

Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

205 434

Int.Cl.³

3(51) C 07 D295/22

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D/ 2391 545

(22) 21.04.82

(44) 28.12.83

(71) siehe (72)

(72) KEMPTER, GERHARD, PROF. DR. DIPL.-CHEM.; SCHELLONG, HARTMUT, DIPL.-LEHRER;
BARTH, ALFRED, PROF. DR. RER. NAT. DIPL.-CHEM.; JUMAR, ALFRED, DR. RER. NAT. DIPL.-CHEM.; DD;

(73) siehe (72)

(74) VEB FAHLBERG-LIST MAGDEBURG, PATENTBUERO 3013 MAGDEBURG ALT-SALBKE 60-63

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON N,N'-UNTERSCHIEDLICH DISUBSTITUIERTEN PIPERAZINEN

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von N-Phenylaminocarbonylmethylen-N'-phenylsulfonyl-piperazinen der allgemeinen Formel I, die als potentielle Zwischenprodukte für die Zubereitung biologisch aktiver Präparate anwendbar sind. Die Synthese der Titelverbindungen ist nach zwei Methoden möglich und gestattet somit entsprechend der jeweiligen Zielstellung die Synthese des Endproduktes sowie des einen oder des anderen Zwischenproduktes.

Titel der Erfindung:

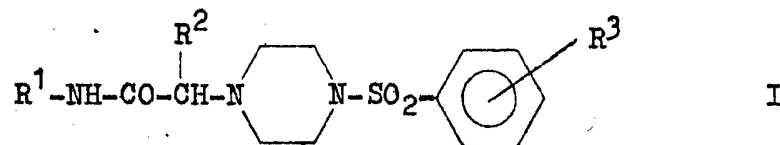
Verfahren zur Herstellung von N,N'-unterschiedlich
disubstituierten Piperazinen

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von N,N'-unterschiedlich disubstituierten Piperazinen, die als potentielle Zwischenprodukte für die Zubereitung biologisch aktiver Präparate anwendbar sind.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

Verfahren zur Herstellung von substituierten N-Phenyl-aminocarbonylmethylen-N'-phenylsulfonyl-piperazinen der Formel I



R¹ = Arylrest

R² = Wasserstoff, Alkylrest

R³ = Chlor, NO₂, CH₃, H,
NH-CO-CH₃

sind bisher nicht beschrieben worden.

Ziel der Erfindung:

Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Synthese von N,N'-unterschiedlich disubstituierten Piperazinen der Formel I, die einen Phenylsulfonyl- und einen Phenylaminocarbonylmethylen-Rest besitzen, zu finden.

Darlegung des Wesens der Erfindung:

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von N,N'-unterschiedlich disubstituierten Piperazinen der Formel I, die auf Grund ihrer bioziden Phenylsulfonyl- und Phenylaminocarbonylmethylengruppierung als potentielle Zwischenprodukte für die Zubereitung biologisch aktiver Präparate anwendbar sind.

In Formel I stehen für R¹ unterschiedlich substituierte und benzkondensierte Arylreste wie:

der Phenylrest, ein- oder mehrfach substituierte Halogen-, Alkyl-, Alkoxy-, Aryloxy-Phenylreste, einfach phenylsubstituierte Phenylreste, α - und β -Naphthylrest sowie der Anthracenrest, weiterhin die Alkylthio- und Arylthio-Phenylreste.

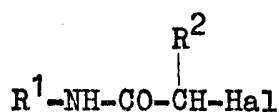
R² bedeutet Wasserstoff oder einen Alkylrest.

R³ steht für Wasserstoff, den p-Chlor-, p-Methyl-, m-Nitro- und den p-Acetylamino-Rest.

Es wurde gefunden, daß N,N'-unterschiedlich disubstituierte Piperazine der allgemeinen Formel I in einem Zweistufenverfahren nach zwei Methoden (Methode A und Methode B) synthetisiert werden können.

Methode A

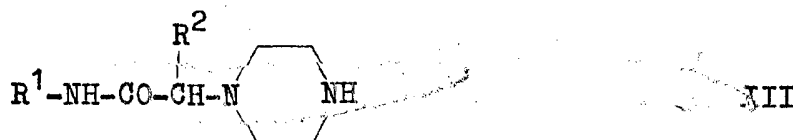
In der ersten Stufe wurden von uns Halogenacylanilide der allgemeinen Formel II, in der R¹ und R² für die entsprechenden



II

Hal = Halogenrest

Reste, wie bei Formel I ausgewiesen, stehen, mit Piperazin in Lösungsmitteln wie Benzen, Toluol und andere substituierte Aromaten, Tetrahydrofuran und Dioxan zu monosubstituierten Phenylaminocarbonylmethylenpiperazinen der Formel III in ca. 50 %iger Ausbeute umgesetzt:

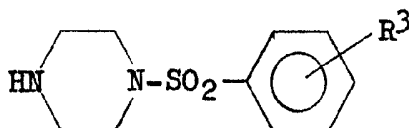


XII

In der zweiten Stufe setzten wir die so erhaltenen Zwischenprodukte mit Benzensulfonylhalogeniden in einem Lösungsmittel wie Benzen, Toluol, Chloroform, Dioxan und Tetrahydrofuran in Anwesenheit von Na_2CO_3 während 2-5 Stunden in siedendem Lösungsmittel zu den Titelverbindungen in ca. 90%iger Ausbeute um.

Methode B

In der 1. Stufe werden Benzensulfonylhalogenide mit Piperazin nach M. MENZER, H.-G. KAZMIROWSKI, E. CARSTENS, D. LEHMANN DDR Patent 130 658 (C 07 D 295/18), K. J. JACOBI, Chem. Ber. 66 (1933) 113, T. MOORE et al., J. Chem. Soc. 1929 39 zu Verbindungen der Formel IV in 25-95%iger Ausbeute umgesetzt, in der R^3 die bereits zitierten Reste bedeuten.



IV

In der zweiten Stufe wurden von uns die so erhaltenen N-Phenylsulfonyl-piperazine mit Halogenacylaniliden der allgemeinen Formel II in Lösungsmitteln wie Benzen, Toluol, Dioxan, Chloroform, Tetrahydrofuran und Aceton unter Verwendung von Na_2CO_3 in siedendem Lösungsmittel während 3-6 Stunden zu den Titelverbindungen in ca. 80%iger Ausbeute zur Reaktion gebracht.

Bezüglich unseres Verfahrens zur Herstellung der Titelverbindungen ist festzustellen, daß beide Methoden mit guten bis sehr guten Ausbeuten anwendbar sind und die Entscheidung, welche der beiden Methoden angewandt wird, von den weiterhin benötigten unterschiedlichen Zwischenprodukten bei Methode A und Methode B abhängig ist.

Ausführungsbeispiele:

Beispiel 1:

Methode A

N-p-Methylphenylaminocarbonylmethylen-piperazin

0,02 mol p-Methylphenylaminocarbonylmethylenchlorid und 0,04 mol Piperazin werden in 100 ml Benzen 2-4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert. Das Filtrat wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand aus Benzin umkristallisiert.

F = 61-63 °C

Ausbeute: 59 % der Theorie

N-p-Methylphenylaminocarbonylmethylen-N'-p-methylphenylsulfonyl-piperazin

0,02 mol N-p-Methylphenylaminocarbonylmethylen-piperazin, 0,02 mol p-Methylphenylsulfonylchlorid und 0,02 mol Na_2CO_3

werden in 100 ml Benzen 5 Stunden unter Rückfluß und Rühren erhitzt. Der Niederschlag wird abfiltriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das erhaltene Produkt aus Ethanol umkristallisiert.

F = 176-178 °C

Ausbeute: 90 % der Theorie

Methode B

0,02 mol N-p-Methylphenylsulfonyl-piperazin (F = 108 °C, in 85%iger Ausbeute nach CARSTENS dargestellt), 0,02 mol p-Methylphenylaminocarbonylmethylenchlorid und 0,02 mol Na₂CO₃ werden in 100 ml Benzen unter Rühren 5 Stunden am Rückfluß erhitzt. Der Niederschlag wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält N-p-Methylphenylaminocarbonylmethylen-N'-p-methylphenylsulfonyl-piperazin.

F = 176-178 °C

Ausbeute: 92 % der Theorie

Beispiel 2:

N-p-Methylphenylaminocarbonylmethylen-N'-p-chlorphenylsulfonyl-piperazin

Methode A

N-p-Methylphenylaminocarbonylmethylen-piperazin wurde wie bei Beispiel 1 Methode A erhalten.

0,02 mol dieser Verbindung, 0,02 mol p-Chlorphenylsulfonylchlorid und 0,02 mol Na₂CO₃ werden in 150 ml Benzen 5 Stunden unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Der Rückstand wird entfernt. Das Filtrat wird vom Lösungsmittel im Vakuum befreit und das Rohprodukt aus Ethanol umkristallisiert.

F = 187-190 °C

Ausbeute: 88 % der Theorie

Methode B

0,02 mol N-p-Chlorphenylsulfonyl-piperazin ($F = 97-100^{\circ}\text{C}$, in 85%iger Ausbeute nach CARSTENS dargestellt), 0,02 mol p-Methylphenylaminocarbonylmethylenchlorid und 0,02 mol Na_2CO_3 werden in 150 ml Benzen unter Rühren und Rückfluß 5 Stunden erhitzt. Der Niederschlag wird abfiltriert. Das Filtrat wird vom Lösungsmittel im Vakuum befreit und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.

$F = 187 - 190^{\circ}\text{C}$

Ausbeute: 89 % der Theorie

Beispiel 3:

N-p-Methylphenylaminocarbonylmethylen-N'-m-nitrophenylsulfonyl-piperazin

Methode A

N-p-Methylphenylaminocarbonylmethylen-piperazin wurde entsprechend Beispiel 1 Methode A synthetisiert.

0,02 mol N-p-Methylphenylaminocarbonylmethylen-piperazin, 0,02 mol m-Nitrophenylsulfonylchlorid und 0,02 mol Na_2CO_3 werden wie bei Beispiel 1 Methode A umgesetzt und aufgearbeitet.

$F = 215-218^{\circ}\text{C}$

Ausbeute: 90 % der Theorie

Methode B

0,02 mol N-m-Nitrophenylsulfonyl-piperazin ($F = 124-126^{\circ}\text{C}$, in 80%iger Ausbeute nach CARSTENS dargestellt), 0,02 mol p-Methylphenylaminocarbonylmethylenchlorid und 0,02 mol Na_2CO_3 werden entsprechend Beispiel 1 Methode B umgesetzt.

$F = 215-218^{\circ}\text{C}$

Ausbeute: 82 % der Theorie

Beispiel 4:

N- β -Naphthylaminocarbonylmethylen-N'-p-methylphenylsulfonyl-piperazin

Methode A

N- β -Naphthylaminocarbonylmethylen-piperazin

0,02 mol β -Naphthylaminocarbonylmethylenchlorid und 0,04 mol Piperazin werden in 150 ml Benzen 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der Niederschlag wird entfernt. Das Filtrat wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand aus n-Heptan umkristallisiert.

F = 82-85 °C

Ausbeute: 45 % der Theorie

N- β -Naphthylaminocarbonylmethylen-N'-p-methylphenylsulfonyl-piperazin

0,02 mol N- β -Naphthylaminocarbonylmethylen-piperazin, 0,02 mol p-Methylphenylsulfonylchlorid und 0,02 mol Na₂CO₃ werden in 100 ml Benzen unter Rühren und Rückfluß 5 Stunden in der Siedehitze gehalten, der Rückstand wird entfernt. Das Lösungsmittel wird vom Filtrat abdestilliert und das Rohprodukt aus Ethanol umkristallisiert.

F = 206-208 °C

Ausbeute: 90 % der Theorie

Methode B

0,02 mol N-p-Methylphenylsulfonyl-piperazin, 0,02 mol β -Naphthylaminocarbonylmethylenchlorid und 0,02 mol Na₂CO₃ werden wie bei Beispiel 1 Methode B umgesetzt und aufgearbeitet.

F = 206-208 °C (aus Ethanol)

Ausbeute: 85 % der Theorie

Beispiel 5:

N- β -Naphthylaminocarbonylmethylen-N'-p-chlorphenylsulfonyl-piperazin

Methode A

0,02 mol N- β -Naphthylaminocarbonylmethylen-piperazin (wie bei Beispiel 4 Methode A dargestellt), 0,02 mol p-Chlorphenylsulfonylchlorid und 0,02 mol Na_2CO_3 wurden entsprechend Beispiel 1 Methode A umgesetzt.

F = 205 - 207 °C (aus Ethanol) Ausbeute: 89 % der Theorie

Methode B

0,02 mol N-p-Chlorphenylsulfonyl-piperazin, 0,02 mol β -Naphthylaminocarbonylmethylenchlorid und 0,02 mol Na_2CO_3 werden entsprechend Beispiel 1 Methode B zur Reaktion gebracht.

F = 205-207 °C (aus Ethanol) Ausbeute: 86 % der Theorie

Beispiel 6:

N- β -Naphthylaminocarbonylmethylen-N'-m-nitrophenylsulfonyl-piperazin

Methode A

0,02 mol N- β -Naphthylaminocarbonylmethylen-piperazin (wie bei Beispiel 4 Methode A dargestellt), 0,02 mol m-Nitrophenylsulfonylchlorid und 0,02 mol Na_2CO_3 werden in 150 ml Toluol unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Der Niederschlag wird

entfernt und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Den Rückstand kristallisiert man aus Ethanol um.

F = 198-202 °C

Ausbeute: 90 % der Theorie

Methode B

0,02 mol N-m-Nitrophenylsulfonyl-piperazin, 0,02 mol 8-Naphthylaminocarbonylmethylenchlorid und 0,02 mol Na_2CO_3 werden unter Rühren und Rückfluß 4 Stunden in Toluol erhitzt. Der Niederschlag wird entfernt, das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.

F = 198-202 °C

Ausbeute: 88 % der Theorie

Beispiel 7:

N-p-Chlorphenylaminocarbonylmethylen-N'-p-methylphenylsulfonyl-piperazin

Methode A

N-p-Chlorphenylaminocarbonylmethylen-piperazin

0,02 mol p-Chlorphenylaminocarbonylmethylenchlorid und 0,04 mol Piperazin werden in 100 ml Benzen 4 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum vom Filtrat entfernt und das Rohprodukt aus Benzin umkristallisiert.

F = 69-72 °C

Ausbeute: 48 % der Theorie

N-p-Chlorphenylaminocarbonylmethylen-N'-p-methylphenylsulfonyl-piperazin

0,02 mol N-p-Chlorphenylaminocarbonylmethylen-piperazin, 0,02 mol p-Methylphenylsulfonylchlorid und 0,02 mol Na_2CO_3

werden wie bei Beispiel 1 Methode A umgesetzt.

F = 204-206 °C (aus Ethanol) Ausbeute: 90 % der Theorie

Methode B

0,02 mol N-p-Methylphenylsulfonyl-piperazin, 0,02 mol Methylphenylaminocarbonylmethylenchlorid und 0,02 mol Na₂CO₃ werden entsprechend Beispiel 1 Methode B umgesetzt:
F = 204-206 °C (aus Ethanol) Ausbeute: 86 % der Theorie

Beispiel 8:

N-p-Chlorphenylaminocarbonylmethylen-N'-p-chlorphenylsulfonyl-piperazin

Methode A

N-p-Chlorphenylaminocarbonylmethylen-piperazin wurde wie bei Beispiel 7 Methode A dargestellt.

0,02 mol N-p-Chlorphenylaminocarbonylmethylen-piperazin, 0,02 mol p-Chlorphenylsulfonylchlorid und 0,02 mol Na₂CO₃ werden entsprechend Beispiel 1 Methode A umgesetzt.
F = 233-235 °C (aus Ethanol) Ausbeute: 91 % der Theorie

Methode B

0,02 mol N-p-Chlorphenylsulfonyl-piperazin, 0,02 mol p-Chlorphenylaminocarbonylmethylenchlorid und 0,02 mol Na₂CO₃ werden wie bei Beispiel 1 Methode B zur Reaktion gebracht:
F = 233-235 °C (aus Ethanol) Ausbeute: 88 % der Theorie

Beispiel 9:

N-p-Chlorphenylaminocarbonylmethylen-N'-m-nitrophenyl-sulfonyl-piperazin

Methode A

N-p-Chlorphenylaminocarbonylmethylen-piperazin wurde wie bei Beispiel 7 Methode A erhalten:

0,02 mol N-p-Chlorphenylaminocarbonylmethylen-piperazin, 0,02 mol m-Nitrophenylsulfonylchlorid und 0,02 mol Na_2CO_3 werden entsprechend Beispiel 1 Methode A umgesetzt.

F = 181-184 °C (aus Ethanol) Ausbeute: 88 % der Theorie

Methode B

0,02 mol N-m-Nitrophenylsulfonyl-piperazin, 0,02 mol p-Chlorphenylaminocarbonylmethylenchlorid und 0,02 mol Na_2CO_3 werden entsprechend Beispiel 1 Methode B umgesetzt und aufgearbeitet.

F = 181-184 °C (aus Ethanol) Ausbeute: 86 % der Theorie

Erfindungsanspruch:

- 1) Verfahren zur Herstellung von N,N'-unterschiedlich disubstituierten Piperazinen der allgemeinen Formel I, gekennzeichnet dadurch, daß die Synthese in einem Zweistufenverfahren nach zwei Methoden (Methode A und Methode B) erfolgt.
Methode A gekennzeichnet dadurch, daß N-Phenylaminocarbonylmethylen-piperazine der Formel III, die in der ersten Stufe aus Piperazin und Phenylaminocarbonylmethylenhalogeniden synthetisiert werden, in einer zweiten Stufe mit Phenylsulfonylhalogeniden zu N-Phenylaminocarbonylmethylen-N'-phenylsulfonyl-piperazinen reagieren.
Methode B gekennzeichnet dadurch, daß N-Phenylsulfonylpiperazine, die in der ersten Stufe nach bekannten Verfahren dargestellt werden, in der 2. Stufe mit Phenylaminocarbonylmethylenhalogeniden zu den Titelverbindungen reagieren.*
- 2) Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß Verbindungen der Formel I, in der R¹ der Phenylrest, ein- oder mehrfach substituierte Halogen-, Alkyl-, Alkoxy-, Aryloxy-Phenylreste, einfach phenylsubstituierte Phenylreste, α - und β -Naphthylrest sowie der Anthracenrest, weiterhin die Alkylthio- und Arylthio-Phenylreste, R² Wasserstoff oder ein Alkylrest bedeuten und R³ für Wasserstoff, den p-Chlor-, p-Methyl-, p-Acetylamino- und m-Nitro-Rest steht, synthetisiert werden.*
- 3) Verfahren nach Punkt 1 und 2, gekennzeichnet dadurch, daß die Reaktion in einem Lösungsmittel wie Benzen, Toluol und andere substituierte Aromaten, Dioxan, Tetrahydrofuran, Chloroform und Aceton in der Siedehitze erfolgt.*

- 4) Verfahren nach Punkt 1-3, gekennzeichnet dadurch, daß in der zweiten Stufe bei beiden Methoden mit einer Hilfsbase wie Na_2CO_3 gearbeitet wird.