

Institut für Pharmazeutische Chemie, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Germany

## Piperazine als Modells substrat für Oxidationen

H. MÖHRLE, K. AZODI

Eingegangen am 30. November 2005, angenommen am 8. Januar 2006

Prof. Dr. H. Möhrle, Institut für Pharmazeutische Chemie, Universitätsstraße 1, D-40225 Düsseldorf  
h.moehrle@uni-duesseldorf.de

Pharmazie 61: 815–822 (2006)

Piperazin-Derivate verhalten sich bei der Oxidation mit Quecksilber(II)-EDTA ungewöhnlich. Wegen der reaktiven cyclischen Endiamin-Zwischenstufen als azaanaloge Reduktone und die durch Dehydrierung in die Seitenkette entstehenden Carbonylverbindungen resultiert eine große Polymerisationstendenz. 1-Benzylpiperazine **5a–d** können in mittleren Ausbeuten in die Piperazin-2,3-dione **8a–d** überführt werden. Aus 1-Benzhydrylpiperazin **11** entsteht ein Gemisch von Piperazin-2,3-dion **12** und Piperazin-3-on **13**. Übersichtlicher verläuft die Umsetzung 1,4-bis-substituierter Piperazine aufgrund der Symmetrie und der bevorzugten Dehydrierungsrichtung in den Cyclus, so dass aus **15** und **19** die Dione **16** bzw. **20** in sehr guten Ausbeuten zugänglich sind. Ein Mechanismus für die Reaktionen wird formuliert.

### Piperazines as model substrate for oxidations

Piperazine derivatives when being oxidized by mercury-EDTA behave unusually. Due to the reactive cyclic enediamine intermediates as aza-analogous reductones and to the carbonyl compounds resulting from dehydrogenation in the side chain, there exists a high tendency of polymerization. 1-Benzylpiperazines **5a–d** generate the piperazine-2,3-diones **8a–d** in medium yields. From 1-benzhydrylpiperazine **11** results a mixture of piperazine-2,3-dione **12** and piperazine-3-on **13**. The 1,4-bis-substituted piperazines react more differently because of the symmetry and the preferred direction of the dehydrogenation into the cycle. Thus, from **15** and **19** the diones **16** and **20**, respectively, were available in very good yields. A mechanism for the reactions is proposed.

### 1. Einleitung

Bei den eingeführten Arzneimitteln sind in fast allen Therapieklassen als Wirkstoffe Derivate des Piperazins enthalten. Besonders gehäuft treten diese bei den Histaminrezeptor- und Dopaminrezeptor-Antagonisten, den Antidepressiva und selektiven  $\alpha_1$ -Sympatholytika sowie den Gyrase-Hemmstoffen auf (Steinhilber et al. 2005). Da bei dem Metabolismus dieser Wirkstoffe nur selten eine Veränderung der Piperazin-Partialstruktur beschrieben wurde, z. B. durch *N*-Oxid-Bildung oder oxidative Entalkylierung (Gauch und Michaelis 1971), war eine vergleichende Untersuchung zu den Piperidinen angezeigt. Deshalb sollten entsprechende Piperazin-Derivate verschiedenen Substitutionsmusters dargestellt und mit Oxidationsmitteln umgesetzt werden.

### 2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

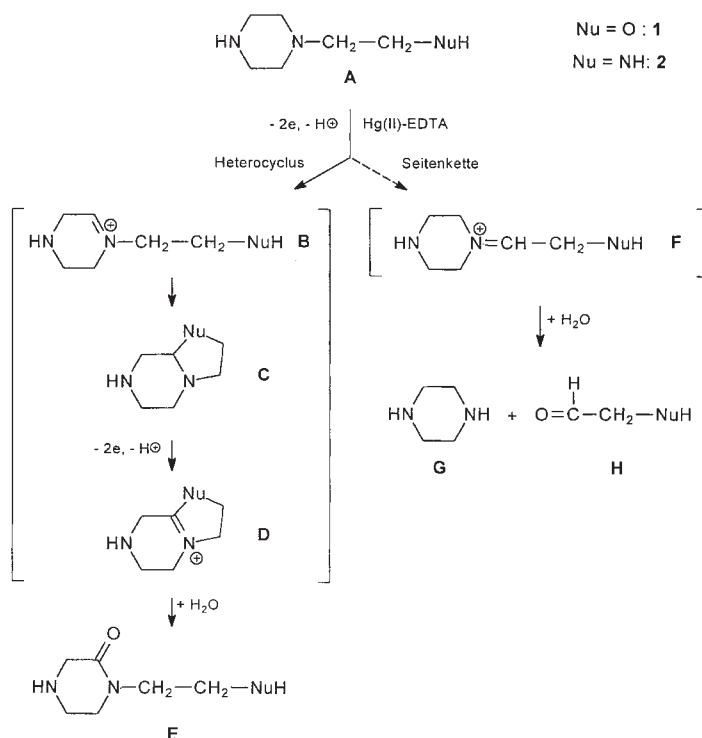
Bei *N*-sekundären Piperidinen tritt mit dem milden Dehydrierungsmittel Quecksilber(II)-ethylendiamintetraacetat [Hg(II)-EDTA] (Möhrle und Gundlach 1969) im allgemeinen keine Oxidation ein. Dagegen kommt es bei *N*-substituierten Piperidinen bevorzugt zur Dehydrierung in den

Heterocyclus, aber grundsätzlich ist auch die Dehydrierung an einer dem Stickstoffatom benachbarten Methylengruppe in der Seitenkette möglich. Nach früheren Untersuchungen (Möhrle 1966) kann dies aber weitgehend vermieden werden, wenn in der Seitenkette eine nucleophile Funktion vorhanden ist, die eine Reaktionsbeteiligung eingeht. Deshalb war für *N*-Hydroxyethyl- und *N*-Aminoethylpiperazin **1** und **2** der in Schema 1 dargestellte Reaktionsverlauf zu erwarten.

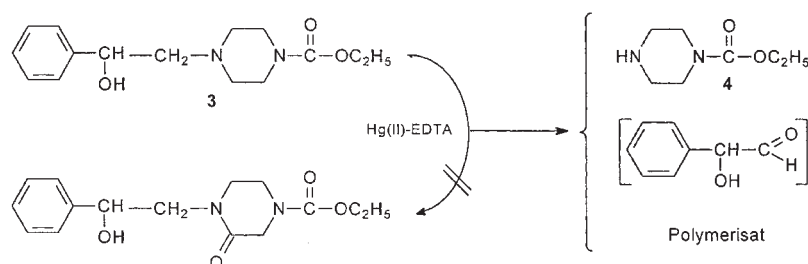
Tatsächlich führte aber die Oxidation von **1** und **2** mit Hg(II)-EDTA zu einer vollständigen Polymerisierung, ohne dass ein Lactam vom Typ **E** nachgewiesen werden konnte, was darauf schließen ließ, dass bei Piperazin-Derivaten andere Reaktionsweisen als bei entsprechenden Piperidin-Verbindungen existieren.

Auch die Blockierung eines basischen Ringstickstoffatoms im Piperazin und eine zusätzliche Phenylsubstitution in der Seitenkette zur Erhöhung der Cyclisierungstendenz im Carbat **3** ergab bei der Oxidation kein Lactam, sondern eine Dehydrierung in die Seitenkette zur Iminiumverbindung vom Typ **F**, die unter Hydrolyse weiter reagierte. Das Monoethoxycarbonylpiperazin **4** war als einziges definiertes Produkt neben viel Polymerisat zu isolieren (Schema 2).

Schema 1



Schema 2



### 2.1. *N*-Benzylpiperazin-Derivate

Bei der Behandlung von *N*-Benzylpiperidin mit Hg(II)-EDTA war beobachtet worden (Möhrle und Müller 1983), dass auch ohne Nachbargruppe eine Lactambildung möglich war und in 35 % Ausbeute *N*-Benzylpiperidon neben anderen Produkten entstand.

Tatsächlich lieferte Benzylpiperazin **5a** (Schema 3) bei der Umsetzung mit 8 Oxidationsäquivalenten Hg(II)-EDTA in 38 % Ausbeute das 1-Benzylpiperazin-2,3-dion (**8a**), dessen Struktur durch Gegensynthese aus Oxalsäuredimethylester und 1-Benzylethylendiamin (Riebsomer 1950) gesichert wurde. Gleichzeitig resultierten aus der Reaktion in die Seitenkette zusätzlich 20 % Benzaldehyd (**6a**) und Piperazin (**7**), wobei insgesamt aber noch 30 % Edukt **5a** vorhanden war. Eine Verlängerung der Reaktionszeit bewirkte kaum eine Erhöhung der Ausbeute an **8a** und dementsprechend nur eine geringere Verminderung an Edukt **5a**. Das indizierte, dass die theoretische Menge an Oxidans nicht für eine vollständige Umsetzung ausreicht. Eine Verdopplung der Hg(II)-EDTA-Menge bestätigte dies durch eine drastische Steigerung der Ausbeute an **8a**.

Bei 1-Methylpiperidin-Derivaten war früher gezeigt worden (Claas 1980), dass die Lactamausbeute mit steigen-

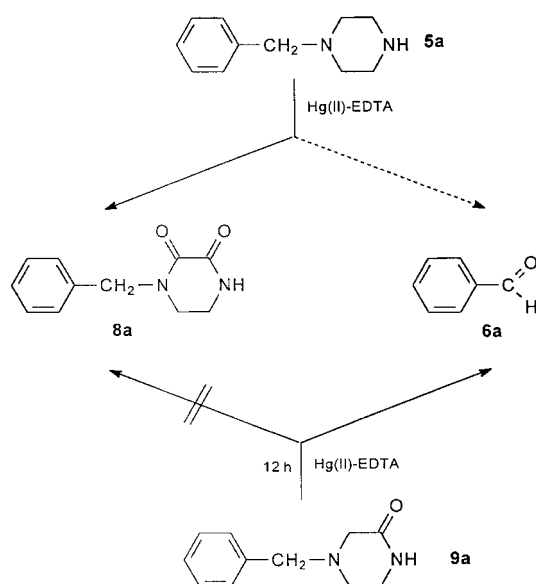
dem pH-Wert zunimmt, weshalb Bosch et al. (1983) bei ihren Dehydrierungen den Ansatz auf pH 9 einstellten. Mit dieser Modifikation verbesserte sich die Ausbeute an **8a** noch etwas, allerdings erhöhte sich die Menge an Polymerisaten etwa gleich stark.

Im Hinblick auf den Reaktionsmechanismus der Entstehung des Piperazin-2,3-dions **8a** erhob sich die Frage, ob es sich dabei um eine Zweistufenreaktion handelte, weshalb das Monolactam **9a** als eventuelle Zwischenstufe direkt mit Hg(II)-EDTA umgesetzt wurde. Hierbei verlief die Oxidation äußerst schleppend, so dass unter Standardbedingungen nach 60 Minuten noch 88 % Edukt vorhanden war und erst nach 12 Stunden eine vollständige Umsetzung erreicht werden konnte. Insgesamt erfolgte die Dehydrierung aber fast vollständig in die Seitenkette unter Entstehung von 80 % Benzaldehyd neben Polymerisationsprodukten, während kein Dilactam **8a** zu isolieren war. Dies beweist, dass **9a** nicht der Vorläufer von **8a** sein kann.

Bei der Oxidation von weiteren substituierten Benzylpiperazinderivaten **5b–d** und der vinylogenen Verbindung **5c** zeigte sich ebenfalls eine Verbesserung der Ausbeute mit der „Bosch-Modifikation“ (Schema 4).

Insgesamt ist ersichtlich, dass die präparative Darstellung von Piperazin-2,3-dionen auf die eigentlichen Benzylderi-

Schema 3



Hg(II)-EDTA (Oxid.-Äquiv.)	Reaktionszeit (Minuten)	Piperazindion <b>8a</b> (%)	Benzaldehyd <b>6a</b> (%)	Rückgew. <b>5a</b> (%)
8	45	38	20	30
8	90	41	21	25
16	60	65	21	0
16 (pH = 9)	60	71	8	0

vate **5a–d** beschränkt ist, denn bereits bei dem vinylogenen Derivat **5e** fällt die Ausbeute stark ab. Bei einer Substitution an der Benzyl-Methylengruppe des Eduktes war eine bevorzugte Dehydrierung in die Seitenkette zu erwarten, da im Primärprodukt die Stabilität des tertiären Carbenium-Ions vergleichsweise höher ist. Dies trat auch bei der Umsetzung von 1-(1-Phenylethyl)piperazin (**10**) mit Hg(II)-EDTA ein, die praktisch quantitativ Acetophenon ergab. Überraschenderweise lie-

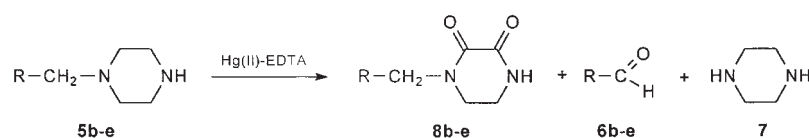
fernte dagegen das Benzhydrylderivat **11** bei der Oxidation ein Gemisch von Piperazin-2,3-dion **12** und Monolactam **13**, wobei in der optimierten Form die geringe Menge an Benzophenon (**14**) nur einen minimalen Anteil einer Seitenkettendehydrierung anzeigte (Schema 5).

Das lässt den Schluss zu, dass die Richtung der Dehydrierung – Seitenkette oder Heterocyclus – weniger von elektronischen als von sterischen Verhältnissen abhängt, wobei allerdings die Anordnung im *N*-merkurierten Produkt (Leonard und Morrow 1958) entscheidend ist. Andererseits legt die gleichzeitige Entstehung von Mono- und Dilactam hier die Vermutung nahe, das Monolactam könnte der Vorläufer der höher oxidierten Spezies sein. Dies war aber durch Veränderungen der Versuchsbedingungen auszuschließen, da die Erhöhung der Oxidationsäquivalente oder die Verlängerung der Reaktionszeit stets zu einem quantitativ ähnlichen Gemisch der Piperazone führte.

Um die Möglichkeit einer Seitenkettendehydrierung von vornherein zu verhindern, wurde 1-Phenylpiperazin mit Hg(II)-EDTA umgesetzt, wobei zwar eine langsame Reaktion zu beobachten war, die aber nur ein zähliges Polymerisat ergab. Ein Piperazindion konnte nicht isoliert werden. Zur Erhöhung der Nucleophilie des substituierten Stickstoffatoms erfolgte eine Substitution des Aromaten in *ortho*-Stellung, um eine Auslenkung mit der Folge einer Verminderung der Konjugation des freien Stickstoff-Elektronenpaars mit den  $\pi$ -Elektronen des aromatischen Systems zu bewirken. Jedoch zeigte sich unabhängig von dem elektronischen Charakter des Substituenten eine deutliche Reduzierung der Umsetzungsrate, so dass unter Standardbedingungen die Edukte nahezu quantitativ zurückgewonnen wurden.

Für das Verständnis der Dehydrierung der Benzylpiperazinderivate **5a–d** und Benzhydrylpiperazin **11** zu Piperazinonen mit Hg(II)-EDTA war wichtig zu klären, ob es sich dabei um eine weitgehend unspezifische Oxidation handelte. Deswegen wurden Versuche von **5a** und **11** mit verschiedenen Oxidanzien vorgenommen. Mit gelbem Quecksilberoxid in Chloroform (Thesing und Sirrenberg 1959) wurde nach 4 Tagen Rühren bei Raumtemperatur 90 % des Eduktes zurückgewonnen, der Rest war Polyme-

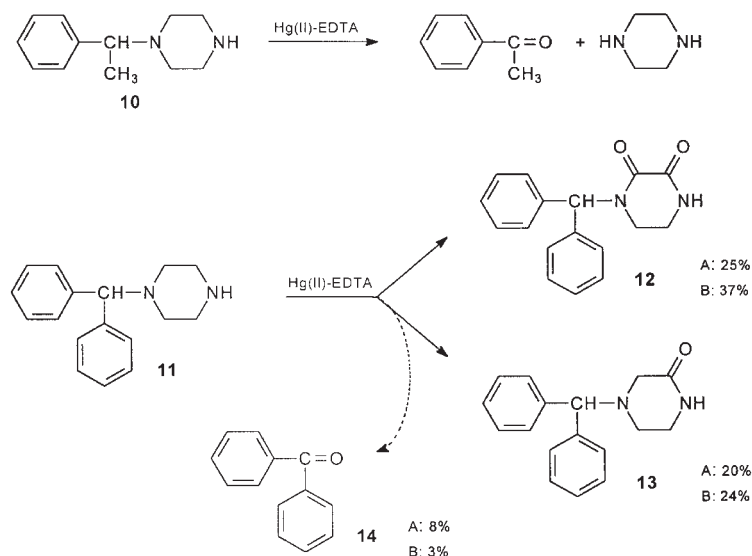
Schema 4



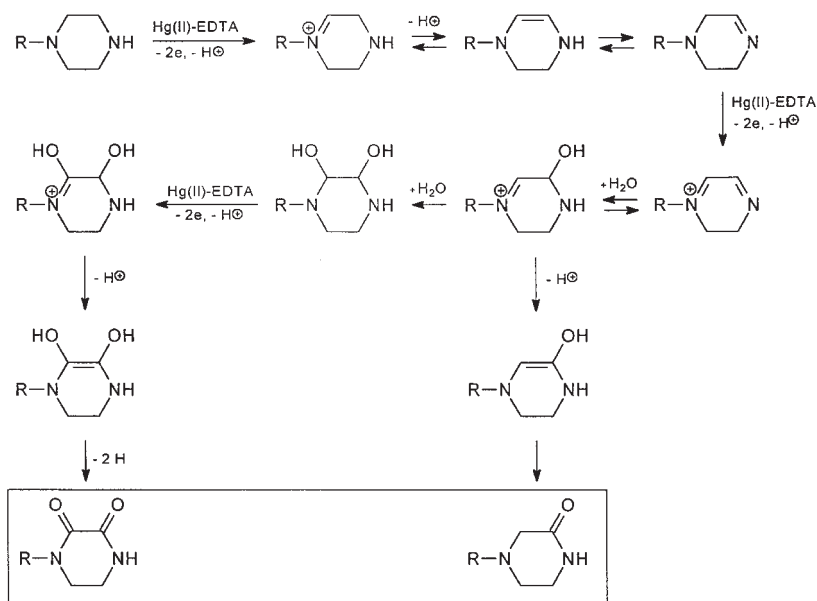
5	Edukt R	Reaktionsbedingungen	Piperazindion <b>8</b> (%)	Aldehyd <b>6</b> (%)
b		A B	41 [+45% <b>5b</b> ] 72 [2 h]	1 0.5
c		A B	45 52	38 31
d		A B	28 42	33 32
e		A B	8 12	55 53

Reaktionsbedingungen: A: 16 Oxid.-Äquiv. Hg(II)-EDTA B: wie A, jedoch pH = 9;  
Zeit: 1 Stunde [abweichend h]

Schema 5



Schema 6



risat. Mit überschüssigem Pyridiniumchlorochromat in Methylenchlorid (Corey und Suggs 1975) hatte sich nach 7 Tagen bei Raumtemperatur das Substrat vollständig in ein schwarzes teerartiges Polymerisat verwandelt. 2,3-Dichlor-5,6-dicyanobenzochinon (Becker et al. 1980) in Dioxan ergab bei Raumtemperatur nur braunes Polymerisat als Reaktionsprodukt neben 40 % rückgewonnenem Substrat. Schließlich erwiesen sich die Ausgangssubstanzen gegenüber aktiviertem Mangan(IV)-oxid (Meth-Cohn et al. 1968) als weitgehend resistent. Auch die dünn-schichtchromatographische Untersuchung der Polymerisate lieferte keinerlei Anhaltspunkte für das Vorliegen eines Di-lactams.

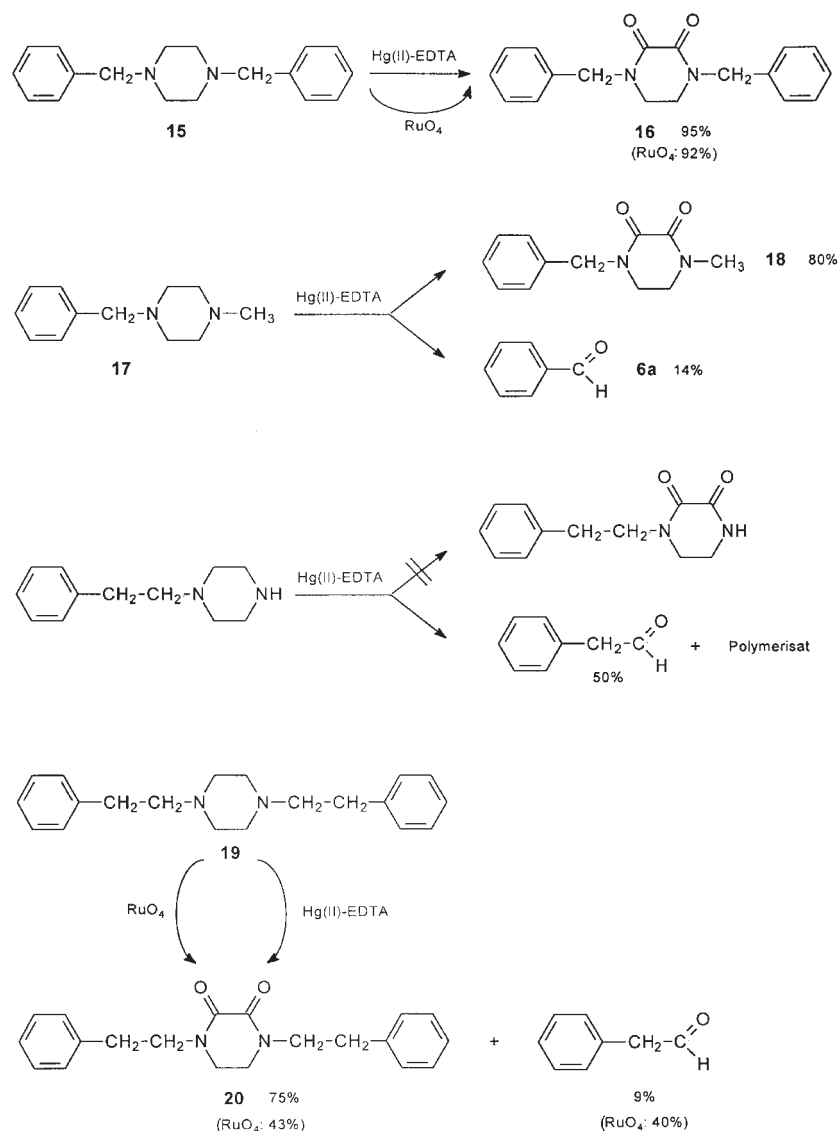
Offensichtlich weist  $\text{Hg(II)-EDTA}$  bei der Oxidation zumindest eine gewisse Spezifität auf. Ausgehend von den bisherigen Erfahrungen an Heterocyclen mit einem Stickstoffatom wurde deshalb der Versuch unternommen, durch Zusatz von Reagenzien zur Dehydrierungslösung eventuelle Zwischenstufen abzufangen. Mit *m*-Nitrobenzaldehyd

(Möhrle und Mehrens 1999) war es gelungen, Enaminderivate abzufangen, aber weder mit diesem Reagens noch mit 2-Fluorbenzaldehyd konnten bei den „Piperazin-Ansätzen“ Zwischenstufen ermittelt werden. Offensichtlich unterscheidet sich die Reaktivität von Endiaminen deutlich und die Weiteroxidation oder Polymerisierung verläuft sehr viel rascher als eine Umsetzung mit den Aldehyden, denn diese konnten weitgehend zurückgewonnen werden. Somit kann ein Mechanismus nach Schema 6 nur in Analogie erschlossen werden, der aber die Produktbildung plausibel erklärt.

## 2.2. 1,4-Disubstituierte Piperazine

Nachdem 1-Benzylpiperazin (**5a**) mit  $\text{Hg(II)-EDTA}$  zu 65 % in das Piperazin-2,3-dion (**8a**) überführt wurde, konnte unter gleichen Bedingungen die 1,4-Dibenzylverbindung **15** fast quantitativ zum Piperazin-2,3-dion **16** umgesetzt werden (Schema 7).

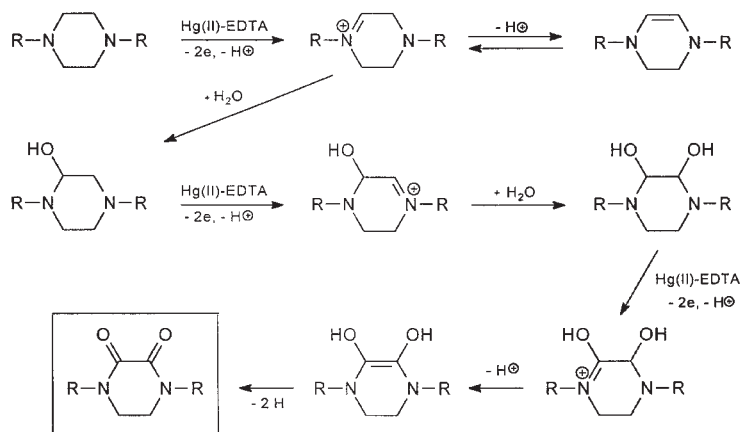
Schema 7



Auch das unsymmetrische 1-Benzyl-4-methylpiperazin **17** gibt in 80proz. Ausbeute das Piperazindion **18**, wobei aber bereits wieder 14 % Benzaldehyd eine Seitenkettendehydrierung indizieren. Offensichtlich wird die Piperazonbil-

dung durch eine hohe Symmetrie begünstigt. Dies zeigte sich wiederum beim 1,4-Bis(2-phenylethyl)piperazin (**19**), das überraschenderweise in 75proz. Ausbeute das Dilactam **20** neben 9 % Phenylacetaldehyd ergab, obwohl 1-(2-

Schema 8



Phenylethyl)piperazin mit Hg(II)-EDTA außer 50 % Phenylacetaldehyd nur Polymerisat lieferte.

Während bei den *N*-monosubstituierten Piperazinen mit anderen Oxidanzien keine Piperazindione erhalten wurden, gelang bei **16** die Umsetzung mit Rutheniumtetroxid (Hudlicky 1990) zu **18** in gleicher Größenordnung wie mit Hg(II)-EDTA. Dies war insofern überraschend, als bei Oxidationen von Benzylpiperazinen mit RuO<sub>4</sub> fast ausschließlich C-C-Spaltungen unter Bildung von *N,N'*-Diformylderivaten (Vetuschi et al. 1992) beschrieben wurden. Allerdings sank die Ausbeute bei der Reaktion des Piperazinderivats **19** zum Dilactam **20** gegenüber der Hg(II)-EDTA-Methode wieder fast auf die Hälfte.

Der Mechanismus der Dehydrierung von 1,4-bis-substituierten Piperazinen mit Hg(II)-EDTA lässt sich aufgrund von bekannten Einzelschritten formulieren (Schema 8).

Insgesamt erweist sich die Hg(II)-EDTA-Dehydrierung bei den *N*-benzylsubstituierten und 1,4-bis-substituierten Piperazinen als geeignete Methode zur Darstellung von entsprechenden 2,3-Piperazindionen. Allerdings sind keine allgemeinen Voraussagen für die Piperazon-Bildung möglich, da die wahrscheinlichen Zwischenstufen hierfür die Endamine darstellen, die als azaanaloge Reduktone vielfältige Reaktionsmöglichkeiten besitzen. So können nicht nur ionische, sondern auch radikalische Umsetzungen ablaufen, die zu Polymerisationen Anlass geben, wobei offenbar die Reaktionsweise empfindlich von dem *N*-Substitutionsmuster abhängt.

### 3. Experimenteller Teil

#### 3.1. Allgemeine Angaben

Schmp.: Linstrom-Apparatur, unkorrigiert; Reichert Thermovar-Heiztisch-mikroskop. Elementaranalysen: Analysator 2400 Perkin-Elmer; die Ergebnisse lagen bei den beschriebenen Verbindungen innerhalb der üblichen analytischen Grenzen. IR-Spektren: Perkin-Elmer FT-IR-Spektrophotometer 1600. <sup>1</sup>H NMR-Spektren: 80 MHz Varian FT-80A, 200 MHz Bruker AC 200F. <sup>13</sup>C NMR: 50 MHz Bruker AC 200F. EI-Massenspektren: MS Finnigan 3500 und Finnigan 4000, Ionisierungsenergie 70 eV; Verdampfungstemperatur in Klammern. Säulenchromatographie: „Kieselgel“ (Kieselgel 0.063–0.2 mm); „Aluminiumoxid, neutral“ (Aluminiumoxid Fluka, neutral Aktivitätsstufe II nach Brockmann, Korngröße 0.05–0.15 mm); bei Angabe eines R<sub>f</sub>-Werts bezieht sich dieser auf das Elutionsmittel als Fließmittel. DC: DC-Alufolien Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck) Detektion: UV-Lösung bei 254 nm, Iod-Dampf, Dragendorffs Reagens (Nachsprühen mit 10 % H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), Ninhydrin-Reagens.

#### 3.2. Allgemeine Arbeitsvorschriften

##### 3.2.1. Hg(II)-EDTA-Dehydrierung (AV 1)

Analog Möhrle und Gundlach (1969) werden, sofern nicht anderes angegeben, 16 Oxidations-Äquivalente (entspr. der achtfachen molaren Menge bezogen auf die zu dehydrierende Substanz) gelbes Quecksilberoxid und Dinatriummethylenlindiamintetraacetat-dihydrat (Na<sub>2</sub>EDTA · 2H<sub>2</sub>O) bei RT unter Rühren – falls nichts anderes angegeben – in 40 ml H<sub>2</sub>O gelöst. Die ausgewiesene Menge Dehydrierungssubstrat wird zur im siedenden Wasserbad erwärmten und mit N<sub>2</sub> begasten Hg(II)-EDTA-Lösung gegeben. Unter Rückflusskühlung und N<sub>2</sub> wird der Ansatz 1 h im siedenden Wasserbad erhitzt. Anschließend wird noch heiß filtriert und das elementare Hg gravimetrisch bestimmt (Kontrolle durch rhodanometrische Titration). Falls in einem H<sub>2</sub>O/EtOH-Gemisch gearbeitet wird, entfernt man das EtOH i. Vak. weitgehend. Wenn nicht abweichend vermerkt, wird die Lösung tropfenweise mit 20 % NaOH-Lösung alkalisiert und erneut mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> erschöpfend ausgeschüttelt (B-Phase). Die organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel i. Vak. entfernt.

##### 3.2.2. Oxidation mit Rutheniumtetroxid (AV 2)

0.012 mol Substanz werden in 40 ml EtOAc gelöst und zu einer Mischung von 0.48 g Rutheniumdioxid-Hydrat und 120 ml (0.06 mol) einer wässrigen Lösung von Natriumperiodat (10 %) gegeben (Hudlicky 1990). Der Ansatz wird 24 h bei RT kräftig gerührt, dann filtriert und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird 3 mal mit je 50 ml EtOAc ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Extrakte mit 3 ml Isopropanol versetzt und 3 h bei RT gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, das Filtrat über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel i. Vak. entfernt.

#### 3.3. Hg(II)-Dehydrierung von 1-(2-Hydroxyethyl)piperazin (1)

Nach AV 1: 1.00 g (7.68 mmol) **1**, 6.64 g (30.7 mmol) gelbes HgO/11.40 g (30.7 mmol) Na<sub>2</sub>EDTA · 2H<sub>2</sub>O (= 8 Oxid.-Äquiv.), 40 ml H<sub>2</sub>O, 1 h. Abgesch. Hg: 107 % bez. auf 4 Oxid.-Äquiv. Aufarbeitung ergibt nur uneinheitliches Polymerisat.

#### 3.4. Hg(II)-Dehydrierung von 1-(2-Aminoethyl)piperazin (2)

Nach AV 1: 1.00 g (7.74 mmol) **2**, 6.70 g (30.9 mmol) gelbes HgO/11.50 g (30.9 mmol) Na<sub>2</sub>EDTA · 2H<sub>2</sub>O (= 8 Oxid.-Äquiv.), 40 ml H<sub>2</sub>O, 1 h. Abgesch. Hg: 76 % bez. auf 8 Oxid.-Äquiv. Aufarbeitung ergibt nur uneinheitliches Polymerisat.

#### 3.5. Ethyl 4-(β-hydroxyphenethyl)-1-piperazincarboxylat (3)

10.82 g (0.07 mol) ω-Chloracetophenon werden in 250 ml Et<sub>2</sub>O gelöst und tropfenweise zu einer Lösung von 22.12 g (0.14 mol) Ethyl 1-piperazincarboxylat (**4**) in 200 ml Et<sub>2</sub>O gegeben, unter Rückflusskühlung 12 h gerührt und der Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wird 3 mal mit je 100 ml H<sub>2</sub>O gewaschen und die etherische Phase mit eisgekühlter 2 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> erschöpfend extrahiert. Die sauren Extrakte werden mit 3 N NaOH alkalisiert und erschöpfend mit Et<sub>2</sub>O ausgeschüttelt. Die vereinigten Et<sub>2</sub>O-Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel i. Vak. abrotiert: 17.58 g (64 mmol) an farblosem, öligem Ethyl 4-phenacyl-1-piperazincarboxylat (Ausb. 91 %) werden in 100 ml MeOH gelöst, portionsweise mit 4.84 g (128 mmol) NaBH<sub>4</sub> versetzt und 20 h bei RT gerührt. Nach Ansäuern mit HCl (10 %) wird 1 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt und anschließend mit NaOH (10 %) alkalisiert. Das MeOH wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeengt. Ausb. 16.3 g (92 %) **3**. Weiße, hygroskopische Kristalle aus EtOH/Et<sub>2</sub>O. Schmp. 40 °C. IR (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3450 (br OH), 1686 (C=O). MS (40 °C): m/z (%) = 279 (4; [M + 1]<sup>+</sup>), 278 (0.5; M<sup>+</sup>), 171 (100), 143 (21), 70 (28). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.25 (t, 3 H, O–CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>), 2.24–2.80 (m, 6 H, 3/5-H<sub>2</sub> (Pip), CH<sub>2</sub>–CHR–OH), 3.50 (m, 5 H, 2/6-H<sub>2</sub> (Pip), OH aust.), 4.12 (q, 2 H, O–CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>), 4.74 (t, 1 H, CH<sub>2</sub>–CHR–OH), 7.39 (s, br, 5 H, arom. H). C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (278.4)

#### 3.6. Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von Ethyl 4-(β-hydroxyphenethyl)-1-piperazincarboxylat (3)

Nach AV 1: 1.00 g (3.59 mmol) **3**, 3.12 g (14.4 mmol) gelbes HgO/5.36 g (14.4 mmol) Na<sub>2</sub>EDTA · 2H<sub>2</sub>O (= 8 Oxid.-Äquiv.), 40 ml H<sub>2</sub>O, 1 h. Abgesch. Hg: 1.40 g (49 % bez. auf 8 Oxid.-Äquiv.). Die Hg-Abscheidung beginnt nach 5 min, der Ansatz verfärbt sich nach 10 min über weinrot nach braun. *N*-Phase: 28 % inhomogenes braunrotes Öl. *B*-Phase: 38 % **4** (Extraktion aus ammoniakalischem Milieu. H<sub>2</sub>O-Phase: nicht extrahierbares uneinheitliches Polymerisat.

#### 3.7. 1-Benzyl-2,3-piperazindion (8a)

α) Aus 1-Benzylpiperazin (**5a**) durch Dehydrierung nach AV 1: Ansatz A: 1.00 g (5.67 mmol) **5a**, 4.92 g (22.7 mmol) gelbes HgO/8.45 g (22.7 mmol) Na<sub>2</sub>EDTA · 2H<sub>2</sub>O (= 8 Oxid.-Äquiv.), 40 ml H<sub>2</sub>O, 45 min. Abgesch. Hg: 2.30 g (51 % bez. auf 8 Oxid.-Äquiv.). Produktverteilung: 38 % 1-Benzyl-2,3-piperazindion (**8a**); 20 % Benzaldehyd (**6a**); 30 % **5a**; 10 % Polymerisat. Ansatz B: wie A, jedoch 90 min Reaktionszeit. Abgesch. Hg: 2.40 g (53 % bez. auf 8 Oxid.-Äquiv.). Produktverteilung: 41 % **8a**; 21 % **6a**; 25 % **5a**; 13 % Polymerisat. Ansatz C: 1.00 g (5.67 mmol) **5a**, 9.84 g (45.4 mmol) gelbes HgO/16.90 g (45.4 mmol) Na<sub>2</sub>EDTA · 2H<sub>2</sub>O (= 16 Oxid.-Äquiv.), 40 ml H<sub>2</sub>O, 60 min. Abgesch. Hg: 3.94 g (87 % bez. auf 8 Oxid.-Äquiv.). Produktverteilung: 65 % **8a**; 21 % **6a**; 10 % Polymerisat. Ansatz D: wie C, jedoch wird die wässrige Hg(II)-EDTA-Lösung mit NaOH-Lösung (20 %) auf pH = 9 eingestellt. Abgesch. Hg: 4.93 g (109 % bez. auf 8 Oxid.-Äquiv.). Produktverteilung: 71 % **8a**; 8 % **6a**; 15 % Polymerisat.

Im wässrigen Rückstand aller Ansätze war Piperazin (**7**) dünnstschichtchromatographisch nachzuweisen [MeOH/EtOH/konz.NH<sub>3</sub> (80:20:1); R<sub>f</sub> = 0.25, Dragendorff: Weißer Fleck auf gelborange gefärbter Platte].

β) Analog Riebsomer (1950) werden 7.86 g (66.6 mmol) Oxalsäuredimethylester und 10.0 g (66.6 mmol) *N*-Benzylethylendiamin in einem Kolben mit einer Kolonne erhitzt und die Temperatur langsam auf 180 °C gesteigert bis sämtliches MeOH abdestilliert ist. Nach dem Abkühlen kristallisiert das Rohprodukt aus. Ausb. 68 %.

Weiße Kristalle aus MeOH/Et<sub>2</sub>O. Schmp. 237 °C (Saikawa et al. (1977): 239–240 °C). IR (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3212 (NH), 1709, 1686, 1666 (C=O). MS (190 °C): m/z (%) = 205 (1; [M + 1]<sup>+</sup>), 204 (4; M<sup>+</sup>), 176 (2), 134 (19), 91 (100). <sup>1</sup>H NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 3.34 (t, J = 3.2, 2 H, 5-H<sub>2</sub>), 3.41 (t, J = 3.2, 2 H, 6-H<sub>2</sub>), 4.59 (s, 2 H, H<sub>2</sub>C–Ph), 7.24–7.40 (m, 5 H, arom. H), 8.62 (s br, 1 H, NH aust.). <sup>13</sup>C NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 37.98 (C-5), 44.91 (C-6), 49.54 (H<sub>2</sub>C–Ph), 127.36/127.64/128.57 (o-, m-, p-aromat.-C), 136.52 (*ipso*-C), 157.59 (C-3), 157.88 (C-2). Zuordnung aus <sup>1</sup>H/<sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C/<sup>1</sup>H-COSY-Experimenten.

Die physikalisch-chemischen Daten der aus α) und β) gewonnenen Substanzen stimmen überein.

C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (204.2)

### 3.8. 4-Benzyl-2-piperazinon (9a)

Aus 2.50 g (25 mmol) 2-Piperazinon (Aspinall 1940) und 3.20 g (30 mmol) Benzaldehyd (**6a**) wird nach Ruby et al. (1953) **9a** dargestellt. Ausb. 65 %. Weiße Kristalle aus MeOH/Et<sub>2</sub>O. Schmp. 155 °C (Masuzawa et al. (1967): 155–156 °C). IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3207 (NH), 1672 (C=O). MS (140 °C):  $m/z$  (%) = 191 (1; [M + 1]<sup>+</sup>), 190 (10; M<sup>+</sup>), 162 (8), 99 (80), 91 (100). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 2.65 (t, <sup>3</sup>J = 5.2, 2 H, 5-H<sub>2</sub>), 3.17 (s, 2 H, H<sub>2</sub>C–Ph), 3.35/3.37 (dt, 2 H, 6-H<sub>2</sub> nach Aust.: t, <sup>3</sup>J = 5.2), 3.58 (s, 2 H, 3-H<sub>2</sub>), 5.87 (s br, 1 H, NH aust.), 7.29–7.35 (m, 5 H, arom. H). C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O (190.2)

### 3.9. Hg(II)-Dehydrierung von 4-Benzyl-2-piperazinon (9a)

Nach AV 1: Ansatz A: 1.00 g (5.26 mmol) **9a**, 4.55 g (21 mmol) gelbes HgO/7.82 g (21 mmol) Na<sub>2</sub>EDTA · 2 H<sub>2</sub>O (= 8 Oxid.-Äquiv.), 40 ml H<sub>2</sub>O, 1 h. Abgesch. Hg: 0.15 g (14 % bez. auf 2 Oxid.-Äquiv.). Produktverteilung: 88 % **9a**; 10 % **6a**; 5 % rotes Polymerisat. Ansatz B: wie A, jedoch 90 min Reaktionszeit. Abgesch. Hg: 0.20 g (19 % bez. auf 2 Oxid.-Äquiv.). Produktverteilung: 85 % **9a**; 9 % **6a**; 6 % Polymerisat. Ansatz C: wie A, jedoch 12 h. Abgesch. Hg: 0.75 g (67 % bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). Produktverteilung: 81 % **6a**; 18 % Polymerisat. N-Phase: nach DC in Spuren **8a** [FM: MeOH/EtOH/konz.NH<sub>3</sub> (80:20:1); R<sub>f</sub> = 0.74]. Im wässrigen Rückstand aller Ansätze war Piperazin (**7**) dünnsschichtchromatographisch nachzuweisen [MeOH/EtOH/konz.NH<sub>3</sub> (80:20:1); R<sub>f</sub> = 0.25, Dragendorff: Weißer Fleck auf gelborange gefärbter Platte].

### 3.10. 1-(4-tert-Butylbenzyl)-2,3-piperazindion (8b)

Aus 1-(4-tert-Butylbenzyl)piperazin (**5b**) durch Dehydrierung nach AV 1: Ansatz A: 1.00 g (4.3 mmol) **5b**, 7.45 g (34.4 mmol) gelbes HgO/12.81 g (34.4 mmol) Na<sub>2</sub>EDTA · 2 H<sub>2</sub>O (= 16 Oxid.-Äquiv.), 40 ml H<sub>2</sub>O, 60 min. Abgesch. Hg: 1.70 g (49 % bez. auf 8 Oxid.-Äquiv.). Produktverteilung: 41 % 1-(4-tert-Butylbenzyl)-2,3-piperazindion (**8b**); 1 % 4-tert-Butylbenzaldehyd (**6b**); 45 % **5b**; 10 % Polymerisat. Ansatz B: wie A, jedoch 3 h Reaktionszeit. Abgesch. Hg: 2.90 g (84 % bez. auf 8 Oxid.-Äquiv.). Produktverteilung: 62 % **8b**; 0.8 % **6b**; 30 % Polymerisat. Ansatz C: wie A, jedoch wird wässrige Hg(II)-EDTA-Lösung mit NaOH-Lösung (20 %) auf pH 9 eingestellt; Reaktionszeit 2 h. Abgesch. Hg: 3.20 g (93 % bez. auf 8 Oxid.-Äquiv.). Produktverteilung: 72 % **8b**; 0.5 % **6b**; 25 % Polymerisat. **8b**: Weiße Kristalle aus MeOH/Et<sub>2</sub>O. Schmp. 212 °C. IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3429, 3210 (NH), 1708, 1686, 1665 (C=O). MS (180 °C):  $m/z$  (%) = 261 (1; [M + 1]<sup>+</sup>), 260 (5; M<sup>+</sup>), 232 (3), 190 (5), 162 (15), 147 (100). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.31 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.46 (s, 4 H, 5-H<sub>2</sub> + 6-H<sub>2</sub>), 4.67 (s, 2 H, H<sub>2</sub>C–Ph), 7.21 (d, <sup>3</sup>J = 8.3, 2 H, 2'/6'-H, arom. H), 7.36 (d, <sup>3</sup>J = 8.3, 2 H, 3'/5'-H, arom. H), 7.52 (s br, 1 H, NH aust.). C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (260.3)

### 3.11. 1-(4-Chlorbenzyl)-2,3-piperazindion (8c)

Aus 1-(4-Chlorbenzyl)piperazin (**5c**) durch Dehydrierung nach AV 1: Ansatz A: 1.00 g (4.75 mmol) **5c**, 8.23 g (38 mmol) gelbes HgO/14.15 g (38 mmol) Na<sub>2</sub>EDTA · 2 H<sub>2</sub>O (= 16 Oxid.-Äquiv.), 40 ml H<sub>2</sub>O, 60 min. Abgesch. Hg: 2.40 g (63 % bez. auf 8 Oxid.-Äquiv.). Produktverteilung: 45 % 1-(4-Chlorbenzyl)-2,3-piperazindion (**8c**); 38 % 4-Chlorbenzaldehyd (**6c**); 5 % 4-Chlorbenzoesäure; 12 % Polymerisat. Ansatz B: wie A, jedoch wird wässrige Hg(II)-EDTA-Lösung mit NaOH-Lösung (20 %) auf pH 9 eingestellt; Reaktionszeit 1 h. Abgesch. Hg: 2.90 g (76 % bez. auf 8 Oxid.-Äquiv.). Produktverteilung: 52 % **8c**; 31 % **6c**; 5 % 4-Chlorbenzoesäure; 12 % Polymerisat. **8c**: Weiße Kristalle aus EtOH/Et<sub>2</sub>O. Schmp. 195 °C. IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3445, 3220 (NH), 1698, 1674 (C=O). MS (160 °C):  $m/z$  (%) = 240 (6; M<sup>+</sup>, <sup>37</sup>Cl), 238 (18; M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl), 210 (3), 125 (100), 71 (5). <sup>1</sup>H NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 3.34 (s, 2 H, 6-H<sub>2</sub> teilweise von H<sub>2</sub>O überlagert), 3.44 (t, 2 H, 5-H<sub>2</sub>), 4.57 (s, 2 H, H<sub>2</sub>C–Ph), 7.32/7.42 (2d, 4 H, arom. H), 8.61 (s br, 1 H, NH aust.). C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (238.7)

### 3.12. 1-(3,4-Methylenedioxybenzyl)-2,3-piperazindion (8d)

Aus 1-(3,4-Methylenedioxybenzyl)piperazin (**5d**) durch Dehydrierung nach AV 1: Ansatz A: 1.00 g (4.54 mmol) **5d**, 3.93 g (18.14 mmol) gelbes HgO/6.75 g (18.14 mmol) Na<sub>2</sub>EDTA · 2 H<sub>2</sub>O (= 8 Oxid.-Äquiv.), 40 ml H<sub>2</sub>O, 60 min. Abgesch. Hg: 1.50 g (41 % bez. auf 8 Oxid.-Äquiv.). Produktverteilung: 18 % 1-(3,4-Methylenedioxybenzyl)-2,3-piperazindion (**8d**); 35 % Piperonal (**6d**); 20 % **5d**; 25 % Polymerisat. Ansatz B: wie A, jedoch 16 Oxid.-Äquiv. Hg(II)-EDTA. Abgesch. Hg: 1.99 g (55 % bez. auf 8 Oxid.-Äquiv.). Produktverteilung: 28 % **8d**; 33 % Piperonal (**6d**); 30 % Polymerisat. Ansatz C: wie B, jedoch wird wässrige Hg(II)-EDTA-Lösung mit NaOH-Lösung (20 %) auf pH 9 eingestellt. Abgesch. Hg: 3.20 g (88 % bez. auf 8 Oxid.-Äquiv.). Produktverteilung: 42 % **8d**; 32 % **6d**; 25 % Polymerisat. **8d**: Weiße Kristalle aus EtOH/Et<sub>2</sub>O. Schmp. 210 °C. IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3444, 3201 (NH), 1701, 1686, 1665 (C=O). MS (160 °C):  $m/z$

(%) = 249 (1; [M + 1]<sup>+</sup>), 248 (4; M<sup>+</sup>), 220 (2), 135 (100), 77 (56), 71 (16). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 3.47 (s, 4 H, 5-H<sub>2</sub> + 6-H<sub>2</sub>), 4.59 (s, 2 H, H<sub>2</sub>C–Ph), 5.92 (s, 2 H, O–CH<sub>2</sub>–O), 6.77 (d, 3 H, arom. H), 7.95 (s br, 1 H, NH aust.). C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (248.2)

### 3.13. 1-(3-Phenyl-2-propenyl)-2,3-piperazindion (8e)

Aus 1-(3-Phenyl-2-propenyl)piperazin (**5e**) durch Dehydrierung nach AV 1: Ansatz A: 1.00 g (4.94 mmol) **5e**, 8.56 g (39.5 mmol) gelbes HgO/14.70 g (39.5 mmol) Na<sub>2</sub>EDTA · 2 H<sub>2</sub>O (= 16 Oxid.-Äquiv.), 40 ml H<sub>2</sub>O, 60 min. Abgesch. Hg: 1.20 g (30 % bez. auf 8 Oxid.-Äquiv.). Produktverteilung: 8 % 1-(3-Phenyl-2-propenyl)-2,3-piperazindion (**8e**); 55 % 3-Phenyl-2-propenal (**6e**); 30 % Polymerisat. Ansatz B: wie A, jedoch wird wässrige Hg(II)-EDTA-Lösung mit NaOH-Lösung (20 %) auf pH 9 eingestellt. Abgesch. Hg: 1.70 g (43 % bez. auf 8 Oxid.-Äquiv.). Produktverteilung: 12 % **8e**; 53 % **6e**; 30 % Polymerisat. **8e**: Blassgelbe Kristalle aus MeOH/H<sub>2</sub>O. Schmp. 95 °C. IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3487, 3409 (NH), 1683, 1668 (C=O). MS (130 °C):  $m/z$  (%) = 231 (21; [M + 1]<sup>+</sup>), 230 (16; M<sup>+</sup>), 160 (3), 139 (19), 117 (100), 91 (34). <sup>1</sup>H NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 3.29 (br, 2 H, 6-H<sub>2</sub>, teilweise von DMSO überlagert), 3.50 (t, 2 H, 5-H<sub>2</sub>), 4.16 (d, <sup>3</sup>J = 5.7, 2 H, CH=CH–CH<sub>2</sub>), 6.18–6.32 (m, <sup>3</sup>J = 16.0, 1 H, CH=CH–CH<sub>2</sub>), 6.59 (d, 1 H, CH=CH–CH<sub>2</sub>), 7.21–7.49 (m, 5 H, arom. H), 8.60 (s br, 1 H, NH aust.). C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (230.3)

### 3.14. Hg(II)-Dehydrierung von 1-(1-Phenylethyl)piperazin (10)

Nach AV 1: 1.00 g (5.26 mmol) **10**, 9.10 g (42 mmol) gelbes HgO/15.60 g (42 mmol) Na<sub>2</sub>EDTA · 2 H<sub>2</sub>O (= 16 Oxid.-Äquiv.), 40 ml H<sub>2</sub>O, 60 min. Abgesch. Hg: 132 % bez. auf 2 Oxid.-Äquiv. Produktverteilung: 92 % Acetophenon; Anfall von weinrotem zähen Öl ohne einheitliches Produkt.

### 3.15. Hg(II)-Dehydrierung von 1-Benzhydrylpiperazin (11)

Nach AV 1: Ansatz A: 1.00 g (3.96 mmol) **11**, 6.93 g (32 mmol) gelbes HgO/11.91 g (32 mmol) Na<sub>2</sub>EDTA · 2 H<sub>2</sub>O (= 16 Oxid.-Äquiv.), 30 ml H<sub>2</sub>O, das Edukt wird in 10 ml EtOH gelöst zugesetzt, Reaktionszeit 60 min. Abgesch. Hg: 1.27 g (40 % bez. auf 8 Oxid.-Äquiv.). Produktverteilung: 25 % 1-Benzhydryl-2,3-piperazindion (**12**); 20 % 4-Benzhydryl-2-piperazinon (**13**); 8 % Benzophenon (**14**); 28 % **11**; 18 % Polymerisat. Ansatz B: wie A, jedoch 3 h. Abgesch. Hg: 2.30 g (72 % bez. auf 8 Oxid.-Äquiv.). Produktverteilung: 28 % **12**; 19 % **13**; 5 % **14**; 40 % Polymerisat. Ansatz C: wie A, jedoch wird wässrige Hg(II)-EDTA-Lösung mit NaOH-Lösung (20 %) auf pH 9 eingestellt. Abgesch. Hg: 2.10 g (66 % bez. auf 8 Oxid.-Äquiv.). Produktverteilung: 37 % **12**; 24 % **13**; 3 % **14**; 5 % **11**; 25 % Polymerisat.

### 3.16. 1-Benzhydryl-2,3-piperazindion (12)

Darstellung s. 3.15. Weiße Kristalle aus MeOH/Et<sub>2</sub>O. Schmp. 230 °C. IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3389, 3204 (NH), 1715, 1666 (C=O). MS (220 °C):  $m/z$  (%) = 281 (1; [M + 1]<sup>+</sup>), 280 (2; M<sup>+</sup>), 252 (5), 237 (5), 208 (8), 167 (100). <sup>1</sup>H NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 3.32 (t, <sup>3</sup>J = 3.2, 2 H, 6-H<sub>2</sub>), 3.35 (s, s br, 2 H, 5-H<sub>2</sub> überlagert von H<sub>2</sub>O-Signal; nach Zusatz von CF<sub>3</sub>COOD: t, <sup>3</sup>J = 3.2, 2 H), 6.81 (s, 1 H, Ph<sub>2</sub>CH), 7.21 (dd, 4 H, m-arom. H), 7.34–7.45 (m, 6 H, o- und p-arom. H), 8.68 (s br, 1 H, NH aust.). C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (280.3)

### 3.17. 4-Benzhydryl-2-piperazinon (13)

Darstellung s. 3.15. Weiße Kristalle aus MeOH/H<sub>2</sub>O. Schmp. 180 °C. IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3409, (NH), 1662 (C=O). MS (200 °C):  $m/z$  (%) = 267 (1; [M + 1]<sup>+</sup>), 266 (4; M<sup>+</sup>), 238 (1), 222 (2), 208 (88), 167 (100). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 2.64 (t, <sup>3</sup>J = 5.3, 2 H, 5-H<sub>2</sub>), 3.08 (s, 2 H, 3-H<sub>2</sub>), 3.35/3.36 (dt, 2 H, 6-H<sub>2</sub>; nach Aust.: t, <sup>3</sup>J = 5.3), 4.30 (s, 1 H, Ph<sub>2</sub>CH), 6.25 (s br, 1 H, NH aust.), 7.15–7.36 (m, 6 H, m- und p-arom. H), 7.38–7.48 (m, 4 H, o-arom. H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 41.53 (C-6), 47.60 (C-5), 56.21 (C-3), 75.35 (Ph<sub>2</sub>CH), 127.41 (p-C), 127.66 (<sup>#</sup>m-C), 128.74 (<sup>#</sup>o-C), 141.44 (ipso-C), 169.74 (<sup>#</sup>C-2). Die Zuordnung wird durch <sup>13</sup>C/<sup>1</sup>H-COSY Experimente bestätigt. C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O (266.3)

### 3.18. 1,4-Dibenzyl-2,3-piperazindion (16)

α) Aus 1,4-Dibenzylpiperazin (**15**) (Vetuschi et al. 1992) durch Hg(II)-EDTA-Dehydrierung nach AV 1: 1.00 g (3.75 mmol) **15**, 6.50 g (30 mmol) gelbes HgO/11.17 g (30 mmol) Na<sub>2</sub>EDTA · 2 H<sub>2</sub>O (= 16 Oxid.-Äquiv.), 40 ml EtOH/H<sub>2</sub>O (1:1), 60 min. Abgesch. Hg: 2.90 g (97 % bez. auf 8 Oxid.-Äquiv.). Ausbeute 95 % 1,4-Dibenzyl-2,3-piperazindion (**16**); zur Abtrennung von kirschrotem Polymerisat werden die eingeeengten CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Extrakte der N-Phase über eine „Reinigungssäule“ (Kieselgel, Länge 10 cm, Durchmesser 2 cm) gegeben und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Isopropanol (9:1) eluiert. β) Durch Oxidation von **15** mit Rutheniumtetroxid nach AV 2: 3.19 g (11.97 mmol) **15** in 40 ml EtOAc; Reaktionszeit 24 h. Ansatz A: Ausb.



92 % **16**. Ansatz *B*: wie *A*, jedoch doppelte molare Menge an Reagens: 0.48 g RuO<sub>2</sub>-Hydrat, 120 ml (112 mmol) Natriumperiodatsuspension (20 %): Ausb. 96 % **16**.

Weißer Kristalle aus MeOH/Et<sub>2</sub>O. Schmp. 199–200 °C (Vetuschi et al. (1992): 188–190 °C). IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1666 (C=O). MS (220 °C):  $m/z$  (%) = 295 (3; [M + 1]<sup>+</sup>), 294 (11; M<sup>+</sup>), 203 (12), 175 (18), 91 (100). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 3.34 (s, 4 H, 5-H<sub>2</sub> + 6-H<sub>2</sub>), 4.67 (s, 4 H, H<sub>2</sub>C–Ph), 7.23–7.38 (m, 10 H, arom. H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 43.35 (C-5/6), 50.46 (H<sub>2</sub>C–Ph), 127.97 (aromat. C-4), 128.30 (aromat. C-2/6), 128.78 (aromat. C-3/5), 135.37 (aromat. *ipso*-C), 157.34 (C-2/3). Zuordnung aus <sup>13</sup>C/<sup>1</sup>H-COSY-Experiment.

Die physikalisch-chemischen Daten der aus  $\alpha$ ) und  $\beta$ ) gewonnenen Substanzen stimmen überein.

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (294.4)

### 3.19. 1-Benzyl-4-methyl-2,3-piperazindion (**18**)

Nach AV 1: Aus 1.00 g (5.26 mmol) 1-Benzyl-4-methylpiperazin (**17**) (Baltzly et al. 1944), 9.11 g (42.1 mmol) gelbes HgO/15.66 g (42.1 mmol) Na<sub>2</sub>EDTA · 2 H<sub>2</sub>O (= 16 Oxid.-Äquiv.), 40 ml H<sub>2</sub>O, 90 min. Der Ansatz verläuft sich während der Reaktion braun. Abgesch. Hg: 3.63 g (88 % bez. auf 8 Oxid.-Äquiv.). Produktverteilung: E-Phase: 14 % Benzaldehyd (**6a**). N-Phase: Nach Entfernung von 5 % Polymerisat mit einer „Reinigungssäule“ (Kieselgel, Länge 10 cm, Durchmesser 2 cm, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Isopropanol (95 : 5) als Eluent) wird 80 % 1-Benzyl-4-methyl-2,3-piperazindion (**18**) erhalten. Weißer Kristalle aus MeOH/Et<sub>2</sub>O. Schmp. 85 °C. IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1673, 1661 (C=O). MS (200 °C):  $m/z$  (%) = 219 (6; [M + 1]<sup>+</sup>), 218 (36; M<sup>+</sup>), 175 (3), 132 (4), 99 (21), 91 (100). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 3.08 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.42–3.46 (m, 4 H, 5-H<sub>2</sub> + 6-H<sub>2</sub>), 4.69 (s, 2 H, H<sub>2</sub>C–Ph), 7.26–7.37 (m, 5 H, arom. H). C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (218.3)

### 3.20. Hg(II)-Dehydrierung von 1-(2-Phenylethyl)piperazin

Nach AV 1: 1.00 g (5.26 mmol) 1-(2-Phenylethyl)piperazin, 9.10 g (42 mmol) gelbes HgO/15.60 g (42 mmol) Na<sub>2</sub>EDTA · 2 H<sub>2</sub>O (= 16 Oxid.-Äquiv.), 40 ml H<sub>2</sub>O, 60 min. Abgesch. Hg: 79 % bez. auf 8 Oxid.-Äquiv. Isolierung von 50 % Phenylacetaldehyd sowie Anfall von weinrotem Polymerisat ohne einheitliches Produkt.

### 3.21. 1,4-Bis(2-phenylethyl)-2,3-piperazindion (**20**)

$\alpha$ ) Aus 1,4-Bis(2-phenylethyl)piperazin (**19**) (Barb 1955) durch Hg(II)-EDTA-Dehydrierung nach AV 1: 1.00 g (3.40 mmol) **19**, 5.89 g (27.2 mmol) gelbes HgO/10.12 g (27.2 mmol) Na<sub>2</sub>EDTA · 2 H<sub>2</sub>O (= 16 Oxid.-Äquiv.), 40 ml EtOH/H<sub>2</sub>O (1 : 1), 60 min. Abgesch. Hg: 2.43 g (89 % bez. auf 8 Oxid.-Äquiv.). Produktverteilung: E-Phase: 9 % Phenylacetaldehyd. N-Phase: Nach „Reinigungssäule“ (s. **3.19**) 75 % 1,4-Bis(2-phenylethyl)-2,3-piperazindion (**20**). B-Phase: 15 % braunes Polymerisat; kein Edukt.

$\beta$ ) Durch Oxidation von **19** mit Rutheniumtetroxid nach AV 2: 3.53 g (12 mmol) **19** in 40 ml EtOAc; Reaktionszeit 24 h. Nach Aufarbeitung wird der Rückstand in 40 ml NaOH-Lösung (10 %) aufgenommen und erschöpfend mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert: Diese B-Phase ergibt nach Abtrennung von 15 % Polymerisat über eine „Reinigungssäule“ (s.  $\alpha$ ) 43 % **20**. Die verbliebene wässrige Lösung wird mit HCl (20 %) angesäuert und erschöpfend mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt: Diese S-Phase liefert 40 % Phenyllessigsäure.

**20**: Weißer Kristalle aus MeOH/Et<sub>2</sub>O. Schmp. 199 °C. IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1665, 1610 (C=O). MS (250 °C):  $m/z$  (%) = 323 (3; [M + 1]<sup>+</sup>), 322 (11; M<sup>+</sup>), 203 (19), 105 (78), 104 (100), 91 (17), 77 (18). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 2.91 (t, <sup>3</sup>J = 7.0, 4 H, 2'-H<sub>2</sub>), 2.99 (s, 4 H, 5-H<sub>2</sub> + 6-H<sub>2</sub>), 3.66 (t, <sup>3</sup>J = 7.0, 4 H, 1'-H<sub>2</sub>), 7.16–7.34 (m, 10 H, arom. H). Die physikalisch-chemischen Daten der aus  $\alpha$ ) und  $\beta$ ) gewonnenen Substanzen stimmen überein.

C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (322.4)

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

### Literatur

- Aspinall SR (1940) A synthesis of monoketopiperazines. J Am Chem Soc 62: 1202–1204.
- Azodi K (1996) Piperazine – Oxidationen und Alkin-Reaktionen. Dissertation Universität Düsseldorf.
- Baltzly R, Buck JS, Lorz E, Schön W (1944) The preparation of N-mono-substituted and unsymmetrically disubstituted piperazines. J Am Chem Soc 66: 263–266.
- Barb WG (1955) Some aspects of the polymerization and depolymerization of N-substituted ethyleneimines. J Chem Soc 2577–2580.
- Becker H-D, Björk A, Adler E (1980) Quinone dehydrogenation. Oxidation of benzylic alcohols with 2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone. J Org Chem 45: 1596–1600.
- Bosch J, Mauleón D, Feliz M, Granados R (1983) Mercuric acetate cyclization of 4-(pyrrolylmethyl)- and 4-(indolylmethyl)piperidines to bridged polycyclic systems. J Org Chem 48: 4836–4841.
- Claas M (1980) Zweistufendehydrierung ohne Nachbargruppeneffekt bei N-tertiären Piperidinen. Dissertation Universität Düsseldorf.
- Corey EJ, Suggs JW (1975) Pyridinium chlorochromate. An efficient reagent for oxidation of primary and secondary alcohols to carbonyl compounds. Tetrahedron Lett 31: 2647–2650.
- Gauch R, Michaelis W (1971) Metabolism of 8-chloro-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepine (clozapine) in mice, dogs, and human subjects. Farmaco, Ed Prat 26: 667–681.
- Hudlicky M (1990) Oxidations in organic chemistry, American Chemical Society, Monograph 186, 4: 291.
- Leonard NJ, Morrow DF (1958) Unsaturated amines. XII. Steric requirements of mercuric acetate oxidation of tertiary amines. J Am Chem Soc 80: 371–375.
- Leonard NJ, Musker WK (1960) Unsaturated amines. XVI. An oxidative cyclization route to oxazolidines and tetrahydro-1,3-oxazines. J Am Chem Soc 82: 5148–5155.
- Masuzawa K, Kitagawa M, Uchida H (1967) Reduction of 4-benzoyl-2-piperazone with sodium borohydride in triethylamine. Bull Chem Soc Jpn 40: 244.
- Meth-Cohn O, Suschitzky H, Sutton ME (1968) Oxidative Cyclisations of o-substituted anilines and benzoic acids with manganese dioxide. J Chem Soc (C) 1722–1726.
- Möhrle H (1966) Darstellung von Hydroxylactamen durch Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung 12. Mitt. Arch Pharm (Weinheim, Ger.) 299: 23–30.
- Möhrle H, Gundlach P (1969) Raumerfüllung und Acidität bei Amindehydrierungen. Arch Pharm (Weinheim, Ger.) 302: 291–296.
- Möhrle H, Miller C (1983) Lactambildung bei Amindehydrierungen ohne Nachbargruppenbeteiligung. Arch Pharm (Weinheim, Ger.) 316: 160–170.
- Möhrle H, Mehrens J (1999) Cyclisierungen über Enamin-Zwischenstufen bei Amindehydrierungen. Z Naturforsch. 54b: 214–224.
- Riebsomer JL (1950) The synthesis of 2,3-piperazinediones from 1,2-diamines and oxalic esters. J Org Chem 15: 68–73.
- Ruby P, deBenneville PL (1953) Leuckart alkylation of 2-piperazinones. J Am Chem Soc 75: 3027–3028.
- Saikawa I, Takano S, Yoshida C, Takashima O, Momono K, Yasuda T, Kasuya K, Komatsu M (1977) Studies on  $\beta$ -lactam antibiotics for medicinal purposes. II. Synthesis of D-(–)- $\alpha$ -[dioxo-1-piperazinecarboxamido]benzylpenicillins and structure-antibacterial activity. Yakugaku Zasshi 97: 980–986.
- Steinhilber D, Schubert-Zsilavecz M, Roth HJ (2005) Medizinische Chemie, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart.
- Thesing J, Sirrenberg W (1959) Darstellung und Eigenschaften des  $\Delta^1$ -Pyrrolin-N-oxids. Chem Ber 92: 1748–1755.
- Vetuschi C, Tangari N, Giovine M, Franchini C, Tortorella V (1992) Selective oxidation of piperazine derivatives with ruthenium tetroxide. Farmaco 47: 599–605.