

Über Bis-trimethoxy-benzamide, -phenylharnstoffe, -phenylurethane und verwandte Derivate von Dialkyl-äthylendiaminen und -piperazinen

Von

K. Schlögl und Rosemarie Schlögl

Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 8. April 1964)

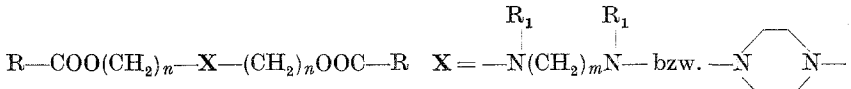
Durch Acylierung von N,N'-Bis-(3-aminopropyl)-piperazin und -dimethyläthylen-(bzw. trimethylen)-diamin wurden Bis-trimethoxy-benzamide dargestellt. Bis-harnstoffe waren aus N,N'-Bis-aminopropylderivaten und Phenyl- bzw. Trimethoxyphenyl-isocyanat zugänglich. Letzteres wurde aus dem entsprechenden Azid erhalten; bei der Umsetzung mit Bis-hydroxyalkylverbindungen liefert es Bis-trimethoxyphenylurethane. Es wird ferner die Darstellung einiger Trimethoxybenzyl-piperazine und dimethyläthylendiamine beschrieben.

In der voranstehenden Arbeit¹ wurde über 3,4,5-Trimethoxybenzoate und verwandte Ester von symmetrischen Bis-hydroxyalkyl-piperazinen und -dialkylpolymethylendiaminen der allgemeinen Struktur I berichtet, von denen sich einige Vertreter durch bemerkenswerte pharmakodynamische Wirkungen auszeichnen.

Im Zusammenhang damit und im Hinblick auf günstige pharmakodynamische Eigenschaften einiger Trimethoxybenzamide² schien es von Interesse, die Estergruppen in I durch Amid-, Harnstoff- und Urethangruppen zu ersetzen. Die Synthesen einiger solcher Verbindungen (II, III) sind im folgenden kurz beschrieben.

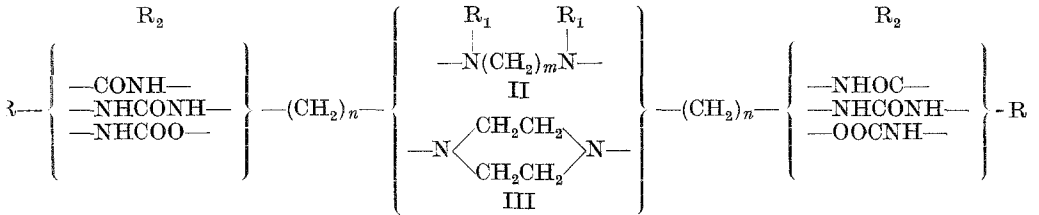
¹ K. Schlögl und Rosemarie Schlögl, Mh. Chem. **95**, 922 (1964).

² S. z. B.: M. A. Karim, W. H. Linnell und L. K. Sharp, J. Pharmacy and Pharmacol. **12**, 74, 82 (1960); Y. G. Perron und J. Sam, U. S. Pat. 2870145/146 und 2870156; Chem. Abstr. **53**, 10264 b (1959).

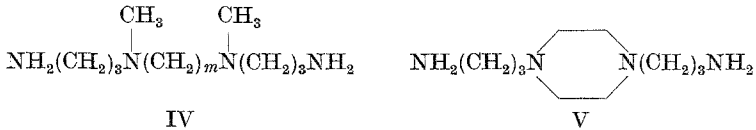


I

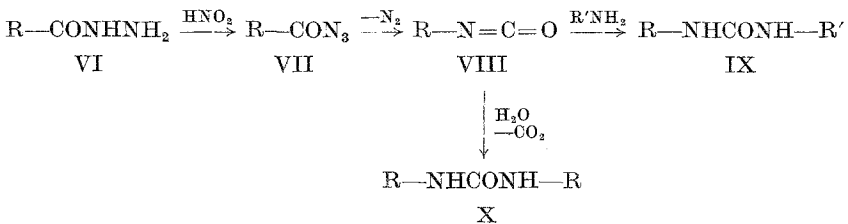
R = z. B. 3,4,5-Trimethoxyphenyl



Die *Bis-benzamide* ($R_2 = CONH$) waren durch Acylierung von N,N' -Bis-(3-aminopropyl)-dimethylpolymethylendiaminen (IV) bzw. des Piperazinderivats V mit den entsprechenden (substit.) Benzoylchloriden zugänglich. IV und V erhielten wir durch Hydrierung der Cyanäthylierungsprodukte von Dimethyl-äthylen-(trimethylen)-diamin bzw. von Piperazin³.



Zur Synthese der *Bis-harnstoffe* ($R_2 = NHCONH$) und der *Bis-urethane* (II, III, $R_2 = NHCOO$) verwendeten wir Phenyl- sowie das bisher nicht bekannte 3,4,5-Trimethoxyphenyl-isocyanat (VIII), das ein wertvolles Ausgangsprodukt zur Darstellung verschiedener Trimethoxyphenylderivate (wie etwa IX und X) darstellt. VIII konnte in guten Ausbeuten über das Azid VII⁴ aus dem Hydrazid VI der Trimethoxybenzoesäure gewonnen werden.



R = 3,4,5-Trimethoxyphenyl

³ L. C. Behr, J. E. Kirby, R. N. MacDonald und C. W. Todd, J. Amer. chem. Soc. **68**, 1296 (1946).

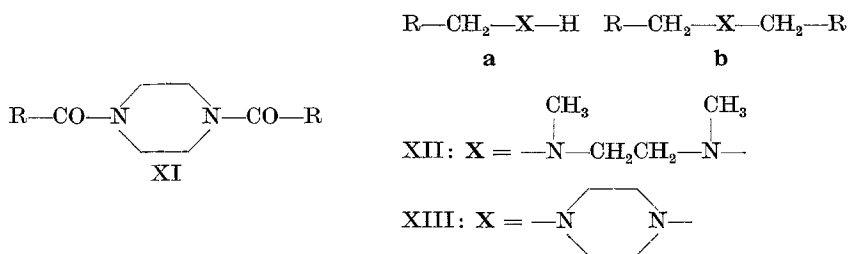
⁴ R. O. Pepe, J. prakt. Chem. **126**, 242 (1930).

Wurden zur Synthese des Hydrazides VI aus Trimethoxybenzoesäure-ester und Hydrazin energische Bedingungen angewendet (mehrstdg. Kochen mit Hydrazinhydrat), dann trat Hydrolyse der Methoxygruppe in 4-Stellung ein und man erhielt das Hydrazid der Syringasäure, das mit einem aus Syringasäure-ester dargestellten Produkt identisch war. Für dieses Hydrazid ist in der Lit.⁵ ein Schmp. von 156 bis 157° angegeben, während unser Produkt von 210 bis 214° schmolz. *Pearl* und *Beyer* hatten bei der Umsetzung von 2,3-Dimethoxy-5-nitrobenzoesäure-ester mit Hydrazin ebenfalls Ätherspaltung einer Methoxygruppe beobachtet⁵. Es können also „aktivierte“ OCH₃-Gruppen nicht nur durch Säuren (wie bei der üblichen Darstellung von Syringasäure aus 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure⁶), sondern auch durch Hydrazin gespalten werden.

Zur Charakterisierung des Isocyanates VIII wurde es mit einigen primären Aminen umgesetzt, wobei man in glatter Reaktion die 3,4,5-Trimethoxyphenyl-harnstoffe IX erhielt. Mit Wasser lieferte VIII den symmetrischen Harnstoff X.

Reaktion von Phenyl- bzw. Trimethoxyphenyl-isocyanat mit den Diaminen IV und V lieferte die gewünschten Bis-harnstoffe, während Umsetzung mit dem früher beschriebenen N,N'-Diäthyl-N,N'-bis-(4-hydroxybutyl)-äthylendiamin¹ bzw. mit Piperazin-N,N'-bis-äthanol⁷ zu den erwarteten Bis-urethanen führte.

In Ergänzung zu den bisher beschriebenen Bis-estern I sowie den Derivaten mit verwandten funktionellen Gruppen (II, III) wurden schließlich auch einfacher gebaute Trimethoxybenzoyl- und -benzyl-derivate (XI, XII, XIII) dargestellt, in denen die C-Kette zwischen tert. Stickstoff und subst. Phenylrest (R) auf ein C-Atom (CO in XI, CH₂ in XII und XIII) verkürzt ist. Die Darstellung von Trimethoxybenzyl-verbindungen (Tab. 1) schien auch im Hinblick auf die in Patenten beschriebenen⁸ Trimethoxybenzyl-piperazine (XIIIa) von Interesse.



R = 2,3,4- bzw. 3,4,5-Trimethoxyphenyl-

⁵ *I. A. Pearl* und *D. L. Beyer*, *J. Amer. Chem. Soc.* **77**, 3660 (1955).

⁶ *W. Bradley* und *R. Robinson*, *J. Chem. Soc.* [London] **1928**, 1541; *W. H. Hunter* und *A. A. Levine*, *J. Amer. Chem. Soc.* **48**, 1608 (1926); *M. T. Bogert* und *B. B. Coyne*, *J. Amer. Chem. Soc.* **51**, 569 (1929).

⁷ *L. J. Kitchen* und *C. B. Pollard*, *J. Org. Chem.* **8**, 338 (1943).

⁸ *H. Morren*, Belg. Pat. 565570 und 560330; *Chem. Abstr.* **53**, 8172b und 16168i (1959).

Die Mono- bzw. Bis-trimethoxybenzyl-derivate (**a** bzw. **b**) wurden aus *N,N'*-Dimethyl-äthylendiamin (XII) bzw. Piperazin (XIII) und den entsprechenden Trimethoxybenzylchloriden dargestellt, die ihrerseits auf dem Weg $R-COOH \rightarrow R-CH_2OH \rightarrow R-CH_2Cl$ zugänglich waren^{8, 9}.

Wie schon bei den Bis-estern erfolgte auch hier die Reinheitskontrolle der Zwischen- und Endprodukte durch Papier- bzw. Dünnschichtchromatographie¹.

Tabelle 1. Trimethoxybenzyl-derivate XII, XIII

Verbdg.	R =Tri- thoxy- phenyl	Schmp. °C ^a	Sdp. Torr/°C ^b	Formel ^c	Di-Hydrochloride, ^d	
					Schmp. °C	umkrist. aus
XII a	2,3,4-	—	0,01/104—114	C ₁₄ H ₂₄ N ₂ O ₃	176—180	Äthanol—Äther
XII b	2,3,4-	—	—	C ₂₄ H ₃₆ N ₂ O ₆	200—203	Methanol—Äther
XII b	3,4,5-	85—87	—	C ₂₄ H ₃₆ N ₂ O ₆	225—227	Äthanol—Äther
XIII b	2,3,4-	107—109	—	C ₂₄ H ₃₄ N ₂ O ₆	221—225	Äthanol—Wasser
XIII b	3,4,5-	161—164	—	C ₂₄ H ₃₄ N ₂ O ₆	228—231	Methanol—Wasser

^a Umkristallisiert aus Methanol bzw. Methanol—Wasser.

^b Destilliert im Kugelrohr; Siedepunkt ist Luftbadtemp.

^c Die Analysen aller Verbindungen (N für die freien Basen, N und Cl für die Hydrochloride stimmen innerhalb der Fehlergrenzen mit den berechneten Werten überein.

^d Die Hydrochloride wurden dargestellt durch Sättigen einer äther. Lösung (bzw. Suspension) mit HCl-Gas.

Im Gegensatz zu den Bis-estern I zeigte keine der dargestellten Verbindungen eine merkliche antifibrillatorische oder coronargefäßerweiternde Wirkung¹⁰. Ersatz der COO-Gruppe in I durch verwandte N-haltige Gruppen (CONH, NHCOO) bewirkt also weitgehenden Verlust der spezifischen pharmakodynamischen Wirkung. Das wird besonders deutlich beim Vergleich des Bis-esters I ($R_1 = CH_3$, $m = 2$, $n = 3$; Nr. 10)¹ mit dem Bis-amid II ($R_1 = CH_3$, $m = 2$, $n = 3$).

Für die Unterstützung dieser Arbeit sind wir der Österr. Stickstoffwerke A. G., Linz/Donau, zu großem Dank verpflichtet.

Die Mikroanalysen wurden von Herrn *H. Bieler* im Mikrolaboratorium des Org.-Chem. Institutes ausgeführt.

Experimenteller Teil

Alle Schmelzpunkte wurden nach *Kofler* bestimmt.

N,N'-Dimethyl-*N,N'*-bis-(3-aminopropyl)-äthylendiamin (IV, $m = 2$)

Zu 10,0 g (0,113 Mol) *N,N'*-Dimethyläthylendiamin wurden unter Rühren bei 50° 15,0 g (0,28 Mol) Acrylnitril zugetropft. Nach 1 Stde. bei 50° setzten

⁹ S. z. B.: a) *N. L. Drake* und *W. B. Tuemmler*, *J. Amer. Chem. Soc.* **77**, 1204 (1955). — b) *C. D. Gutsche* und *H. E. Johnson*, *J. Amer. Chem. Soc.* **76**, 1776 (1954).

¹⁰ Die vorläufigen pharmakologischen Untersuchungen wurden von Herrn Prof. DDr. *O. Kraupp*, Pharmakol. Institut der Universität Wien, ausgeführt.

wir noch 7,0 g Acrylnitril zu und erhitzten 1 Stde. am Wasserbad. Der Rückstand wurde im Vak. fraktioniert. Zuerst entfernte man bei 10 Torr das überschüssige Acrylnitril, worauf bei 0,6 Torr und 136—140° 20,5 g (93% d. Th.) *N,N'*-Dimethyl-*N,N'*-bis-(2-cyanäthyl)-äthylendiamin übergingen. n_D^{20} 1,4709.

$C_{10}H_{18}N_4$. Ber. N 28,84. Gef. N 28,47.

Zur Hydrierung wurden 19,4 g dieses Produktes in 150 ml (mit NH_3 gesätt.) Methanol mit Raney-Nickel bei 80—90 atm. H_2 und 90—100° 15 Stdn. gerührt. Übliche Aufarbeitung und Destillation des Rohproduktes bei 0,8 Torr und 106—109° lieferte 13,5 g (67% d. Th.) Diamin. n_D^{20} 1,4790.

$C_{10}H_{26}N_4$. Ber. N 27,69. Gef. N 27,56.

In analoger Weise wurde aus *N,N'*-Dimethyl-trimethylendiamin und Acrylnitril das *Dinitril* vom Sdp._{1,0} 155—160° in 72proz. Ausb. erhalten. Sein *Dihydrochlorid* schmilzt von 167—172° (Zers.).

$C_{11}H_{20}N_4 \cdot 2 HCl$. Ber. Cl 25,22. Gef. Cl 24,66.

Hydrierung mit Raney-Nickel unter den oben angegebenen Bedingungen ergab 46% *Diamin* (IV, $m = 3$) vom Sdp._{0,6} 92—94°.

Das *Tetrapikrat* schmilzt von 225—227° (Zers.).

$C_{11}H_{28}N_4(C_6H_3N_3O_7)_4$. Ber. N 19,78. Gef. N 19,55.

Bis-benzamide (II, III, $R_2 = CONH$)

N,N'-Dimethyl-*N,N'*-bis-[3-(3',4',5'-trimethoxybenzoylamino)-propyl]-äthylendiamin (II, $R = 3,4,5$ -Trimethoxyphenyl, $R_1 = CH_3$, $R_2 = CONH$, $m = 2$, $n = 3$)

Zu einer Lösung von 3,2 g (0,016 Mol) Diamin IV ($m = 2$) in 20 ml absol. Dioxan wurden unter kräftigem Rühren und Kühlen mit Eis gleichzeitig 7,4 g (0,032 Mol) Trimethoxybenzoylchlorid (in 25 ml Dioxan) und 1,30 g (0,0325 Mol) NaOH in 20 ml Wasser zugetropft. Nach weiterem 1stdg. Rühren bei Raumtemp. wurde im Vak. eingeengt, mit Wasser verdünnt und mit Essigester extrahiert. Der Abdampfrückstand (5,8 g, d. s. 62% d. Th.) erstarrte und wurde aus Äthanol—Äther—Petroläther umkristallisiert. Schmp. 118—122°. Papierchromatographisch rein (vgl. ¹).

$C_{30}H_{46}N_4O_8$. Ber. C 61,00, H 7,85, N 9,49. Gef. C 60,73, H 7,90, N 9,20.

In analoger Weise wurde auch das Derivat des Trimethylendiamins (II, $R_1 = CH_3$, $R_2 = CONH$, $m = 3$, $n = 3$) dargestellt. Es war papierchromatographisch einheitlich, konnte aber nicht zur Kristallisation gebracht werden. Auch Salze, wie das Di-hydrochlorid oder Di-pikrat waren amorph.

$C_{31}H_{48}N_4O_8$. Ber. N 9,27. Gef. N 9,48.

Zur Darstellung der Piperazin-bis-amide III ($R_2 = CONH$, $n = 3$) wurde *N,N'*-Bis-(3-aminopropyl)-piperazin³ mit 3,4,5-Trimethoxybenzoylchlorid bzw. 3,5-Dichlor-4-methoxybenzoylchlorid in der oben beschriebenen

Weise umgesetzt. An Stelle von Dioxan wurde jedoch Benzol als Lösungsmittel verwendet.

$R = 3,4,5$ -Trimethoxyphenyl. Ausb. 80%, Schmp. 169—173° (Methanol—H₂O).

C₃₀H₄₄N₄O₈. Ber. N 9,52. Gef. N 9,81.

Das *Di-hydrochlorid* schmilzt von 210—215°, sein *Hydrat* von 142—145° (Methanol—H₂O).

$R = 3,5$ -Dichlor-4-methoxyphenyl. Ausb. 70%, Schmp. 180—183° (Methanol—H₂O).

C₂₆H₃₂Cl₄N₄O₄. Ber. N 9,24. Gef. N 8,87.

Schmp. des *Di-hydrochlorids* 194—197° (Methanol—Äther).

Bis-harnstoffe und -urethane (II, III, R₂ = NHCONH
bzw. NHCOO)

3,4,5-Trimethoxyphenyl-isocyanat (VIII)

Eine Lösung von 4,75 g (0,02 Mol) Trimethoxybenzazid VII⁴ in 80 ml absol. Toluol wurde 5 Stdn. zum Sieden erhitzt. Der Rückstand ließ sich im Kugelrohr bei 1 Torr destillieren. Sdp. 100—120° (Luftbadtemp.) Schmp. 30—35°. Ausb. 3,55 g (85% d. Th.).

C₁₀H₁₁NO₄. Ber. N 6,70. Gef. N 6,29.

Die folgenden *Harnstoffe* (IX) wurden durch Umsetzung mit primären Aminen (10% molarer Überschuß) in absol. Benzol bei Raumtemp. in 80 bis 90% Ausb. dargestellt.

$R' = CH_3$; Schmp. 154—156° (Methanol—Wasser).

C₁₁H₁₆N₂O₄. Ber. N 11,66. Gef. N 11,92.

$R' = n$ -Butyl; Schmp. 124—128° (Äthanol—Wasser).

C₁₄H₂₂N₂O₄. Ber. N 9,92. Gef. N 10,03.

$R' = Cyclohexyl$; Schmp. 187—189° (Äthanol—Wasser).

C₁₆H₂₄N₂O₄. Ber. N 9,09. Gef. N 8,86.

Längeres Aufbewahren von VIII unter Wasser (48 Stdn. bei Zimmer-temp.) lieferte *N,N'*-Bis-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-harnstoff (X) vom Schmp. 200—202° (Methanol).

C₁₉H₂₄N₂O₇. Ber. N 7,14. Gef. N 7,41.

Hydrolyse von 3,4,5-Trimethoxybenzoesäuremethylester: Syringasäurehydrazid

5,0 g (0,022 Mol) Trimethoxybenzoesäure-methylester wurden mit 30 g Hydrazinhydrat (100%) 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Hierauf dampfte man die Hauptmenge des Hydrazins bei 10 Torr ab und behandelte den Rückstand mit Wasser. Dabei erhielt man 3,75 g (79%) eines Hydrazides vom Schmp. 210—215°. Es war glatt löslich in verd. Säuren und Laugen. Der Misch-Schmp. mit einem aus Syringasäure-methylester dargestellten Hydrazid (5stdg. Kochen einer äthanol. Lösung mit Hydrazinhydrat) vom Schmp. 210—215° zeigte keine Depression. Lit.-Schmp.⁵ 156—157° (!).

C₉H₁₂N₂O₄ · 1/2 H₂O. Ber. C 48,87, H 5,92, N 12,67.
Gef. C 49,65, H 5,76, N 12,40.

Bei der alkalischen Hydrolyse lieferte das Hydrazid Syringasäure, deren Methylester von 105—107° (Äther—Petroläther) schmolz und keine Depression im Misch-Schmp. mit einer authentischen Probe zeigte.

N,N'-Dimethyl-*N,N'*-bis-(3-phenylureido-propyl)-äthylendiamin (II, R = C₆H₅, R₁ = CH₃, R₂ = NHCONH, m = 2, n = 3)

Eine Lösung von 2,0 g (0,01 Mol) Diamin IV (m = 2) in 10 ml absol. Dioxan wurde unter Kühlung und Schütteln tropfenweise mit 2,5 g (0,021 Mol) Phenylisocyanat versetzt. Nach 1stdg. Stehen bei Zimmertemp. wurde gekühlt, worauf die Abscheidung des Bis-harnstoffes begann. Man erhielt 3,8 g (86%) Rohprodukt, das nach Umkristallisieren aus Benzol—Petroläther von 128—131° schmolz.

C₂₄H₃₆N₆O₂. Ber. N 19,08. Gef. N 18,92.

In analoger Weise konnte die *Bis-trimethoxyphenylureido-Verbindung* (II, R = 3,4,5-Trimethoxyphenyl, sonst wie oben) erhalten werden. Obwohl sie chromatographisch und analytisch rein war, konnte sie nicht zur Kristallisation gebracht werden.

Auch das *Di-hydrochlorid* wurde nur als Schaum erhalten.

C₃₀H₄₈N₆O₈ · 2 HCl. Ber. Cl 10,22. Gef. Cl 10,30.

Auch *N,N'*-Dimethyl-*N,N'*-bis-(3-phenylureido-propyl)-trimethylendiamin (II, R = C₆H₅, R₁ = CH₃, R₂ = NHCONH, m = 3, n = 3) wurde nur als nicht kristallisierendes Öl erhalten.

C₂₅H₃₈N₆O₂. Ber. N 18,49. Gef. N 18,12.

N,N'-Bis-[2-(3',4',5'-trimethoxyphenyl-carbamyl-oxy)-äthyl]-piperazin (III, R = Trimethoxyphenyl, R₂ = NHCOO, n = 2)

Eine Lösung von 1,74 g (0,01 Mol) *N,N'*-Bis-(2-hydroxyäthyl)-piperazin⁷ in 35 ml absol. Pyridin wurde mit einer Lösung von 4,2 g (0,02 Mol) VIII in 25 ml absol. Benzol versetzt und die Mischung 1 Stde. am Wasserbad erhitzt. Der Abdampfdruckstand wurde aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 4,5 g (76%) Bis-urethan vom Schmp. 165—169°.

C₂₈H₄₀N₄O₁₀. Ber. N 9,45. Gef. N 9,17.

Das *Di-hydrochlorid* schmilzt von 223—228° (Zers.). (Äthanol—Wasser).

In analoger Weise lieferte Umsetzung von VIII mit *N,N'*-Diäthyl-*N,N'*-bis-(4-hydroxybutyl)-äthylendiamin¹ das entsprechende *Bis-urethan II* (R = Trimethoxyphenyl, R₁ = C₂H₅, R₂ = NHCOO, m = 2, n = 4), das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

Das *Di-pikrat* schmilzt von 100—102° (Methanol).

C₃₄H₅₄N₄O₁₀(C₆H₃N₃O₇)₂. Ber. N 12,33. Gef. N 12,42.

N,N'-Bis-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)-piperazin (XI)

Wasserfr. Piperazin wurde in absol. Benzol mit Trimethoxybenzoylchlorid (Molverhältnis 1:1) unter Kühlen und Schütteln acyliert. Der dicke Brei wurde mit Äther verdünnt, der Niederschlag abgesaugt und auf der Nutsche gut mit n-HCl und Wasser gewaschen. Dabei erhielt man 77% d. Th. an XI. Schmp. 222—225° (Äthanol—Wasser).

C₂₄H₃₀N₂O₈. Ber. N 5,90. Gef. N 5,85.

Bei energischer Reduktion von XI mit LiAlH_4 in *THF* erhielt man in 76% Ausb. die *Bis-trimethoxybenzyl-Verbindung* XIII b (Tab. 1).

2,3,4-Trimethoxybenzylchlorid

Zu einer Lösung von 7,9 g (0,04 Mol) 2,3,4-Trimethoxybenzylalkohol, der durch LiAlH_4 -Reduktion des entsprechenden Aldehydes in 95% Ausb. erhalten worden war (vgl. ^{9b}) und 3,6 ml Pyridin in 60 ml Benzol wurden unter Rühren und Kühlen 5,0 g (0,042 Mol) SOCl_2 , gelöst in 15 ml Benzol, getropft. Nach 1stdg. Erhitzen am Wasserbad haben wir mit n-HCl, NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und den Abdampfrückstand bei 0,2 Torr fraktioniert. Dabei gingen von 93—94° 7,5 g (87% d. Th.) über. Schmp. 14—15°. n_D^{20} 1,5391.

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ClO}_3$. Ber. Cl 16,36. Gef. Cl 16,10.

Die Umsetzung der Trimethoxybenzylchloride mit Dimethyl-äthylen-diamin bzw. Piperazin zu den *Mono-benzyl-Verbindungen* XII a und XIII a erfolgte durch Kochen in absol. Toluol (1 Mol Benzylchlorid und 4 Mol Diamin, 4 Stdn. unter Rückfluß); zur Darstellung der *Bis-produkte* XII b und XIII b wurden molare Mengen umgesetzt (d. h. 1 Mol Chlorid und 1 Mol Diamin). Aufgearbeitet haben wir in allen Fällen durch Verdünnen mit Äther, Waschen mit n-NaOH und Wasser, Trocknen über MgSO_4 und Abdampfen im Vak. Die Ausbeuten der Produkte (vgl. Tab. 1) lagen in allen Fällen über 60% d. Th.