O. Hromatka, F. Sauter und I. Grass, Mh. Chem. **88**, 56 (1957).

Als Reaktionsweg wurde der Ringschluß entsprechend substituierter β,β' -Dihalogenäthylamine mit primären Aminen gewählt. Dabei erschien es interessant zu untersuchen, ob die Substitution der β,β' -Dihalogenäthylamine, besonders durch Phenyl, einen Einfluß auf den Ringschluß ausübe. Verbindungen der Struktur I scheinen auch pharmakologisch von Interesse zu sein. Sie enthalten nämlich einmal die antihistamin-wirksame Gruppierung $\begin{matrix} R \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R \end{matrix} - A - \begin{matrix} R \\ \diagup \\ N \\ \diagdown \\ R \end{matrix}$; zum anderen Male sind sie, stellt man sich den durch R' substituierten Stickstoff durch Sauerstoff ersetzt vor, mit 2-Phenyl-3-methyl-morpholin verwandt, das therapeutische Anwendung findet.

a) Synthese der Dihalogenkomponenten

Als Dihalogenverbindungen für die Ringschlußreaktion zu I kommen die Verbindungen II und III in Frage, je nachdem, ob man $N-R'$ oder $N-R''$ mittels eines primären Amins einführen will.



- IV: $R'' = H, X = Cl$
 V: $R'' = CH_3, X = Cl$
 VI: $R'' = H, X = OH$
 VII: $R'' = CH_3, X = OH$

Ich wählte Verbindungen der allgemeinen Struktur II, da sie auf folgendem Wege leichter als III zugänglich sind: d,l-Norephedrin und d,l-Ephedrin können nach bekannten Methoden² mittels Äthylenchlorhydrin in N- β -Hydroxyäthyl-d,l-norephedrin (VI) bzw. N- β -Hydroxyäthyl-d,l-ephedrin (VII) übergeführt werden. In den Dihydroxyverbindungen wurden die OH-Gruppen gegen Chlor ausgetauscht. Als präparativ günstigster Weg dazu erwies sich, die Hydrochloride der Verbindungen VI und VII mit einem Überschuß an Thionylchlorid bei ca. 50° ohne zusätzliches Lösungsmittel zu behandeln. Die Chlorierung wurde sofort nach Beendigung der Gasentwicklung unterbrochen und höhere Temperaturen vermieden, da sonst die Ausbeute beträchtlich sinkt. Die Hydrochloride der Dihydroxyverbindungen VI und VII kann man

² W. Otto, Angew. Chem. **68**, 181 (1956).

auch in ungefähr gleichen Ausbeuten mittels PCl_5 in Chloroform unter Eiskühlung chlorieren.

Nach einer der oben beschriebenen Methoden wurde 1,5-Dichlor-1-phenyl-2-methyl-3-azapentan (IV) als farblose Flüssigkeit vom Sdp._{0,1} 85° in einer Ausbeute von 60,5% d. Th. erhalten. Auch 1,5-Dichlor-1-phenyl-2,3-dimethyl-3-azapentan (V) ist eine farblose Flüssigkeit vom Sdp._{0,1} 110°, die in einer Ausbeute von 60,5% d. Th. anfiel. Während die Hydrochloride dieser Dihalogenverbindungen beständig sind, erleiden die freien Basen schon nach kurzer Zeit — vermutlich durch intermolekulare Reaktion — Umwandlungen, indem sich farblose Kristalle abzuscheiden beginnen.

Für die weiteren Ringschlußreaktionen wurden immer frisch destillierte Dihalogenverbindungen verwendet, obwohl eine Destillation dieser Verbindungen aus den oben angegebenen Gründen immer sehr verlustreich ist.

b) Ringschlußreaktion

Die Umsetzung zwischen Dihalogenverbindungen und primärem Amin kann auf verschiedene Arten durchgeführt werden. So stellten z. B. *V. Prelog* und *V. Stepan*³ bzw. *V. Prelog* und *C. J. Driža*⁴ Phenylpiperazin aus β, β' -Dichlordiäthylammoniumchlorid und Anilin durch 10stdg. Rückflußkochen in Methanol dar. In diesem Zusammenhang diskutieren die Autoren auch die allgemeine Anwendbarkeit der Umsetzung von Salzen der β, β' -Dihalogendiäthylamine mit primären Aminen und heben dabei die Bedeutung des Restes R des primären Amins hervor. Die Reaktion wäre nur mit schwächer basischen Aminen glatt durchführbar, ansonsten verlaufe sie komplex, wie z. B. mit primären aliphatischen Aminen. Ist dieses nämlich stärker basisch als das sekundäre, wird die Base des β, β' -Dihalogendiäthylamins aus dem Hydrochlorid in Freiheit gesetzt und unterliege dann sekundären Umwandlungen.

Eine andere Methodik wenden *O. Hromatka* und *P. Kaufmann*⁵ an: Sie setzen die Hydrochloride von Dichlordiäthylaminen mit primärem Amin in Alkohol in Gegenwart von Pottasche um, arbeiten also mit den freien Dihalogendiäthylamin-Basen. Mit N-alkylsubstituierten Dichlordiäthylaminen und primären Aminen, wie n-Butylamin und Äthanolamin, erhielten sie Ausbeuten zwischen 65 und 78% d. Th. Setzten sie allerdings Dichlordiäthylamin selbst, also das sekundäre Amin, mit denselben primären Aminen um, erhielten sie nur Ausbeuten zwischen 15 und 20% d. Th. und führten die geringe Ausbeute auf Nebenreaktionen des sekundären Amins zurück.

³ Coll. Czech. chem. Comm. 7, 93 (1935).

⁴ Chem. Zbl. 1934, I, 2130.

⁵ Nicht veröffentlicht; *P. Kaufmann*, Dissertation, Univ. Wien, 1953.

In der vorliegenden Arbeit wurden die freien Basen der Dihalogenverbindungen in absol. Alkohol mit einem Überschuß an primärem Amin allein durch 8stdg. Rückflußkochen umgesetzt. Auf diese Art wurden folgende Piperazine dargestellt (Tab. 1):

Tabelle 1

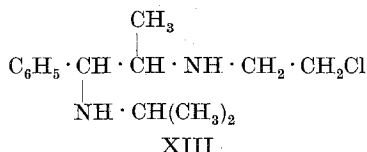
Dihalogen- verbindung	Prim. Amin	Piperazin	Syst. Nr.	Schmp.	Sdp.	Ausbeute % d. Th.
IV	Anilin	1,2-Diphenyl-3-methyl-piperazin	VIII	—	156°/0,05 Torr	60
IV	Benzylamin	1-Benzyl-2-phenyl-3-methyl-piperazin	IX	133°	—	12,1
IV	n-Butylamin	1-n-Butyl-2-phenyl-3-methyl-piperazin	X	—	95°/0,05 Torr	80
IV	i-Propylamin	—	—	—	—	0
V	Anilin	1,2-Dimethyl-3,4-diphenyl-piperazin	XI	68°	120°/0,01 Torr (Kugelrohr)	99
V	Benzylamin	1,2-Dimethyl-3-phenyl-4-benzyl-piperazin	XII	—	130—140°/ 0,01 Torr (Kugelrohr)	69

Die Herstellung von Derivaten dieser Piperazine bereitete ungeahnte Schwierigkeiten. So gelang es z. B. weder nach *Schotten-Baumann* noch in absol. Äther mit K_2CO_3 die Verbindungen VIII, IX und X mittels 3,5-Dinitrobenzoylchlorid in die entsprechenden 3,5-Dinitrobenzoylverbindungen zu überführen. In vielen Ansätzen konnten immer nur z. T. harzartige Produkte gewonnen werden, aus denen sich keine einheitliche Substanz isolieren ließ. Auch Pikrate und Pikrolonate konnten zur weiteren Identifizierung aller dargestellten Piperazine nicht verwendet werden; dies scheiterte daran, daß diese Salze aus verschiedenen Lösungsmitteln immer nur in öligem Form anfielen. Auch die Hydrochloride kann man nicht nach der üblichen Methodik gewinnen; versetzt man nämlich die absol. alkohol. Lösung der Piperazine (mit Ausnahme von IX) mit absol. alkohol. HCl bis zu schwach saurer Reaktion und versucht dann die Hydrochloride durch Zusatz von absol. Äther auszufällen, erhält man auch hier entweder nur schmierige Produkte oder Kristalle, die so hygroskopisch sind, daß eine weitere Reinigung unmöglich ist. Hier bewährt sich der Weg, die absol. alkohol. Lösung der Piperazine mit der auf 1 Äquivalent berechneten Menge absol. alkohol. HCl zu versetzen und dann mit Äther vorsichtig auszufällen. Auf diese Weise wurden nicht-hygroskopische Hydrochloride in guten Ausbeuten gewonnen. Aber auch durch oftmaliges Umkristallisieren gelang es in vielen Fällen nicht, Hydrochloride

mit einem scharfen Schmelz- oder Zersetzungspunkt zu erhalten. Obwohl mit der auf 1 Äquivalent berechneten Menge Salzsäure gefällt wurde, enthielten einige der entsprechenden Hydrochloride zwischen 1 und 2 Mol Salzsäure pro Mol Base. Oftmaliges Umkristallisieren verschlechterte diese stöchiometrischen Verhältnisse.

Über die sterischen Verhältnisse bei der Ringschlußreaktion, bei der vielleicht verschiedene Isomere gebildet werden, die durch Umkristallisieren ihrer Hydrochloride nicht getrennt werden können und daher auch die Schärfe des Schmp. bzw. Zersp. beeinflussen, wird in einer späteren Arbeit berichtet werden.

Aus den Ausbeuten bei den Ringschlußreaktionen geht hervor, daß im Falle der methyl-phenyl-substituierten Dichlordiäthylamine die Basizität des primären Amins und die Blockierung der sekundären Aminogruppe der Dihalogenkomponenten nicht von so ausschlaggebender Bedeutung sind wie beim symmetr. Dichlordiäthylamin. Dagegen scheinen sterische Faktoren für die Ringbildung eine wesentliche Rolle zu spielen. Dies kommt am deutlichsten in der Umsetzung zwischen IV und iso-Propylamin zum Ausdruck. Hier konnte kein entsprechendes Piperazin erhalten werden. Dagegen wurde in 74,3-proz. Ausbeute eine Flüssigkeit mit dem Sdp._{0,01} 65° erhalten, für deren Hydrochlorid durch Elementaranalyse die Summenformel C₁₄H₂₅Cl₃N₂ errechnet wurde. Sie stimmt mit der eines Dihydrochlorides überein, das man sich durch Umsetzung eines Halogens von IV mit iso-Propylamin entstanden denken kann (XIII).



Obwohl die Struktur dieser Verbindung nicht näher aufgeklärt wurde, scheint sie doch sehr wahrscheinlich, denn es kann angenommen werden, daß das am gleichen C-Atom wie die Phenylgruppe stehende Cl das reaktionsfähigere der beiden ist und daher zuerst mit iso-Propylamin zu XIII reagiert. Die Substituenten dieses sekundären Amins sind nun zwei sehr raumfüllende Gruppen, so daß aus sterischen Gründen die Ringschlußreaktion nicht eintreten kann. Eine Stütze erfährt diese Annahme durch die Tatsache, daß die Synthese von α -verzweigten Trialkylaminen allgemein große Schwierigkeiten bereitet⁶. Versucht man den Ringschluß von XIII durch 15stdg. Kochen der Verbindung mit Pottasche in Alkohol zu erzwingen, erhält man einen Großteil des nicht umgesetzten Ausgangsmaterials zurück.

⁶ F. Kuffner und E. Polke, Mh. Chem. **82**, 330 (1951); F. Kuffner und W. Seifried, Mh. Chem. **83**, 748 (1952).

Unter Berücksichtigung der vielen Möglichkeiten zu Nebenreaktionen sind die Ausbeuten bei den Ringschlußreaktionen — mit Ausnahme von IX — unerwartet gut.

Der Grundkörper der Reihe, das an den Stickstoffen nicht substituierte 2-Methyl-3-phenyl-piperazin (XIV), wurde aus der Benzylverbindung IX durch katalytische Hydrierung in sehr guter Ausbeute dargestellt und bildete farblose Kristalle vom Schmp. 78°. Dieselben Ergebnisse zeitigte auch die katalytische Entbenzylierung von XII, die 1,2-Dimethyl-3-phenyl-piperazin (XV) in guter Ausbeute ergab.

Zum Schluß wurde noch eine Verbindung der beiden von d,l-Norephedrin und d,l-Ephedrin ausgehenden Reihen dadurch hergestellt, daß IX an seinem nicht substituierten Stickstoff nach *Eschweiler* mit Formaldehyd-Ameisensäure methyliert wurde. Dabei entstand XII in guter Ausbeute, das mit der durch Ringschluß direkt erhaltenen Verbindung XII identisch ist.

Herrn Prof. Dr. O. *Hromatka*, an dessen Abteilung die Arbeit durchgeführt wurde, danke ich herzlichst. Desgleichen danke ich der Firma Gerot-Pharmazeutika, Wien, für die Unterstützung der Arbeit.

Experimenteller Teil

1. 1,5-Dichlor-1-phenyl-2-methyl-3-azapentan (IV)

a) *Chlorierung mittels Thionylchlorid*: 80,0 g N- β -Hydroxyäthyl-d,l-norephedrin · HCl (VI) werden mit 240 ml Thionylchlorid versetzt und dann ca. 30 Min. auf ungef. 50° erhitzt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Anschließend wird überschüssiges Thionylchlorid im Vak. abdestilliert, der feste Rückstand mit Eisstückchen versetzt und stark alkalisch gemacht. Das dabei abgeschiedene Öl wird ausgeäthert, der Ätherauszug über Na₂SO₄ getrocknet und destilliert. Sdp._{0,1} 85°. Ausb. 48,5 g, d. s. 60,5% d. Th.

Hydrochlorid aus absol. Alkohol: Schmp. 177° (Zers.).

C₁₁H₁₆Cl₃N. Ber. C 49,18, H 6,00, Cl 39,58.

Ber. C 49,24, 49,28, H 6,08, 6,05, Cl 39,64, 39,68.

p-Nitrobenzoat, Schmp. 173° (aus Petroläther).

C₁₈H₁₈Cl₂N₂O₃. Ber. C 56,70, H 4,77, Cl 18,60.

Gef. C 56,63, H 4,92, Cl 18,22, 18,26.

b) *Chlorierung mit PCl₅*: 20,0 g VI (Hydrochlorid) werden unter Rühren und Kühlung mit Eis-Kochsalzmischung in 200 ml Chloroform suspendiert. Die Suspension wird nach und nach mit 40 g PCl₅ versetzt. Nach Beendigung der Gasentwicklung wird das Chloroform im Vak. abdestilliert, der trockene Rückstand vorsichtig mit Wasser versetzt, stark alkalisch gemacht, ausgeäthert und weiters wie unter a) verfahren. Ausb.: 10,8 g, d. s. 53,8% d. Th.

2. 1,5-Dichlor-1-phenyl-2,3-dimethyl-3-azapentan (V)

30,0 g N- β -Hydroxyäthyl-d,l-ephedrin · HCl (VII) werden mit 90 ml Thionylchlorid versetzt. Durchführung der Reaktion und Aufarbeitung wie unter 1 a) ergibt 18,3 g V, d. s. 60,5% d. Th., Sdp._{0,1} 110°.

3. *1,2-Diphenyl-3-methyl-piperazin (VIII)*

10,0 g VI und 8,0 g Anilin wurden in 10 ml absol. Alkohol 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht, der Alkohol dann im Vak. abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt, stark alkalisch gemacht und ausgeäthert. Der Ätherauszug, mit Na_2SO_4 getrocknet und destilliert, gibt 6,5 g VIII, d. s. 60% d. Th. Sdp._{0,05} 156°.

Hydrochlorid. Die Base wurde in wenig absol. Alkohol gelöst, mit der auf 1 Äquivalent berechneten Menge absol. alkohol. HCl versetzt und das Hydrochlorid vorsichtig mit absol. Äther gefällt. Umkristallisiert aus absol. Alkohol und mit absol. Äther vorsichtig gefällt. Schmp. 270—274° (Zers.).

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_2$. Ber. C 70,68, H 7,35. Gef. C 70,68, H 7,45.

4. *1-Benzyl-2-phenyl-3-methyl-piperazin (IX)*

32,4 g VI und 45,0 g Benzylamin wurden in 150 ml absol. Alkohol 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde der Alkohol im Vak. abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt, stark alkalisch gemacht und ausgeäthert. Der Ätherauszug wurde über Na_2SO_4 getrocknet, dann der Äther und überschüssiges Benzylamin abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Petroläther versetzt, gekühlt und die ausgefallenen Kristalle abgesaugt. Ausb. 4,5 g IX, d. s. 12,1% d. Th. Schmp. 133° (aus Ligroin).

Hydrochlorid. Darstellung wie unter 3. Schmp. 265—268° (Zers.).

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClN}_2$. Ber. C 71,38, H 7,66. Gef. C 71,64, 71,82, H 7,67, 7,69.

5. *1-n-Butyl-2-phenyl-3-methyl-piperazin (X)*

7,5 g IV und 4,7 g n-Butylamin wurden in 10 ml absol. Alkohol 8 Stdn. am Rückfluß gekocht. Aufarbeitung wie unter 3. ergibt 6,0 g X, d. s. 80% d. Th. Sdp._{0,05} 95°.

Hydrochlorid. Dargestellt wie unter 3. Schmp. 116—128° (Zers.).

$\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{ClN}_2$. Ber. C 67,01, H 9,37. Gef. C 65,71, 65,76, H 8,94, 8,99.

6. *1,2-Dimethyl-3,4-diphenyl-piperazin (XI)*

7,0 g V und 5,3 g Anilin wurden in 10 ml absol. Alkohol 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Aufarbeitung wie unter 3. gibt 7,5 g XI, d. s. 99% d. Th. Sdp._{0,01} 120° (Kugelrohr). Schmp. 68° aus Petroläther unter Kühlung mit Azeton-Trockeneis.

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2$. Ber. C 81,16, H 8,33, N 10,52.
C 81,30, 81,32, H 8,40, 8,46, N 10,32, 10,36.

Hydrochlorid. Dargestellt wie unter 3. Das Hydrochlorid beginnt bei ca. 170° zu schmelzen und kristallisiert dann bis ca. 230° zum Großteil wieder aus. Schmp. ca. 235° (Zers.).

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClN}_2$. Ber. C 71,38, H 7,66. Gef. C 71,25, H 7,59.

7. *1,2-Dimethyl-3-phenyl-4-benzyl-piperazin (XII)*

7,0 g V und 6,1 g Benzylamin wurden in 10 ml absol. Alkohol 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Aufarbeitung wie unter 3. gibt 5,5 g XII, d. s. 69% d. Th. Sdp._{0,01} 130—140° (Kugelrohr). XII erstarrt bei längerem Stehen.

Hydrochlorid. Dargestellt wie unter 3. Schmp. 175—188° (Zers.).

$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClN}_2$. Ber. C 72,02, H 7,95.
Gef. C 71,55, 71,61, H 7,77, 7,64.

8. Verbindung $C_{14}H_{23}N_2Cl$ (1-Phenyl-1-iso-propylamino-2- β -chloräthyl-amino-propan?) (XIII)

38,2 g IV und 19,7 g iso-Propylamin wurden in 40 ml absol. Alkohol 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Aufarbeitung wie unter 3. gibt 31,0 g XIII, d. s. 74,3% d. Th. Sdp._{0,01} 65°. Farblose Flüssigkeit.

Hydrochlorid. Dargestellt wie unter 3. Schmp. 202°.

$C_{14}H_{25}Cl_3N_2$. Ber. C 51,30, H 7,69, N 8,55, Cl 32,46.

Gef. C 51,49, 51,53, H 7,55, 7,48, N 8,94, 8,82, Cl 31,76, 31,79.

9. 2-Methyl-3-phenyl-piperazin (XIV)

2,0 g IX in 150 ml Alkohol, 10 ml n HCl und 40 ml Wasser wurden mit 0,2 g 10-proz. Pd/Tierkohle in einer 250 ml-Schüttelente 6 Stdn. bis zur Wasserstoffkonstanz hydriert. Die Lösung wurde von der Tierkohle abfiltriert und im Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde mit wenig Wasser aufgenommen, stark alkalisch gemacht und ausgeäthert, der Ätherauszug mit Na_2SO_4 getrocknet und der Äther verdampft. Es verblieben Kristalle, die, aus Petroläther unter Kühlung mit Azeton-Trockeneis umkristallisiert, bei 78° schmolzen. Ausb. 1,3 g, d. s. 98,2% d. Th.

Hydrochlorid. Schmp. 290—295° unter Sublimation.

$C_{11}H_{16}N_2 \cdot 2 HCl$. Ber. C 52,97, H 7,28.

Gef. C 52,85, 52,80, H 7,47, 7,44.

10. 1,2-Dimethyl-3-phenyl-piperazin (XV)

3,5 g XII in 150 ml Alkohol, 30 ml n/10 HCl und 30 ml Wasser wurden mit 0,2 g 10-proz. Pd/Tierkohle in einer 250 ml-Schüttelente 5 Stdn. bis zur Wasserstoffkonstanz hydriert. Aufarbeitung wie unter 9. gibt 2,7 g XV, d. s. 94% d. Th. Schmp. 61° nach Sublimation im Kugelrohr bei 50°/0,001 Torr.

Hydrochlorid. Dargestellt wie unter 3. Schmp. 170—184° (Zers.).

$C_{12}H_{19}ClN_2$. Ber. C 63,52, H 8,44. Gef. C 63,51, H 8,17.

11. Methylierung von IX zu XII

1,1 g IX wurden mit 1 g Formaldehyd und 1 g Ameisensäure 14 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt. Dann wurde mit 1 ml konz. Salzsäure versetzt und zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, stark alkalisch gemacht und ausgeäthert. Der Ätherauszug wurde mit Na_2SO_4 getrocknet und zwischen 130 und 140°/0,01 Torr im Kugelrohr destilliert. Ausb. 0,7 g XII, d. s. 60% d. Th.

Sämtliche Mikroanalysen wurden von Herrn J. Zak im Mikroanalytischen Laboratorium des I. Chemischen Universitätsinstituts durchgeführt.