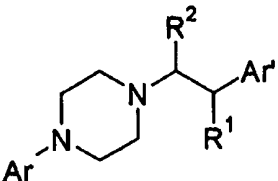
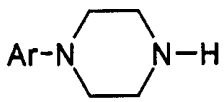




<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 295/02, 295/06, 295/08</p>	<p>A2</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/36412</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 22. Juli 1999 (22.07.99)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/08344</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 19. Dezember 1998 (19.12.98)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 01 597.6 17. Januar 1998 (17.01.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HOECHST RESEARCH & TECHNOLOGY DEUTSCHLAND GMBH & CO. KG [DE/DE]; Brüningstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HERWIG, Jürgen [DE/DE]; Kirchstrasse 17, D-65830 Kriftel (DE). BELLER, Matthias [DE/DE]; Klenzstrasse 14, D-85737 Ismaning (DE). BREINDL, Claudia [DE/DE]; Zieblandstrasse 31, D-80798 München (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p>	
<p>(54) Title: BASE-CATALYZED SYNTHESIS OF 1-ARYL-4-(ARYL ETHYL)PIPERAZINES FROM AROMATIC OLEFINS AND 1-ARYL PIPERAZINES</p>		
<p>(54) Bezeichnung: BASENKATALYSIERTE SYNTHESE VON 1-ARYL-4-(ARYLETHYL)PIPERAZINEN AUS AROMATISCHEN OLEFINEN UND 1-ARYLPIPERAZINEN</p>		
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>(II)</p> </div> </div>		
<p>(57) Abstract</p>		
<p>The invention relates to a method for producing a 1-aryl-4-(aryl ethyl)piperazine of formula (I) by reacting a 1-aryl piperazine of formula (II) with an aromatic olefin of formula (III) $Ar'CR^1=CHR^2$ in an inert solvent and in the presence of at least one basic catalyst, whereby in formulas (I) to (III); Ar and Ar', independent of one another, represent an aryl radical selected from the group of the condensed and non-condensed C₆-C₂₂-aromatic compounds and of the condensed or non-condensed C₅-C₂₂-heteroatoms which contain at least one nitrogen, oxygen or sulfur atom in the ring; R₁ and R₂, independent of one another, represent a hydrogen atom, a C₁-C₈-alkyl radical or an aryl radical Ar.</p>		
<p>(57) Zusammenfassung</p>		
<p>Verfahren zur Herstellung eines 1-Aryl-4-(arylethyl)piperazins der Formel (I), durch Umsetzung eines 1-Arylpiperazins der Formel (II) mit einem aromatischen Olefin der Formel (III) $Ar'CR^1=CHR^2$ in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart mindestens eines basischen Katalysators, wobei in den Formeln (I) bis (III) Ar und Ar' unabhängig voneinander einen Arylrest darstellen, ausgewählt aus der Gruppe der kondensierten und nicht kondensierten C₆-C₂₂-Aromaten und der kondensierten oder nicht kondensierten C₅-C₂₂-Heteroaromaten, die im Ring mindestens ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom aufweisen; und R₁ und R₂ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, einen C₁-C₈-Alkyl- oder einen Arylrest Ar darstellen.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Basenkatalysierte Synthese von 1-Aryl-4-(arylethyl)piperazinen aus aromatischen Olefinen und 1-Arylpiperazinen

5

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 1-Aryl-4-(arylethyl)piperazinen.

10

Arylpiperazine sind von industriellem Interesse als Bausteine für eine Vielzahl von pharmazeutischen Wirkstoffen. Besondere Bedeutung haben in diesem Zusammenhang 1-Aryl-4-(arylethyl)piperazine als Wirkstoffe in der medizinischen Chemie. So wird diese Verbindungsklasse in einer Vielzahl von Schutzrechten und Publikationen behandelt.

15

1-Aryl-4-(arylethyl)piperazine werden hauptsächlich durch Reaktion entsprechender Arylpiperazine mit 1-Arylethyl-2-bromid hergestellt. Ein anderer Weg besteht in der Umsetzung von Anilinen mit N,N-Bis-2-chlorethylanilinen.

20

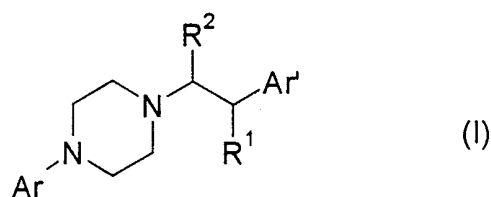
Beide Reaktionswege verwenden halogenierte Ausgangsverbindungen und liefern in stöchiometrischen Mengen Salznebenprodukte. Letzteres ist ökologisch von Nachteil. Darüberhinaus verlaufen die Alkylierungen nur unzureichend selektiv, so daß lediglich Produktausbeuten von 50 - 70% erzielt werden.

25

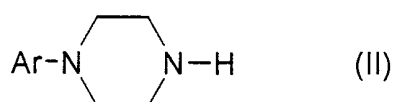
Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung von 1-Aryl-4-(arylethyl)piperazinen aus einfachen Edukten unter milden Reaktionsbedingungen, das in industriellem Maßstab durchgeführt werden kann und bei dem keine Salznebenprodukte anfallen.

30

Diese Aufgabe wird gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung eines 1-Aryl-4-(arylethyl)piperazins der Formel (I)



durch Umsetzung eines 1-Arylpiperazins der Formel (II)



5

mit einem aromatischen Olefin der Formel (III)



10

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart mindestens eines basischen Katalysators, wobei in den Formeln (I) bis (III)

15

- Ar und Ar' unabhängig voneinander einen Arylrest darstellen, ausgewählt aus der Gruppe der kondensierten und nicht kondensierten C₆-C₂₂-Aromaten und der kondensierten oder nicht kondensierten C₅-C₂₂-Heteroaromaten, die im Ring mindestens ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom aufweisen; und
- R₁ und R₂ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, einen C₁-C₈-Alkyl- oder einen Arylrest Ar darstellen.

20

Des weiteren ist es möglich, daß das Produkt der Formel (I) in Erweiterung der intermolekularen Kupplung zwischen dem aromatischen Olefin der Formel (III) und dem Arylpiperazin der Formel (II) durch eine intramolekulare Aminierung einer entsprechenden Verbindung hergestellt wird.

25

Eine wesentliche Eigenschaft des erfindungsgemäßen Verfahrens ist, daß die Arylpiperazine erstmals mit aromatischen Olefinen basenkatalysiert generell in guten bis sehr guten Ausbeuten von 90 bis 99 % reagieren. Salznebenprodukte entstehen hierbei nicht.

5

Das inerte Lösungsmittel kann ausgewählt sein aus der Gruppe aromatischer Kohlenwasserstoffe wie Toluol, Xylol, Anisol, Tetralin und aliphatischen Ethern wie Tetrahydrofuran, Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydropyran, Formaldehydacetale.

10

Beispiele für den Arylrest Ar sind Phenyl-, Naphthyl-, Anthryl-, Phenanthryl- und Biphenyl-, Pyridyl-, Furfuryl- oder Pyrazolylreste.

Der basische Katalysator kann ausgewählt sein aus der Gruppe von

- Alkali- und Erdalkalikoohlenwasserstoffen wie z.B. Phenyllithium oder Butyllithium;
- 15 • Alkali- und Erdalkaliamiden wie z.B. Kaliumamid, Kaliumdimethylamid, Kaliumdiisopropylamid, Kaliumpropylamid, Kaliumisopropylamid, Natriummamid, Natriumdimethylamid, Natriumdiisopropylamid, Natriumpropylamid, Natriumisopropylamid, Lithiumamid, Lithiumdimethylamid, Lithiumdiisopropylamid, Lithiumpropylamid oder Lithiumisopropylamid;
- 20 • Alkali- und Erdalkalimetallen wie z.B. Natrium oder Kalium; und
- Alkalihydriden wie z.B. Natriumhydrid oder Kaliumhydrid.

Daneben sind als basische Katalysatoren auch Gemische der zuvor beschriebenen Katalysatoren untereinander oder mit Alkali- oder Erdalkalisilaziden, wie z.B. Kaliumhexamethyldisilazid, Natriumhexamethyldisilazid, Lithiumhexamethyldisilazid, verwendbar.

Bevorzugte basische Katalysatoren sind Alkali- und Erdalkalikoohlenwasserstoffe sowie Alkali- und Erdalkaliamide.

30

Untersuchungen zeigen, daß Alkaliamide und Alkalikoohlenwasserstoffe als Katalysatoren besonders wirksam sind.

Der basische Katalysator kann in Form einer der genannten Verbindungen oder ähnlicher Verbindungen direkt eingesetzt werden. Mitunter ist es jedoch von Vorteil aufgrund der Stabilität des basischen Katalysators die aktive Verbindung in situ aus geeigneten Vorstufen herzustellen.

5

Der basische Katalysator kann in einer Menge von 0,01 bis 20 Mol-%, insbesondere von 0,1 bis 5 Mol-%, bezogen auf das Arylpiperazin der Formel (II), eingesetzt werden.

- 10 Die Arylreste Ar oder Ar' in den Formeln (I) und (III) können unabhängig voneinander bis zu 8 Substituenten aufweisen, die gleich oder verschieden ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome oder einen C₁-C₈-Alkyl-, C₁-C₈-Alkoxy-, C₁-C₈-Acyloxy-, HO-, O₂N-, CN-, HOC(O)-, HC(O)-, HOS(O)₂-, R⁴S(O)₂-, R⁴S(O)-, H₂N-, R⁴N(H)-, R⁴₂N-, R⁴C(O)N(H)-, R⁴C(O)-, (OCH)HN-, Ar''C(O)-, 15 ArC(O)O-, CF₃-, H₂NC(O)-, R⁴OC(O)C(H)=C(H)-, Ar''₂P(O)-, R⁴₂P(O)-, R⁴₃Si- oder einen Heteroarylrest mit 5 oder 6 Atomen im Arylring darstellen, wobei R⁴ einen C₁-C₁₂-Alkylrest darstellt und Ar'' ausgewählt ist aus der Gruppe der kondensierten oder nicht kondensierten C₆-C₂₂-Aromaten und der kondensierten oder nicht kondensierten C₅-C₂₂-Heteroaromaten, die im Ring mindestens ein Stickstoff-, 20 Sauerstoff- oder Schwefelatom aufweisen.

Die Reaktion findet bei Temperaturen von 0 bis 200°C, insbesondere bei 10 bis 150°C und vorzugsweise bei 20 bis 120°C statt.

- 25 Bei einigen aromatischen Olefinen der Formel (III) kann es aufgrund der Neigung von Oligomerisations- und Polymerisationsnebenreaktionen vorteilhaft sein, einen Polymerisationsinhibitor zuzusetzen. Hierzu können die gängigen Polymerisationsinhibitoren verwendet werden, wie z.B. p-Chinon.

Die nachfolgenden Beispiele dienen lediglich zur Erläuterung des Verfahrens.

30

Beispiele

Allgemeines

Alle Reaktionen werden unter Ausschluß von Luft und Wasser unter Argon-
5 Atmosphäre in einem 30 ml Druckrohr von Aldrich mit Teflondichtung durchgeführt.
Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach üblichen, literaturbekannten Methoden
getrocknet und über 4 Å Molsieb unter Argon-Atmosphäre gelagert. Alle Edukte
wurden vor Verwendung getrocknet und ebenfalls über 4 Å Molsieb und Schutzgas
gelagert. ¹H-NMR- (400 MHz) und die ¹³C-NMR-Spektren (100 MHz) werden mittels
10 der Verschiebungen der verwendeten Lösungsmittel kalibriert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (im folgenden AAV):

2,22 mmol substituiertes N-Arylpiperazin und 50 µl Hexadecan werden in einem
ausgeheizten und mit Argon gespültem Druckrohr vorgelegt und in 4 ml THF gelöst.
15 Die Lösung wird im geschlossenen Druckrohr 30 min. mit einer Mischung aus
Isopropanol und Trockeneis gekühlt, bevor die Zugabe von 5 mol% *n*-Butyllithium *n*-
BuLi (1,6 molare *n*-BuLi-Lösung in *n*-Hexan) unter Argonstrom erfolgt, wobei sich
die Lösung jeweils gelb bis orange färbt. Anschließend wird die Mischung weitere
30 min. gerührt, bis sie sich wieder auf Umgebungstemperatur erwärmt hat.
20 Daraufhin wird 2,22 mmol Olefin zugegeben und die Reaktionsmischung 5 min. bei
Umgebungstemperatur kräftig gerührt. Es wird auf 120°C Ölbadtemperatur für 20 h
erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Mischung mit 2 ml Wasser hydrolysiert. Zur
Isolierung des Produktes wird das trübe, zweiphasige System mit 5 ml 1 M
Salzsäure und 5 ml Methylenchlorid versetzt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt
25 und die organische Phase dreimal jeweils mit 5 ml 1 M Salzsäure extrahiert, im
Anschluß werden alle wäßrigen Phasen vereinigt. Durch Zugabe von
Natriumcarbont wird neutralisiert. Die neutrale Lösung wird fünfmal jeweils mit 5 ml
Methylenchlorid extrahiert und alle organischen Phasen vereinigt. Danach wird mit
Wasser mehrmals gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das
30 Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die endgültige Isolierung der Produkte erfolgt
säulenchromatographisch.

Beispiel 1:

Gemäß AAV werden 2,22 mmol (= 0,40 g) 1-(4-Fluorphenyl)piperazin, 2,22 mmol (= 0,23 g = 0,25 ml) Styrol mit 5 mol% (= 0,111 mmol = 70 μ l) *n*-BuLi-Lösung umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung mit Essigsäureethylester / *n*-Hexan (3:1) wird das Produkt 1-(4-Fluorphenyl)-4-(2-phenyl-1-ethyl)piperazin als hellbrauner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 99 % d. Th.
 Molgewicht: 284,38 g/mol
 R_F-Wert: 0,53 (Essigsäureethylester/Hexan 3:1)

10

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 2,55-3,30 (m, 12 H, aliphat. H); 6,80-6,95 (m, 4 H, arom. Arylpiperazin-H); 7,10-7,25 (m, 5 H, arom. Phenyl-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 34,0 (-CH₂-Phenyl); 50,6 (-CH₂)₂-N-CH₂-; 53,6 (-CH₂)₂-N-CH₂-; 60,8 (-CH₂)₂-N-Aromat); 115,8-116,0 (d, ²J_{C,F} = 22 Hz, -CH-C-F); 118,2-118,3 (d, ³J_{C,F} = 8 Hz, -CH-CH-C-F); 126,5; 128,8; 129,1; 140,5 (quart. -Phenyl); 148,3 (quart. C-N-); 156,4-158,8 (d, ¹J_{C,F} = 239 Hz, C-F).

15

GC-MS: m/e = 284 [M⁺], 207 [M⁺ - Phenyl], 193 [M⁺ - CH₂-Phenyl], 150, 122, 70,

20 **Beispiel 2:**

Gemäß AAV werden 2,22 mmol (= 0,40 g) 1-(4-Fluorphenyl)piperazin, 2,22 mmol (= 0,30 g = 0,30 ml) *para*-Methoxystyrol mit 5 mol% (= 0,111 mmol = 70 μ l) *n*-BuLi-Lösung umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung mit Essigsäureethylester wird das Produkt 1-(4-Fluorphenyl)-4-[2-(4-methoxyphenyl)-1-ethyl]piperazin als hellgelber Feststoff erhalten.

25

Ausbeute: 77 % d. Th.
 Molgewicht: 314,41 g/mol
 R_F-Wert: 0,60 (Hexan/Essigsäureethylester 3:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 2,55-2,80 (m, 8 H, -(CH₂)₂-N-CH₂-CH₂-); 3,07-3,16 (m, 4 H, -(CH₂)₂-N-Aromat); 3,72 (s, 3 H, -OCH₃); 6,75-6,80 (d, ²J = 8,50 Hz, 2

30

H, -CH-C-OCH₃); 6,80-6,95 (m, 4 H, -CH-CH-C-F); 7,06-7,12 (d, ²J = 8,50 Hz, -CH-CH-C-OCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 34,1 (-CH₂-C-Phenyl); 50,5 (-(CH₂)₂-N-CH₂-); 53,6 (-(CH₂)₂-N-CH₂-); 55,7 (-OCH₃); 61,1 (-CH₂-N-Aromat); 114,3 (-CH-C-OCH₃);
 5 115,8-116,0 (d, ²J_{C,F} = 22 Hz, -CH-C-F); 118,2-118,3 (d, ³J_{C,F} = 8 Hz, -CH-CH-C-F);
 125,3 (-CH-CH-C-OCH₃); 130,0 (quart. C-Phenyl); 156,4-158,4 (d, ¹J_{C,F} = 199 Hz, -C-F).

GC-MS: m/e = 314 [M⁺], 193 [M⁺ - CH₂-Phenyl-OCH₃], 150, 122, 95 [Phenyl-F⁺].

10

Beispiel 3:

Gemäß AAV werden 2,22 mmol (= 0,40 g) 1-(4-Fluorphenyl)piperazin, 2,22 mmol (= 0,34 g) 2-Vinylnaphthalin mit 5 mol% (= 0,111 mmol = 70 µl) *n*-BuLi-Lösung umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung mit Essigsäureethylester /
 15 *n*-Hexan (1:1) wird das Produkt 1-(4-Fluorphenyl)-4-[2-(2-naphthyl)-1-ethyl]piperazin als hellgelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 84 % d. Th.

Molgewicht: 334,44 g/mol

R_F-Wert: 0,59 (Hexan/Essigsäureethylester 1:1)

20

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 2,51-2,73 (m, 6 H, -(CH₂)₂-N-CH₂-); 2,92-3,01 (m, 2 H, -(CH₂)₂-N-CH₂-CH₂-); 3,03-3,15 (m, 4 H, -(CH₂)₂-N-Aromat); 6,79-6,93 (m, 4 H, -CH-CH-C-F); 7,27-7,32 (dd, ²J = 8,0 Hz, ³J = 1,5 Hz, 1 H, arom.H); 7,34-7,42 (m, 2 H, arom. H); 7,57-7,62 (s, 1 H, arom. H); 7,68-7,77 (m, 3 H, arom. H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 34,1 (-CH₂-Phenyl); 50,6 (-(CH₂)₂-N-CH₂-); 53,6 (-(CH₂)₂-N-CH₂-); 60,7 (-CH₂-N-Aromat); 115,8-116,0 (d, ²J_{C,F} = 22 Hz, -CH-C-F); 118,2-118,3 (d, ³J_{C,F} = 8 Hz, -CH-CH-C-F); 125,7-128,4 (arom. C); 132,5, 134,0 (quart. C-Naphthyl); 138,0 (quart. -CH₂-C-Naphthyl); 148,3 (quart. C-N); 156,4-158,8 (d, ¹J_{C,F} = 239 Hz, -C-F).

30 **GC-MS:** m/e = 334 [M⁺], 193 [M⁺ - CH₂-Naphthyl], 150, 122, 95 [Phenyl-F⁺], 70,

Beispiel 4:

Gemäß AAV werden 2,22 mmol (= 0,39 g) 1-(3-Methylphenyl)piperazin, 2,22 mmol (= 0,23 g = 0,25 ml) Styrol mit 5 mol% (= 0,111 mmol = 70 μ l) *n*-BuLi-Lösung umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung mit Essigsäureethylester wird das Produkt 4-(2-Phenyl-1-ethyl)-1-(3-tolyl)piperazin als hellbrauner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 99 % d. Th.
Molgewicht: 280,41 g/mol
 R_f -Wert: 0,66 (Hexan/Essigsäureethylester 3 :1)

10

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 2,24 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$); 2,57-2,66 (m, 6 H, $-(\text{CH}_2)_2\text{-N-CH}_2\text{-}$); 2,76-2,83 (m, 2 H, $-(\text{CH}_2)_2\text{-N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$); 3,13-3,20 (m, 4 H, $-(\text{CH}_2)_2\text{-N-Aromat}$); 6,60-6,71 (s und 2 d, 3 H, $^2\text{J} = 8,00$ Hz, $-\text{N-Aromat-H}$); 7,06-7,10 (t, $^2\text{J} = 8,00$ Hz, 1 H, $-\text{N-Aromat-H}$); 7,10-7,25 (m, 5 H, $-\text{CH}_2\text{-Phenyl-H}$).

15

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 22,2 ($-\text{CH}_3$); 34,0 ($-\text{CH}_2\text{-Phenyl}$); 49,6 ($-(\text{CH}_2)_2\text{-N-CH}_2\text{-}$); 53,8 ($-(\text{CH}_2)_2\text{-N-CH}_2\text{-}$); 60,9 ($-\text{CH}_2\text{-N-Aromat}$); 113,6, 117,3, 121,1, (C-Tolyl); 126,5, 128,8, 129,1 (C-Phenyl); 129,3 (C-Tolyl); 139,2 (quart. C-CH_3); 140,6 (quart. C-Phenyl); 151,7 (quart. C-N).

GC-MS: m/e = 280 [M^+], 189 [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{-Phenyl}$], 146, 91 [Phenyl-CH_3^+], 70,

20

Beispiel 5:

Gemäß AAV werden 2,22 mmol (= 0,51 g) 1-(3-Trifluormethylphenyl)piperazin, 2,22 mmol (= 0,23 g = 0,25 ml) Styrol mit 5 mol% (= 0,111 mmol = 70 μ l) *n*-BuLi-Lösung umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung mit Essigsäureethylester / *n*-Hexan (1:1) wird das Produkt 4-(2-Phenyl-1-ethyl)-1-(3-trifluormethylphenyl)piperazin als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 89 % d. Th.
Molgewicht: 334,38 g/mol
 R_f -Wert: 0,62 (Hexan/Essigsäureethylester 1:1)

30

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 2,62-2,78 (m, 6 H, -(CH₂)₂-N-CH₂-); 2,85-2,96 (m, 2 H, -(CH₂)₂-N-CH₂-CH₂-); 3,26-3,38 (m, 4 H, -(CH₂)₂-N-Aromat); 7,08-7,41 (m, 9 H, arom. H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 34,1 (-CH₂-Phenyl); 49,2 (-CH₂)₂-N-CH₂-); 53,6 (-CH₂)₂-N-CH₂-); 60,1 (-CH₂-N-Aromat); 112,6-112,7 (q, ³J_{C,F} = 4 Hz, -CH-CH-C-CF₃); 115,3-115,5 (q, ³J_{C,F} = 4 Hz, -N-C-CH-C-CF₃); 119,1; 120,8-128,9 (q, ¹J_{C,F} = 273 Hz, -CF₃); 126,7, 129,0, 129,2 (C-Phenyl); 130,1; 131,4-132,6 (q, ²J_{C,F} = 19 Hz, --C-CF₃); 140,6 (quart. C-Phenyl); 151,9 (quart. C-N-).

GC-MS: m/e = 334 [M⁺], 243 [M⁺ - CH₂-Phenyl], 200, 172, 145 [Phenyl-CF₃⁺], 105, 91, 70,

Beispiel 6:

Gemäß AAV werden 2,22 mmol (= 0,43 g) 1-(2-Methoxyphenyl)piperazin, 2,22 mmol (= 0,23 g = 0,25 ml) Styrol mit 5 mol% (= 0,111 mmol = 70 µl) *n*-BuLi-Lösung umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung mit Essigsäureethylester / *n*-Hexan (1:2) wird das Produkt 1-(2-Methoxyphenyl)-4-(2-phenyl-1-ethyl)piperazin als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 95 % d. Th.
Molgewicht: 296,41 g/mol
R_F-Wert: 0,48 (Hexan/Essigsäureethylester 1:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 2,62-2,89 (m, 6 H, -(CH₂)₂-N-CH₂-); 2,80-2,89 (m, 2 H, -(CH₂)₂-N-CH₂-CH₂-); 3,07-3,19 (m, 4 H, -(CH₂)₂-N-Aromat); 3,37 (s, 3 H, -OCH₃); 6,83-7,03 (m, 4 H, Arylpiperazin-H); 7,17-7,33 (m, 5 H, Phenyl-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 34,0 (-CH₂-Phenyl); 51,5 (-CH₂)₂-N-CH₂-); 53,8 (-CH₂)₂-N-CH₂-); 55,7 (-OCH₃); 61,0 (-CH₂-N-Aromat); 111,6, 118,6, 121,4, 123,3 (C-Aromat-Arylpiperazin); 126,5, 128,8, 129,1 (C-Phenyl); 140,7 (quart. C-Phenyl); 141,7 (quart. C-N-); 152,7 (quart. C-OCH₃).

GC-MS: m/e = 296 [M⁺], 205 [M⁺ - CH₂-Phenyl], 190 [M⁺ - CH₃-CH₂-Phenyl], 162, 120, 105, 91, 70,

Beispiel 7:

Gemäß AAV werden 2,22 mmol (= 0,40 g) 1-(4-Fluorphenyl)piperazin, 2,22 mmol (= 0,31 g = 0,28 ml) 4-Chlorstyrol mit 5 mol% (= 0,111 mmol = 70 μ l) *n*-BuLi-Lösung umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung mit Essigsäureethylester
 5 wird das Produkt 1-(4-Fluorphenyl)-4-[2-(4-chlorphenyl)-1-ethyl]piperazin als hellgelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 98 % d. Th.

Molgewicht: 318,83 g/mol

10 R_f -Wert: 0,53 (Essigsäureethylester)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 2,51-2,82 (m, 6 H, $-(\text{CH}_2)_2\text{-N-CH}_2-$); 3,09 (dd, 2 H, $-(\text{CH}_2\text{-Phenyl})$); 3,12-3,29 (m, 4 H, $-(\text{CH}_2)_2\text{-N-Aromat}$); 6,76-6,95 (m, 4 H, F-Arylpiperazin-H); 7,08 (d, 2 H, $J = 8,50$ Hz, arom. H); 7,17-7,23 (m, 2 H, arom. H).

15 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 32,9 ($-\text{CH}_2\text{-Phenyl}$); 50,2 ($-(\text{CH}_2)_2\text{-N-CH}_2-$); 53,2 ($-(\text{CH}_2)_2\text{-N-CH}_2-$); 60,1 ($-\text{CH}_2\text{-N-Aromat}$); 115,4-115,6 (d, $J = 22$ Hz, $-\text{CH-C-F}$); 117,8-117,9 (d, $J = 8$ Hz, $-\text{CH-CH-C-F}$); 128,5, 130,0 (C-Chloraromat); 131,8 (quart. C-Cl); 138,7 (quart. C-Chloraromat); 147,9 (quart. C-N-); 156,0-158,4 (d, $J = 238$ Hz, $-\text{C-F}$).

20 **GC-MS:** $m/e = 318$ [M^+], 193 [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{-Cl-Phenyl}$], 178, 150, 122, 95, 70, 42, 28,

EA: Ber: C 67,81 H 6,32 N 8,79

Gef: C 67,57 H 6,45 N 8,97

Beispiel 8:

25 Gemäß AAV werden 2,22 mmol (= 0,36 g = 0,34 ml) Phenylpiperazin, 2,22 mmol (= 0,26 g = 0,30 ml) 3-Methylstyrol mit 5 mol% (= 0,111 mmol = 70 μ l) *n*-BuLi-Lösung umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung mit Essigsäureethylester / *n*-Hexan (3:1) wird das Produkt 1-Phenyl-4-[2-(3-methylphenyl)-1-ethyl]piperazin als hellgelber Feststoff erhalten.

30 Ausbeute: 93 % d. Th.

Molgewicht: 280,42 g/mol

R_f -Wert: 0,77 (Hexan/Essigsäureethylester 3:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 2,52 (s, 3 H, -CH₃); 2,82-2,95 (m, 6 H, -(CH₂)₂-N-CH₂-); 3,01 (m, 2 H, -(CH₂)₂-N-CH₂-CH₂-); 3,48 (m, 4 H, -(CH₂)₂-N-Aromat); 7,03-7,27 (m, 6 H); 7,39 (t, 1 H, J = 7,00 Hz); 7,48 (t, 2 H, J = 7,50 Hz).

5 ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 21,4 (-CH₃); 33,5 (-CH₂-Phenyl); 49,2 (-CH₂-N-CH₂-); 53,2 (-CH₂-N-CH₂-); 60,6 (-CH₂-N-Aromat); 116,0; 119,7; 125,7; 126,8; 128,3; 129,1; 129,5; 138,0 (quart. C-Phenyl); 140,1 (quart. C-CH₃); 151,3 (quart. C-N-).

GC-MS: m/e = 280 [M⁺], 151, 137, 129,

10 **Elementaranalyse:**

Ber:	C 81,38	H 8,63	N 9,99
Gef:	C 81,01	H 8,48	N 9,84

Beispiel 9:

15 Gemäß AAV werden 2,22 mmol (= 0,36 g = 0,34 ml) Phenylpiperazin, 2,22 mmol (= 0,26 g = 0,29 ml) α-Methylstyrol mit 5 mol% (= 0,111 mmol = 70 µl) n-BuLi-Lösung umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung mit Essigsäureethylester / n-Hexan (3 :1) wird das Produkt 1-Phenyl-4-(2-phenylpropyl)piperazin als hellgelber Feststoff erhalten.

20 Ausbeute: 86 % d. Th.
Molgewicht: 280,42 g/mol
R_F-Wert: 0,70 (Hexan/Essigsäureethylester 3:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 1,33 (d, 3 H, J = 7,00 Hz, -CH₃); 2,53-2,72 (m, 6 H, -(CH₂)₂-N-CH₂-); 3,03 (sextett, 1 H, J = 7,00 Hz, -CH-); 3,15-3,25 (m, 4 H, -(CH₂)₂-N-Aromat); 6,86 (t, 1 H, J = 7,00 Hz, p-H-Arylpiperazin); 6,93 (d, 2 H, J = 8,00 Hz, o-H-Arylpiperazin); 7,20-7,35 (m, 7 H).

25 ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 20,0 (-CH₃); 37,4 (-CH-Phenyl); 49,1 (-CH₂-N-CH₂-); 53,5 (-CH₂-N-CH₂-); 66,1 (-CH₂-N-Aromat); 115,0; 119,5; 126,1; 127,2;
30 128,3; 129,0; 146,1 (quart. C-Phenyl); 151,4 (quart. C-N-).

GC-MS: m/e = 280 [M⁺], 175 [M⁺ - CH₃-CH-Phenyl], 160 [M⁺ - CH₃-CH-Phenyl, -CH₃], 132, 104, 70, 56, 28,

Elementaranalyse:	Ber:	C 81,38	H 8,63	N 9,99
	Gef:	C 81,37	H 8,65	N 9,82

5 **Beispiel 10:**

Gemäß AAV werden 2,22 mmol (= 0,36 g = 0,34 ml) Phenylpiperazin, 2,22 mmol (= 0,26 g = 0,29 ml) β -trans-Methylstyrol mit 5 mol% (= 0,111 mmol = 70 μ l) *n*-BuLi-Lösung umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung mit Essigsäureethylester / *n*-Hexan (3:1) wird das Produkt 1-Phenyl-4-(1-methyl-2-phenylethyl)piperazin als gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 71 % d. Th.

Molgewicht: 280,42 g/mol

R_F-Wert: 0,56 (Hexan/Essigsäureethylester 3:1)

15 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 0,97 (d, 3 H, J = 6,50 Hz, -CH₃); 2,42 (dd, 1 H, J = 12,50 Hz, J = 9,00 Hz, -CH₂-CH-); 2,76 (m, 4 H, -(CH₂)₂-N-CH₂-); 2,84 (m, 1 H, -CH-CH₃); 3,00 (dd, 1 H, J = 13,00 Hz, J = 4,00 Hz, -CH₂-CH-); 3,19 (m, 4 H, -(CH₂)₂-N-Aromat); 6,82 (t, 1 H, J = 7,00 Hz, *p*-H-Arylpiperazin); 6,91 (d, 2 H, J = 8,00 Hz, *o*-H-Arylpiperazin); 7,11-7,27 (m, 7 H).

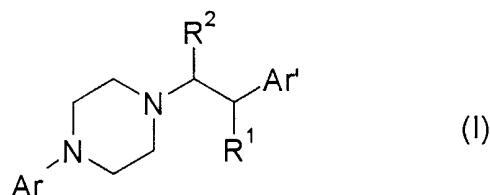
20 ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 14,4 (-CH₃); 39,4 (-CH-Phenyl); 48,5 (-(CH₂)₂-N-CH₂-); 49,6 (-(CH₂)₂-N-CH-); 61,3 (-CH₂-N-Aromat); 116,1; 119,6; 125,8; 128,2; 129,1; 129,3; 140,5 (quart. C-Phenyl); 151,5 (quart. C-N-).

GC-MS: m/e = 280 [M⁺], 189 [M⁺ - CH₂-Phenyl], 174 [M⁺ - CH₂-Phenyl, -CH₃], 160, 132, 120, 91, 56, 28,

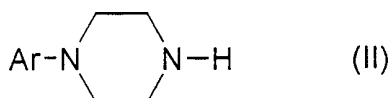
25 Elementaranalyse:	Ber:	C 81,38	H 8,63	N 9,99
	Gef:	C 81,57	H 8,76	N 9,75

Patentansprüche

1.) Verfahren zur Herstellung eines 1-Aryl-4-(arylethyl)piperazins der Formel (I)



durch Umsetzung eines 1-Arylpiperazins der Formel (II)



mit einem aromatischen Olefin der Formel (III)



in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart mindestens eines basischen Katalysators, wobei in den Formeln (I) bis (III)

- 20
- Ar und Ar' unabhängig voneinander einen Arylrest darstellen, ausgewählt aus der Gruppe der kondensierten und nicht kondensierten C₆-C₂₂-Aromaten und der kondensierten oder nicht kondensierten C₅-C₂₂-Heteroaromaten, die im Ring mindestens ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom aufweisen;
 - R₁ und R₂ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, einen C₁-C₈-Alkyl- oder einen Arylrest Ar darstellen.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der basische Katalysator ausgewählt ist aus Alkali- und Erdalkaliamiden sowie Alkali- und Erdalkalikoohlenwasserstoffen.
- 5 3. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß ein Gemisch von mindestens zwei basischen Katalysatoren verwendet wird.
4. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der basische Katalysator in einer Menge von 0,01 bis 20 Mol-%, insbesondere von 0,1 bis 5 Mol-%, bezogen auf das Arylpiperazin der Formel (II), eingesetzt wird.
- 10 5. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Arylreste Ar oder Ar' unabhängig voneinander bis zu 8 Substituenten aufweisen, die gleich oder verschieden ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome oder einen C₁-C₈-Alkyl-, C₁-C₈-Alkoxy-, C₁-C₈-Acyloxy-, HO-, O₂N-, CN-, HOC(O)-, HC(O)-, HOS(O)₂-, R⁴S(O)₂-, R⁴S(O)-, H₂N-, R⁴N(H)-, R⁴₂N-, R⁴C(O)N(H)-, R⁴C(O)-, (OCH)HN-, Ar''C(O)-, ArC(O)O-, CF₃-, H₂NC(O)-, R⁴OC(O)C(H)=C(H)-, Ar''₂P(O)-, R⁴₂P(O)-, R⁴₃Si- oder einen Heteroarylrest mit 15 5 oder 6 Atomen im Arylring darstellen, wobei R⁴ einen C₁-C₁₂-Alkylrest darstellt und Ar'' ausgewählt ist aus der Gruppe der kondensierten oder nicht kondensierten C₆-C₂₂-Aromaten und der kondensierten oder nicht kondensierten C₅-C₂₂-Heteroaromaten, die im Ring mindestens ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom aufweisen.
- 20
- 25