

195518



195518

MEMORIA DESCRIPTIVA  
DE UNA PATENTE DE INVENCION, POR VEINTE AÑOS EN ESPAÑA, A  
FAVOR DE DON HENRI MORREN, DE NACIONALIDAD BELGA, RESIDEN-  
TE EN FOREST - BRUSELAS (Bélgica), Av. de Mont Kemmel, 11,

sobre:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE MONOALCOILPIPERAZINAS".

-----oOo-----

5 Constituyendo el punto de partida para la prepara-  
ción de productos de síntesis que interesan a causa de sus  
propiedades terapéuticas, las N-monoalcoilpiperazinas han  
adquirido una importancia técnica considerable. Sus métodos  
de obtención actualmente conocidos son sin embargo delicados y  
necesitan una larga serie de operaciones. Así, los métodos  
descritos por MOORE, BOYLE y THORN (J. Am. chem. Soc. London  
1929 39-51 y por BALTZLY, BUCK, LORZ y SCHOEN (J. Am. chem.  
Soc. 66 (1944) 263-66), se basan principalmente sobre el

195518

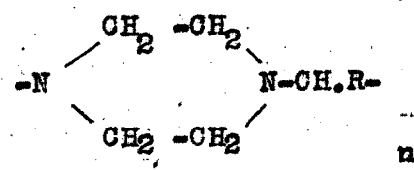


principio de proteger una de las funciones iminas de la piperazina por sustitución, de alcoilar la otra y restablecer por último la primera. Por otra parte, un procedimiento de síntesis publicado por PRELOG y STEPAN (Coll. Trav. chim. Checosl. 7 (1935) 93-102), a partir de una alcoilamina y de óxido de etileno es sumamente complicado y peligroso por el hecho de que pasa por sustancias que poseen propiedades vesicantes en extremo violentas. Todos estos métodos no se prestan sino muy difícilmente a una aplicación industrial.

El procedimiento que constituye el objeto del presente invento permite la preparación de N-monoalcoilpiperazinas a partir de la piperazina, de una forma sencilla y con un gran rendimiento. Este procedimiento está fundado en la comprobación verdaderamente sorprendente de que los productos de polimerización que se obtienen por reacción entre la piperazina y un aldehído, se descomponen bajo los efectos de una acción de hidrogenización en N-monoalcoilpiperazinas.

La reacción entre la piperazina y un aldehído, con formación de productos de polimerización, es ya de sobra conocida y ha sido objeto de diversas publicaciones, especialmente debidas a RODALSKY (J. prakt. Chem. /2/ 53 (1896) 22), LADENBURG y HERZ (Ber. Dtsch. chem. Ges. 30 (1897) 3043-45), VAN DORP (Rec. Trav. chim. Pays-Bas 28 (1909) 68-91) y de FORSEE y POLLARD (J. Am. chem. Soc. 57 (1935) 2363-64).

Estos últimos autores han formulado los compuestos polimerizados de la fórmula

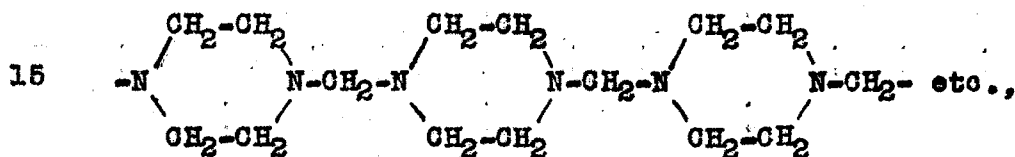


en la cual R = H ó alcoilo.



Los productos de este tipo son designados a continuación con la palabra polialcoilenopiperazinas. En lo que se refiere de modo más particular al producto que se obtiene por reacción entre la piperazina y el formol, producto que corresponde a la fórmula indicada para R = H, será designado con el nombre de polimetilenopiperazina.

Los polialcoilenopiperazinas son poco solubles en la mayoría de los disolventes. No era pues previsible que se transformasen bajo el efecto de una hidrogenólisis con un buen rendimiento en derivados monosustituidos por el nitrógeno de la piperazina. Dado que existe una propensión de la piperazina a formar derivados NN'-disustituidos podría esperarse en efecto que productos como



se descompusieran por hidrogenización en una mezcla conteniendo principalmente las NN'-dialcoilpiperazinas.

La reducción del compuesto polimero pueda llevarse a cabo a la temperatura ordinaria o bien a una temperatura superior, por ejemplo, a la temperatura de ebullición del líquido, agua o disolvente orgánico mezclado en el agua, en el cual el compuesto de polialcoilenopiperazina se forma. Según sea el reductor, se ha demostrado ventajoso el efectuar la reducción en ciertos casos a la temperatura del vidrio fundente.

El inventor ha podido encontrar que para la hidrogenólisis se pueden emplear todos los medios usuales. Como tales entran en línea el hidrógeno molecular de presión ordinaria o superior, en presencia de catalizadores, como por

195518



ejemplo el níquel de Raney o la cromita de cobre, pero igualmente puede hacerse uso del hidrógeno obtenido a partir del zinc y de un ácido o bien a partir de la aleación de Raney y de álcali cáustico o producido por medio del ácido fórmico.

5 De la hidrogenólisis de la polialcooilpiperazina resulta una mezcla que contiene principalmente monoalcooilpiperazina, al lado de pequeñas cantidades de piperazina, de dialcooilpiperazina y, eventualmente, de productos de partida no descompuestos. Esta mezcla puede ser empleada directamente para la síntesis a la separación de la monoalcooilpiperazina; los productos secundarios de la hidrogenólisis no toman parte en la misma o bien pueden ser separadas ulteriormente de forma sumamente sencilla. Para aislar la monoalcooilpiperazina de la mezcla, suele ser por lo general lo más ventajoso 10 tratarla con sulfuro de carbono. Este es capaz de formar unos compuestos de adición cristalizados con las sustancias que contienen al menos una función imina. De esta forma se separa de la mezcla la monoalcooilpiperazina y la piperazina. Sus compuestos de adición con el sulfuro de carbono, son sometidos a la hidrólisis por medio de ácido clorhídrico; se recupera monoalcooilpiperazina y piperazina en forma de sus di- 20 clorhidratos. Estos son por su parte separados, aprovechándose del hecho de que el diclorhidrato de la monoalcooilpiperazina es soluble en el alcohol metílico en ebullición, en tanto que el diclorhidrato de piperazina es muy poco soluble. 25

De este modo puede aislarse la monoalcooilpiperazina de la mezcla de los productos de la hidrogenólisis por separación al vapor tras haber alcalinizado fuertemente la solución, más este método origina un consumo de vapor bastante considerable y no puede aconsejarse su empleo sino en ciertos 30 casos.

195518



Cuando la mezcla resultante de la hidrogenólisis no contiene sino una pequeña proporción de producto dialcoilado, es posible renunciar al tratamiento por el sulfuro de carbono, contentándose con separar la monoalcoilpiperazina de la piperazina, mediante alcohol metílico en ebullición, en la forma anteriormente descrita.

Para la liberación de las monoalcoilpiperazinas, a partir de sus dielohidratos, pueden utilizarse cualquiera de los métodos anteriormente indicados, bien en seco por medio de la cal, bien por medio de soluciones concentradas de álcalis, o bien por medio de un alcoholato de metal alcalino. En este último caso puede separarse el cloruro de metal alcalino formado por filtración, destilando el solvente del filtrato para obtener la base libre, o bien utilizar directamente el mismo para efectuar la reacción de las monoalcoilpiperazinas con otras sustancias.

El procedimiento objeto del presente invento conviene para la preparación de las N-monoalcoilpiperazinas en todos aquellos casos en que la piperazina forma con los alcoholdehidos las polialcoilenopiperazinas. En los siguientes ejemplos, se describe de modo particular la obtención de las N-monometilpiperazinas por reducción de las polimetilenopiperazinas que se forma por reacción entre la piperazina y el formol, más es evidente que el alcance del presente invento, no está limitado a la obtención del derivado monometilado de la piperazina.

EJEMPLO 1.-

En un gran recipiente de placa de vidrio vitrificado, coronado por un refrigerador y conectado a una llegada de gas hidrógeno, que desemboca por bajo de la plancha de

195518



vidrio vitrificado, se echa una solución de 194 gs. de piperazina hexahidrata en un litro de alcohol butílico normal; se calienta alrededor de los 50-60°C., inyectando hidrógeno para agitar la masa.

5 Seguidamente se echan 87 grs. de una solución acuosa de formol a 34,5%. Al cabo de muy poco tiempo, el polímero metilénico de la piperazina aparece en forma de suspensión blanca, en el metanol, adquiriendo toda la mezcla una consistencia más espesa; se añaden a la masa en cuestión 5 grs. de níquel de Raney y se continúa inyectando hidrógeno mientras se calienta todo el sistema al punto de ebullición de la mezcla. La corriente de hidrógeno es del orden de unos 25 litros por hora. La hidrogenización progresa rápidamente, la masa, de apariencia grisácea y de espesa consistencia, se hace cada vez más fluida y de color negro, el níquel se pone a su vez más y más visible como consecuencia de la desaparición del compuesto metilénico. Se detiene la operación a las dos horas y media del paso del hidrógeno, dejándose enfriar y filtrándose después el níquel de Raney.

10  
15  
20 El filtrado debidamente agitado es tratado durante un espacio de 10 minutos, con 90 grs. de carbono. Se forma así un precipitado cristalino que se separa del líquido mediante filtración. El precipitado húmedo es tratado directamente por 300 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico concentrado; se calienta en reflujo y después se destila el sulfuro de carbono, regenerado.

25 La masa restante es evaporado en seco en vacío. El producto seco restante está constituido por una mezcla de diclorhidrato de metilpiperazina y de diclorhidrato de piperazina de un peso alrededor de los 161 grs.

30 Se hacen hervir estos 161 grs., de diclorhidratos

195518



con 400 cm<sup>3</sup> de alcohol metílico en reflujo. El diclorhidrato de metilpiperazina pasa en solución. Se filtra en ebullición el diclorhidrato de piperazina poco soluble. Tras el secado a 110°C., pesa unos 10 grs. El filtrado es evaporado en seco con un peso constante dejando alrededor de unos 146 grs., de diclorhidrato de monometilpiperazina ya muy pura. Esto significa un rendimiento aproximado de un 85%.

Para transformar el diclorhidrato de monometilpiperazina en base libre, se le pone en suspensión en 170 cm<sup>3</sup> de metanol, se añade, con agitación, una solución de 39 grs. de sodio en 500 cm<sup>3</sup> de metanol y tras enfriamiento se separa el cloruro de sodio formado por filtración. Se obtiene de este modo una solución metanólica de la N-monometilpiperazina que puede ser utilizada para otras síntesis o de la cual puede aislarse por destilación del metanol, la monometilpiperazina.

EJEMPLO 2.-

Se puede repetir el ejemplo anterior con otros alcoholes distintos al butanol normal. Es así pues, como el metanol, el etanol, el propanol, el isopropanol, el isobutanol, los pentanoles, etc., convienen perfectamente. Como única diferencia se puede notar que existe una variación de la velocidad de hidrogenólisis la cual parece depender de la temperatura de ensayo, y si se trabaja a la presión ordinaria, de la temperatura de ebullición solvente empleado.

Por lo demás todo es igual al ensayo primero; a parte del alcohol utilizado, se obtendrá por ejemplo, el mismo rendimiento que el indicado anteriormente, es aproximadamente 10 horas si se utiliza el etanol; 3,5 horas si se utiliza el butanol; 2 horas con el pentanol normal, etc.

Otros solventes, tales como el dioxano o el glicol,



pueden servir igualmente para efectuar esta hidrogenólisis, más en este caso, la operación resulta siempre más larga y los rendimientos son menos satisfactorios.

EJEMPLO 3.-

5 Se disuelven 194 grs. de piperazina hexahidrata en 1200 cm<sup>3</sup> de dioxano, se lleva la solución formada hasta los 40°C. aproximadamente y se añaden, con constante agitación, 87 grs. de formol a 34,5%. A la masa constituida y sumamente densa, se añaden aproximadamente 25 grs. de níquel de Raney echando la masa en un recipiente de placa porosa. Se hace pasar una corriente de hidrógeno al par que se calienta el dioxano en reflujo. Al cabo de unas 11 horas la reducción puede considerarse sensiblemente terminada. Se filtra el níquel y se trata el filtrado por 100 grs. de sulfuro de carbono. Se separan 128 grs. de producto de adición y se continúa en la forma indicada en los ejemplos anteriores.

EJEMPLO 4.-

Los mismos rendimientos obtenidos en el ejemplo 1, se obtienen por hidrogenólisis a presión. Es así como se obtiene un rendimiento de un 87% aproximadamente en diclorhidrato de metilpiperazina hidrogenando la polimetilenopiperazina preparada en un autoclave giratorio de acero V2A, a partir de 194 grs. de piperazina hexahidrata y 87 grs. de formol a 34,5% en 650 cm<sup>3</sup> de etanol, en presencia de unos 100 kg/cm<sup>2</sup>, la temperatura es del orden de los 100-110°C y la duración de 4 a 5 horas.

EJEMPLO 5.-

30 Se disuelven 194 grs. de piperazina hexahidrata en 650 cm<sup>3</sup> de butanol y se añaden alrededor de los 40°C, con una buena agitación, 87 grs. de una solución de formol a 34,5%.

195518



La temperatura se eleva y la polimetilenopiperazina se forma seguidamente. Se echan unos 20 grs. de cromita de cobre en la masa y todo ello se trasvasa a un autoclave giratorio. Se introduce en él hidrógeno a presión de 100 a 150 kg/cm<sup>2</sup> y se eleva a la temperatura. Hacia los 160°C existe absorción de hidrógeno. Se recarga eventualmente el autoclave y se eleva la temperatura a los 200°C durante dos horas. Tras enfriamiento y filtración del catalizador, se trata en la forma indicada en el ejemplo 1. Se obtienen 113,5 grs. de diclorhidrato de metilpiperazina.

EJEMPLO 6.-

Se disuelven 194 grs. de piperazina hexahidrata en 1200 cm<sup>3</sup> de agua hasta los 40°C aproximadamente y se añaden, con agitación, 87 grs. de formol a 34,5%. La temperatura se eleva y la polimetilenopiperazina precipita seguidamente. Se enfria la suspensión hacia los 0°C. y se añaden 165 grs. de zinc en polvo; se añaden seguidamente, de modo lento y sin pasar de los 0°C., 375 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico concentrado, diluido por 750 cm<sup>3</sup> de agua. Se mantiene la agitación durante una noche.

Se alcaliniza fuertemente por medio de la sosa y se arrastra a vapor. El destilado es seguidamente acidificado por medio del ácido clorhídrico y después evaporado en seco. Se obtienen de este modo 131,5 grs. de diclorhidrato de metilpiperazina practicamente pura.

EJEMPLO 7.-

86 grs. de polimetilenopiperazina seca se ponen en suspensión en 1200 cm<sup>3</sup> de tolueno, siendo agitados mecánicamente. Se calienta la suspensión durante un cuarto de hora a 100°C, después se enfrían hacia los 30°C. Se introducen segui-



damente por pequeñas dosis, 400 cm<sup>3</sup> de ácido fórmico a 82%, sin pasar de los 70°C. Se controla la velocidad de adición del ácido fórmico por la velocidad de desprendimiento del anhídrido carbónico formado. Cuando este último ha cesado, se eleva la masa a la temperatura de ebullición durante una hora. Se evapora en vacío el tolueno y el exceso de ácido fórmico, se trata el residuo en forma de jarabe durante dos veces por 500 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico concentrado y se evapora en seco.

La masa se eleva nuevamente por 500 cm<sup>3</sup> de alcohol metílico, a la ebullición y filtrada en caliente. Se separa así el diclorhidrato de piperazina formado. Por cristalización del filtrado, se obtiene el diclorhidrato de metilpiperazina prácticamente puro.

NOTA

En resumen; la presente patente de invención recaerá sobre las siguientes reivindicaciones:

1ª.- Procedimiento de preparación de monoalcoilpiperazinas caracterizado por el hecho de que las polialcoilpiperazinas que se forman por reacción entre la piperazina y un aldehído, están sometidas a una hidrogenólisis seguida de la separación de las N-monoalcoilpiperazinas formadas.

2ª.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que la hidrogenólisis es efectuada por medio de un hidrógeno molecular, en presencia de un catalizador.

3ª.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que la hidrogenólisis se efectúa por medio de hidrógeno nascente.

4ª.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que la hidrogenólisis es

195518



efectuada en medio acuoso.

5 5<sup>a</sup>.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado por el hecho de que la hidrogenólisis se efectua en presencia de un solvente orgánico que puede mezclarse con agua.

10 6<sup>a</sup>.- Procedimiento, de acuerdo con las reivindicaciones 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup>, 4<sup>a</sup> y 5<sup>a</sup>, caracterizado por el hecho de que el producto de la hidrogenólisis, que contiene principalmente N-monoalcooilpiperazina al lado de un poco de piperazina y de NN'-dialcooilpiperazina, se extrae la N-monoalcooilpiperazina y la piperazina por el sulfuro de carbono con el cual forman compuestos de adición cristalizados y al hidrolizar éstos últimos se transforma la N-monoalcooilpiperazina y la piperazina regeneradas en sus diclorhidratos; se le separan estos diclorhidratos mediante su diferencia de solubilidad en el metanol en ebullición y por el hecho de que el diclorhidrato de N-monoalcooilpiperazina es transformado por tratamiento con el alcoholato, de un metal alcalino, en N-monoalcooilpiperazina libre.

20 7<sup>a</sup>.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE MONOALCOILPIPERAZINAS.

Según se describe en la presente memoria que consta de once hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 23 de Noviembre de 1.950