

Über unsymmetrisch substituierte Piperazine, 2. Mitt.

Von

O. Hromatka, R. Klink und F. Sauter

Aus der Abtlg. für Technische Chemie am Institut für Physikalische Chemie
der Universität Wien

(Eingegangen am 26. September 1962)

In Fortsetzung früherer Untersuchungen¹ wird die Synthese einer Reihe von neuen unsymmetrisch substituierten Piperazinen beschrieben, die wir für weitere Synthesen benötigten.

Bei der Darstellung von Monosubstitutionsderivaten des Piperazins stellt die Disubstitution eine nicht unbedeutende Konkurrenzreaktion dar, auch wenn Piperazin in großem Überschuß eingesetzt wird. Daher ist es fast in jedem Einzelfall erforderlich, die Reaktionsbedingungen so auszuarbeiten, daß eine maximale Ausbeute des Monosubstitutionsproduktes erhalten wird.

Zur Behandlung verschiedener Probleme benötigten wir folgende monosubstituierte Piperazine: N- β -Cyanäthyl-piperazin, N-Piperazin-propionsäure, N-Piperazin-propionsäure-methylester, N-Piperazin-propionsäureamid und N- γ -Hydroxypropyl-piperazin. Zum Teil wurden diese Verbindungen als Zwischenprodukte für die Synthese von N- γ -Hydroxypropyl-piperazin-N'-propionsäuremethylester und N- γ -Chlorpropyl-piperazin-N'-propionsäuremethylester herangezogen.

In der vorliegenden Arbeit wird außerdem die Herstellung von N-Methyl-piperazin-N'-carbonsäurehydrazid über das bereits von Morren² hergestellte N-Methylpiperazin-N'-carbonsäurechlorid beschrieben und endlich die Synthese von Methyl-N'-n-butoxymethylpiperazin aus Methylpiperazin mit Formaldehyd und n-Butanol. Im letzteren Falle kann als Nebenprodukt Bis-methylpiperazinyl-methan entstehen.

¹ 1. Mitt.: O. Hromatka, I. Grass und F. Sauter, Mh. Chem. **87**, 701 (1956).

² H. G. Morren, Brit. Pat. 666 457 (13. 2. 1952), Chem. Abstr. **47**, 5458 (1953).

Experimenteller Teil

N-β-Cyanäthyl-piperazin

19,5 g (0,1 Mol) Piperazinhexahydrat wurden auf 50° erwärmt und unter Rühren tropfenweise mit 5,3 g (0,1 Mol) Acrylnitril versetzt. Anschließend wurde noch 1 Stde. bei 50° gerührt und dann der größte Teil des nicht umgesetzten Piperazins bei 12 Torr am kochenden Wasserbad abdestilliert. Aus dem öligen Rückstand destillierten 7,7 g bei 135—140° und 12 Torr als farbloses Öl.

$C_7H_{13}N_3$. Ber. N 30,22. Gef. N 30,38, 30,44.

N-Piperazin-propionsäureamid

N-Cyanäthyl-piperazin wurde mit einem Überschuß von 15proz. HCl 8 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen der Lösung unter vermindertem Druck wurde der Rückstand aus wäßrigem Äthanol umkristallisiert: feine, weiße Nadeln von *Piperazin-propionsäureamid-dihydrochlorid*, die sich im zugeschm. Röhrchen bis 300° nur schwach bräunten, aber nicht schmolzen.

$C_7H_{15}N_3O \cdot 2 HCl$. Ber. N 18,26. Gef. N 18,27, 18,31.

β-*N*-Piperazin-propionsäuremethylester

16,0 g Piperazin · 2 HCl wurden mit 8,4 g $NaHCO_3$ in 200 ml Methanol bis zur Beendigung der CO_2 -Entwicklung gekocht, anschließend unter Rühren mit 8,6 g Acrylsäuremethylester tropfenweise versetzt und 12 Stdn. bei Raumtemp. stengelassen. Nach Zusatz einer methanol. $NaOCH_3$ -Lösung bis zum Umschlag von Phenolphthalein wurde vom ausgeschiedenen NaCl abfiltriert, unter vermindertem Druck eingedampft und der ölige Rückstand im Vak. destilliert: nach einem Vorlauf von nicht umgesetztem Piperazin destillierten 7,5 g Piperazin-propionsäuremethylester als farbloses Öl bei 92° und 0,5 Torr bzw. 120° und 12 Torr.

$C_8H_{16}N_2O_2$. Ber. C 55,74, H 9,37, N 16,27.
Gef. C 56,27, H 9,23, N 15,60.

Dihydrochlorid durch Zusatz von methanol. HCl zur Methanollösung der Base und Füllen mit Äther: farblose Kristalle, welche nach 1 Stde. Trocknen (bei 140° und 12 Torr) im Vak.-Röhrchen bei 243—244° schmolzen.

$C_8H_{16}N_2O_2 \cdot 2 HCl$. Ber. CH_3O 12,66. Gef. CH_3O 12,48.

N-Piperazin-propionsäure

1. durch alkalische Hydrolyse von Cyanäthyl-piperazin

39,5 g Cyanäthylpiperazin wurden mit einer Lösung von 20,0 g NaOH in 100 ml Wasser versetzt und bis zur Beendigung der NH_3 -Entwicklung (18 Stdn.) unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde mit HCl angesäuert und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde mit einer Lösung von 500 ml Äthanol und 50 ml H_2O heiß extrahiert und filtriert. Die durch Eindampfen des Filtrates gewonnenen Kristalle wurden aus verd. Äthanol umkristallisiert und gaben 28,0 g *Piperazin-propionsäure* · 2 HCl vom Zersp. 300—305°.

$C_7H_{14}N_2O_2 \cdot 2 HCl$. Ber. C 36,38, H 6,98, N 12,12, Cl 30,68.
Gef. C 36,75, H 6,99, N 12,17, Cl 30,10.
36,62, 7,15, 12,21, 30,01.

2. durch saure Hydrolyse des Esters

Piperazin-propionsäuremethylester wurde mit einem Überschuß von 15proz. HCl 8 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen im Vak. wurde der Rückstand aus verd. Äthanol umkristallisiert.

$C_7H_{14}N_2O_2 \cdot 2 HCl$. Ber. N 12,12. Gef. N 12,16, 12,22.

N- γ -Hydroxypropyl-piperazin1. durch Reduktion von Piperazin-propionsäuremethylester mit $LiAlH_4$

Zu 4,0 g $LiAlH_4$ in 140 ml absol. Äther wurden 8,6 g Ester unter Rühren langsam zugetropft. Nach 2 Stdn. Rühren unter Rückfluß wurde der Überschuß von $LiAlH_4$ mit feuchtem Äther und Wasser zerstört und die Ätherlösung vom Niederschlag abgegossen. Der Niederschlag wurde in verd. HCl gelöst, die Lösung mit Weinsäure versetzt, alkalisch gemacht, mit K_2CO_3 gesättigt und 48 Stdn. mit Äther extrahiert. Aus dem Rückstand der Ätherlösung wurden durch Destillation bei 135° und 12 Torr 2,5 g *N*- γ -Hydroxypropyl-piperazin als farbloses, viskoses Öl erhalten.

$C_7H_{16}N_2O$. Ber. C 58,30, H 11,11, N 19,45.

Gef. C 58,99, H 11,06, N 19,48.

Hydrobromid durch Eindampfen der mit HBr schwach angesäuerten, wäßrigen Lösung der Base und Umkristallisieren des Rückstandes aus verd. Äthanol: farblose Kristalle.

$C_7H_{16}N_2O \cdot 2 HBr$. Ber. C 27,43, H 5,88, Br 52,25, N 9,15.

Gef. C 27,70, H 5,76, Br 52,28, N 9,32.

2. durch Reduktion von Piperazin-propionsäuremethylester mit Na und Äthanol

Zu einer Lösung von 8,6 g Ester in 80 ml absol. Äthanol wurden 6,0 g Na gegeben und langsam bis zum Rückfluß erhitzt. Nach völliger Lösung des Na wurden 30 ml Wasser zugesetzt, der Alkohol abdestilliert und die wäßrige Lösung 6 Stdn. mit Äther extrahiert. Aus dem Ätherextrakt wurden durch Destillation 1,5 g Hydroxypropyl-piperazin als viskoses, farbloses Öl vom Sdp.₁₂ 135° erhalten.

N- γ -Hydroxypropyl-piperazin-*N'*-propionsäuremethylester

6,0 g Hydroxypropyl-piperazin wurden in 10 ml Acrylsäuremethylester gelöst und 1,5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Überschusses von Acrylsäuremethylester kristallisierte der ölige Rückstand beim Erkalten unter starker Wärmeentwicklung. Farblose Kristalle vom Schmp. 59—62°, nach Umkristallisieren aus Aceton Schmp. 62—64°. Quantitative Ausbeute. Destillation bei 115—117° (Luftbadtemp.) und 10^{-3} Torr lieferte ein farbloses Öl, das sofort kristallisierte.

$C_{11}H_{22}N_2O_3$. Ber. C 57,36, H 9,63, N 12,16.

Gef. C 57,50, H 9,44, N 12,21.

Pikrat: In äthanol. Lösung; nach Umkristallisieren aus Äthanol: Zersp. 214—218°.

$C_{11}H_{22}N_2O_3 \cdot 2 C_6H_3N_3O_7$. Ber. C 40,12, H 4,10.

Gef. C 39,79, H 4,08.

Hydrochlorid: In Äthanol mit absol. äthanol. HCl; farblose Kristalle vom Zersp. 198—201°.

$C_{11}H_{22}N_2O_3 \cdot 2 HCl$. Ber. C 43,57, H 7,98, Cl 23,37.

Gef. C 43,61, H 7,95, Cl 23,46.

N-γ-Chlorpropyl-piperazin-N'-propionsäuremethylester

18,8 g Hydroxypropyl-piperazin-propionsäuremethylester · 2 HCl wurden in 100 ml Chloroform mit 45 ml Thionylchlorid 12 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde eingedampft und der weiße, kristalline Rückstand aus Methanol umkristallisiert: farblose Kristalle vom Zersp. 225 bis 229°. Ausb. praktisch quantitativ.

$C_{11}H_{21}ClN_2O_2 \cdot 2 HCl$. Ber. C 41,07, H 7,21, Cl 33,07.
Gef. C 41,45, H 7,30, Cl 32,65.

N-Methylpiperazin-N'-carbonsäurehydrazid

Zu einer Mischung von 5,0 g Hydrazinhydrat und 25 ml $CHCl_3$ wurde bei Raumtemp. innerhalb von 30 Min. unter starkem Rühren eine Lösung von 5,0 g N-Methylpiperazin-N'-carbonsäurechlorid in 20 ml $CHCl_3$ tropfenweise zugesetzt. Nach 12 Stdn. Rühren bei Raumtemp. wurde noch 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde im Scheidetrichter die $CHCl_3$ -Schicht abgetrennt, die überstehende Hydrazinschicht mit $CHCl_3$ ausgeschüttelt und die vereinten Chloroformlösungen unter vermindertem Druck eingedampft. Der farblose, ölige Rückstand kristallisierte nach kurzem Stehen mit Petroläther und gab beim Umkristallisieren aus Benzol—Petroläther 3,7 g farblose Kristalle vom Schmp. 87—90°. Die Verbindung läßt sich im Hochvak. sublimieren.

$C_6H_{14}N_4O$. Ber. C 45,55, H 8,92, N 35,42.
Gef. C 46,12, H 8,88, N 35,26.

Hydrochlorid durch Zusatz von äthanol. HCl zur Lösung der Base in Äthanol und Fällen mit Äther. Nach Umkristallisieren aus Äthanol farblose Kristalle vom Zersp. 205—208°.

$C_6H_{14}N_4O \cdot 2 HCl$. Ber. C 31,18, H 6,98, Cl 30,68.
Gef. C 31,36, H 6,81, Cl 30,63.

N-Methyl-N'-butoxymethyl-piperazin

30,0 g Methylpiperazin wurden im Verlauf von 30 Min. in eine Mischung von 23,0 g 40proz. Formalin mit 30,0 g n-Butanol unter Rühren bei Raumtemp. getropft. Nach Trocknen mit K_2CO_3 über Nacht wurde filtriert, mit Äther nachgewaschen und im Vak. eingedampft. Durch zweimalige Destillation wurden 18,0 g N-Methyl-N'-butoxymethyl-piperazin vom Sdp.₉ 99—102° als farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit erhalten.

$C_{10}H_{22}N_2O$. Ber. C 64,46, H 11,91. Gef. C 64,55, H 11,76.

Bis-methylpiperazinyl-methan kann bei obiger Reaktion als mengenmäßig bedeutendes Nebenprodukt auftreten, wenn Methylpiperazin zu rasch zugesetzt wird. Es destilliert bei gleicher Aufarbeitung bei 133—138° und 12 Torr.

$C_{11}H_{24}N_4$. Ber. C 62,22, H 11,39. Gef. C 62,58, H 11,43.

Sämtliche Analysen wurden von Herrn Dr. J. Zak am Mikroanalytischen Laboratorium unseres Institutes ausgeführt.

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