

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

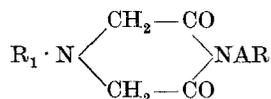
Von

O. Hromatka und **H. Schramek**

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

(Eingegangen am 19. September 1961)

Die in der 1. Mitt. beschriebenen Synthesen von Verbindungen der allgemeinen Formel



wurden auf Verbindungen, in welchen $\text{A} = \text{---}(\text{CH}_2)_n \cdot \text{CO---}$ ist, ausgedehnt. R stellt entweder den Phenylrest dar, dann liegen aromatische Ketone vor. Ist R der Rest von Diphenylamin, Carbazol oder Phentiazin, die mit ihrem N-Atom an A gebunden sind, handelt es sich um Säureamide.

Die in der ersten Mitteilung¹ begonnene Untersuchung über die Reaktion verschiedener Halogenide mit 4-Methyl-2,6-dioxo-piperazin wurde fortgesetzt. Zunächst wurde ω -Bromacetophenon als Beispiel für ein besonders leicht reagierendes Halogenid herangezogen. Zum Vergleich wurde die zu substituierten Ketonen führende Umsetzung auch auf ω -Brom-propiofenon ausgedehnt.

Von besonderem Interesse war es aber, in Stellung 1 des 4-Methyl-2,6-dioxo-piperazins solche Gruppen einzuführen, die bereits in früheren Untersuchungen als Substituenten von 4-Methyl-piperazin vorlagen. Auf diese Weise konnten Verbindungen für eine vergleichende Untersuchung der pharmakologischen Wirksamkeit bereitgestellt werden. Dement-

¹ O. Hromatka und H. Schramek, Mh. Chem. **92**, 1242 (1961).

sprechend wurde die Reaktion mit Chloracetyldiphenylamin, β -Brompropionyl-diphenylamin, Chloracetylcarbazol, β -Brom-propionyl-carbazol, Chloracetylphentiazin, β -Brompropionylphentiazin und endlich α -Chlorpropionyl-phentiazin durchgeführt. Aus den erzielten Ausbeuten an Basen lassen sich aber keine Gesetzmäßigkeiten über die Reaktivität der eingesetzten Halogenverbindungen ableiten. Vielmehr ist die Ausbeute weitgehend von der Stabilität der Endprodukte bei der Isolierung abhängig. Da die Reaktionsprodukte mit einem einzigen basischen N-Atom nur verhältnismäßig schwache Basen sind, deren Löslichkeit in Wasser durch die großen Reste AR abnimmt, muß die Extraktion mit Salzsäure aus der organischen Phase sehr oftmals durchgeführt werden. In wenigen Fällen wurde auch Hydrolyse der Salze beim Umkristallisieren beobachtet.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden, wenn nicht anders erwähnt, im Apparat nach *Kofler* bestimmt und sind korrigiert. Die Ausbeuten (% d. Th.) wurden auf die Halogenkomponente bezogen.

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

2,4 g 4-Methyl-2,6-dioxo-piperazin (MDOP), 3,0 g Bromacetophenon, 2,9 g K_2CO_3 und 15 ml Toluol wurden 3,5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, dann mit 25 ml Äther verdünnt und im Scheidetrichter mit 15 ml und 10 ml Wasser gewaschen. Die ölige Fällung wurde nicht beachtet. Es wurde 10mal mit 0,1 n-HCl extrahiert und die vereinigten sauren Extrakte 4mal mit Äther geklärt. Nach Durchschütteln mit viel Äther im Scheidetrichter wurde mit NH_3 gerade gegen Phenolphthalein alkalisiert. Aus der Ätherlösung fielen 0,4 g Kristalle vom Schmp. 116—117° aus (Fraktion I). Das über Na_2SO_4 getrocknete Filtrate wurde eingedampft und gab weitere 1,1 g Kristalle vom Schmp. 106—114° (Fraktion II). Die Gesamtausbeute beider Fraktionen betrug daher 40,4% d. Th. Nach Umkristallisieren aus 16 Teilen Äthanol: Schmp. 116,5—117°. Zur Analyse 4 Stdn. bei 78° und 12 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{13}H_{14}N_2O_3$. Ber. C 63,40, H 5,73, N 11,38.

Gef. C 63,64, H 5,64, N 11,28.

Pikrat: In Ätherlösung gefällt und aus Alkohol umkristallisiert. Nach Trocknen im Vak. über $CaCl_2$: Schmp. 167,5—168,5°.

$C_{13}H_{14}N_2O_3 \cdot C_6H_3N_3O_7$. Ber. C 48,00, H 3,61, N 14,73.

Gef. C 48,03, H 3,69, N 14,74.

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

5,8 g MDOP, 8,0 g ω -Brompropiofenon, 5,2 g K_2CO_3 und 35 ml Toluol wurden 5 Stdn. unter magnet. Rühren und Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung folgte der im vorigen Beispiel beschriebenen sauren Extraktion. Nach dem Eindampfen des Äthers blieben 4,2 g gelbes Öl, das bei 170—190° (Luftbadtemp.) und 0,2 Torr destilliert wurde. 3,4 g farbloses Öl (34,5% d. Th.).

$C_{14}H_{16}N_2O_3$. Ber. C 64,60, H 6,20, N 10,76.

Gef. C 64,17, H 6,20, N 10,96.

Pikrat: Durch Fällung in alkohol. Lösung; 1,4 g Rohpikrat wurden aus einer Mischung von 125 ml Alkohol, 175 ml Wasser und 50 ml Aceton zweimal umkristallisiert. Zersp. 226—228°.

$C_{14}H_{16}N_2O_3 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (5 Stdn. bei 78° und 12 Torr über P_2O_5 getrocknet).
Ber. C 49,08, H 3,91, N 14,31. Gef. C 49,16, H 4,18, N 14,28.

4-Methyl-2,6-dioxo-piperazino-1-essigsäure-diphenylamid

2,0 g MDOP, 3,0 g N-Chloracetyl-diphenylamin, 2,5 g K_2CO_3 und 15 ml Toluol wurden 7 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Zusatz von 15 ml Äther wurde mit Wasser gewaschen. Ungelöst in beiden Phasen blieben gelbe Kristalle, die sich bereits als ziemlich reine Base erwiesen (1,3 g, 31,8% d. Th.). Die filtrierte organische Phase wurde mit HCl extrahiert, die sauren Auszüge mit KOH auf pH 7—8 gebracht und mit sehr viel Äther ausgeschüttelt. Als Ätherrückstand wurden weitere 0,3 g Base gewonnen. Durch Umkristallisieren aus wenig absol. Äthanol Schmp. 151—152,5°.

$C_{19}H_{19}N_3O_3$ (3,5 Stdn. bei 78° und 12 Torr über P_2O_5 getrocknet).
Ber. C 67,64, H 5,68, N 12,46. Gef. C 67,74, H 5,61, N 12,43.

Hydrochlorid: Mit HCl in absol. Äthanol; umkrist. aus dem gleichen Lösungsmittel. Zersp. 220—223° Zur Analyse 5 Stdn. bei 78° und 12 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{19}H_{19}N_3O_3 \cdot HCl$. Ber. C 61,03, H 5,39, Cl 9,48.
Gef. C 61,15, H 5,60, Cl 9,37.

Pikrat: In 96proz. Äthanol bereitet und daraus mehrmals umkristallisiert. Lange gelbe Spieße vom Zersp. 208—209°.

$C_{19}H_{19}N_3O_3 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (5 Stdn. bei 78° und 12 Torr über P_2O_5 getrocknet).
Ber. C 53,00, H 3,92, N 14,84. Gef. C 53,07, H 3,95, N 14,82.

N-(β-Brom-propionyl)-diphenylamin

Zur Lösung von 14,8 g Diphenylamin in 65 ml Benzol wurde unter Rühren eine Lösung von 7,5 g β-Brompropionylehlorid in 20 ml Benzol getropft. Obwohl bereits in der Kälte Diphenylamin-hydrochlorid ausfiel, wurde 20 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Absaugen des Niederschlages wurde im Vak. eingedampft. Der krist. Rückstand wurde aus 15 ml Alkohol umkristallisiert und gab 11,0 g (82,6% d. Th.) β-Brompropionyl-diphenylamin vom Schmp. 100—101°.

$C_{15}H_{14}BrNO$. Ber. C 59,22, H 4,64, Br 26,27, N 4,60.
Gef. C 59,32, H 4,43, Br 26,25, N 4,64.

β-(4-Methyl-2,6-dioxo-piperazino-1)-propionsäure-diphenylamid

4,1 g MDOP, 8,0 g β-Brompropionyl-diphenylamin, 4,2 g K_2CO_3 und 40 ml Toluol wurden 7 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Bei üblicher Aufarbeitung wurde 10mal mit 0,1 n-HCl extrahiert, die Base mit NH_3 gefällt und ausgeäthert. 2,2 g (23,8% d. Th.) Kristalle vom Schmp. 139,5—141,5°. Leicht lösl. Methanol, Äthanol, Aceton, Benzol; schwer in Äther; sehr schwer in Petroläther (80—100°). Zur Analyse 5 Stdn. bei 78° und 12 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{20}H_{21}N_3O_3$. Ber. C 68,35, H 6,02, N 11,96.
Gef. C 68,50, H 6,05, N 11,93.

Nach Umkristallisieren aus absol. Äthanol wurden Kristallalkohol enthaltende Kristalle erhalten, die sich zwischen 85—100° und bei 140,5—142° schmolzen. Leicht lösl. in Äther. Zur Analyse 3 Tage an der Luft getrocknet.

$C_{20}H_{21}N_3O_3 \cdot C_2H_5OH$. Ber. C 66,48, H 6,85, N 10,57, C_2H_5O 11,24.
Gef. C 66,51, H 6,88, N 10,66, C_2H_5O 10,40.

Hydrochlorid: Mit HCl in absol. Äthanol; umkrist. aus absol. Äthanol. Zersp. 218—220°. Zur Analyse 4 Stdn. bei 100° und 12 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{20}H_{21}N_3O_3 \cdot HCl$. Ber. C 61,93, H 5,72, Cl 9,14.
Gef. C 61,87, H 5,83, Cl 9,06.

Pikrat: Mit Pikrinsäure in Äthanol; dreimal aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 211—213° (u. Zersp.) (4 Stdn. bei 100° und 12 Torr über P_2O_5 getrocknet).

$C_{20}H_{21}N_3O_3 \cdot C_6H_3N_3O_7$. Ber. C 53,79, H 4,17, N 14,48.
Gef. C 53,92, H 4,26, N 14,32.

4-Methyl-2,6-dioxo-piperazinyl-(1)-acetyl-carbazol

5,5 g MDOP, 8,0 g N-Chloracetyl-carbazol, 6,0 g K_2CO_3 und 50 ml Toluol wurden 10 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wobei gelbliche Kristalle ausfielen. Nach dem Erkalten wurde mit 25 ml Äther verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die nicht gelösten Kristalle (5,0 g = 45,4% d. Th.) wurden abgesaugt und getrocknet. Durch die übliche saure Extraktion der Toluol-Äther-Lösung wurden weitere 0,6 g Rohbase erhalten. Leicht löslich in Benzol, Aceton; schwer in Petroläther, Äther, Diisopropyläther und kaltem Alkohol. Nach Umkristallisieren aus absol. Äthanol und einer Mischung von 40 Tln. absol. Äthanol und 2 Tln. Benzol Schmp. 175,5—177,5°.

Hydrochlorid: 0,5 g Rohbase in 30 ml absol. Äthanol und 7 ml Benzol gelöst, mit Aktiv-Kohle behandelt und mit absol. äthanol. HCl versetzt. 0,4 g Hydrochlorid vom Zersp. 249—252°. Zur Analyse 6 Stdn. bei 78° und 12 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{19}H_{17}N_3O_3 \cdot HCl$. Ber. C 61,37, H 4,88, Cl 9,53.
Gef. C 61,30, H 4,91, Cl 9,27.

Pikrat: Aus alkohol. Lösung; Zersp. 233—236°.

N-(β -Brompropionyl)-carbazol

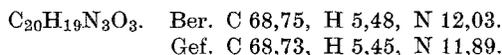
15,0 g Carbazol wurden in 250 ml siedendem Toluol gelöst, im Verlauf von 1,5 Stdn. mit einer Lösung von 15,4 g β -Brompropionylchlorid in 10 ml Toluol versetzt und weitere 7,5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen im Vak. wurde der krist. Rückstand aus 190 ml Aceton umkristallisiert (Aktivkohle). 13,6 g Nadeln vom Schmp. 129—130°. Durch Einengen der Mutterlauge weitere 3,1 g. Zur Analyse 4 Stdn. bei 56° und 12 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$C_{15}H_{12}BrNO$. Ber. C 59,62, H 4,00, N 4,64, Br 26,44.
Gef. C 60,06, H 4,02, N 4,74, Br 26,35.

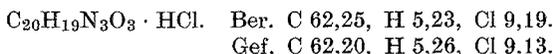
β -[4-Methyl-2,6-dioxo-piperazinyl-(1)]-propionyl-carbazol

3,6 g MDOP, 7,0 g Brompropionylcarbazol, 3,8 g K_2CO_3 und 50 ml Toluol wurden 8,5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Während der Reaktion

schieden sich Nadeln ab. Nach Zusatz von 20 ml Benzol und 30 ml Äther wurde mit Wasser geschüttelt und hierauf die Kristalle abgeseugt (6,6 g). Durch saure Extraktion können aus dem Filtrat nur mehr 0,1 g gewonnen werden. Gesamtausbeute 82,9% d. Th. Aus Benzol Kristalldrusen vom Schmp. 199,5—201°. Zur Analyse 5 Stdn. bei 100° und 12 Torr über P₂O₅ getrocknet.

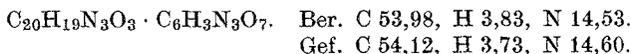


Hydrochlorid: 0,3 g Base in 30 ml absol. Äthanol und 20 ml Benzol gelöst und mit einem Überschuß von absol. äthanol. HCl versetzt. Zersp. 243—245°. Zur Analyse 4 Stdn. bei 56° und 12 Torr über P₂O₅ getrocknet.



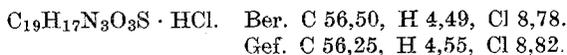
Beim Umkristallisieren aus Äthanol geht das Hydrochlorid teilweise in die Base über.

Pikrat: 0,2 g Base in 40 ml absol. Äthanol-Aceton (1:1) mit alkohol. Pikrinsäurelösung gefällt. Aus einer Mischung von 75 ml Äthanol, 16 ml Wasser und 15 ml Aceton umkristallisiert. Zersp. 240—242°. Zur Analyse 5 Stdn. bei 100° und 12 Torr über P₂O₅ getrocknet.



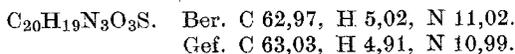
4-Methyl-2,6-dioxo-piperazino-1-essigsäure-phenthiazid

1,7 g MDOP, 3,0 g 10-Chloracetyl-phenthiazin, 1,5 g K₂CO₃ und 12,5 ml Toluol wurden 13 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, nach dem Erkalten mit Äther verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die saure Extraktion wurde mit 0,2 n-Essigsäure begonnen, mit 0,2 n-Salzsäure fortgesetzt und die mit KOH gefällte Base ausgeäthert. Die über Na₂SO₄ getrocknete Ätherlösung gab 0,8 g (20,0% d. Th.) hellrote, krist. Base, die sofort in absol. alkohol. Lösung ins *Hydrochlorid* verwandelt wurde, das mit Äther gefällt wurde. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus absol. Äthanol farblose Kristalle vom Zersp. 233—236°. Zur Analyse 3 Stdn. bei 78° und 12 Torr über P₂O₅ getrocknet.



β-(4-Methyl-2,6-dioxo-piperazino-1)-propionsäure-phenthiazid

3,7 g MDOP, 8,0 g N-β-Brompropionyl-phenthiazin, 3,6 g K₂CO₃ und 40 ml Toluol wurden 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte in üblicher Weise durch saure Extraktion und Fällung der in Äther schwerlöslichen Base mit NH₃. Gesamtausbeute 2,8 g (30,7% d. Th.) Kristalle. Leicht löslich in Benzol, heißem Äthanol, schwer in Petroläther, Äther, Diisopropyläther. Nach Umkristallisieren aus absol. Äthanol Schmp. 161—162,5°.



Pikrat: In alkohol. Lösung gefällt und gut gewaschen. Zersp. 200—203°. Zur Analyse 4 Stdn. bei 100° und 12 Torr über P₂O₅ getrocknet.

C₂₀H₁₉N₃O₃S · C₆H₃N₃O₇. Ber. C 51,14, H 3,53, N 13,77.
Gef. C 51,22, H 3,83, N 13,79.

Beim Umkristallisieren aus verd. Alkohol spaltet sich etwas Pikrinsäure ab.

α-(4-Methyl-2,6-dioxo-piperazino-1)-propionsäure-phenthiazid

1,6 g MDOP, 3,0 g α-Chlorpropionylphenthiazin, 2,8 g K₂CO₃ und 15 ml Toluol wurden 13,5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Durch die übliche saure Extraktion wurden 0,3 g (7,5% d. Th.) rötliche Kristalle erhalten, die nach Umkristallisieren aus absol. Äthanol den Schmp. 212—214° (Vakuumröhrchen) zeigten.

C₂₀H₁₉N₃O₃S. Ber. C 62,97, H 5,02, N 11,02.
Gef. C 62,98, H 5,40, N 10,43.

Sämtliche Mikroanalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium unseres Institutes ausgeführt.

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