

Über die Substitution von 4-Methyl-2,6-dioxo-piperazin in Stellung 1, 1. Mitt.

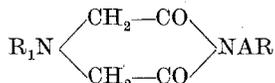
Von

O. Hromatka und **H. Schramek**

Aus der Abteilung für Technische Chemie am Institut
für Physikalische Chemie der Universität Wien

(Eingegangen am 19. September 1961)

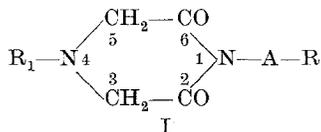
Es wird über die Synthese von Verbindungen der allgemeinen
Formel



berichtet, in der A = $-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{—O—}$, $-\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2-$ und R = Phenyl, Naphthyl, Dibenzylmethyl bedeuten. Als cyclische Säureimide sind die Verbindungen, besonders im alkalischen Gebiet, leicht hydrolysierbar. Diesem Verhalten haben die Synthesen aus 4-Methyl-2,6-dioxo-piperazin und Halogenverbindungen der allgemeinen Formel Hal AR besonders Rechnung zu tragen.

Die Chemie der Piperazinderivate wurde in den letzten beiden Jahrzehnten außerordentlich intensiv bearbeitet, weil zahlreiche Vertreter interessante pharmakodynamische Wirkungen aufwiesen oder als Heilmittel gegen Wurminfektionen eingesetzt wurden.

Wir interessierten uns besonders für die in Stellung 1 substituierten 2,6-Dioxopiperazine der allgemeinen Formel I.



Der Grundkörper der Reihe, das 2,6-Dioxo-piperazin bzw. das cyclische Säureimid der Imino-diessigsäure ($\text{R}_1 = \text{AR} = \text{H}$) wurde erstmals von *Jongkees*¹ erhalten.

¹ *W. J. A. Jongkees*, Rec. trav. chim. Pays-Bas **27**, 305 (1908).

Schon früher war beim Erhitzen von Anilin mit Halogenacetamiden die 4-Phenylverbindung gewonnen worden². Weitere Bearbeitung erfuhr das Gebiet durch *Franchimont*^{3, 4} und *Dubsky*⁵⁻⁷. Nach einer längeren Pause wurde 2,6-Dioxopiperazin 1948 von *Dunn* und Mitarbeitern⁸ wieder bearbeitet. 1953 beschrieben *Chase* und *Downes*⁹ eine sehr einfache und gute Darstellungsmethode für 4-Methyl-2,6-dioxo-piperazin durch Kondensation von Methyliminodiessigsäure mit Harnstoff, also nach einer Methode, die für die Herstellung von Phthalimid¹⁰ und Camphersäureimid¹¹ seit langem bekannt, von *Cherbuliez* und *Landolt*¹² ausführlich diskutiert wurde. Die Synthese von *Chase* und *Downes*, die sich nach unserer Feststellung auch auf die Homologen ($R_1 = \text{Äthyl}$ oder Benzyl) übertragen und leicht in größeren Ansätzen durchführen läßt, liefert somit ein leicht zugängliches Ausgangsmaterial für weitere Synthesen.

Arbeiten, die sich mit ähnlichen Verbindungen befassen, sind in der Patentreliteratur zu finden. So wurden 3-Amino-alkyl-2,6-dioxo-piperidine mit weiteren Substituenten in Stellung 3¹³ und ähnliche Verbindungen ohne basische Seitenkette, die jedoch in Stellung 1 durch Methyl, Propyl und Benzyl substituiert waren¹⁴, beschrieben. In Stellung 3 substituierte 2,6-Dioxo-piperidine erwähnt die Firma *Ciba*¹⁵, die sich auch mit Derivaten des 2,5-Dioxo-pyrrolidins^{16, 17} beschäftigte. Über Succinimidverbindungen arbeitete auch die Firma *Parke, Davis & Co.*¹⁸.

Dagegen sind uns über Derivate des 2,6-Dioxopiperazins selbst nur wenige Arbeiten bekannt geworden, so die Herstellung von 4-Acyl-3,3-dimethyl-

² C. A. Bischoff, Ber. dtsh. chem. Ges. **22**, 1809 (1889); **30**, 2312 (1897).

³ A. P. N. Franchimont und J. V. Dubsky, Chem. Zbl. **1912** II, 1428.

⁴ A. P. N. Franchimont und J. V. Dubsky, Rec. trav. chim. Pays-Bas **36**, 96 (1916).

⁵ J. V. Dubsky, Ber. dtsh. chem. Ges. **49**, 1037, 1045 (1916).

⁶ J. V. Dubsky und F. Blumer, Ber. dtsh. chem. Ges. **52**, 221 (1919).

⁷ J. V. Dubsky und J. Trtilek, Ber. dtsh. chem. Ges. **66**, 1497 (1933).

⁸ G. E. Dunn, J. C. McKenzie und G. F. Wright, Chem. Abstr. **42**, 4919 a (1948).

⁹ B. H. Chase und A. M. Downes, J. Chem. Soc. [London] **1953**, 3874.

¹⁰ A. Piutti, Gazz. chim. ital. **12**, 169 (1882).

¹¹ J. Guareschi, Bull. soc. chim. France **49**, 299 (1888).

¹² E. Cherbuliez und F. Landolt, Helv. Chim. Acta **29**, 1315, 1438 (1946).

¹³ K. Hoffmann und E. Tagmann (Ciba Pharmaceutical Products Inc.) US Pat. 2 664 424 (1953); Chem. Abstr. **49**, 10382 c (1955).

¹⁴ K. Hoffmann und E. Tagmann (Ciba Pharmaceutical Products Inc.) US Pat. 2 673 205 (1954); Chem. Abstr. **49**, 6318 d (1955).

¹⁵ Ciba Ltd., Brit. Pat. 720 198 (1954); Chem. Abstr. **50**, 5771 c (1956).

¹⁶ K. Hoffmann und E. Surey (Ciba Pharmaceutical Products Inc.), US Pat. 2 727 897 (1955); Chem. Abstr. **50**, 13998 e (1956).

¹⁷ Ciba Ltd., Schw. Pat. 303 078 (1955); Chem. Abstr. **51**, 2051 a (1957).

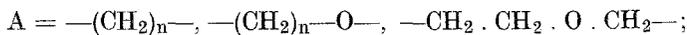
¹⁸ Parke, Davis & Co, Brit. Pat. 725 812, 725 945, 726 069 und 726 837; Chem. Abstr. **50**, 5022 d (1956).

2,6-dioxopiperazinen¹⁹, und die Synthese von 4-Acyl-3-phenyl-2,6-dioxopiperazinen²⁰. *Safir* beschäftigte sich weiterhin mit 3-Methyl-5-phenyl-2,6-dioxopiperazinen²¹ und mit 3-Äthyl-5-phenyl-2,6-dioxopiperazinen²².

In allen Arbeiten von *Safir* und Mitarbeitern wurde demnach das basische, sekundäre N-Atom des Piperazinringes substituiert und es wurden nur einige Beispiele für eine Methylierung des Säureimid-Stickstoffes mit Methyljodid angeführt. Dies gilt auch für die Herstellung von 4-(3,4-Dimethoxy-phenäthyl)-2,6-dioxopiperazin²³.

Wir waren uns natürlich bei Beginn dieser Untersuchungen der Tatsache bewußt, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I als cyclische Dicarbonsäureimide leicht einer hydrolytischen Spaltung unterliegen können. Abgesehen von frühen Untersuchungen auf diesem Gebiete wurde die Verseifung des Succinimids quantitativ von *Sircar*²⁴, der auch Glutarimide einbezog, von *Hückel*²⁵ und von *v. Euler*²⁶ untersucht.

Uns interessierte die durch Formel I bezeichnete Verbindungsgruppe gerade wegen der zu erwartenden Hydrolysierbarkeit in pharmakologischer Richtung und wir versuchten daher, durch Umsetzung von 4-Methyl-2,6-dioxopiperazin mit verschiedenen Halogeniden zu Verbindungen zu gelangen, in denen die Gruppe A und R der allgemeinen Formel I folgende Bedeutung haben:



Dementsprechend wurde 4-Methyl-2,6-dioxopiperazin mit folgenden Gruppen reaktionsfähiger Halogenide umgesetzt:

- I. ω -Phenyl-alkylhalogenide
- II. 1-Brommethyl-naphthalin
- III. β, β -Dibenzyl-äthylhalogenid
- IV. (ω -Halogeno-alkyl)-phenyl-äther
- V. (β -Chloräthyl)-benzyl-äther
- VI. (β -Chloräthyl)-naphthyl-äther

¹⁹ *S. R. Safir* und *J. J. Hlavka* (Amer. Cyanamid Co.), US Pat. 2 750 383 (1956); Chem. Abstr. **51**, 1307 c (1957).

²⁰ *S. R. Safir*, *J. J. Hlavka* und *J. H. Williams* (Amer. Cyanamid Co.), US Pat. 2 763 652 (1956); Chem. Abstr. **51**, 3675 i (1957).

²¹ *S. R. Safir* und *J. J. Hlavka* (Amer. Cyanamid Co.), US Pat. 2 762 804 (1956); Chem. Abstr. **51**, 5130 c (1957).

²² *S. R. Safir* und *J. J. Hlavka* (Amer. Cyanamid Co.), US Pat. 2 762 805 (1956); Chem. Abstr. **51**, 5130 h (1957).

²³ *D. K. de Jongh*, *A. Kraaijeveld*, *G. C. van Leeuwen* und *J. F. Michels*, (N. V. Nederlandse Combinatie voor Chem. Industrie) Brit. Pat. 855 379 (1960); Chem. Abstr. **55**, 16 577 g (1961).

²⁴ *S. S. G. Sircar*, J. Chem. Soc. [London] **1927**, 600, 1252.

²⁵ *W. Hückel* und *H. Müller*, Ber. dtsh. chem. Ges. **64**, 1981 (1931).

²⁶ *H. v. Euler* und *A. Ölander*, Z. physik. Chem. (A) **137**, 393 (1928).

Zum Studium der Kondensationsreaktion haben wir in einzelnen Fällen, so besonders bei der Umsetzung von 4-Methyl-2,6-dioxopiperazin mit Benzylchlorid und β -Phenyläthylhalogenid die Reaktionsbedingungen variiert und können aus diesen Versuchen folgende allgemeine Richtlinien ableiten:

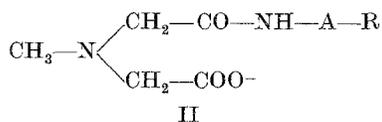
1. Die Reaktion geht bei reaktionsfähigem Halogen leichter und mit besseren Ausbeuten vor sich. Dies wird in Parallelversuchen mit β -Phenyläthylchlorid und β -Phenyläthylbromid gezeigt. Außer der Reaktionsfähigkeit des Halogens ist aber der sterische Aufbau des Substituenten für die Ausbeute und Eigenschaften der Reaktionsprodukte von großem Einfluß.

2. Als Kondensationsmittel bewährt sich fein gepulvertes, geglühtes K_2CO_3 am besten. Das Fortschreiten der Reaktion kann durch die CO_2 -Entwicklung beobachtet werden. Die Verwendung von $NaNH_2$ unter Bildung des Natriumsalzes des 4-Methyl-2,6-dioxo-piperazins gab keine befriedigenden Ausbeuten.

3. Im allgemeinen wurde Toluol als Lösungsmittel verwendet, seltener Benzol oder Xylol. Diese Lösungsmittel wurden immer sorgfältig getrocknet. Absol. Äthanol erwies sich wegen der bei alkalischer Lösung eintretenden Solvolyse als ungeeignet.

4. Bezogen auf ein Mol eingesetztes Halogenid wurden 1,1 bis 1,3 Mole 4-Methyl-2,6-dioxo-piperazin und 0,5 bis 2,0 Mole K_2CO_3 verwendet. Innerhalb dieser untersuchten Grenzen ist die Variation der Mengenverhältnisse gegenüber anderen Einflüssen von geringer Bedeutung.

Die Aufarbeitung der Reaktionsprodukte erfolgte in der Regel durch Ausschütteln mit Wasser zur Entfernung anorganischer Salze und von überschüssigem 4-Methyl-2,6-dioxopiperazin. Anschließend wurde oftmals mit geringen Mengen sehr verd. HCl extrahiert. Die nicht umgesetzte Halogenverbindung bleibt in der organischen Phase. In schwach saurer Lösung sind die gebildeten Säureimide verhältnismäßig stabil, doch ist rasches Arbeiten bei tiefer Temperatur angezeigt. Hingegen tritt im alkalisch-wäßrigen Medium eine sehr rasche Hydrolyse der Säureimidgruppe ein und die primär ausgefällten Reaktionsprodukte gehen nach kurzer Zeit in die meist wasserlöslichen Anionen (II)



über. Daher muß in der Kälte unter gleichzeitigem Schütteln mit viel Äther auf einen gerade ausreichenden pH-Wert alkalisiert und die erhaltene Ätherlösung schnell getrocknet werden.

In einzelnen Fällen konnte die oben beschriebene und kurz als saure Extraktion bezeichnete Methode, die trotz der Vorsichtsmaßnahmen mit Ausbeuteverlusten verbunden ist, vermieden werden, wenn es möglich war, im Eindampfrückstand des von anorganischen Salzen befreiten Reaktionsgemisches die Endprodukte durch Umkristallisieren oder Destillation im Hochvakuum zu reinigen, oder wenn das Reaktionsprodukt bereits aus der Toluollösung auskristallisierte. Bezüglich der Einzelheiten sei auf den experimentellen Teil verwiesen. Hier wird jeweils die aus einer Reihe von Versuchen abgeleitete günstigste Arbeitsweise beschrieben, weshalb auch auf eine tabellarische Darstellung der Versuchsergebnisse verzichtet wurde. Nähere Einzelheiten können aus der Dissertation von *H. Schramek*²⁷ entnommen werden.

Experimenteller Teil

Wenn nicht anders angegeben, wurden die Schmelzpunkte im *Kofler*-Apparat bestimmt und sind korrigiert. Die Ausbeuten (% d. Th.) sind jeweils auf die Halogenverbindung bezogen.

4-Methyl-2,6-dioxo-piperazin (MDOP)

35,3 g Methyliminodiessigsäure und 15,1 g Harnstoff wurden gemeinsam gepulvert und in einem 250 ml-Säbelkolben im Luftbad vorsichtig zum Schmelzen erhitzt, wobei starke Gasentwicklung auftrat. Bei einer Luftbadtemp. von 160—170° war die Gasentwicklung nach 1,5 Stdn. beendet. Nun wurde der Kolbeninhalt bei 12 Torr in die gekühlte Vorlage sublimiert und im weiteren Verlauf destilliert. Das Destillat erstarrte beim Kühlen und betrug 21,2 g (68,6% d. Th.). Schmp. 99—100°, nach Umkristallisieren aus n-Propanol 103—104°.

4-Äthyl-2,6-dioxo-piperazin

Aus 10,0 g Äthyliminodiessigsäure und 3,9 g Harnstoff wurden bei analoger Arbeitsweise, jedoch Destillation bei 10⁻³ Torr, 3,8 g (43,2% d. Th.) Nadeln vom Schmp. 64—69° erhalten. Durch Extraktion des verkohlten Kolbenrückstandes mit Äther wurden weitere 0,9 g (10,2% d. Th.) gewonnen. Durch Umkristallisation beider Fraktionen aus Äther und Petroläther (Sdp. 60—70°) wurde der Schmp. auf 76—77° erhöht. Zur Analyse wurde 5 Stdn. bei 35° und 12 Torr über P₂O₅ getrocknet.

C₆H₁₀N₂O₂. Ber. C 50,69, H 7,09, N 19,71.
Gef. C 51,01, H 7,14, N 19,74.

Pikrat: Mit Pikrinsäure in Äthanol. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äthanol: gelbe Kristalle vom Zersp. 216,5—218°.

C₆H₁₀N₂O₂ · C₆H₃N₃O₇ (4,5 Stdn. bei 100° und 12 Torr über P₂O₅ getrocknet).
Ber. C 38,82, H 3,53, N 18,86. Gef. C 38,88, H 3,67, N 18,83.

²⁷ *H. Schramek*, Dissertation, Philos. Fakultät d. Univ. Wien, 1957.

4-Benzyl-2,6-dioxo-piperazin

8,0 g Benzyliminodiessigsäure und 2,2 g Harnstoff wurden 1 Stde. bei 160° (Luftbadtemp.) geschmolzen und anschließend bei 1,5–2 Torr mit freier Flamme überdestilliert. 6,2 g (85,0% d. Th.) krist. Destillat wurden zweimal aus Wasser unter Zusatz von A-Kohle umkristallisiert und zur Analyse 8 Stdn. bei 78° und 12 Torr über P₂O₅ getrocknet. Schmp. 105–106°.

C₁₁H₁₂N₂O₂. Ber. C 64,69, H 5,92, N 13,72.

Gef. C 64,79, H 5,89, N 13,82.

1-Benzyl-4-methyl-2,6-dioxo-piperazin

2,4 g MDOP, 2,0 g Benzylchlorid, 2,2 g K₂CO₃ und 10,0 ml Toluol wurden 7 Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluß und Rückflußkühlung erhitzt. Nach dem Erkalten waren über den anorganischen Salzen gelbe Kristalle ausgefallen. Es wurde abgesaugt und der Rückstand mit 50 ml Wasser digeriert, um Salze und nicht umgesetztes MDOP zu entfernen. Durch Umkristallisieren des Rückstandes aus Äthanol wurden 0,8 g (23,2% d. Th.) vom Schmp. 165,5–166,5° erhalten.

C₁₂H₁₄N₂O₂. Ber. C 66,03, H 6,47, N 12,84.

Gef. C 66,28, H 6,47, N 12,80.

Hydrochlorid: Die Base wurde in absol. Äthanol mit absol. äthanol. HCl versetzt und die Fällung mit absol. Äther vervollständigt. Zweimal aus absol. Äthanol mit nachfolgendem Ätherzusatz umkristallisiert. Schmp. 215,5–216,5°.

C₁₂H₁₄N₂O₂ · HCl (3 Stdn. bei 100° und 12 Torr über P₂O₅ getrocknet).

Ber. C 56,58, H 5,94, Cl 13,92. Gef. C 56,62, H 5,95, Cl 14,02.

1-β-Phenyläthyl-4-methyl-2,6-dioxo-piperazin

0,9 g MDOP, 1,0 g β-Phenyläthylbromid, 1,3 g K₂CO₃ und 10 ml Toluol wurden 13 Stdn. bei Feuchtigkeitsausschluß unter Rückfluß erhitzt. Nach Absaugen der anorg. Salze und Waschen mit Äther wurde das Filtrat im Vak. eingedampft und der krist. Rückstand aus Petroläther (40–60°) umkristallisiert. Ausb. 1,0 g (76,2% d. Th.). Schmp. 90–91°.

Die Verbindung läßt sich im Kugelrohr bei 110–120° Luftbadtemp. und 10⁻³ Torr unzersetzt sublimieren bzw. destillieren.

C₁₃H₁₆N₂O₂. Ber. C 67,22, H 6,94, N 12,06.

Gef. C 67,41, H 7,01, N 12,05.

Hydrochlorid: Zersp. 176–178°.

C₁₃H₁₆N₂O₂ · HCl (6 Stdn. bei 76° und 12 Torr über P₂O₅ getrocknet).

Ber. C 58,10, H 6,38, Cl 13,19. Gef. C 58,14, H 6,42, Cl 13,28.

Pikrat: Mit Pikrinsäure in Ätherlösung gefällt, dreimal aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 188–189° (im Vakuumröhrchen).

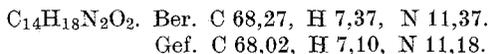
C₁₃H₁₆N₂O₂ · C₆H₃N₃O₇ (bei 100° und 12 Torr über P₂O₅ getrocknet).

Ber. C 49,46, H 4,15, N 15,18. Gef. C 49,61, H 4,29, N 15,06.

1-(γ-Phenylpropyl)-4-methyl-2,6-dioxo-piperazin

1,9 g MDOP, 2,5 g γ-Phenylpropyl-bromid, 2,7 g K₂CO₃ und 15 ml Toluol wurden 14 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Absaugen der Salze wurde mit

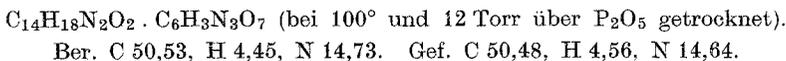
Äther gewaschen und das Filtrat im Vak. eingedampft. Der ölige, dunkelgelbe Rückstand wurde zweimal unter Abtrennung eines geringen Vorlaufes bei 10^{-3} Torr und $115\text{--}125^\circ$ Luftbadtemp. destilliert und gab 2,2 g (71,0% d. Th.) farbloses Öl.



Hydrochlorid: Schmp. $148\text{--}150^\circ$. Zur Analyse 8 Stdn. bei 72° und 11 Torr. über P_2O_5 getrocknet.

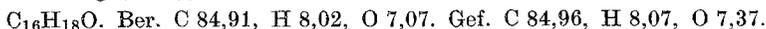
$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$. Ber. C 59,46, H 6,77, Cl 12,54. Gef. C 59,23, H 6,75, Cl 12,59.

Pikrat: Mit Pikrinsäure in Ätherlösung, umkrist. aus Alkohol: Schmp. $159,5\text{--}161,5^\circ$.



3,3-Di-benzyl-äthanol

Zu 10,0 g fein gepulvertem LiAlH_4 in 250 ml Äther wurde eine Lösung von 50,0 g Dibenzylelessigsäure in 300 ml Äther unter Rühren in solcher Geschwindigkeit zugetropft, daß stets schwaches Rückflußkochen stattfand. Dann wurde noch 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Durch Zusatz von feuchtem Äther und Wasser wurde unter Kühlung überschüssiges LiAlH_4 zersetzt. Nach Ansäuern mit verd. H_2SO_4 wurde die Ätherschicht über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Bei der fraktionierten Destillation des Rückstandes wurde das bei $210\text{--}211^\circ$ und 13 Torr übergehende Öl aufgefangen. Es erstarrte im Eisschrank zu Kristallen vom Schmp. $28\text{--}29^\circ$ entsprechend der Literatur^{28, 29} Ausb. 39,3 g (84,2% d. Th.).

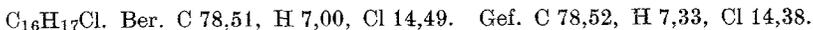


3,3-Di-benzyl-äthylbromid

Zu 15,0 g β, β -(Dibenzyl)-äthanol in 45 ml CHCl_3 wurden 7,0 g PBr_3 langsam zugefügt und mit 10 ml CHCl_3 nachgespült. Nach 45 Min. Erhitzen unter Rückfluß wurde in 100 ml Eiswasser gegossen. Die wäßrige Phase wurde noch zweimal mit je 50 ml Äther geschüttelt. Die vereinten Chloroform- und Ätherlösungen wurden mit NaHSO_3 - und Sodalösung gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand destilliert. Nach geringem Vorlauf wurde die Hauptfraktion, 12,2 g (34,2% d. Th.), bei $145\text{--}148^\circ$ und $5 \cdot 10^{-2}$ Torr gewonnen.

3,3-Di-benzyl-äthylchlorid

Zur Lösung von 30,0 g β, β -Dibenzyl-äthanol, 80 ml CHCl_3 und 13,4 g Pyridin wurden 20,0 g Thionylchlorid getropft und die Mischung 1,5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde in 200 ml 2 n-HCl gegossen und der Kolben mit 60 ml 2 n-HCl gespült. Nach Schichtentrennung wurde die wäßrige Lösung mit Äther ausgeschüttelt und Äther- und Chloroformlösung vereinigt mit HCl, Bicarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vak. eingedampft. Die Hauptmenge destillierte bei 137° und 0,2 Torr. Ausb. 30,2 g (93,2% d. Th.).



²⁸ R. Dolique, C. r. acad. sci. Paris **190**, 880 (1930).

²⁹ P. Mastagli, C. r. acad. sci. Paris **204**, 1656 (1937).

1-β,β-(Dibenzyl)-äthyl-4-methyl-2,6-dioxo-piperazin

2,2 g MDOP, 3,9 g β,β-Dibenzyl-äthylbromid, 2,2 g K₂CO₃ und 30 ml absol. Toluol wurden 12,5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Verdünnen mit Äther wurde mit Wasser gewaschen und fünfmal mit 0,1 n-HCl, hierauf mit 0,5 n-HCl gewaschen. Die dabei entstandene Hydrochloridfällung wurde abgesaugt und getrocknet. 0,6 g (11,9% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus 60 ml absol. Äthanol: Zersp. 233—236°. Zur Analyse 4 Stdn. bei 100° und 12 Torr über P₂O₅ getrocknet.

C₂₁H₂₄N₂O₂ · HCl. Ber. C 67,64, H 6,76, Cl 9,51, N 7,51.
Gef. C 67,75, H 6,67, Cl 9,54, N 7,49.

Durch Basenzusatz ließ sich aus den Mutterlaugen des Hydrochlorids kein Niederschlag mehr ausfällen.

Bei 16 Stdn. Erhitzen eines Ansatzes mit β,β-(Dibenzyl)-äthylchlorid und gleicher Aufarbeitung wurde keine Base gewonnen.

1-(β-Phenoxyäthyl)-4-methyl-2,6-dioxo-piperazin

6,0 g MDOP, 8,0 g β-Phenoxyäthylbromid, 8,4 g K₂CO₃ und 30 ml Toluol wurden 14 Stdn. unter Rückfluß gerührt. Die Aufarbeitung durch saure Extraktion, die den früheren Beispielen folgte, erforderte 20malige Extraktion mit 0,2 n-HCl. Es wurde unter Äther mit KOH gerade gegen Phenolphthalein alkalisiert. Die über Na₂SO₄ getrocknete Ätherlösung gab 3,3 g gelbes Öl, das bei einer Luftbadtemp. von 120—130° und 10⁻³ Torr destilliert wurde und 3,1 g (31,4% d. Th.) der farblosen Base gab.

C₁₃H₁₆N₂O₃. Ber. C 62,89, H 6,50, N 11,28. Gef. C 62,81, H 6,56, N 11,21.

Hydrochlorid: Mit absol. äthanol. HCl und durch Fällen mit Äther. Nach Umkristallisieren aus 5 Teilen absol. Äthanol farblose Kristalle vom Schmp. 132—134,5°. Zur Analyse 3 Stdn. bei 56° und 12 Torr über P₂O₅ getrocknet.

C₁₃H₁₆N₂O₃ · HCl. Ber. C 54,83, H 6,02, Cl 12,45.
Gef. C 54,87, H 6,00, Cl 12,42.

Pikrat: Mit äther. Pikrinsäure gefällt und aus Alkohol umkristallisiert. Zersp. 157,5—158,5°.

1-(γ-Phenoxy-propyl)-4-methyl-2,6-dioxo-piperazin

5,0 g MDOP, 10,0 g γ-Phenoxy-propylbromid, 7,7 g K₂CO₃ und 40 ml Toluol wurden 6 Stdn. unter Rückfluß gerührt. Nach Zugabe von 40 ml Äther wurde mit 50 ml Wasser gewaschen und 20mal mit 0,2 n-HCl ausgeschüttelt. Die Hydrochloridlösung wurde mit wenig Äther geklärt und unter Äther mit 2 n-NH₃ versetzt. Der getrocknete Ätherauszug gab 5,9 g (48,3% d. Th.) Kristalle. Diese wurden zur Reinigung nochmals in Äther gelöst, mehrfach mit 0,2 n-HCl ausgeschüttelt und in die Base verwandelt. Nach Umkristallisieren aus der dreifachen Menge absol. Äthanol resultierten derbe Kristalle, die fein gepulvert und 9 Stdn. bei 35° und 0,2 Torr über P₂O₅ getrocknet wurden Schmp. 61,5—63°.

C₁₄H₁₈N₂O₃. Ber. C 64,10, H 6,92, N 10,68.
Gef. C 64,09, H 6,91, N 11,01.

Hydrochlorid: Mit absol. äthanol. HCl unter Ätherzusatz als Öl, das im Eischrank kristallisiert und aus absol. Äthanol unter Ätherzusatz umkristallisiert

wurde. Schmp. 132—134° in zugeschmolzener Kapillare.

$C_{14}H_{18}N_2O_3 \cdot HCl$ (4 Stdn. bei 78° und 12 Torr über P_2O_5 getrocknet).

Ber. C 56,28, H 6,41, Cl 11,87. Gef. C 56,27, H 6,31, Cl 11,88.

Pikrat: Schmp. 154,5—155,5°.

$C_{14}H_{18}N_2O_3 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (6 Stdn. bei 78° und 12 Torr über P_2O_5 getrocknet).

Ber. C 48,88, H 4,31, N 14,25. Gef. C 48,90, H 4,15, N 14,39.

1-(β-Benzyl-oxy-äthyl)-4-methyl-2,6-dioxo-piperazin

7,0 g MDOP, 8,0 g β-Chloräthyl-benzyl-äther, 8,5 g K_2CO_3 und 30 ml Toluol wurden unter Rückfluß erhitzt. Nach 1,5 Stdn. war ein hellgelber, gallertartiger Niederschlag entstanden, dessen Menge bis zum Ende der Reaktion (10 Stdn.) noch zunahm. Bei üblicher Aufarbeitung durch saure Extraktion und Fällung mit NH_3 wurden als Ätherrückstand 8,2 g hellgelbes Öl erhalten, das bei 115—130° Luftbadtemp. und $2 \cdot 10^{-2}$ Torr farblos übergang und zu Kristallen vom Schmp. 39—41° erstarrte.

$C_{14}H_{18}N_2O_3$. Ber. C 64,10, H 6,92, N 10,68.

Gef. C 64,35, H 7,14, N 10,68.

Hydrochlorid: In absol. Äthanol gebildet und durch Äther anfangs ölig, später kristallisiert gefällt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus absol. Äthanol farblose, hygroskopische Nadeln vom Schmp. 100—103°. Zur Analyse 6 Stdn. bei 35° und 12 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{14}H_{18}N_2O_3 \cdot HCl$. Ber. C 56,28, H 6,41, Cl 11,87.

Gef. C 56,28, H 6,41, Cl 11,93.

Pikrat: Plättchen vom Schmp. 148—149°.

$C_{14}H_{18}N_2O_3 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (5 Stdn. bei 78° und 12 Torr über P_2O_5 getrocknet).

Ber. C 48,88, H 4,31, N 14,25. Gef. C 49,12, H 4,29, N 14,25.

1-[β-(1-Naphthoxy)-äthyl]-4-methyl-2,6-dioxo-piperazin

5,9 g MDOP, 8,0 g (β-Chloräthyl)-(1-naphthyl)-äther, 7,0 g K_2CO_3 und 30 ml Toluol wurden 11,5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Durch Aufarbeitung nach dem üblichen Verfahren der sauren Extraktion wurden 2,6 g (22,6% d. Th.) hellgelbe Kristalle gewonnen, die bei 140—150° Luftbadtemp. und $5 \cdot 10^{-3}$ Torr übergangen. Nach Umkristallisieren aus Äthanol Schmp. 111,5—112,5°. Zur Analyse 4 Stdn. bei 56° und 12 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{17}H_{18}N_2O_3$. Ber. C 68,44, H 6,08, N 9,39. Gef. C 68,63, H 6,18, N 9,44.

Hydrochlorid: Aus absol. Äthanol, Zersp. 163—165°. Zur Analyse 6 Stdn. bei 78° und 12 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{17}H_{18}N_2O_3 \cdot HCl$. Ber. C 60,98, H 5,72, Cl 10,59.

Gef. C 60,94, H 5,71, Cl 10,50.

Schwer löslich in Wasser unter Abspaltung der Base.

Pikrat: aus Äthanol, Zersp. 214—216°.

$C_{17}H_{18}N_2O_3 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (7 Stdn. bei 138° und 11 Torr über P_2O_5 getrocknet).

Ber. C 52,37, H 4,01, N 13,28. Gef. C 52,39, H 4,16, N 13,28.

1-(1-Naphthyl-methyl)-4-methyl-2,6-dioxo-piperazin

2,1 g MDOP, 3,0 g 1-(Brommethyl)-naphthalin, 2,6 g K_2CO_3 und 20 ml Toluol wurden 10 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abfiltrieren anorgan. Salze und eines gelben Niederschlages wurde mit Äther verdünnt, mit 20 ml und 10 ml Wasser gewaschen und anschließend 30 mal mit 0,3 n-HCl ausgeschüttelt. Die vereinigten sauren Extrakte wurden einmal mit wenig Äther ausgeschüttelt und dann im Scheidetrichter unter Schütteln mit reichlich Äther mit NH_3 gerade gegen Phenolphthalein alkalisiert. Die über Na_2SO_4 getrocknete Ätherlösung gab beim Eindampfen ein zähes, gelbes Öl, aus dem sich durch mehrmaliges Umkristallisieren aus absol. Äthanol Nadeln vom Schmp. 146,5—148° erhalten ließen. Schwer löslich in Äther, Petroläther; leicht löslich in Benzol. Ausb.: 0,7 g (19,3% d. Th.).

$C_{16}H_{16}N_2O_2$. Ber. C 71,62, H 6,01, N 10,44.

Gef. C 71,69, H 6,03, N 10,36.

Sämtliche Mikroanalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium unseres Institutes ausgeführt.

Der Chemischen Fabrik *Promonta GmbH.*, Hamburg, danken wir für die Förderung dieser Arbeit.