

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 963–968 (1979)

## Reaktionen am *(+)-Z-3,6-Bis(aminoxymethyl)-piperazin-2,5-dion*, 2. Mitt.<sup>1)</sup>

### Selektive Eliminations-Additionsreaktionen

Karl-Hans Ongania

Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck, A–6020 Innsbruck, Österreich.

Eingegangen am 15. Februar 1979

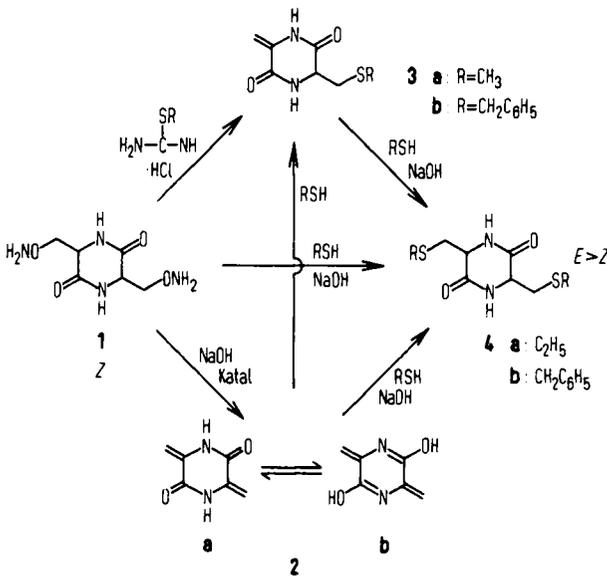
Die Acceptoreigenschaften von 3,6-Dimethylen-piperazin-2,5-dion (**2**), dem Abbauprodukt von *(+)-Z-3,6-Bis(aminoxymethyl)-piperazin-2,5-dion* (**1**) sind pH abhängig: Reaktionen mit Nucleophilen bei pH unter 7 führen zu den Monoadditionsprodukten **3a**, **3b** und **5**, bei pH über 7 zu den Bisadditionsprodukten **4a**, **4b**, **6** und **8**. Die selben Additionsprodukte werden erhalten, wenn an Stelle von **2** dessen Vorstufe **1** eingesetzt wird. **4b** und **6** sind außerdem durch Zweitaddition an **3b** und **5** darstellbar.

#### Reactions with *(+)-Z-3,6-Bis(aminoxymethyl)piperazine-2,5-dione*, II: Selective Elimination-Addition Reactions.

The acceptor qualities of 3,6-dimethylene-piperazine-2,5-dione (**2**) are pH-dependent: At pH < 7 nucleophiles yield the monoadducts **3a**, **3b** and **5**, whereas the bisadducts **4a**, **4b**, **6** and **8** are produced in alkaline media. Addition may occur with **2** or its precursor **1**. Compounds **4b** and **6** are also available by a second addition to **3b** and **5**, respectively.

*(+)-Z-3,6-Bis(aminoxymethyl)-piperazin-2,5-dion* (**1**) und 3,6-Dimethylen-piperazin-2,5-dion (**2**) führen mit S-Alkylisothioharnstoff bzw. Alkylmercaptanen zu den 3-Alkylthio-6-methylen-piperazin-2,5-dionen **3a** und **3b**. **1** reagiert unter Alkalikatalyse mit Ethyl- bzw. Benzylmercaptan im Zuge einer Eliminations-Additionsreaktion zu den Diketopiperazinen **4a** und **4b**, welche auch direkt durch Bisaddition an **2** oder durch Zweitaddition an **3** zugänglich sind. Die Eliminations-Additionsreaktion an **1** und die Bisaddition an **2** verlaufen im Gegensatz zur Zweitaddition stereoselektiv. Den durch fraktionierte Kristallisation rein isolierten Verbindungen **4a** und **4b** wird die *E*-Konfiguration zugeordnet.

Die Acceptoreigenschaft von **2** ist pH-abhängig: Bei pH < 7 wird 1 mol<sup>1)</sup>, bei pH > 7 werden 2 mol Mercaptan addiert. Ob die Bisaddition stufenweise über **3** oder nahezu synchron erfolgt, konnte nicht geklärt werden. Tatsache ist, daß keine Indizien für intermediäres **3** aufgefunden wurden. Die stereochemische Produktverteilung ist von der



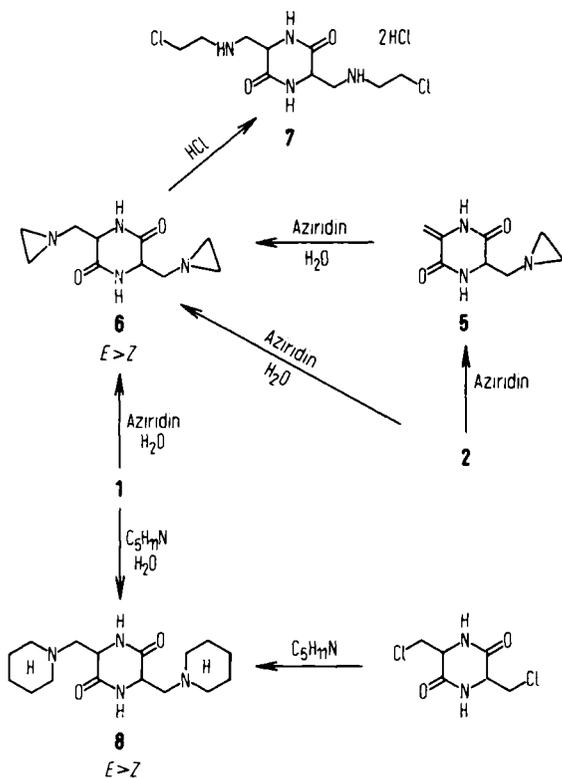
Alkalikonzentration und der Reaktionsgeschwindigkeit abhängig und damit kein Hinweis auf mechanistische Unterschiede. Sowohl die Bisaddition als auch die Zweitaddition dürften stereospezifisch erfolgen, die daraus resultierenden *E*-Isomere von **4** lagern sich jedoch im alkalischen Milieu zu den Diastereomeren um.

Analoge Befunde ergaben Umsätze mit Aziridin. **2** addiert in wasserfreiem Aziridin ein mol zum gemischten Diketopiperazin **5**. **1** und **2** reagieren in wäßrigem Aziridin zum Bisadditionsprodukt **6**, das auch durch Zweitaddition aus **5** in wäßrigem Aziridin zugänglich ist. Die Eliminations-Additionsreaktion und die Bisaddition verlaufen wiederum stereoselektiv zum *E*-Isomer von **6**, aus welchem mit konz. HCl **7** dargestellt werden kann.

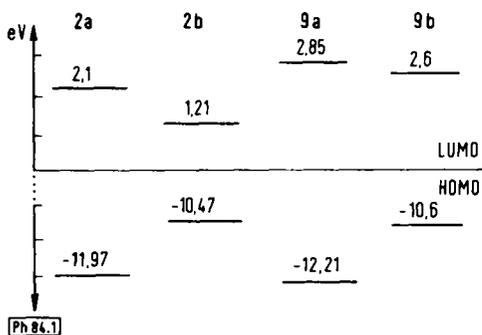
Wäßriges Piperidin reagiert mit **1** und **2**<sup>2)</sup> stereoselektiv zu **8**, das mit dem nach Augustin<sup>2)</sup> aus *E*-3,6-Bis(chlormethyl)-piperazin-2,5-dion dargestellten *E*-3,6-Bis(1-piperidinylmethyl)-piperazin-2,5-dion (**8**) identisch ist.

Den sterisch einheitlichen Verbindungen **4a**, **4b**, **6** und **8** wird die *E*-Konfiguration auf Grund der Zweitsynthese von **8**<sup>2)</sup> und dem Fehlen der Gerüstschwingungen im IR bei 1280–1250, 790–770 und 840–830  $\text{cm}^{-1}$  zugeordnet. (vgl. Stammer<sup>3)</sup>)

Das unterschiedliche Reaktionsverhalten von **2** ist im pH-abhängigen Tautomerengleichgewicht  $2\text{a} \rightleftharpoons 2\text{b}$ <sup>4)</sup> begründet. Je nach pH-Wert des Reaktionsmediums liegt entweder die Amidform **5a** oder die Imidform **5b** vor, welche sich beträchtlich in ihren LUMO-Energien und damit in ihren Acceptoreigenschaften unterscheiden. Abb. 1 enthält die CNDO-Grenzorbitalenergien von **5a**, **5b** und der Amid-**9a** und Imidform **9b** des 3-Methylen-6-methyl-piperazin-2,5-dion als fiktives Zweitadditionsedukt. Nach dem FMO-Prinzip<sup>5)</sup> geben die LUMO-Energien die relative Reaktivität der einzelnen Isomere



in grober Näherung unter Vernachlässigung der Solvolyseeffekte wieder. Wie aus Abb. 1 ersichtlich, stellen die Imidformen deutlich bessere Acceptoren als die Amidformen dar.



Herrn Prof. *H. Bretschneider* danke ich für die Anregung zu dieser Arbeit. Der Firma *F. Hoffmann-La Roche AG*, Basel, wird für die Unterstützung dieser Arbeit gedankt.

## Experimenteller Teil

Allg. Angaben vgl. <sup>1)</sup>.

### 3,6-Bis(alkylthiomethyl)-piperazin-2,5-dione **4a**, **4b**

Allgemeine Vorschrift

Methode a)

2 g (9,8 mmol) **1** und 25 mmol Alkylmercaptan werden in 20 ml Wasser gelöst und bei 25° unter Rühren mit 0,3 ml 2N-NaOH versetzt, wobei sich die Lösung trübt und gelb färbt. Nach 48 h wird das *E/Z*-Gemisch abfiltriert und das *E*-Isomer durch fraktionierte Kristallisation rein isoliert.

Methode b)

0,1 g (0,7 mmol) **2** wird in 7 ml 0,2 N-NaOH gelöst und unter Rühren rasch mit 2,8 mmol Alkylmercaptan versetzt. Das *E/Z*-Gemisch beginnt sich ziemlich rasch abzuschneiden. Nach 18 h Rühren wird das *E/Z*-Gemisch abgetrennt und das *E*-Isomer rein isoliert.

### *E*-3,6-Bis(ethylthiomethyl)-piperazin-2,5-dion (**4a**)

Methode	<i>E/Z</i> -Gemisch	<i>E</i> -Isomer
a)	2,3 g (89 %)	1,77 g (69 %)*
b)	0,156 g (85 %)	0,11 g (59 %)*

\*) nach fraktionierter Krist. aus Wasser

Schmp.: 160° (Wasser). C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (262,39) Ber. C 45,8 H 6,92 N 10,7 S 24,4 Gef. C 45,6 H 6,82 N 10,5 S 24,5.

MS (70eV): m/e (rel. Int.) = 262 (35 %, M<sup>+</sup>), 200 (80 %, M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>SH), 75 (100 %, CH<sub>2</sub>=SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 61 (10 %, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>S<sup>+</sup>). IR (KBr): 3200 (NH), 1670 (C=O), 1460, 1440 (-CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>. NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) = 1,2 (t, 6H, CH<sub>3</sub>), 2,7-3,3 (AB-Teil eines ABX-Systems, 4H, CHCH<sub>2</sub>S-), 4,2 (Signalmitte des X-Teils des ABX-Systems, 2H, -CHCH<sub>2</sub>-), 8.2 (s, 2H, NH), -S-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> von DMSO überlagert.

### *E*-3,6-Bis(benzylthiomethyl)-piperazin-2,5-dion (**4b**)

Methode	<i>E/Z</i> -Gemisch	<i>E</i> -Isomer
a) (Cosolvent Ethanol)	2,65 g (70 %)	2,2 g (58 %)*
b) (Cosolvent Ethanol)	0,19 g (70 %)	0,15 g (55 %)*

\*) nach fraktionierter Krist. aus 80 proz. Ethanol

Zers.-P. 145°. C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (386,52) Ber. C 62,1 H 5,76 N 7,2 Gef. C 62,0 H 5,61 N 7,4. IR (KBr): 3200 (NH), 1670 (C=O), 1450, 1435 (-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

**Drittsynthese von 4b aus 3b**

0,1 g (0,38 mmol) **3b** wird in 3,8 ml 0,1 N-NaOH gelöst, mit 0,12 g Benzylmercaptan versetzt und 48 h bei 20° belassen. Es werden 0,1 g Diastereomerengemisch (*E/Z* = 1/1), erhalten. Fraktionierte Kristallisation aus 80 proz. Ethanol: 30 mg **4b**.

**3-(1-Aziridinyl-methyl)-6-methylen-piperazin-2,5-dion (5)**

1 g (7,2 mmol) **2** wird in 5 ml wasserfreiem, frisch dest. Aziridin gelöst und 12 h bei 20° belassen. Das überschüssige Aziridin wird i. Vak. abdest., der Rückstand mit Ether digeriert und das rohe **5** aus Acetonitril umkristallisiert. Ausb. 1,1 g (84 %), Zers.-P. 200° (Heizbank). C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (181,19) Ber. C 53,0 H 6,12 N 23,2 Gef. C 52,8 H 6,19 N 23,3.

IR (KBr): 3180 (NH), 3040 (=CH<sub>2</sub>), 1670 (C=O), 1640 (C=C), 880 (C=CH<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>. NMR (D<sub>2</sub>O): δ (ppm) = 1,2–2,0 (m, 4H, Aziridin-Protonen) 2,2–3,3 (AB-Teil eines ABX-Systems, 2H, J<sup>1</sup> 12 Hz, J<sup>2</sup> 3,75 Hz, J<sup>3</sup> 3 Hz, CH-CH<sub>2</sub>), 4,35 (X-Teil des AB Systems, 1H, CH-CH<sub>2</sub>), 5,1 (d, 1H, J 2Hz, exo CH<sub>2</sub>), 5,55 (d, 1H, J 2Hz, exo CH<sub>2</sub>).

**E-3,6-Bis(1-aziridinylmethyl)-piperazin-2,5-dion (6)**

## Methode a)

2 g (9,8 mmol) **1** in 30 ml Wasser werden bei 20° unter Rühren mit 5 ml Aziridin versetzt. Die Lösung färbt sich gelb. Nach 16 h Stehen wird die nun farblose Lösung i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand kristallisiert nach Anreiben mit Acetonitril. Ausb. 1,8 g (82 %) *E/Z*-Gemisch. Reinisolierung von **6** durch fraktionierte Krist. aus 96 proz. Ethanol: Ausb. 1,4 g (63,7 %).

## Methode b)

1 g (7,2 mmol) **2** wird in 5 ml Wasser suspendiert und unter Rühren mit 5 ml Aziridin versetzt. Die gelbe Lösung wird nach 2 h farblos. Aufarbeitung analog a): Ausb. 1,45 g (90 %) *E/Z*-Gemisch, 1 g (62 %) **6**.

## Methode c)

0,1 g (0,55 mmol) **5** wird in 2 ml 50 proz. wäbrigem Aziridin gelöst und 5 h bei 20° belassen. Aufarbeitung analog a): 120 mg *E/Z*-Gemisch (*E/Z* = 1/1 nach DC).

Schmp. 270° (Heizbank). C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (224,26) Ber. C 53,6 H 7,19 N 25,0 Gef. C 53,5 H 7,32 N 25,1. MS (70eV): m/e (rel. Int.) = 224 (5 %, M<sup>+</sup>), 181 (28 %, M<sup>+</sup>-HNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 170 (43 %, M<sup>+</sup>-54), 56 (100 %, CH<sub>2</sub>=N<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 42 (39 %, +NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). IR (KBr): 3200 (NH), 3050 (Aziridin CH<sub>2</sub>), 1670 (C=O), 1470 (CH<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>. NMR (D<sub>2</sub>O): δ (ppm) = 1,2–2,0 (m, 8H, Aziridin H), 2,2–3,3 (AB-Teil eines ABX-Systems, 4H, J<sup>1</sup> 12Hz, J<sup>2</sup> 3,5Hz, J<sup>3</sup> 3Hz, CH-CH<sub>2</sub>), 4,25 (X-Teil des AB-Systems, 2H, CHCH<sub>2</sub>).

**E-3,6-Bis(2-chlorethylaminomethyl)-piperazin-2,5-dion · 2HCl (7)**

1 g (4,45 mmol) **6** wird bei 0° mit 10 ml konz. HCl 15 min gerührt. Nach Verdünnen mit 5 ml Wasser wird vom Ungelösten abfiltriert, das Filtrat lyophilisiert und **7** aus Methanol/Ether (7/3) umgefällt. Ausb. 1,3 g (78 %), Zers.-P. 215° (Heizbank). C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> · 2HCl (370,11) Ber. C 32,5 H 5,45 Cl 38,3 Cl<sub>ion</sub> 19,2 N 15,1 Gef. C 32,6 H 5,69 Cl 37,1 Cl<sub>ion</sub> 19,3 N 15,3. IR (KBr): 3000, 2640, 2500, 2440 (-NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 1660 (C=O), 1470, 1450, 1430 (-CH<sub>2</sub>-) cm<sup>-1</sup>. NMR (D<sub>2</sub>O): δ (ppm) = 3,4–3,7 (m, 8H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl), 3,8–4,1 (m, 6H, CHCH<sub>2</sub>).

**E-3,6-(Bis-1-piperidinomethyl)-piperazin-2,5-dion (8)**

2 g (9,8 mmol) **1** werden in 10 ml Wasser gelöst, mit 5 ml Piperidin versetzt, 16 h bei Raumtemp. belassen und der Niederschlag abfiltriert. Ausb. 2,83 g *E/Z*-Gemisch. Nach Kristallisation aus Ethanol 2,4 g (72 %) **8**. Die Identität von **8** mit einem authentischen Präparat<sup>2)</sup> wird durch depressionslosen Mischschmp., DC und identische IR und MS Spektren belegt.

**Literatur**

1. Mitt.: K. H. Ongania, Arch. Pharm. (Weinheim), 312, 958 (1979).
2. M. Augustin und E. Spangenberg, Justus Liebigs Ann. Chem. 705, 188 (1967).
3. C. H. Stammer und J. D. Mc Kinney, J. Org. Chem. 30, 3436 (1965).
4. E. Svatek und J. Vachek, Cesk. Farm. 12, 509 (1963).
5. M. J. S. Dewar und R. C. Dougherty, "The PMO Theory of Organic Chemistry", Plenum Press, New York 1975.

[Ph 84]

# Kurzmitteilungen

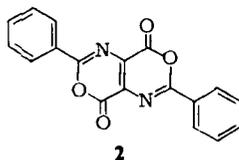
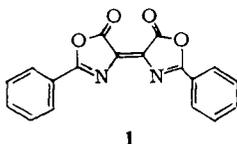
## Herstellung und Struktur von „Hippuroflavin“

Hans-Dietrich Stachel\* und Helmut Erhardt<sup>1)</sup>

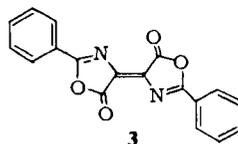
Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, Sophienstraße 10, D 8000 München 2

Eingegangen am 2. Juli 1979

Rügheimer<sup>2)</sup> erhielt bei der Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf Hippursäureester in geringer Menge eine als „Hippuroflavin“ bezeichnete gelbe Substanz. Die Arbeiten wurden später von Cornforth<sup>3)</sup> aufgegriffen, der Hippuroflavin als Bisoxazolinon-(5) **1** formulierte. Tatsächlich kommt der Substanz die Struktur **2** zu, wie die Röntgenanalyse zeigt (Abb. 1).



Hippuroflavin



Hippurorubrin