

4-METYL-1-DIETYLKARBAMYLPIPERAZÍN

I. JEŽO, K. BABOR, F. SELECKÝ

Výskumný ústav pre farmáciu a biochémiu v Bratislave

PRIŠLO DO REDAKCIE 11. VII. 1952

Použitie piperazínu a jeho derivátov v medicíne nie je nové, avšak v predchádzajúcich dobách sa obmedzilo najmä na liečenie dny a reumatizmu. Asi od r. 1945 začína nové použitie piperazínových derivátov, a to pri nákazách, vyvolaných rôznymi filáriami, či už u ľudí alebo zvierat.

Nákazy spôsobené mikrofiláriami, ako *Dirofilaria immitis*, *Litomosoides carinii*, *Wuchereria bancrofti*, *Wuchereria malayi*, *Onchocerca volvulus*, *Folyella dolichoptera* možno síce čiastočne odstrániť niektorými derivátmi ortuti, antimónu a arzenu. Podstatne lepšie výsledky s liečením týchto nákaz sa však dosiahly použitím niektorých derivátov piperazínu [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Účinok týchto piperazínových derivátov sa v organizme prejavuje takmer okamžitým vypudením mikrofilárií z krvného obehu. Čiastočné komplikácie nastávajú vtedy, keď sú filárie už v pokročilejšom štádiu vývoja. Vtedy síce nastane ich vypudenie z krvného obehu, avšak už majú schopnosť zachytiť sa v iných určitých častiach organizmu a potom je už potrebná dlhšia doba liečenia na ich úplné odstránenie.

Spôsob, akým tieto deriváty pôsobia na mikrofilárie, nie je bezpečne známy. Posledné výskumy poukazujú na účinok opsoninového typu, t. j. liečivo vyženie mikrofilárie z krvi do systému reticulo-endoteliálneho, kde ich fagocyty rozrušujú [7, 8]. Dosať je bezpečne známe, že treba udržiavať konštantnú hladinu lieku v krvi, aby sa dosiahol žiadaný výsledok [9].

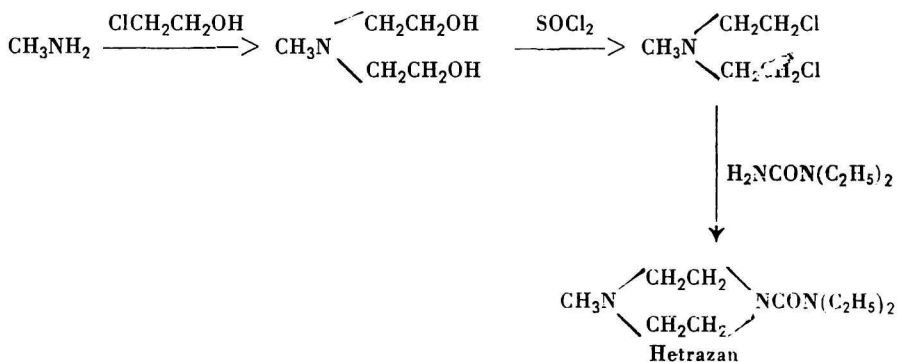
Najúčinnjším piperazínovým derivátom proti mikrofiláriám je 4-metyl-1-dietylkarbamylpiperazín, nazývaný aj *Hetrazan*.

V literatúre opísaná syntéza tohto derivátu sa robí takto: Reakciou piperazínhexahydrátu alebo hydrochloridu v etanolovom prostredí s dietylkarbamylchloridom sa okrem iných látok získa N-dietylkarbamylpiperazín, ktorý pôsbením formaldehydu za prítomnosti kyseliny mravečej dá sám *Hetrazan* [10].

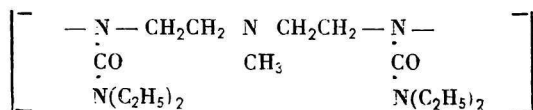
Reakciu možno robiť aj tak, že sa vychádza z N-metyl-piperazínu, ktorý sa nechá reagovať vo vodno-alkalickom prostredí alebo aj v chloroformovom prostredí s dietylkarbamylchloridom, čím sa však už v pomerne horších výťažkoch získa *hetrazan* [11].

Pretože monosubstitúcie piperazínu N-polohe sú vždy sprevádzané tvorbou N,N-disubstituovaných derivátov, predpokladali sme, že bude výhodnejšie pripravovať Hetrazan tak, aby sa piperazínové jadro vytvorilo reakciou použitých slúčenín.

Jedna z možných reakcií, ktorá nášmu predpokladu vyhovovala a ktorú sme podrobnejšie preskúmali, je táto:



Ukázalo sa, že tento predpoklad je správny a že teda možno touto reakciou pripraviť Hetrazan, avšak výťažky reakcie sú pomerne nízke na počiatkový metylamín (len ca 5%). Veľmi nízke reakčné výťažky v poslednom stupni spôsobuje tvorba vedľajších produktov, charakteru polykondenzátov. Týmto látkam sme nevenovali väčšiu pozornosť, domnievame sa však, že sú to látky typu



Pokusná časť

Metyl-bis(β-oxetyl)amín

Tento produkt sa pripraví najvýhodnejšie podľa Morleyho [12] reakciou etylénchlórhydrínu s nadbytočným vodným roztokom metylamínu pri 100°C. Po skončení reakcie a pridaní ekvivalentného množstva vodného NaOH sa roztok vákuovo odparí takmer do sucha, destilačný zvyšok sa vyextrahuje etanolom a extrakt frakciovane predestiluje, čím sa získa požadovaný produkt s. h. v. = 238—241,5°C 22—25%-ných výťažkoch.

Metyl-bis(β-chlóretyl)amín

Pôsobením SOCl₂ podľa Hanbyho [13] alebo pôsobením PCl₃ podľa Gorbovitského [14] na metyl-bis(β-oxetyl)amín sa získa príslušný chlórderivát, pričom sú výťažky oboch reakcií prakticky totožné. Pretože pracovný návod s použitím tionylochloridu je jednoduchší, používali sme ho v našich syntézach.

Po pridaní tionylochloridu do benzénového roztoku metyl-bis(β-oxetyl)amínu sa reakčná smes trochu povarí, rozloží prídavkom vodného roztoku NaOH a benzénová vrstva sa podrobí vákuovej frakčnej destilácii, pričom sa chytá frakcia vrúca pri 80—81°C/14 mm Hg. Výťažok je ca 80%.

Nesymetrická dietylmočovina

Jednoduchá príprava tejto látky bola opísaná v predchádzajúcom čísle Chemických zvestí [15]. Princípom reakcie je pôsobenie plynného dietylamiinu na roztavenú močovinu pri 135—140°C. Výťažok reakcie je ca 93%.

4-metyl-1-dietylkarbamylpiperazín

Smes 39 g (0,25 mól) metyl-bis(β -chlóretyl)amínu, 27,5 g (0,24 mól) nesymetrickej dietylmočoviny a 26,5 g (0,25 mól) bezvodkej sódy v 250 ml butanolu sa varí 2 hod. pod zpätným chladičom. Po tomto čase sa pridá 200 ml vody a varí sa ďalšie 2 hod. Po skončení reakcie sa roztok odparí vo vákuu (14—18 mm Hg) do sucha, destilačný zvyšok sa vyextrahuje chloroformom a prefiltruje. Získaný filtrát sa podrobí vákuovej frakčnej destilácii, pričom sa chytá podiel vrúci pri 105—112°C/3 mm Hg. Rektifikáciou tohto produktu sa získa 12—13 g (ca 25% t.) čistého hetrazanu pri 107—110°C/3 mm Hg, ktorý takmer ihneď stuhne a má b. t. = 47—47,5°C.

Analýza produktu

0,10340 g hydrochloridu dalo 0,06749 g AgCl.

Cl nájdené = 16,16%

Cl teoretické = 16,13%

Súhrn

Reakciou metyl-bis(β -chlóretyl)amínu s nesymetrickou dietylmočovinou v butanолоvom prostredí vzniká 4-metyl-1-dietylkarbamylpiperazín vo výťažkoch ca 20%-ných, počítané na počiatočný metyl-bis(β -oxyetyl)amín.

4-метил — 1-диэтилкарбамил-пиперазин

И. Ежо, К. Бабор, Ф. Селецкий

Исследовательский фармацевтический и биохимический институт
в Братиславе

В ы в о д ы

При реакции метил-бис (β -хлорэтил)-амина с несим.-диэтил-мочевой в среде бутилового спирта образуется 4-метил-1-метилкарбамил-пиперазин с выходом приблизительно 20%, считая к исходному метил-бис- β -оксиэтил-амину.

Поступило в Редакцию 11-го июля 1952 г.

4-METHYL-1-DIETHYLCARBAMYLPIPERAZIN

I. JEZO, K. BABOR, F. SELECKÝ

Forschungsinstitut für Pharmazie und Biochemie in Bratislava

Z u s a m m e n f a s s u n g

Durch Reaktion von Methyl-bis(β -chlorethyl)-amin mit unsym. Diethylharnstoff in Gegenwart von Butanol entsteht 4-Methyl-1-methylcarbamyl-piperazin in ca 20%-igen Erträgen, auf das Ausgangs-Methyl-bis(β (oxyethyl)-amin berechnet.

In die Redaktion eingelangt den 11. VII. 1952

LITERATÚRA

1. Hewitt a spolupracovníci, *J. Lab. Clin. Med.* 32, 1293 (1947).
2. Hewitt a spolupracovníci, *J. Lab. Clin. Med.* 32, 1304 (1947).
3. Hewitt a spolupracovníci, *J. Lab. Clin. Med.* 32, 1314 (1947).
4. Otto, Maren, *Am. J. Hyg.* 50, 92 (1949).
5. Sewell, Hawking, *Brit. J. Pharmacol.* 5, 239 (1950).
6. Hewitt a spolupracovníci, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 50, 128 (1948).
7. Referát Brygogo a Caneta v *Soc. path. exotique*, Paris 1949.
8. Frèmont, Dizertačná práca (L'Université de Paris 1949).
9. Hawking, Sewell, *Brit. J. Pharmacol.* 5, 217 (1950).
10. Kushner a spolupracovníci, *J. org. Chem.* 13, 144 (1948).
11. Kushner a spolupracovníci, *J. org. Chem.* 13, 144 (1948).
12. Morley, *Ber.* 13, 222.
13. Hanby, Rydon, *J. Chem. Soc.* 1947, 513-519.
14. Gorbovitskij, *Ž. prikl. Chim.* 20, 130 (1947).
15. Ježo a spolupracovníci, *Chem. zvesti* 1952 (v tlači).