

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

305 854

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07D 295/182 (2006.01)
C07D 295/20 (2006.01)
C07D 295/26 (2006.01)
C07B 43/00 (2006.01)
C07B 45/04 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2012-497**
(22) Přihlášeno: **20.12.2011**
(40) Zveřejněno: **03.07.2013**
(Věstník č. 27/2013)
(47) Uděleno: **02.03.2016**
(24) Oznámení o udělení ve věstníku: **13.04.2016**
(Věstník č. 15/2016)

(56) Relevantní dokumenty:
Andělová B. a kol.: "Monosubstituce piperazinu na atomu dusíku" Chem. Listy 2008, sv. 102, str. 692 (celý dokument); webová stránka <http://www.muni.cz/ucb/research/publications/901104/> (celý dokument).
US 2 973 362 A; US 2 436 685 A; WO 2006/1370335 A1; GB 840 358 A.

(73) Majitel patentu:
Masarykova univerzita, Brno, CZ

(72) Původce:
doc. RNDr. Pavel Pazdera, CSc., Viničné Šumice, CZ
Mgr. Barbora Zberovská, Brno, CZ
Mgr. Dana Němečková, Brno, CZ

(74) Zástupce:
Inventia s.r.o., RNDr. Kateřina Hartvichová, Na Bělidle 3, 150 00 Praha 5

(54) Název vynálezu:
Způsob přímé mono-N-substituce piperazinu

(57) Anotace:
Řešení poskytuje způsob přímé mono-N-substituce piperazinu v synteticky významných výtěžcích v jednoduchém provedení, při němž se připraví piperazin-1-iový kation, a následně za katalýzy sloučeninou d-kovu, hliníku či ceru reaguje piperazin-1-iový kation s elektrofilním činidlem, s výhodou v molárním poměru piperazin-1-iového kationtu k elektrofilnímu činidlu v rozmezí 1:1 až 1:1,4.

CZ 305854 B6

Způsob přímé mono-N-substituce piperazinu

Oblast techniky

5

Vynález se týká způsobu přímé mono-N-substituce piperazinu, při které vznikají mono-N-substituované piperazinové stavební bloky pro farmaceutický výzkum a průmysl léčiv.

10

Dosavadní stav techniky

Piperazin a jeho deriváty jsou součástí mnoha významných léčiv se širokým spektrem léčebných účinků (Vieth, M., Siegel, M.G., Higgs, R.E., Watson, I.A., Robertson, D.H., Savin, K.A., Durst, G.L., Hipskind, P.A.: J. Med. Chem. 2004, 47, 224.), jako jsou např. psychofarmaka Amoxapin a Clozapin, Sildenafil (Viagra, původně léčivo pro kardiovaskulární choroby), Imatinib - lék na leukémii, a Buclizin – antihistaminikum, antiemetikum a anticholinergikum.

Základními mono-N-substituovanými stavebními bloky pro celou oblast chemie piperazinu jsou 1-benzyl-, 1-terc.-butyloxykarbonyl-, 1-methoxykarbonyl-, resp. 1-ethoxykarbonyl-piperazin, které obsahují chemicky odbouratelné chránicí skupiny. Reakcí uvedených mono-N-derivátů piperazinu s dalšími elektrofilními činidly, jako jsou alkylační, acylační a další podobná činidla, na dusíkovém atomu N-4 piperazinové molekuly, je pak možné piperazin dále derivatizovat a v následném kroku pak z atomu dusíku N-1 chránicí benzylovou, terc.-butyloxykarbonylovou, methoxykarbonylovou nebo ethoxykarbonylovou skupinu vhodným reagentem odstranit a uvolnit tak dusík N-1 pro další reakce. Tento proces je/byl nezbytný zejména z toho důvodu, že piperazin reaguje, i když až v trojnásobném molárním přebytku, s elektrofilny na obou svých dusíkových atomech za vzniku di-1,4-symetricky substituovaného piperazinu, a kdy v reakční směsi jsou zastoupeny jak nežádoucí di-1,4-symetricky substituovaný, tak i požadovaný 1-monosubstituovaný piperazin, ale také nezreagovaný piperazin. Následkem je pak nutnost separace požadovaného 1-monosubstituovaného produktu od ostatních dvou, což často nebývá jednoduché, a 1-monosubstituovaný piperazin je pak velmi často získán ve výtěžcích pod 50 %, tedy v synteticky málo významných nebo dokonce chabých výtěžcích (terminologie převzata z Vogel, A.I., Tatchell, A.R., Furnis, B.S., Hannaford, A.J. and P.W.G. Smith: Vogel's textbook of practical organic Chemistry, 5. vydání, Longman Group 1989, str. 33). To přináší celkově nepříznivou ekonomickou bilanci syntézy 1-substituovaných piperazinů, vznik odpadů a tím také negativní environmentální dopady, což se odráží i ve vysoké ceně piperazinových derivátů v komerční nabídce, např. (Sigma-Aldrich ChemFiles, 2005, 5.).

Propracovaná ověřená syntéza 1-benzylpiperazinu poskytující produkt v excelentních výtěžcích je popsána v Organic Syntheses (Org. Synth. 1973, Coll. Vol. 5, 88), podle které reagují hexahydrát piperazinu, dihydrát piperazin-1,4-diium dichloridu a benzyl chlorid v ekvimolárním poměrech v bezvodém ethanolu při teplotě 65 °C, celkově tedy piperazinová sloučenina reaguje ve 100% molárním přebytku, po dobu celkově 30 min, po ochlazení reakční směsi je odděleno 97 až 99 % dihydrátu piperazin-1,4-diium dichloridu, vloženého do reakce. Produkt je pak ve filtrátu převeden jeho nasycením chlorovodíkem na 1-benzylpiperazin-1,4-diium dichlorid a po přečištění izolován ve výtěžku 93 až 95 %.

Nevýhodou uvedeného postupu je používání bezvodého ethanolu a především skutečnost, že dihydrát piperazin-1,4-diium dichloridu zpětně izolovaný z reakční směsi s 97 až 99% výtěžkem je odpadem, i když recyklovatelným. Uvedený postup s obdobnými výsledky pak byl použit v pracech (Okamura, N., Habay, S. A., Zeng, Joanne, Chamberlin, A. R., Reinscheid, R. K.: Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2008, 325, 893; Zlatoidsy, P., Maliar, T.: European Journal of Medicinal Chemistry, 1996, 31, 669.).

- Peterson a spolupracovníci (Peterson, Q. P., Novotny, C. J., Hergenrother, P. J., Hsu, D. C., Goode, D. R., Totten, R. K.: *Journal of Medicinal Chemistry*, 2009, 52, 5721; a WO 2010/91 382 (2010).) tvrdí, že 2,5 h varem piperazinu a benzylchloridu v tetrahydrofuranu, přítomnost báze, jiných aditiv ani žádné další podrobnosti neuvádějí, připravili 1-benzylpiperazin jako volnou bázi ve výtěžku 91, resp. 90 %. Tuto informaci je ale potřeba brát s rezervou, protože při reakci vzniká chlorovodík, který jak s piperazinem, tak i produktem, vytvářejí v dioxanu nerozpustné hydrochloridy, kdy by nebyla bez přítomnosti báze možná plná konverze piperazinu na produkt a výsledek by se měl v ideálním případě pohybovat do 50 %.
- Proto také byl 1-benzylpiperazin připraven podle patentu (Li, J., Gao, K., Lu, N. (CSPC Zhongqi Pharmaceutical Technology a Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry): EP 2 311 828 (2011).) ve dvoufázovém systému voda-benzen v přítomnosti hydroxidu draselného a hexadecyltrimethyl-amonium bromidu jako katalyzátoru fázového přenosu reakcí hexahydrátu piperazinu s benzyl-chloridem v molárním poměru 3:1 tříhodinovým varem ve finálním výtěžku kolem 80 %. Nevýhodou postupu je používání vysoce toxického benzenu.

Příprava 1-terc.-butyloxykarbonylpiperazinu, dále jen 1-Boc-pip, nejčastěji laboratorně a také průmyslově využívaného stavebního bloku pro chemii piperazinu, je popsána ve více než 63 literárních sděleních a patentech. Pokud vezmeme v úvahu přímé zavedení pouze jedné Boc-skupiny do molekuly piperazinu s výtěžky 1-Boc-pip nad 50 %, při zavedení dvou Boc-skupin je pak z 1,4-di-Boc-pip potřeba selektivně odbourat jednu ze dvou Boc-skupin na 1-Boc-pip, což je nevýhodné, můžeme uvést přípravu 1-Boc-pip v iontové kapalině reakcí piperazinu s di-terc.-butyl-dikarbonátem, $(\text{Boc})_2\text{O}$, v ekvimolárním poměru při teplotě cca 30 °C ve výtěžku 98 % (Sunitha, S., Kanjilal, S., Reddy, P. S., Prasad, R. B. N.: *Tetrahedron Letters*, 2008, 49, 2527.), dále reakcí obou komponent s 10% molárním přebytkem $(\text{Boc})_2\text{O}$ v dichlormethanu v přítomnosti silikagelu funkcionizovaného 3-sulfonylpropylovou skupinou ve výtěžku 94 % (Das, B., Venkateswarlu, K., Krishnaiah, M., Holla, H.: *Tetrahedron Letters*, 2006, 47, 7551.), reakcí obou komponent v poměru cca 2,5:1 ve směsi voda-terc.-butylalkohol v přítomnosti hydroxidu sodného s výtěžkem 86,5 % (Sundaresan, K., Raikar S. N., Sammeta S. R., Prabhu G., Subramanya H. S., Bischoff A. (Forest Laboratories Holdings): US 2009/239848 (2009).), v dioxanu nebo v dichlormethanu ve výtěžcích 83 až 50 % (Boschi, D., Stilo, A. D., Fruttero, Roberta, Medana, C., Sorba, G., Gasco, A.: *Archiv der Pharmazie* (Weinheim, Germany), 1994, 661; Loewik, D. W. P. M., Lowe, C. R.: *European Journal of Organic Chemistry*, 2001, 2825; Moussa, I. A., Banister, S. D., Beinat, C., Reynolds, A. J.; Kassiou, M., Giboureau, N.: *Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, 53, 6228; Varala, R., Nuvula, S., Adapa, S. R., *Journal of Organic Chemistry*, 2006, 71, 8283; Tahtaoui, C., Parrot, Isabelle, Klotz, P., Guillier, F., Galzi, J.-L., Hibert, M., Ilien, Brigitte: *Journal of Medicinal Chemistry*, 2004, 47, 4300; a další citace v odkazech uvedené). Nevýhodou uvedených postupů je buď použití tetrahydrofuranu, který vytváří na vzduchu vlivem světla vysoce explozivní peroxidy, nebo dichlormethanu, který je jak silně těkavý, tak i silně ekotoxický, a proto se výhledově uvažuje o jeho vyřazení jako rozpouštědla zejména pro průmyslové použití.

Přímé zavedení methoxykarbonylové nebo ethoxykarbonylové funkční skupiny na jeden dusíkový atom piperazinu ve výtěžku 37 %, resp. 47 % reakcí piperazinu s příslušným alkyl-chlorformiátem ve vodě při pH 3 je popsáno v (Stewart, H. W., Turner, R. J., Denton, J. J., Kushner, S., Brancone, L. M., McEwen, W. L., Hewitt, R. I., Subbarow, Y.: *Journal of Organic Chemistry*, 1948, 13, 134), vyšších výtěžků bylo dosaženo postupem uvedeným v patentech (Taveras, A. G., Cynthia J. Aki, Bond, R. W., Chao, J., Dwyer, M., Ferreira, J. A., Chao, J., Yu, Y., J. Baldwin, J. J., Kaiser, B., Li, G., Merritt, J. R., Bijou, P. J., Nelson Jr., K. H., Laura L. Rokosz, Jakway, J. P., Lai, G., Wu, M., Hecker, E. A., Lundell, D., Fine, J. S. (Schering Corporation a Pharmacopeia, Inc.): US 2004/0 147 559 (2004); Taveras, A. G.; Chao, J., Buu, P., Yu, Y., Fine, J. S., Hipkin, W., Aki, Cynthia, Merritt, J. R., Li, G., Baldwin, J. J., Lai, G., Wu, M., Hecker, E. A. (Pharmacopeia, Inc.): WO 2004/033 440 (2004); Taveras, A. G., Cynthia J. Aki, Bond, R. W., Chao, J., Dwyer, M., Ferreira, J. A., Chao, J., Yu, Y., J. Baldwin, J. J., Kaiser, B., Li, G., Merritt, J. R., Bijou, P. J., Nelson Jr., K. H., Laura L. Rokosz, Jakway, J. P., Lai, G., Wu, M., Hecker, E.

A., Lundell, D., Fine, J. S. (Schering Corporation) US 2004/0106794 (2004).), kdy reagoval methyl-, n-propyl- a isopropyl-chlorformiát s piperazinem v molárním poměru cca 1:5 v dichlor-methanu při teplotě místnosti po dobu cca 30 min. a po zpracování reakční směsi byl připraven 1-alkoxykarbonylpiperazin ve výtěžcích: methyl - 54 %, n-propyl - 17 %, isopropyl - 69 %. Shodně reagoval piperazin s N,N-di-methylkarbamoyl chloridem, kdy 1-(N,N-dimethylkarbamoyl)-piperazin byl připraven ve špatném výtěžku 13 %. Za stejných podmínek je v uvedených paten-tech popsána také syntéza 1-methansulfonylpiperazinu ve výtěžku pouhých 11 procent, kdy reagoval methansulfonyl chlorid s piperazinem rovněž v molárním poměru cca 1:5 v dichlor-methanu. 1-Benzensulfonylpiperazin byl připraven reakcí benzensulfonyl chloridu s piperazinem v molárním poměru cca 1:3 ve vodném roztoku kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 1M v přítomnosti acetonitrilu ve výtěžku pouhých 9,4 %, shodně také 1-fenyloxykarbonylpiperazin ve výtěžku 18 %, použit byl fenyl-chlorformiát.

V patentu (Société Orsymonde: FR 2 134 218 (1972).) je popsána mono-N-substituce piperazinu 2-N,N-diethylaminoethylchloridem v dioxanu při teplotě 60 až 70 °C po dobu 4 h, kdy se produkt 1-(2-N,N-diethylaminoethyl)piperazin jako nerozpustný hydrochlorid vylučoval z roztoku a nemohl reagovat do druhého stupně. Výtěžky nejsou uvedeny. Nevýhodou tohoto řešení je použití hepatotoxického a vysoce výbušné peroxidy tvořícího dioxanu.

V patentu Akihiro, Y., Nobuhisa, F., Tetsuyuki, U. (Otsuka Pharma Co.): WO 2006/137 335 (2006) použili výše uvedenou metodu popsanou v Organic Syntheses k přípravě mono-N-substituovaných piperazinů nesoucích delší alkan-alfa,omega-diylovou skupinu zakončenou N,N-diisopropylaminovou skupinou, a to reakcí soli piperazin-1-ia s N,N-diisopropylaminoalkyl chloridem, bromidem apod. varem v nižším alkoholu, výtěžky nejsou uvedeny. Zlatoidský a Maliar (Zlatoidsky, P., Maliar, T.: European Journal of Medicinal Chemistry, 1996, 31, 669) použili tuto metodu u mono-N-substituce piperazinu v sérii alkylačních reakcí, kdy izolovali 1-alkylsubstituované piperaziny jako volné báze ve výtěžcích 53 až 78 %.

Přímé mono-N-acylační reakce poskytující pouze 1-acylpiperaziny ve výtěžcích nad 50 % a využívající běžné průmyslově dostupné acylační reagenty, tj. chloridy nebo anhydridy karboxylových kyselin, nejsou příliš známe. Buď jsou popsány acylace 1-substituovaných piperazinů s chránicí benzylovou nebo Boc-skupinou, nebo se používají acylační činidla typu O-acylovaných fenolů, N,N'-diacylimidazolů, N-acylimidazolů, N-acylovaného dinitrilu imidoctové kyseliny apod., s nevýhodou provádění reakcí v dichlormethanu nebo jiných chlorovaných uhlovodících. Excelentně dosahované výtěžky v těchto případech ale nemohou ostatní negativa předčít. V patentu (Baitzly, R., Lorz, E. (Burroughs Wellcome Co.): US 2 436 685 (1948).) se uvádí příklady mono-N-acylaci piperazinu různými acylačními činidly v různých typech rozpouštědel, jako jsou směsi alkohol-voda, dioxan-voda, kyselina octová, bližší podrobnosti, jako je identita produktů a jejich výtěžky, ale patent neuvádí. V práci (Li, A., Wang, X., Yue, C.-Q., Ye, J., Li, C.-L., Li, R.-T.: Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2007, 17, 5078) bez podrobností autoři uvádějí mono-N-benzoylaci piperazinu benzoylchloridem v kyselině octové ve výtěžku 56 %. Acetylace aminů včetně piperazinu iniciovaná mikrovlnami na bazické alumině dopované pyridinem bez rozpouštědla je uvedena v práci (Paul, S., Nanda, P., Gupta, R., Loupy, A.: Tetrahedron Letters, 2002, 43, 4261.) se 75% výtěžkem 1-acetyl-piperazinu. Pro průmyslové využití ale takový přístup není v současnosti výhodný.

Důležitými produkty v piperazinové chemii jsou mono-N-substituované piperaziny nesoucí na atomu dusíku ethan-1,2-diylovou, 2-methylpropan-1,2-diylovou nebo ethen-1,2-diylovou skupinu apod. zakončenou silně elektronakceptorním substituentem, jako je nitril, alkoxykarbonyl, formyl, oxoalkyl apod., které jsou v principu připravitelné aza-Michaelovými adičními reakcemi piperazinu na aktivovanou násobnou C-C vazbu (nitril, estery, amidy akrylové kyseliny, akrolein, vinylketony, alkynkarboxyláty apod.). Stávající řešení spočívají v tom, že se mono-N-produkty aza-Michaelových adičních reakcí na dusíku piperazinu získávají více stupňovými syntetickými procesy, tedy přes 1-benzylpiperazin nebo 1-Boc-piperazin, které reagují se sloučeninami s aktivovanou násobnou C-C vazbou, kdy v dalším syntetickém stupni je chránicí benzylová nebo Boc-

skupina z meziprojektu odstraněna vhodným činidlem. Tento postup je nutný proto, že přímou reakcí piperazinu se sloučeninami s aktivovanou násobnou C-C vazbou vznikala neselektivně směs mono- a disubstituovaného piperazinu a požadovaný monosubstituovaný produkt byl izolován ve špatných výtěžcích.

Jak vyplývá z uvedeného přehledu, jedinými produkty přímé mono-N-substituce piperazinu poskytující produkty ve vysokých až excelentních výtěžcích, jsou reakce poskytující 1-benzyl a 1-Boc-piperazin, jejichž nevýhody jsou uvedeny výše, a oba tyto mono-N-substituované deriváty piperazinu nejsou do řešení podle vynálezu zahrnuty.

Podstata vynálezu

Předmětem předkládaného vynálezu je způsob přímé mono-N-substituce piperazinu, jehož podstata spočívá v tom, že se připraví piperazin-1-iový kation, a následně se za katalýzy sloučeninou d-kovu, hliníku či ceru ponechá reagovat piperazin-1-iový kation ve formě soli C₂-C₃ karboxylové kyseliny (která vznikne rozpuštěním piperazinu v takové kyselině) v C₂-C₃ karboxylové kyselině, s výhodou ethanové kyseliny, s elektrofilním činidlem vybraným ze skupiny zahrnující alifatické (C₂-C₁₈)acylchloridy, sukcinanhydrid, maleinanhydrid, C₁-C₁₈ alkansulfonyl chloridy, benzensulfonyl chlorid, naftalensulfonyl chlorid, (C₁-C₄)alkyl-chlorformiáty, benzyl-chlorformiát, fenyl-chlorformiát, N,N-di(C₁-C₄)alkylkarbamoyl chloridy, a aromatické a heteroaromatické acylchloridy, kde aryl nebo heteroaryl je vybraný ze skupiny zahrnující naft-1-yl, naft-2-yl, pyrid-2-yl, pyrid-3-yl, pyrid-4-yl, thien-2-yl, thien-3-yl a fenyl, případně dále substituovaný dalším jedním až dvěma substituenty vybranými ze skupiny C₁-C₁₈ alkylů, C₁-C₄ alkoxyků, di(C₁-C₄)alkylaminoskupin, C₁-C₄ alkylsulfonylů, halogenů ze skupiny chlor, fluor, bróm, jód, C₁-C₄ l-oxoalkylů, formyl, nitril, C₁-C₄ alkoxykarbonylů.

Ve výhodném provedení vynálezu je molární poměr piperazin-1-iového kationtu k elektrofilnímu činidlu 1:1 až 1:1,4, výhodněji 1:1,1 až 1:1,4.

Piperazin-1-iovou sůl lze připravit známými způsoby, například smícháním piperazinu se silnou kyselinou v molárním poměru blízkém 1:1, rozpuštěním piperazinu v nižší karboxylové kyselině, jako je ethanová nebo propanová kyselina, nebo smícháním piperazinu s piperazin-1,4-díovou solí silné kyseliny v ekvimolárním poměru v roztoku polárního rozpouštědla, nejlépe v roztoku protického rozpouštědla. Snadno vzniká monoprotovaný kation, neboť u piperazinu je pK_{b1}=4.18 (monoprotace), pK_{b2} 8.32 (diprotace) (Bjerrum, J.: Stability Constants, Chemical Society, London 1958).

Uvedené reakce s výhodou probíhají při teplotách v rozmezí 10 °C až teplota varu použitého rozpouštědla.

Sloučenina d-kovu, hliníku či ceru, která katalyzuje mono-N-substituci piperazinu, je s výhodou vybrána ze skupiny zahrnující síran měďnatý, chlorid měďnatý, octan měďnatý, bis-acetylacetonát měďnatý, jodid měďný, kyanid měďný, chlorid železitý, síran železatoamonný, síran železnatý, chlorid ceritý, síran ceritý, síran hlinitý, a d-kov, vybraný ze skupiny měď, železo, cer, hliník, v kladném oxidačním stavu vázaný na organickém katexu s karboxylátovou nebo sulfonátovou funkční skupinou, případně v přítomnosti koordinovaného aniontového a/nebo neutrálního a/nebo smíšeného ligandu.

Vhodné d-kovy a vhodné ligandy pro kladně nabitě komplexy, i jejich příprava, jsou popsány v PV 2011-799 (Pazdera, P., Zberovská, B., Němečková, D., Datinská, V., Šimbera, J. (Masarykova univerzita): Katalyzátor pro chemické syntézy na bázi komplexu d-kovu a způsob jeho přípravy, datum podání 8. 12. 2011).

S výhodou je organickým katexem s karboxylátovou nebo sulfonátovou funkční skupinou pro imobilizaci kovu polyakrylátový nebo polymethakrylátový katex makroporézního nebo gelového typu, s výhodou o minimální celkové kapacitě 3,0 až 4,5 mol/litr, a sulfonátový katex kopolym-
 5 ru styren-divinylbenzen makroporézního nebo gelového typu, s výhodou o minimální celkové kapacitě 1,5 až 2,0 mol/litr.

Katalyzátor se s výhodou použije v množství do 20 % mol vzhledem k piperazin-1-iovému kationtu.

10 Ve výhodném provedení vynálezu je kov, vybraný ze skupiny měď, železo, cer, hliník, v kladném oxidačním stavu, vázaný na organickém katexu s karboxylátovou nebo sulfonátovou funkční skupinou v přítomnosti koordinovaného aniontového a/nebo neutrálního a/nebo smíšeného ligan-
 15 du, vybraného ze skupiny zahrnující fluorid, chlorid, bromid, jodid, kyanid, kyanát, thiokyanát, hydroxid, acetát, trifluoracetát, formiát, methansulfonát, trifluormethansulfonát, vodu, methanol, amoniak, 1,2-ethylendiamin, 1,3-propylendiamin, N,N,N',N'-tetramethyl-1,2-ethylen-diamin, N,N,N',N'-tetramethyl-1,3-propylendiamin, pyridin, 2,2'-bipyridin, 1,10-fenantrolin, trifenyl-
 20 fosfin, tri(n-butyl)fosfin, trifenylfosfit, trimethylfosfit, triethylfosfit, glycinát, alfa-alaninát, beta-alaninát, prolinát, salicylát, diacetylglyoximát, 1-nitroso-2-naftolát, acetylacetonát, 1,1,1,5,5,5-hexafluoracetylacetonát, dipivaloylmethanoát, dibenzoylmethanoát, monokarbanion methyl-
 acetoacetátu, monokarbanion ethyl-acetoacetátu.

Aniontový a/nebo neutrální a/nebo smíšený ligand se s výhodou použije v množství do 10 % mol vzhledem k množství použitého kovu.

25 Předmětem předkládaného vynálezu je tedy způsob přímé mono-N-substituce piperazinu, jehož podstata spočívá v tom, že se připraví piperazin-1-iový kation, a následně za katalýzy sloučeninou d-kovu, hliníku či ceru reaguje piperazin-1-iový kation s elektrofilním činidlem, s výhodou v molárním poměru piperazin-1-iového kationtu k elektrofilnímu činidlu 1:1 až 1:1,4, výhodněji
 30 1:1,1 až 1:1,4. Za uvedených podmínek podle vynálezu vznikají velmi výhodně mono-N-substituované deriváty piperazinu s vysokou regioselektivitou a tím také s vysokým výtěžkem, zejména proto, že vstupující elektrofilní reagent snižuje reaktivitu druhého atomu dusíku v mono-
 N-substituovaném piperazinovém produktu, případně v reakčním prostředí protonovaném, pro reakci s další molekulou elektrofilního činidla, nebo je následná reakce potlačena vyloučením
 35 mono-N-substituovaného piperazinového produktu, případně v reakčním prostředí protonované-
 ho, z reakční směsi. Úlohou sloučeniny kovu je katalyticky aktivovat elektrofilní reagent buď jako Lewisova kyselina nebo mechanismem oxidativní adice/ reduktivní eliminace. Piperazin-1-
 40 iový kation je výrazně méně reaktivní vzhledem k používaným elektrofilním činidlům (ale i protonu), než je samotný piperazin, proto je velmi výhodná pro zkrácení reakční doby katalýza sloučeninou d-kovu podle vynálezu. Na druhé straně, v případě reakce piperazin-1-iového kationtu na rozdíl od piperazinu, nevznikají za podmínek dle vynálezu nežádoucí symetricky 1,4-disubstituo-
 vané piperazinové produkty.

Dalšími výhodami jsou nízké náklady na použitý průmyslový organický katex, což jsou pryskyřice na průmyslové změkčování vody a dále skutečnost, že imobilizovaný katalyzátor lze snadno
 45 separovat z reakčních směsí a opakovaně použít pro daný účel bez výrazné ztráty jeho aktivity, což při použití v syntézách dále snižuje ekonomické náklady a environmentální zátěž.

Způsob uvedený dle vynálezu dále výhodně s nízkými výrobními náklady umožňuje jednak jed-
 50 noduché provedení shora uvedených syntéz v jednoduchých technologických zařízeních, kterými mohou být např. míchaný vyhřívaný kotel z polyethylenu, polypropylenu, apod. nebo smaltovaný železný kotel a to při konvenčních teplotách a tlacích, s minimalizací environmentální zátěže oproti stávajícím známým metodám.

Předmět vynálezu je objasněn následujícími příklady provedení, aniž by tím byl rozsah vynálezu
 55 omezen.

Příklady uskutečnění vynálezu

5 Příklad 1

Silně kyselý sulfonovaný poly(styrenový-divinylbenzenový) katex makroporézního typu v ionizované Na^+ formě, o minimální celkové kapacitě 1,8 mol/litr a sytné hmotnosti 780 g/litr, byl v množství 78 g míchán ve 300 ml vody, do které bylo během 20 min přisypáváno 133,3 g (200 mmol) oktahydrátu síranu hlinitého. Pak bylo v míchání pokračováno dalších 30 min. Pak byla vodná fáze slita a tuhá rozmíchána dvakrát ve 100 ml vody. Pak byl přidán k pryskyřici jodid sodný (2,25 g, 15 mmol) rozpuštěný ve 200 ml vody a směs míchána po dobu 1 h. Vodná fáze byla slita, tuhá rozmíchána dvakrát ve 100 ml vody, následně dvakrát ve 150 ml methanolu, vysušena ve vakuu při teplotě místnosti do konstantní hmotnosti a katalyzátor použit do reakce. Obsah hliníku stanovený plamenovou atomovou absorpční spektrometrií byl cca 1,2 mmol Al/1 g katalyzátoru, obsah jódu stanovený jodometrickou potenciometrickou titrací byl cca 0,10 mmol jódu/ 1 g katalyzátoru.

20 Příklad 2

Slabě kyselý polyakrylátový katex makroporézního typu v neionizované formě, o minimální celkové kapacitě 4,5 mol/litr a sytné hmotnosti 750 g/litr, byl v množství 75 g míchán ve 200 ml vody, do které bylo přisypáváno 42,0 g (0,30 mol) hydrogenuhlíčitanu sodného, celková doba míchání 1 h. Poté byla vodná fáze slita a tuhá promyta dvakrát 100 ml vody, a pak míchána s 200 ml vodného roztoku síranu hlinitého obsahujícího 33,3 g (0,50 mol) oktahydrátu síranu hlinitého, po dobu 50 min. Poté byla vodná fáze slita a tuhá promyta dvakrát 100 ml vody. Pak byl přidán k pryskyřici fluorid sodný (4,2 g, 100 mmol) rozpuštěný ve 200 ml vody a směs míchána po dobu 1 h. Vodná fáze byla slita, tuhá rozmíchána dvakrát ve 100 ml vody, následně dvakrát ve 150 ml methanolu, vysušena ve vakuu při teplotě místnosti do konstantní hmotnosti a katalyzátor použit do reakce. Obsah hliníku stanovený plamenovou atomovou absorpční spektrometrií byl cca 2,7 mmol Al/1 g katalyzátoru, obsah fluoru stanovený iontově selektivní elektrodou byl cca 0,15 mmol fluoru/ 1 g katalyzátoru.

35 Příklad 3

Slabě kyselý polyakrylátový katex makroporézního typu v neionizované formě, o minimální celkové kapacitě 4,5 mol/litr a sytné hmotnosti 750 g/litr, byl v množství 75 g míchán ve 200 ml vody, do které bylo přisypáváno 42,0 g (0,30 mol) hydrogenuhlíčitanu sodného, celková doba míchání 1 h. Poté byla vodná fáze slita do kolony průměru 5 cm. Sloupec pryskyřice pak byl promýván 500 ml vodného roztoku chloridu ceritého obsahujícího 122,7 g (0,33 mol) heptahydrátu chloridu ceritého, rychlostí 2 ml/min. Poté byl katalyzátor vysypán z kolony, promyt dvakrát 100 ml vody, následně rozmíchána dvakrát ve 100 ml methanolu a tuhý zbytek vysušen ve vakuu při teplotě místnosti do konstantní hmotnosti. Obsah ceru stanovený plamenovou atomovou absorpční spektrometrií byl cca 2,3 mmol Ce/1 g katalyzátoru.

50 Příklad 4

Slabě kyselý polyakrylátový katex makroporézního typu v ionizované Na^+ formě, o minimální celkové kapacitě 4,5 mol/litr a sytné hmotnosti 750 g/litr, byl v množství 7,5 g míchán ve 30 ml vody, do které bylo přisypáváno 5,0 g (25 mmol) monohydrátu octanu měďnatého, po dobu 30 min. Poté byla vodná fáze slita a tuhá promyta dvakrát 30 ml vody, dvakrát 50 ml methanolu,

vysušena do konstantní hmotnosti a adjustována pro další použití. Obsah mědi stanovený plamenovou atomovou absorpční spektrometrií byl cca 2,4 mmol Cu/1 g katalyzátoru.

5 Příklad 5

Slabě kyselé polyakrylátový katex makroporézního typu v ionizované Na⁺ formě, o minimální celkové kapacitě 4,5 mol/litr a sytné hmotnosti 750 g/litr, byl v množství 7,5 g míchán ve 30 ml vody, do které bylo přisypáváno 5,0 g (25 mmol) monohydrátu octanu měďnatého, po dobu 10 30 min. Poté byla vodná fáze slita a tuhá promyta dvakrát 30 ml vody. Pak byla pryskyřice míchána 30 min v roztoku 25 ml vody, který obsahoval 3,0 g (43 mmol) hydroxylamonium chloridu při teplotě 50 °C až modrá barva pryskyřice přešla na bílou. Poté byl roztok slit, tuhý zbytek promyt dvakrát 25 ml vody, dvakrát 25 ml methanolu a použit do reakce. Obsah mědi stanovený plamenovou atomovou absorpční spektrometrií byl cca 2,2 mmol Cu/1 g katalyzátoru.

15

Příklad 6

Slabě kyselé polyakrylátový katex makroporézního typu v ionizované Na⁺ formě, o minimální celkové kapacitě 4,5 mol/litr a sytné hmotnosti 750 g/litr, byl v množství 7,5 g míchán ve 30 ml vody, do které bylo přisypáváno 9,3 g (25 mmol) heptahydrátu chloridu ceritého, po dobu 20 30 min. Poté byla vodná fáze slita a tuhá promyta dvakrát 30 ml vody. Poté byla míchána s vodným roztokem (50 ml) jodidu sodného, který obsahoval jodid sodný v množství 225 mg (1,5 mmol) po dobu 1h, pak byla vodná fáze slita, tuhá promyta dvakrát 30 ml vody dvakrát 25 30 ml methanolu, vysušena ve vakuu při teplotě místnosti do konstantní hmotnosti a adjustována. Obsah ceru stanovený plamenovou atomovou absorpční spektrometrií byl cca 2,1 mmol Ce/1 g katalyzátoru, obsah jodidu stanovený jodometrickou titrací činil 0,22 mmol jódu/1 g katalyzátoru.

30 Příklad 7

Piperazin (8,61 g, 100 mmol) byl rozpuštěn v 80 ml bezvodé kyseliny octové při teplotě 40 °C a poté ochlazen na teplotu místnosti. Připravený roztok octanu piperazin-1-ia byl dále použit v syntéze.

35

Příklad 8

Piperazin (8,61 g, 100 mmol) byl rozpuštěn v 80 ml bezvodé kyseliny propionové při teplotě 40 40 °C a poté ochlazen na teplotu místnosti. Připravený roztok propionátu piperazin-1-ia byl dále použit v syntéze.

Příklad 9

45

Roztok octanu piperazin-1-ia v kyselině octové podle příkladu 7 reagoval po dobu 2 h při teplotě místnosti s methyl-chlorformiátem (10,0 g, 106 mmol) v přítomnosti měďnatého katalyzátoru podle příkladu 4 (8,0 g, cca 19 % mol Cu). Reakce byla monitorována TLC, eluent methanol, detekce skvrn ninhydrinem. Po době reakce 2 h již nebyla prokázána přítomnost výchozí sloučeniny piperazinu, z reakční směsi byl oddělen katalyzátor odsátím na fritě, filtrát byl zfiltrován s aktivním uhlím, kyselina ve vakuu odpařena na 1/4 původního objemu a produkt vysrážen ethylacetátem. Bylo získáno 16,8 g (93,3 %) surového 4-(methoxykarbonyl)piperazin-1-ium chloridu, který byl překrystalován ze směsi ethanol-aceton-diethylether (objemově v poměru 3:1:2). Bylo 50 připraveno 14,6 g (81,1 %) produktu, čistota (acidobazická potenciometrická titrace) min. 99,1 %. 55

Bílá krystalická látka, teplota tání 171,1 až 172,1 °C.

¹H-NMR spektrum (300 MHz, D₂O) δ/ ppm: 3,97-3,70 (4H, m, CH₂), 3,65 (3H, s, OCH₃), 3,56-3,27 (4H, m, CH₂).

Bez přítomnosti měďnatého katalyzátoru za jinak stejných podmínek probíhala reakce po dobu 8 h, reakční směs byla zpracována uvedeným způsobem, výtěžek 4-(methoxykarbonyl)piperazin-1-ium chloridu po rekrystalizaci 12,7 g (70,6 %).

Příklad 10

Roztok octanu piperazin-1-ia v kyselině octové podle příkladu 7 reagoval po dobu 3 h při teplotě místnosti s N,N-diethylkarbamoyl chloridem (15,0 g, 101 mmol) v přítomnosti měďnatého katalyzátoru podle příkladu 4 (8,0 g, cca 19 % mol Cu). Reakce byla monitorována TLC, eluent methanol, detekce skvrn ninhydrinem. Po době reakce 2,5 h již nebyla prokázána přítomnost výchozí sloučeniny piperazinu, z reakční směsi byl oddělen katalyzátor odsátím na fritě, filtrát byl zfiltrován s aktivním uhlím, kyselina ve vakuu odpařena na ¼ původního objemu a produkt vysrážen acetonem. Po překrystalování surového produktu ze směsi methanol-aceton (objemově v poměru 3:2) bylo připraveno 18,9 g (85,3 %) 4-(N,N-diethylkarbamoyl)piperazin-1-ium chloridu, čistota (acidobazická potenciometrická titrace) min. 98,9 %.

Bílá krystalická látka, teplota tání 184,1 až 185,2 °C.

¹H-NMR spektrum (300 MHz, D₂O) δ/ ppm: 3,93-3,70 (4H, m, CH₂), 3,54-3,29 (4H, m, CH₂), 3,18 (4H, q, NCH₂, J=7,1 Hz), 1,14 (6H, t, CH₃, J=7,1 Hz).

Příklad 11

Roztok octanu piperazin-1-ia v kyselině octové podle příkladu 7 reagoval po dobu 2,5 h při teplotě místnosti s N,N-diethylkarbamoyl chloridem (15,0 g, 101 mmol) v přítomnosti měďnatého katalyzátoru podle příkladu 4 (8,0 g, cca 19 % mol Cu). Reakce byla monitorována TLC, eluent methanol, detekce skvrn ninhydrinem. Po době reakce 2,5 h již nebyla prokázána přítomnost výchozí sloučeniny piperazinu, z reakční směsi byl oddělen katalyzátor odsátím na fritě, filtrát byl zfiltrován s aktivním uhlím, kyselina ve vakuu odpařena na ¼ původního objemu a produkt vysrážen acetonem. Po překrystalování surového produktu ze směsi methanol-aceton (objemově v poměru 3:2) bylo připraveno 18,9 g (85,3 %) 4-(N,N-diethylkarbamoyl)piperazin-1-ium chloridu, čistota (acidobazická potenciometrická titrace) min. 98,9 %.

Bílá krystalická látka, teplota tání 184,1 až 185,2 °C.

¹H-NMR spektrum (300 MHz, D₂O) δ/ ppm: 3,93-3,70 (4H, m, CH₂), 3,54-3,29 (4H, m, CH₂), 3,18 (4H, q, NCH₂, J=7,1 Hz), 1,14 (6H, t, CH₃, J=7,1 Hz).

Příklad 12

Roztok octanu piperazin-1-ia v kyselině octové podle příkladu 7 reagoval po dobu 2 h při teplotě místnosti s methansulfonyl chloridem (12,0 g, 104 mmol) v přítomnosti měďného katalyzátoru podle příkladu 5 (8,0 g, cca 11 % mol Cu). Reakce byla monitorována TLC, eluent methanol, detekce skvrn ninhydrinem. Po době reakce 2 h již nebyla prokázána přítomnost výchozí sloučeniny piperazinu, z reakční směsi byl oddělen katalyzátor odsátím na fritě, filtrát byl zfiltrován s aktivním uhlím, kyselina ve vakuu odpařena na ¼ původního objemu a produkt vysrážen aceto-

5 nem. Po překrystalování surového produktu ze směsi methanol-aceton (objemově v poměru 3:2) bylo připraveno 18,7 g (93,1 %) 4-(methylsulfonyl)piperazin-1-ium chloridu, čistota (acidobazická potenciometrická titrace) min. 98,8 %.

5 Bílá krystalická látka, teplota tání 192,4 až 193,7 °C.

¹H-NMR spektrum (300 MHz, D₂O) δ/ ppm: 3,91-3,79 (4H, m, CH₂), 3,50-3,30 (4H, m, CH₂), 2,86 (3H, s, CH₃).

10

Příklad 13

15 Reakce podle příkladu 11 za jinak stejných podmínek byla provedena s benzensulfonyl chloridem (18,0 g, 102 mmol). Bylo připraveno 24,9 g (94,7 %), 4-(benzensulfonyl)piperazin-1-ium chloridu, čistota (acidobazická potenciometrická titrace) min. 98,1 %.

Bílá krystalická látka, teplota tání 176,4 až 177,7 °C.

20 ¹H-NMR spektrum (300 MHz, D₂O) δ/ ppm: 7,70-7,59 (5H, m, Ar-H), 3,92-3,74 (4H, m, CH₂), 3,50-3,33 (4H, m, CH₂).

Příklad 14

25 Roztok propionátu piperazin-1-ia v kyselině propionové podle příkladu 8 reagoval po dobu 3 h při teplotě 30 °C s dodekanoyl chloridem (22,2 g, 101 mmol) v přítomnosti hlinitého katalyzátoru podle příkladu 2 (5,0 g, cca 14 % mol Al). Reakce byla monitorována TLC, eluent ethanol, detekce skvrn ninhydrinem. Po době reakce 3 h již nebyla prokázána přítomnost výchozí sloučeniny piperazinu, z reakční směsi byl oddělen katalyzátor odsátím na fritě, filtrát byl zfiltrován s aktivním uhlím, kyselina ve vakuu odpařena na ¼ původního objemu a produkt vysrážen ethylacetátem. Po překrystalování surového produktu dvakrát opakovaně z isopropylalkoholu bylo připraveno 27,1 g (88,9 %) 4-(dodekanoyl)piperazin-1-ium chloridu, čistota (acidobazická potenciometrická titrace) min. 98,9 %.

35 Bílá krystalická látka, teplota tání 172,0 až 173,7 °C.

¹H-NMR spektrum (300 MHz, D₂O) δ/ ppm: 3,90-3,72 (4H, m, CH₂), 3,49-3,31 (4H, m, CH₂), 2,25 (2H, t, CH₂, J=7,2 Hz), 1,61-1,13 (18H, m, CH₂), 0,87 (3H, s, CH₃).

40

Příklad 15

45 Roztok propionátu piperazin-1-ia v kyselině propionové podle příkladu 8 reagoval po dobu 2 h při teplotě 30 °C se sukcinanhydridem (10,1 g, 101 mmol) v přítomnosti ceritého katalyzátoru podle příkladu 6 (5,0 g, cca 10 mol% Ce). Reakce byla monitorována TLC, eluent ethanol, detekce skvrn ninhydrinem. Po době reakce 2 h již nebyla prokázána přítomnost výchozí sloučeniny piperazinu, z reakční směsi byl oddělen katalyzátor odsátím na fritě, filtrát byl zfiltrován s aktivním uhlím, kyselina ve vakuu odpařena na ¼ původního objemu a produkt vysrážen ethylacetátem. Po překrystalování surového produktu dvakrát opakovaně z isopropylalkoholu bylo připraveno 20,9 g (93,8 %) 4-(3-karboxy-propanoyl)piperazin-1-ium chloridu, čistota (acidobazická potenciometrická titrace) min. 98,9 %.

50

Bílá krystalická látka, teplota tání 110,9 až 112,0 °C.

¹H-NMR spektrum (300 MHz, D₂O) δ/ ppm: 3,82 – 3,52 (8H, m, CH₂), 2,75-2,72 (2H, m, CH₂), 2,63-2,59 (2H, m, CH₂).

5 Průmyslová využitelnost

Využití vynálezu se předpokládá při procesech malotonážních průmyslových výrob chemických specialit s vysokou přidanou hodnotou a celé řady farmaceutických meziproduktů z oblasti chemie piperazinu.

10

PATENTOVÉ NÁROKY

15

1. Způsob přímé mono-N-substituce piperazinu, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se připraví piperazin-1-iový kation, a následně se za katalýzy sloučeninou d-kovu, hliníku či ceru ponechá reagovat piperazin-1-iový kation ve formě piperazin-1-iové soli C₂-C₃ karboxylové kyseliny, v C₂-C₃ karboxylové kyselině, s elektrofilním činidlem vybraným ze skupiny zahrnující alifatické (C₂-C₁₈)acylchloridy, sukcinanhydrid, maleinanhydrid, C₁-C₁₈ alkansulfonyl chloridy, benzen-sulfonyl chlorid, naftalensulfonyl chlorid, (C₁-C₄)alkyl-chlorformiáty, benzyl-chlorformiát, fenyl-chlorformiát, N,N-di(C₁-C₄)alkylkarbamoyl chloridy, a aromatické a heteroaromatické acyl-chloridy, kde aryl nebo heteroaryl je vybraný ze skupiny zahrnující naft-1-yl, naft-2-yl, pyrid-2-yl, pyrid-3-yl, pyrid-4-yl, thien-2-yl, thien-3-yl a fenyl, případně dále substituovaný dalším jedním až dvěma substituenty vybranými ze skupiny C₁-C₁₈ alkylů, C₁-C₄ alkoxyků, di(C₁-C₄)alkyl-aminoskupin, C₁-C₄ alkylsulfanylů, halogenů ze skupiny chlor, fluor, bróm, jód, C₁-C₄1-oxo-alkylů, formyl, nitril, C₁-C₄ alkoxykarbonylů.

2. Způsob přímé mono-N-substituce piperazinu podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že molární poměr piperazin-1-iového kationtu k elektrofilnímu činidlu je v rozmezí 1:1 až 1:1,4.

3. Způsob přímé mono-N-substituce piperazinu podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že reakce se provádí při teplotách v rozmezí 10 °C až teplota varu použitého rozpouštědla.

35

4. Způsob přímé mono-N-substituce piperazinu podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že sloučenina d-kovu, hliníku či ceru je vybrána ze skupiny zahrnující síran měďnatý, chlorid měďnatý, octan měďnatý, bis-acetylacetonát měďnatý, jodid měďný, kyanid měďný, chlorid železitý, síran železnatoamonný, síran železnatý, chlorid ceritý, síran ceritý, síran hlinitý, a kov, vybraný ze skupiny měď, železo, cer, hliník, v kladném oxidačním stavu vázaný na organickém katexu s karboxylátovou nebo sulfonátovou funkční skupinou.

5. Způsob přímé mono-N-substituce piperazinu podle nároku 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že organickým katexem s karboxylátovou nebo sulfonátovou funkční skupinou je polyakrylátový nebo polymethakrylátový katex makroporézního nebo gelového typu, s výhodou o minimální celkové kapacitě 3,0 až 4,5 mol/litr, a sulfonátový katex kopolymeru styrendivinybenzen makroporézního nebo gelového typu, s výhodou o minimální celkové kapacitě 1,5 až 2,0 mol/litr.

6. Způsob přímé mono-N-substituce piperazinu podle nároku 4 nebo 5, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že kov, vybraný ze skupiny měď, železo, cer, hliník, v kladném oxidačním stavu je vázaný na organickém katexu s karboxylátovou nebo sulfonátovou funkční skupinou v přítomnosti koordinovaného aniontového a/nebo neutrálního a/nebo smíšeného ligandu, vybraného ze skupiny zahrnující fluorid, chlorid, bromid, jodid, kyanid, kyanát, thiokyanát, hydroxid, acetát, trifluoracetát, formiát, methansulfonát, trifluormethansulfonát, vodu, methanol, amoniak, 1,2-ethylendiamin, 1,3-propylendiamin, N,N,N',N'-tetramethyl-1,2-ethylen-diamin, N,N,N',N'-tetramethyl-

55

1,3-propylendiamin, pyridin, 2,2'-bipyridin, 1,10-fenantrolin, trifenylfosfin, tri(n-butyl)fosfin, trifenylfosfit, trimethylfosfit, triethylfosfit, glycinát, alfa-alaninát, beta-alaninát, prolinát, salicylát, diacetylglyoximát, 1-nitroso-2-naftolát, acetylacetonát, 1,1,1,5,5,5-hexafluoracetylacetonát, dipivaloylmethanoát, dibenzoyl-methanoát, monokarbanion methyl-acetoacetátu, monokarbanion ethylacetoacetátu.

- 5
7. Způsob přímé mono-N-substituce piperazinu podle nároku 6, **vyznačující se tím**, že ligand se použije v množství do 10 % mol vzhledem k množství použitého kovu.
- 10
8. Způsob přímé mono-N-substituce piperazinu podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, **vyznačující se tím**, že katalyzátor se použije v množství do 20 % mol vzhledem k piperazin-1-iovému kationtu.

15

Konec dokumentu
