

Synthese von 3,6-Disubstituierten 2-Oxopiperazinen

Von Mitsuo MASAKI und Masaki OHTA

(Eingegangen am 8. März, 1963)

Die Derivate des 2-Oxopiperazins sind bekanntlich in der Pharmazie¹⁾, z. B. als Anticonvulsiva, Antihistaminica, Ataraktica oder Heilmittel auf das Zentralnervensystem brauchbar.

Während die in 3-Stellung substituierten 2-Oxopiperazine durch Umsetzung von Äthyl-

endiamin mit α -Halo-²⁾, α -Oxy-^{1-c)} säureestern oder Cyanhydrin³⁾ hergestellt werden können, ist über die Synthese von 3,6-disubstituiertem 2-Oxopiperazin noch nicht berichtet worden, mit Ausnahme von Tetrahydrodeoxyaspergillsäure (IV, $R_1 = s\text{-C}_4\text{H}_9$, $R_2 = iso\text{-C}_4\text{H}_9$), die bei der Reduktion⁴⁾ des Antibiotikums Aspergillsäure erhalten wurde.

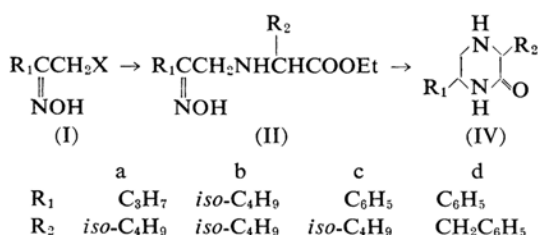
In dieser Mitteilung wird eine Synthese von 3,6-disubstituierten 2-Oxopiperazinen (IV), die auf der Reduktivcyclisation von dem durch Umsetzung von α -Halo-oxim (I) mit Aminosäureester leicht erhaltenen *N*-(2-Oximinoalkyl)-aminosäureester (II) beruht, beschrieben.

1) a) J. S. Strong u. a. (Rohm & Hass Co.), A. P. 2700668 vom 25. 1. 1955; *Chem. Abstr.*, 50, 413 (1956); b) J. W. Cusic u. a. (G. D. Searle), A. P. 2787617 vom 2. 4. 1957; *Chem. Abstr.*, 51, 12155 (1957); c) J. Bindler u. a. (J. R. Geigy Akt. Ges.), A. P. 2920077 vom 5. 1. 1960; *Chem. Abstr.*, 54, 8868 (1960); d) A. P. Phillips (Burroughs Wellcome & Co.), A. P. 2958693 vom 1. 11. 1961; *Chem. Abstr.*, 55, 9438 (1961); e) Lepetit S. p. A. (G. Melone u. a.), E. P. 870888 vom 21. 6. 1961; *Chem. Abstr.*, 56, 482 (1962).

2) a) S. R. Aspinall, *J. Am. Chem. Soc.*, 62, 1202 (1940); b) R. L. Hodgson, I. R. C. Bick und D. J. Cram, ebenda, 76, 1137 (1954); c) T. Kametani, W. Taub und D. Ginsburg, *Dieses Bulletin*, 31, 860 (1958).

3) J. S. Strong u. a. (Rohm & Hass Co.), A. P. 2649450 (1953); *Chem. Abstr.*, 48, 8271 (1954).

4) J. D. Dutcher, *J. Biol. Chem.*, 171, 321 (1947). vgl. G. T. Newbold u. a., *J. Chem. Soc.*, 1951, 2679.

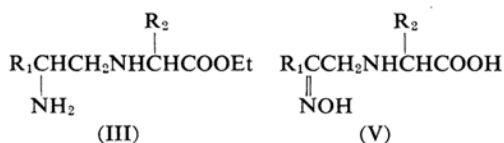


Schon sind die Reaktionen^{5,6,7)} von α -Chloroximen mit Piperidin und mit tertiären Aminen beschrieben worden, dagegen ist über Reaktion von α -Halo-oxim mit primärem Amin noch nichts berichtet worden.

Die Umsetzung von α -Brom- bzw. α -Chloroxim mit Aminosäureester gelang uns jedoch in Äther bei Raumtemperatur und ergab *N*-(2-Oximino-alkyl)-amino-säureester, aus denen 3-Isobutyl-6-propyl-, 3, 6-Diisobutyl-, 3-Isobutyl-6-phenyl- und 3-Benzyl-6-phenyl-2-oxopiperazin synthetisiert werden konnten.

Durch die Reduktion von 2-Nitro-1-penten mit Zinn(II)-chlorid in ätherischer Lösung⁶⁾ wurde 1-Chlor-2-oximinopentan (I-a) dargestellt, das leicht zersetzlich ist und sich als Piperidino-Verbindung charakterisieren liess.

Durch Behandlung des Chlor-oxims (I-a) mit 2 Mol Leucinester in absol. Äther bei Raumtemperatur erhielten wir *N*-(2-Oximino-pentyl)-leucinester (II-a), der als die entsprechende Carbonsäure (V-a) charakterisiert wurde.



Wenn man dabei als Chlorwasserstoffabspaltungsmittel *N*-Methylmorpholin benutzte, entstand *N*-Methylmorpholiumsalz des Chloroxims quantitativ und wurde Leucinester zurückerhalten, und beim Benutzen des Triäthylamins als dasjenige konnte kein definiertes Produkt erhalten werden.

Durch Reduktion von II-a unter Druck bei Raumtemperatur in Gegenwart von Raney-Nickel konnten wir 3-Isobutyl-6-propyl-2-oxopiperazin synthetisieren, dessen Konstitutionsbeweis durch Elementaranalyse und IR-Spektrum erreicht wurde.

Wenn man Rücksicht auf Cyclisation⁸⁾ von δ -Amino-*n*-valeriansäure zum Piperidon nimmt, kann es leicht erwarten, dass sich die spontane Cyclisation des als Zwischenprodukt entste-

henden *N*-(2-Aminopentyl)-leucinesters (III-a) ohne Erhitzen vollzieht, obgleich Aspinall^{28a}) beschrieben hat, dass beim Erhitzen auf 200°C der Ringschluss des bei der Umsetzung von Äthylendiamin mit α -Halo-ester als Zwischenprodukt entstandenen Diamino-esters auftritt.

In analoger Weise wie bei II-a liessen sich die Reaktionen von 1-Chlor-2-oximino-isohexan (I-b), das aus 2-Nitro-1-isohexen dargestellt werden kann, und von Phenacylbromid-oxim (I-c) mit Leucinester oder Phenylalaninester erreichen und ergaben *N*-(2-Oximinoisobutyl)-leucinester (II-b), *N*-(2-Phenyl-2-oximinoäthyl)-leucinester (II-c) und *N*-(2-Phenyl-2-oximinoäthyl)-phenylalaninester (II-d), die jeder für sich als die entsprechende Carbonsäure (V) charakterisiert wurden.

Bei der Reduktion lieferte II-b besonders leicht, wie bei II-a erwähnt wurde, das entsprechende 2-Oxopiperazin(IV-b), die Reduktivcyclisation von II-d zum 3-Benzyl-6-phenyl-2-oxopiperazin vollzog sich dagegen beim Erwärmen auf ca. 100°C. Die Effizienz der Reduktivcyclisierungsreaktion nimmt daher mit Austausch von aliphatischen durch aromatische Substituenten ab.

Über die pharmazeutische Aktivität der oben beschriebenen 3,6-disubstituierten 2-Oxopiperazine werden wir bald zusammen mit derjenigen der anderen 2-Oxopiperazine berichten.

Beschreibung der Versuche

1-Chlor-2-oximinopentan (I-a).—Die Lösung des Reduktionsmittels liess sich dadurch erhalten, dass man 45 g krist. Zinn(II)-chlorid-dihydrat (96%) in 220 ccm absol. Äther, der 12 g Chlorwasserstoff enthielt, löste.

Eine Lösung von 17,3 g (ca. 0,15 Mol) 2-Nitro-1-penten⁹⁾ und 8 g Chlorwasserstoff in 150 ccm Äther wurde unter kräftigem Rühren und Kühlen im Eis/Kochsalz-Bad mit der oben beschriebenen Zinn(II)-chlorid-Lösung im Laufe von 4 Stdn. tropfenweise versetzt. Nach der Zugabe der Lösung des Reduktionsmittels wurde die Mischung noch 2 Stdn. weiter gerührt, dann mit Wasser im Scheidetrichter durchgeschüttelt. Die abgetrennte Ätherschicht wurde dreimal mit 1 N Salzsäure, einmal mit Weinsäure-Lösung und anschließend fünfmal mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der nach dem Abdampfen des Äthers verbliebene Rückstand wurde bei 77~86°C/10 mmHg destilliert. Ausb. 13 g (70%). Das bei 78~82°C/7 mmHg redestillierte α -Chlor-oxim ist leicht zersetzlich und scheidet bald farblosen Niederschlag ab.

Bei der Umsetzung mit Piperidin ergibt das Destillat 2-Oximino-1-piperidino-pentan vom Schmp. 66~67°C (aus Petroläther).

Gef.: N, 15.44. Ber. für $C_{10}H_{20}ON_2$: N, 15.20%.

5) O. Wallach, *Ann.*, 306, 278 (1899).

6) A. Dornow, H. D. Jordan und A. Müller, *Chem. Ber.*, **94**, 67 (1961).

7) A. Dornow und H. D. Jordan, ebenda, **94**, 76 (1961).

8) E. Fischer und G. Zemplin, *Ber.*, 42, 4884 (1909).

9) M. Masaki und M. Ohta, Dieses Bulletin, 35, 1418 (1962).

N-(2-Oximino-pentyl)-N-methyl-morpholiumchlorid.—Dieses wurde bei dem Versuch zur Reaktion von I-a mit Aminosäureester in Gegenwart von N-Methylmorpholin als Chlorwasserstoffabspaltungsmittel erhalten.

Eine Lösung von 13.5 g I-a in 40 ccm absol. Äther liess man unter Rühren und Kühlen einer Lösung von 15.9 g L-Leucin-äthylester und 10.1 g N-Methylmorpholin in 100 ccm absol. Äther zutropfen, saugte das nach einnächtigem Stehen bei Raumtemperatur ausgeschiedene Salz ab und wusch mit absol. Äther. Farblose Prismen vom Schmp. 169~171°C (aus Äthanol). Ausb. 18 g.

Gef.: N, 11.62. Ber. für $C_{10}H_{21}O_2N_2Cl$: N, 11.89%.

N-(2-Oximino-pentyl)-leucin-äthylester (II-a).—Eine Lösung von 63 g L-Leucin-äthylester in 200 ccm absol. Äther wurde mit einer Lösung von 26 g I-a in 100 ccm absol. Äther unter Kühlen und kräftigem Rühren versetzt und noch 30 min. weitergerührt. Bald begann Leucinesterhydrochlorid langsam sich auszuscheiden, dann wurde die Mischung bei Raumtemperatur (10~20°C) stehen gelassen. Nach 8 Tagen filtrierte man das Salz ab, wusch mit absol. Äther, engte die vereinigte ätherische Lösung zu ca. 120 ccm ein, wusch dann mit Wasser und extrahierte dreimal mit je 50 ccm 3 N Salzsäure. Die einmal mit Äther gewaschene und dann mit Kohle behandelte salzsäure Lösung wurde mit Natriumcarbonat neutralisiert und ausgeäthert. Der Ätherextrakt wurde fünfmal mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Beim Abdampfen des Äthers hinterblieb ein gelbliches Öl, das beim Stehen im Eisschrank erstarrte, doch sich durch weder Umkristallisation noch Destillation reinigen liess. Rohausb. 35 g (70%). Das Produkt wurde durch Verseifung zur freien Carbonsäure (V-c) charakterisiert.

Das Rohprodukt (2 g) wurde in einer Lösung von 2 g Kaliumhydroxyd in 8 ccm Wasser gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur belassen. Am anderen Tage wurde die Lösung mit 40~50 ccm Wasser verdünnt, mit Kohle behandelt, filtriert und aus dem Filtrat durch langsames Eintropfen von 20-proz. Essigsäure die Oximino-aminosäure (V-a) in kristalliner Form ausgefällt. Ausb. 1.4 g. Farblose Nadeln vom Schmp. 192~193°C (aus Methanol).

Gef.: C, 57.43; H, 9.95; N, 12.11. Ber. für $C_{11}H_{22}O_3N_2$: C, 57.36; H, 9.63; N, 12.17%.

3-Isobutyl-6-propyl-2-oxopiperazin (IV-a).—Zur Lösung von 2 g II-a in 60 ccm Äthanol gab man eine Aufschlammung von 1 g Raney-Nickel in 40 ccm Äthanol. Diese Mischung wurde bei Raumtemperatur im Rührautoklav bei 100 atm. Wasserstoff bis zur Druckkonstanz hydriert, dann durch Abfiltrieren vom Katalysator befreit und das Lösungsmittel auf dem Wasserbad unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde zweimal aus Petroläther umkristallisiert. Ausb. 0.8 g. Farblose Nadeln vom Schmp. 106°C. $[\alpha]_D^{25}$ -50.7° in Äthanol, $c=1.06$. IR-Spektrum in CCl_4 : 3400, 3200, 3080, 1665 und 1470 cm^{-1} .

Gef.: C, 66.70; H, 11.26; N, 14.17. Ber. für $C_{11}H_{22}ON_2$: C, 66.62; H, 11.18; N, 14.13%.

N-(2-Oximino-isobutyl)-leucin-äthylester (II-b).

—Eine Lösung von 16.5 g 2-Nitro-1-isohexen¹⁰⁾ und 7 g Chlorwasserstoff in 130 ccm Äther wurde im Laufe von 4 Stdn. mit 38.5 g Zinn(II)-chlorid und 10.5 g Chlorwasserstoff, gelöst in 190 ccm absol. Äther, versetzt und dann analog wie bei I-a aufgearbeitet. 1-Chlor-2-oximino-isohexan (Sdp. 84~89°C/7.5 mmHg) wurde in Ausb. 12.5 g (65%) erhalten, aber nach der Destillation war das Produkt sehr unbeständig und wurde daher direkt weiter verarbeitet.

Die Lösung des erhaltenen Produkts in 80 ccm absol. Äther liess man unter Rühren einer Lösung von 26.5 g L-Leucin-äthylester in 120 ccm absol. Äther zutropfen und bei Raumtemperatur (10~25°C) stehen. Nach 9 Tagen wurde das Gemisch analog wie bei II-a aufgearbeitet und ein gelbliches viskoses Öl erhalten. Rohausb. 12.5 g. Ein Teil des Rohprodukts wurde versuchsweise in Stickstoff-atmosphäre bei 126~128°C/0.02 mmHg destilliert, wobei das gelbe Destillat sofort trübe wurde. IR-Spektrum in CCl_4 : 3600, 1650 ($-C=N-OH$) und 1735, 1180, 1150 cm^{-1} ($-COOC_2H_5$).

Gef.: N, 10.11. Ber. für $C_{14}H_{28}O_3N_2$: N, 10.28%.

Beim analogen Verseifen wie bei II-a lieferte das Rohprodukt (2 g) die entsprechende Carbonsäure (V-b). Ausb. 1.5 g. Farblose Nadeln vom Schmp. 195~197°C.

Gef.: N, 11.42. Ber. für $C_{12}H_{24}O_3N_2$: N, 11.47%.

3,6-Diisobutyl-2-oxopiperazin (IV-b).—Eine Lösung von 4 g II-b in 100 ccm Äthanol wurde unter gleicher Bedingung wie bei IV-a reduziert. Ausb. 1.7 g. Farblose Nadeln vom Schmp. 105.5~106.5°C (aus Petroläther und dann n-Hexan). $[\alpha]_D^{25}$ -50.5° in Äthanol, $c=1.00$. IR-Spektrum in CCl_4 : 3380, 3190, 3070, 1665 und 1465 cm^{-1} .

Gef.: C, 67.83; H, 11.56; N, 13.10. Ber. für $C_{12}H_{24}ON_2$: C, 67.88; H, 11.39; N, 13.19%.

N-(2-Phenyl-2-oximinoäthyl)-leucin-äthylester (II-c).—Zur Lösung von 6.4 g L-Leucin-äthylester in 100 ccm absol. Äther versetzte man mit 4.3 g Phenacylbromid-oxim (Schmp. 85~86°C) und liess bei Raumtemperatur stehen. Nach einer Woche wurde der ausgeschiedene Niederschlag (L-Leucin-äthylester-hydrobromid) abfiltriert, und das Filtrat auf dem Wasserbad auf ca. 50 ccm eingengt, mit Wasser gewaschen und dreimal mit 3 N Salzsäure extrahiert. Der Extrakt wurde einmal mit Äther gewaschen, mit Kohle behandelt dann mit Natriumcarbonat neutralisiert und ausgeäthert. Der ätherische Extrakt wurde dreimal mit Wasser gewaschen, dann über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingedampft, wobei 4.2 g rohes II-c zurückblieben.

Beim analogen Verseifen des Rohprodukts wie bei II-a erhielt man N-(2-Phenyl-2-oximinoäthyl)-leucin (V-c) in 77 proz. Ausb. Schmp. 162°C.

Gef.: N, 10.46. Ber. für $C_{14}H_{20}O_3N_2$: N, 10.60%.

3-Isobutyl-6-phenyl-2-oxopiperazin (IV-c).—Der rohe Oximino-ester II-c (3 g) wurde bei 70~90°C analog wie bei IV-a reduziert. Ausb. 1.2 g. Farblose Nadeln vom Schmp. 117~118°C (aus Ligroin und dann n-Hexan). $[\alpha]_D^{25}$ -36.5° in Äthanol, $c=1.29$. IR-Spektrum in CCl_4 : 3380, 3190, 3060, 1664 und 1458 cm^{-1} .

10) M. Masaki und M. Ohta, ebenda, 35, 1808 (1962).

Gef.: C, 72.67; H, 8.43; N, 12.21. Ber. für $C_{14}H_{20}ON_2$: C, 72.38; H, 8.64; N, 12.06%.

N-(2-Phenyl-2-oximinoäthyl)-phenylalanin-äthylester (II-d).—Zur Lösung von 15.4 g DL-Phenylalanin-äthylester in 200 ccm absol. Äther versetzte man unter Rühren mit 8.5 g Phenacylbromid-oxim und liess bei Raumtemperatur stehen. Nach einer Woche wurde die von ausgeschiedenem Niederschlag befreite Lösung auf dem Wasserbad auf ca. 100 ccm eingeeengt, zweimal mit Wasser und einmal mit 1 N Salzsäure (10 ccm) gewaschen und dann mit 3 N Salzsäure (20 ccm) geschüttelt, wobei sich ein Öl abschied. Die äther. Schicht wurde noch einmal mit 3 N Salzsäure (20 ccm) extrahiert, dann die vereinigte salzsaure Lösung und das ausgeschiedene Öl einmal mit Äther gewaschen, mit Natriumcarbonat neutralisiert, ausgeäthert und zweimal mit Wasser gewaschen. Die über Natriumsulfat getrocknete äther. Lösung wurde unter vermindertem Druck eingedampft, wobei eine gelbliche Schmiere, rohes II-d, zurückblieb. Ausb. 6.9 g.

Beim Verseifen in üblicher Art lieferte die Schmiere (2 g) die freie Säure V-d (1.7 g) vom Schmp. 210~212°C.

Gef.: N, 9.62. Ber. für $C_{17}H_{18}O_3N_2$: N, 9.39%.

3-Benzyl-6-phenyl-2-oxopiperazin (IV-d).—Der rohe Oximino-ester II-d (4 g), in 100 ccm Äthanol gelöst, wurde bei ca. 100°C analog wie bei IV-a reduziert. Der beim Entfernen des Äthanol hinterbliebene Rückstand erstarrte beim Kühlen zu einem Kristallbrei. Dieser wurde abgesaugt, und mit Tetrachlorkohlenstoff gewaschen. Rohausb. 1.5 g. Zweimalige Umkristallisation aus Methanol gab farblose Prismen vom Schmp. 170~171°C. IR-Spektrum in KBr: 3400, 3275, 3190, 3070, 1660 und 1458 cm^{-1} .

Gef.: C, 76.67; H, 6.95; N, 10.58. Ber. für $C_{17}H_{18}ON_2$: C, 76.66; H, 6.81; N, 10.52%.

*Laboratorium für Organische Chemie
Tokyo Institut für Technologie
Meguro-ku, Tokyo*