



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

222 724 B1

(21) A bejelentés ügyszám: P 92 03403
(22) A bejelentés napja: 1991. 01. 02.
(30) Elsőbbségi adatok:
PCT/US90/00116 1990. 01. 04. WO
6/91 1991. 01. 02. HU

(51) Int. Cl.⁷

C 07 D 211/56

(40) A közzététel napja: 1995. 05. 29.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2003. 09. 29.

(72) Feltalálók:

Desai, Manoj Chandrasinhji, Mystic, Connecticut
(US)

Rosen, Terry Jay, East Lyme, Connecticut (US)

(73) Szabadalmaz:

Pfizer, Inc., New York, New York (US)

(74) Képvisező:

ifj. Szentpéteri Ádám, S. B. G. & K. Szabadalmi
Ügyvivői Iroda, Budapest

(54)

Eljárás 3-amino-2-fenil-piperidin előállítására

KIVONAT

Az eljárás szerint 3-(2-metoxi-benzil-amino)-2-fenil-pi-
peridint hidrogéneznek.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyület
P-anyag-antagonista hatású piperidinszármazékok elő-
állításának értékes kiindulási anyaga.

HU 222 724 B1

R³ arilcsoport, például fenilcsoport vagy naftilcsoport; heteroarilcsoport, például indanilcsoport, tienilcsoport, furilcsoport, piridilcsoport, tiazolilcsoport, izotiazolilcsoport, oxazolilcsoport, izoxazolilcsoport, triazolilcsoport, tetrazolilcsoport vagy kinolilcsoport; vagy

3–7 szénatomot tartalmazó cikloalkilcsoport, ahol az említett szénatomok egyike helyén adott esetben nitrogénatom, oxigénatom vagy kénatom lehet;

ahol bármely említett arilcsoport vagy heteroarilcsoport adott esetben egy vagy több csoporttal helyettesített lehet, és az említett 3–7 szénatomot tartalmazó cikloalkilcsoport adott esetben egy vagy két csoporttal helyettesített lehet,

ahol egy ilyen említett helyettesítő a többi helyettesítőtől függetlenül például halogénatom, nitrocsoporthoz, 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, 1–6 szénatomot tartalmazó alkoxicsoporthoz, trifluor-metil-csoport, aminocsoport, 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-amino-csoport, 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-amino-karbonil-csoport, 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-karbonil-amino-csoporttal helyettesített és 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, formil-amino-csoport és/vagy 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-karbonil-amino-csoport lehet; és

R⁴ és R⁷ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxicsoporthoz, halogénatom, aminocsoport, oxocsoport, cianocsoport, 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-amino-csoport, di(1–6 szénatomot tartalmazó)alkil-amino-csoport, 1–6 szénatomot tartalmazó alkoxicsoporthoz, 1–6 szénatomot tartalmazó alkoxi-karbonil-csoport, 1–6 szénatomot tartalmazó alkoxi-karbonil-csoporttal helyettesített és 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-karbonil-oxi-csoport, 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-karbonil-csoporttal helyettesített és 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport vagy az R² csoport meghatározásában szereplő csoportok;

R⁶ –NH–CO–R⁹, –NHCH₂R⁹ vagy –SO₂R⁹ általános képletű csoport, vagy az R², R⁴ és R⁷ csoportok meghatározásában szereplő valamely csoport;

R⁸ jelentése hidroximi-csoport (=NOH), vagy az R², R⁴ és R⁷ csoportok meghatározásában szereplő bármely csoport;

R⁹ jelentése 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, hidrogénatom, fenilcsoport vagy fenilcsoporttal helyettesített és 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport;

azzal a megkötéssel, hogy

- ha m jelentése 0, akkor R⁸ nincs jelen a molekulában;
- sem R⁴, sem R⁶, sem R⁷, sem R⁸ (a hozzá kapcsolódó szénatommal együtt) nem képez gyűrűt az R⁵ csoporttal;
- ha R⁴ és R⁷ ugyanazon szénatomhoz kapcsolódik, akkor

R⁴ és R⁷ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fluoratom vagy 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport; vagy

R⁴ és R⁷ a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, egy 3–6 szénatomot tartalmazó telített karbociklus, amely spirovegyületet képez azzal a nitrogénatomot tartalmazó gyűrűvel, amelyhez kapcsolódik,

nem peptid jellegű antagonistáknak viszont nincs ilyen hátrányuk, miután a metabolizmus szempontjából sokkal stabilabbak, mint a fentiekben említett szerek.

Az (I) általános képletű vegyületeket többek között az A-reakcióvázzal szemléltetett módszerrel lehet előállítani. A reakcióvázzal látható (IA) általános képletű vegyületek olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol

R¹ és R⁶ jelentése egyaránt hidrogénatom,

m jelentése 0, és

n jelentése 3.

20 Az (IA) általános képletű vegyületek közül azokhoz, ahol

R⁴, R⁵ és R⁷ egyaránt hidrogénatom, és

R² jelentése fenilcsoport,

3-amino-2-fenil-piperidin és egy R³CHO általános képletű aldehid reakciójával juthatunk.

25 A jelen találmány szerinti 3-amino-2-fenil-piperidin tehát az (I) általános képletű vegyületek szintézisének értékes kiindulási anyaga.

30 A 3-amino-2-fenil-piperidint a találmánynak megfelelően úgy állítjuk elő, hogy 3-(2-metoxi-benzil-amino)-2-fenil-piperidinből redukcióval eltávolítjuk a 2-metoxi-benzil-csoportot. A 3-(2-metoxi-benzil)-2-fenil-piperidint valamely megfelelő oldószerben, például kevés szénatomot tartalmazó alkanolban, így metanolban és/vagy etanolban oldjuk, és a redukciót valamely alkalmas hidrogénezőkatalizátor, például palládium, nikkellal, platina vagy ródium, előnyösen csontszénese palládium-katalizátor jelenlétében hidrogénnel végezzük. Az alkalmazott nyomás értéke körülbelül $1,5 \times 10^5$ Pa és körülbelül $5,0 \times 10^5$ Pa között változik, előnyösen körülbelül 3×10^5 Pa nyomáson dolgozunk. A reakció hőmérséklete körülbelül 10 °C és körülbelül 50 °C között lehet, előnyös a körülbelül 25 °C-os hőmérséklet.

45 Mivel a redukció során a piperidingyűrű 2-es és 3-as helyzetű szénatomjának sztereokémiája változatlanul marad, ezzel az eljárással, ha megfelelő sztereokémiájú 3-(2-metoxi-benzil-amino)-2-fenil-piperidinből indulunk ki, a 3-amino-2-fenil-piperidint akár valamely tiszta enantiomerje, akár racém keveréke formájában is előállíthatjuk.

50 Hasonló vegyületeket ismertetnek a Journal für praktische Chemie Vol. 317, 6, 1975, 919–925. oldalon Mühlstadt és Schulze „Nitrovinylcarbonsäureester durch Kondensation von o-nitrocarbonsäureestern mit aromatischen Aldehyden” című cikkükben. Nem ismertetnek azonban olyan vegyületeket, ahol a piperidingyűrű 3-helyzetében levő aminocsoporton nincs helyettesítő, és a cikkben nem is utalnak arra, hogy ilyen vegyületek a találmány szerinti célra alkalmazhatók lennének.

A jelen találmány szerinti eljárást a továbbiakban – a találmány oltalmi körének szűkítése nélkül – példakal szemléltetjük.

1. példa

Cisz-3-(2-metoxi-benzil-amino)-2-fenil-piperidin

a) lépés

2-Oxo-5-hidroxi-imino-6-fenil-piperidin

27,0 g (122,6 mmol) transz-5-nitro-2-oxo-6-fenil-piperidin diklór-metán és metanol 1:1 arányú elegyével készült oldatához 25 °C hőmérsékleten, keverés közben hozzáadunk 15,1 g (135 mmol) kálium-tercier-butilatot. Utána a reakcióelegyet –78 °C hőmérsékletre hűtjük, majd gáz alakú ózont vezetünk bele, mindaddig, míg a vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat (futtatóelegy: metanol és diklór-metán 10:90 arányú elegye) azt nem mutatja, hogy az elegy már nem tartalmaz kiindulási anyagot. Ez 3 órát vesz igénybe. Ezt követően az ózon főlöslégének kiűzése céljából nitrogént vezetünk a reakcióelegybe, majd –78 °C hőmérsékleten 60 ml dimetil-szulfidot adunk hozzá. Ezután az elegyet fél óra alatt szobahőmérsékletre melegítjük, majd hozzáadjuk 85,2 g (1,22 mol) hidroxiamin és 50,3 g (613 mmol) nátrium-acetát 220 ml vízzel készült oldatát. Az elegyet 16 órán át keverjük, az illékony részeket egy forgó rendszerű desztillálókészülékben ledesztilláljuk, a maradékot 1,2 l hideg vízre öntjük, és a vizes elegyet fél órán át keverjük. Ezután a kivált szilárd anyagot kiszűrjük, így módon 14,0 g (hozam: 56,0%) 2-oxo-3-hidroxi-imino-6-fenil-piperidint kapunk, olvadáspont: 178 °C.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, 300 MHz, delta): 2,04–2,22 (2H, m), 2,4–2,42 (1H, m), 2,71 (1H, dt, J=8,16 Hz), 5,02 (1H, d, J=4 Hz), 7,28–7,41 (5H, m), 8,35 (1H, d, J=4 Hz), 10,99 (1H, s).

Vékonyréteg-kromatográfiás R_f-értéke: 0,54 (futtatóelegy: diklór-metán és metanol 90:10 arányú elegye).

b) lépés

Cisz-5-(2-metoxi-benzil-amino)-2-oxo-6-fenil-piperidin

28,2 g (138 mmol) 2-oxo-5-hidroxi-imino-6-fenil-piperidint feloldunk 500 ml etanol és 50 ml metanol elegyében (a teljes oldódáshoz az elegyet vízfürdőn fel kell melegítenünk). Az oldathoz hozzáadunk 80 g semleges Raney-nikkelt, és az elegyet egy Parr-készülékben 2,8×10⁵ Pa nyomáson rázatjuk. 18 órás rázatás után az oldatlan részeket diatómaföldön (védjegyzett neve: Celit) kiszűrjük, és a szűrőréteget metanollal alaposan ki-mossuk. A szűrletről a szerves oldószereket egy forgó rendszerű desztillálókészülékben ledesztilláljuk, így módon olajos maradékot kapunk, amely állás közben megszilárdul. Tömege: 26,2 g, hozam: 100%.

Az ¹H-NMR-spektroszkópiai vizsgálat azt mutatja, hogy ez a termék a cisz-5-amino-2-oxo-6-fenil-piperidin és a transz-5-amino-2-oxo-6-fenil-piperidin 3:1 arányú keveréke. Ezt a keveréket feloldjuk 345 ml metanolban, és az oldat pH-ját telítet metanolos sósavoldattal 5-re állítjuk. Ezután az elegyhez hozzáadunk 55 g 4 Å pórusméretű molekulaszűrőt, 138 mmol nátrium-ciano-bór-hidri-

det és 22,5 g (165 mmol) o-metoxi-benzaldehidet. Ezt követően a reakcióelegyet mindaddig keverjük, míg a vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat azt nem mutatja, hogy a reakció befejeződött, ez 4 órát vesz igénybe. Utána a reakcióelegyet diatómaföldön (védjegyzett neve: Celit) átszűrjük, és a szűrletről az oldószert egy forgó rendszerű desztillálókészülékben ledesztilláljuk. A maradékot vízben szuszpendáljuk, és a vizes elegy pH-ját meglágosítjuk. A vizes részt négyszer 200 ml diklór-metánnal kirázzuk, a szerves részt vízzel, majd telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. Az így kapott 47,0 g tömegű olajat flashkromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként metanol és diklór-metán 3:97 arányú elegyét használjuk. Így módon 19,6 g fehér színű, szilárd anyagot kapunk, olvadáspont: 122 °C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, delta): 1,81–1,96 (1H, m), 2,0–2,18 (1H, m), 2,4 (1H, dt, J=4,5, 16 Hz), 2,75 (1H, ddd, J=6,5, 10,5, 16 Hz), 3,48 (3H, s), 3,54 (1H, dd, J=13,8 Hz), 3,76 (1H, dd, J=13,8 Hz), 4,72 (1H, d, J=4 Hz), 5,72 (1H, bs), 6,71 (1H, d, J=8 Hz), 6,8 (1H, t, J=6,8 Hz), 7,04 (1H, dd, J=1,8, 7,2 Hz), 7,17 (1H, dt, J=1,6, 8,2 Hz), 7,2–7,44 (5H, m).

25 Nagy felbontású tömegspektrum:

a C₁₉H₂₂N₂O₂ képlet alapján

számított m/e = 310,1682,

talált m/e = 310,1649.

Vékonyréteg-kromatográfiás R_f-értéke=0,47 (futtatóelegy: diklór-metán és metanol 90:10 arányú elegye).

30 c) lépés

Cisz-3-(2-metoxi-benzil-amino)-2-fenil-piperidin

19,6 g (63,0 mmol) cisz-5-(2-metoxi-benzil-amino)-2-oxo-6-fenil-piperidin 500 ml tetrahydrofuránnal készült oldatához nitrogéngáz-atmoszférában hozzáadunk 158 ml (315 mmol) 2 mol/l-es tetrahydrofurános borán/dimetil-szulfid oldatot. A reakcióelegyet 18 órán át forraljuk, majd lehűtjük, és a borán/dimetil-szulfid főlöslégét metanol óvatos becsepegtetésével elbontjuk. Ezt követően az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékhoz hozzáadunk 500 ml etanolt és 17,5 g (126 mmol) porított kálium-karbonátot, és az elegyet 18 órán át forraljuk. Utána az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot négyszer 250 ml diklór-metánnal kirázzuk. A szerves részt vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk, az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot feloldjuk a szükséges legkisebb mennyiségű diklór-metánban. Ehhez az oldathoz főlös mennyiségű di-
 50 etil-éteres sósavoldatot adunk, így a cisz-3-(2-metoxi-benzil-amino)-2-fenil-piperidin-dihidroklorid kiválik az elegyből. Ezt a sót kiszűrjük, majd 400 ml kloroformmal 3 órán át forraljuk. Az oldatlan részeket kiszűrve lényegében tiszta formában megkapjuk a cím szerinti vegyület sósavas sóját, tömege: 22,4 g, hozam: 96%, olvadáspont: 245 °C. Ezt a terméket metanol és etanol forró elegyből kristályosítva 19,2 g (hozam: 83%) fehér színű, kristályos, szilárd anyagot kapunk, olvadáspont: 255 °C (HCl-só).

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, szabad bázis, delta): 7,1–7,3 (6H, m), 6,97 (1H, dd, J=1,7, 7,4 Hz), 6,79 (1H, bt, J=7,4 Hz), 6,66 (1H, d, J=8,2 Hz), 3,87 (1H, d, J=2,3 Hz), 3,67 (1H, d, J=11,4 Hz), 3,44 (3H, s), 3,4 (1H, d, J=14 Hz), 3,22–3,3 (1H, bd, J=12,2 Hz), 2,72–2,86 (2H, m), 2,09–2,19 (1H, bd, J=13,7 Hz), 1,84–2,01 (1H, dt, J=4,0, 13,0 Hz), 1,53–1,7 (1H, dt, J=3,5, 13,4 Hz), 1,33–1,45 (1H, bd, J=12,5 Hz).

¹³C-NMR-spektrum (CDCl₃, szabad bázis, delta): 157,6, 142,5, 129,6, 128,3, 128,2, 127,8, 126,5, 126,3, 120,0, 109,8, 64,0, 54,8, 54,7, 47,8, 46,7, 28,2, 20,4.

Nagy felbontású tömegspektrum:

a C₁₉H₂₄N₂O képlet alapján

számított m/e = 296,1886,

talált m/e = 296,1904.

Vékonyréteg-kromatográfiás R_f-értéke=0,39 (futtató-elegy: diklór-metán és metanol 90:10 arányú elegye).

2. példa

Cisz-3-(2-metoxi-benzil-amino)-2-fenil-piperidin

a) lépés

4-Fenil-1-(tercier-butil-dimetil-szilil)-azetidin-2-on 10,4 g (71,0 mmol) 4-fenil-azetidin-2-ont [Graf, Chem. Ber., 111. (1963); Durst és munkatársai, J. Org. Chem., 35, (1970)] feloldunk 200 ml dimetil-formamidban, és az oldathoz hozzáadunk először 12,8 g (85 mmol) terciér-butil-dimetil-szilil-kloridot, majd 11,8 ml (85 mmol) trietil-amin. Az elegyet 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 500 ml dietil-éterrel hígítjuk. A dietil-éteres oldatot egyszer 100 ml 1 mol/l-es sósavval, utána kétszer 50 ml vízzel, és végül egyszer 50 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. Ezután az oldatot vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot egy szilikagéllel töltött oszlopon flashkromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként etil-acetát és hexán 15:85 arányú elegyét használjuk. Ily módon olaj formájában 18,4 g (hozam: 99%) 4-fenil-1-(tercier-butil-dimetil-szilil)-azetidin-2-ont kapunk, amely állás közben megszilárdul.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, delta): 7,37–7,29 (5H, m), 4,51 (1H, dd, J=6,3 Hz), 3,5 (1H, dd, J=16,6 Hz), 2,93 (1H, dd, J=16,3 Hz), 0,9 (3H, s), 0,89 (9H, s), 0,19 (3H, s).

b) lépés

3-(3'-Klór-propil)-4-fenil-1-(tercier-butil-dimetil-szilil)-azetidin-2-on

9,75 g (37 mmol) 4-fenil-1-(tercier-butil-dimetil-szilil)-azetidin-2-on 100 ml tetrahydrofuránnal készült oldatához keverés közben, nitrogéngáz-atmoszférában, –50 °C hőmérsékleten gyorsan hozzáadunk 44 ml (45 mmol) frissen készített, 1 mol/l-es, tetrahydrofurános lítium-dietil-amid-oldatot. Utána a reakcióelegyet további negyedórán át –50 °C hőmérsékleten keverjük, majd hozzáadjuk 7,4 ml (75 mmol) 1-bróm-3-klór-propán 20 ml tetrahydrofuránnal készült oldatát. Ezután az elegyet további negyedórán át –50 °C hőmérsékleten ke-

verjük, majd telített, vizes ammónium-klorid-oldatot adunk hozzá. Ezt követően az elegyet kétszer 300 ml dietil-éterrel kirázzuk, a szerves részt telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A 17,0 g tömegű maradékot egy szilikagéllel töltött oszlopon kromatográfiájuk, eluensként etil-acetát és hexán 5:95 arányú elegyét használjuk. Ily módon olaj formájában 7,6 g (hozam: 58%) 3-(3'-klór-propil)-4-fenil-1-(tercier-butil-dimetil-szilil)-azetidin-1-ont kapunk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, delta): 7,2–7,4 (1H, m), 4,18 (1H, d, J=2,5 Hz), 3,5 (2H, t, J=5 Hz), 3,04 (1H, dt, J=2,5, 7,5 Hz), 1,7–2,05 (4H, m), 0,9 (9H, s), 0,2 (3H, s).

15 c) lépés

Cisz-2-fenil-piperidin-3-karbonsav-metil-észter

3,07 g (9,0 mmol) 3-(3'-klór-propil)-4-fenil-1-(tercier-butil-dimetil-szilil)-azetidin-2-ont feloldunk 10%-os metanolos kénsavoldatban, és az elegyet 16 órán át forraljuk. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük, a kénsavat nátrium-hidrogén-karbonáttal semlegesítjük, majd kétszer 200 ml dietil-éterben felvesszük. A dietil-éteres oldatot kétszer 50 ml vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. Ily módon olaj formájában 2,11 g lényegében tiszta 5-klór-2-metoxi-karbonil-1-fenil-1-pentil-amint kapunk. Az így előállított 5-klór-2-metoxi-karbonil-1-fenil-1-pentil-amint feloldjuk 20 ml dimetil-formamidban, az oldathoz hozzáadunk 2,11 g nátrium-jodidot és 2,11 g nátrium-hidrogén-karbonátot, majd az elegyet negyedórán át forraljuk. Utána a reakcióelegyet lehűtjük, és 200 ml dietil-éterrel hígítjuk. A dietil-éteres oldatot kétszer 50 ml vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk, és a dietil-étert ledesztilláljuk. Ily módon olaj formájában 1,54 g (hozam: 78%) kromatográfiásan tiszta cisz-2-fenil-piperidin-3-karbonsav-metil-észtert kapunk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, delta): 7,31–7,5 (5H, m), 3,95 (1H, d, J=3,5 Hz), 3,42 (3H, s), 3,39–3,30 (1H, m), 3,01–2,93 (1H, m), 2,84–2,74 (1H, m), 2,22–2,11 (1H, m), 1,90–1,66 (3H, m), 1,53–1,46 (1H, m).

d) lépés

Cisz-1-(benzil-oxi-karbonil)-2-fenil-piperidin-3-karbonsav-metil-észter

1,54 g (7,0 mmol) cisz-2-fenil-piperidin-3-karbonsav-metil-észter, 1,5 ml (11,0 mmol) trietil-amin és 1,5 ml (11,0 mmol) klór-hangyasav-benzil-észter 45 ml diklór-metánnal készült oldatát 15 órán át 25 °C hőmérsékleten keverjük. Utána az elegyet 100 ml dietil-éterrel hígítjuk, kétszer 50 ml vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton száritjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot egy szilikagéllel töltött oszlopon flashkromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként etil-acetát és hexán 1:1 arányú elegyét használjuk. Ily módon olaj formájában 1,91 g (hozam: 77%) cisz-1-(benzil-oxi-karbonil)-2-fenil-piperidin-3-karbonsav-metil-észtert kapunk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, delta): 7,34–7,12 (10H, m), 5,97 (1H, bd), 5,30–5,1 (1H, m), 5,17 (1H, s),

4,15–3,90 (1H, m), 3,59 (3H, s), 2,98–2,91 (1H, m), 2,75 (1H, bt, J=12 Hz), 2,14–2,00 (2H, m), 1,85–1,48 (2H, m).

¹³C-NMR-spektrum (CDCl₃, delta): 172,9, 138,3, 126,7, 128,5, 128,0, 127,9, 127,3, 67,4, 54,6, 51,8, 39,7, 25,1, 21,5.

e) lépés

Cisz-1-(benzil-oxi-karbonil)-2-fenil-piperidin-3-karboxamid

1,66 g (31 mmol) ammónium-klorid 60 ml benzollal készült szuszpenziójához –5 °C hőmérsékleten lassan hozzáadunk 15,6 ml (31 mmol) 2 mol/l-es, hexános trimetil-alumínium-oldatot. Az adagolás befejezése után hagyjuk a reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegedni, majd 1 órán át keverjük, ezalatt a gázfejlődés megszűnik. Utána hozzáadjuk 2,2 g (6,2 mmol) cisz-1-(benzil-oxi-karbonil)-2-fenil-piperidin-3-karbonsavmetil-észter 10 ml benzollal készült oldatát, és az elegyet 16 órán át 50 °C hőmérsékleten tartjuk. Utána a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és a reakciót 5%-os sósav óvatos hozzáadásával befagyaszttjuk. Ezt követően az elegyet diatómaföldön (védjegyzett neve: Celit) átszűrjük, és a kiszűrt anyagot 200 ml diklór-metánnal kimossuk. A szerves részt elválasztjuk, a vizes részt meglúgosítjuk, és 200 ml diklór-metánnal kirázzuk. A szerves részeket egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot di-
etil-éter és pentán 1:1 arányú elegyében szuszpendálva fehér színű, szilárd anyag formájában 1,4 g (hozam: 66%) cisz-1-(benzil-oxi-karbonil)-2-fenil-piperidin-3-karboxamidot kapunk, olvadáspont: 171 °C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, delta): 7,35–7,28 (10H, m), 5,86 (1H, d, J=4,9 Hz), 5,66–5,58 (1H, m), 5,48–5,37 (1H, m), 5,21 (1H, d, J=12 Hz), 5,13 (1H, d, J=12 Hz), 4,02 (1H, bd, J=13 Hz), 2,9–2,74 (2H, m), 2,11–1,98 (2H, m), 1,86–1,76 (1H, m), 1,66–1,5 (1H, m).

Nagy felbontású tömegspektrum:

a C₂₀H₂₂N₂O₃ képlet alapján

számított m/e = 338,1630,

talált m/e = 338,1634.

f) lépés

Cisz-1-(benzil-oxi-karbonil)-3-amino-2-fenil-piperidin

1,4 g (4,1 mmol) cisz-1-(benzil-oxi-karbonil)-2-fenil-piperidin-3-karboxamidot 50 °C hőmérsékleten feloldunk 40 ml vízmentes tercier-butanolban, és az oldathoz hozzáadunk 1,9 g (4,3 mmol) ólom-tetraacetátot. Az így kapott, barna színű reakcióelegyet fél órán át forraljuk, majd 1 óra alatt hozzáadunk további 1,9 g (4,3 mmol) ólom-tetraacetátot. Ezután a reakcióelegyet hideg 1 mol/l-es sósavra öntjük, és diatómaföldön (védjegyzett neve: Celit) átszűrjük. A vizes részt háromszor 100 ml etil-acetáttal kirázzuk, majd az egyesített szerves részeket először vízzel, utána 5%-os, vizes nátrium-hidroxid-oldattal, ezután ismét vízzel, és végül telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A kimosott oldatot vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk, az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk,

és a maradékot egy szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként etil-acetát és hexán 25:75 arányú elegyét használjuk. Ily módon olaj formájában 1,1 g kromatográfiásan tiszta cisz-1-(benzil-oxi-karbonil)-3-(N-tercier-butoxi-karbonil)-2-fenil-piperidint kapunk. Ezt a terméket feloldjuk 20 ml etil-acetátban, és 5 percig gáz alakú sósavat vezetünk az oldatba. Utána az elegyet vizes ammónium-hidroxid-oldattal hígítjuk, és kétszer 200 ml diklór-metánnal kirázzuk. A szerves részeket egyesítjük, megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. Ily módon olaj formájában 0,830 g (hozam: 65%) kromatográfiásan tiszta cisz-1-(benzil-oxi-karbonil)-3-amino-2-fenil-piperidint kapunk.

Cisz-1-(benzil-oxi-karbonil)-3-(N-tercier-butoxi-karbonil-amino)-2-fenil-piperidin:

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, delta): 7,39–7,16 (10H, m), 5,46 (1H, bd, J=6 Hz), 5,13 (1H, d, J=13 Hz), 4,98 (1H, d, J=13 Hz), 4,14–3,93 (2H, m), 3,23 (1H, bt), 1,9–1,5 (5H, m), 1,39 (9H, s).

Cisz-1-(benzil-oxi-karbonil)-3-amino-2-fenil-piperidin:

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃, delta): 7,42–7,36 (2H, m), 7,32–7,12 (8H, m), 5,26 (1H, d, J=5 Hz), 5,07 (1H, d, J=12 Hz), 4,95 (1H, d, J=12 Hz), 4,06 (1H, bd, J=12,5 Hz), 3,12–3,08 (2H, m), 1,88–1,53 (4H, m).

g) lépés

Cisz-3-(2-metoxi-benzil-amino)-2-fenil-piperidin

0,78 g (2,5 mmol) cisz-1-(benzil-oxi-karbonil)-3-amino-2-fenil-piperidint feloldunk 25 ml metanolban, és a közeg pH-ját metanosos sósavoldat segítségével 5-re állítjuk. Utána hozzáadunk 1,0 g felaprított molekulaszűrőt, 0,163 g (2,5 mmol) nátrium-ciano-bór-hidridet és 0,411 g (3,0 mmol) o-metoxi-benzaldehydet. A kapott elegyet 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd diatómaföldön (védjegyzett neve: Celit) átszűrjük, és a szűrletet vizes ammónium-hidroxid-oldattal hígítjuk. A vizes elegyet háromszor 60 ml diklór-metánnal kirázzuk, és a szerves részeket vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztillálva 1,18 g olajos maradékot kapunk. Ezt az olajat feloldjuk 27 ml etanolban, és az oldathoz hozzáadunk 1,2 g 10%-os csontszénés palládiumot és 0,864 g (14 mmol) ammónium-formiátot. Az így kapott elegyet 16 órán át 25 °C hőmérsékleten keverjük, majd diatómaföldön (védjegyzett neve: Celit) átszűrjük, és a kiszűrt anyagot 50 ml etanollal és 100 ml diklór-metánnal mossuk. A szűrletről az oldószereket csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékként kapott szilárd anyagot feloldjuk vizes ammónium-hidroxid-oldatban. Az elegyet háromszor 60 ml diklór-metánnal kirázzuk, a szerves részeket egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az így kapott sárga színű olajból di-
etil-éteres sósavoldattal való kezelés útján fehér színű, szilárd anyag formájában 728 mg (hozam: 83%) cisz-3-(2-metoxi-benzil-amino)-2-fenil-piperidint kapunk. Ezt a terméket etanol és metanol elegyből átkristályosítva a cím szerinti vegyület sósavas sójához jutunk, tömege: 0,58 g, olvadáspont: 250 °C.

3. példa

(+)-*S,S*-Cisz-3-(2-metoxi-benzil-amino)-2-fenil-piperidin

A cím szerinti vegyületet a 2. példában leírt módon eljárva, és optikailag tiszta (+)-*R*-4-fenil-azetidin-2-onból kiindulva állítjuk elő.

Olvadáspont: 249 °C (HCl-só, bomlik).

$[\alpha]_D = +77^\circ$ ($c=1$, metanol).

4. példa

(-)-*R,R*-Cisz-3-(2-metoxi-benzil-amino)-2-fenil-piperidin

A cím szerinti vegyületet a 2. példában leírt módon eljárva, és optikailag tiszta (-)-*S*-4-fenil-azetidin-2-onból kiindulva állítjuk elő.

Olvadáspont: 251 °C (HCl-só, bomlik).

$[\alpha]_D = -79^\circ$ ($c=1$, metanol).

5. példa

Transz-3-(2-metoxi-benzil-amino)-2-fenil-piperidin

Olvadáspont: >250 °C (HCl-só, bomlik).

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta): 7,29–7,24 (5H, m), 7,14 (1H, t, $J=8$ Hz), 6,97 (1H, d, $J=8$ Hz), 6,81 (1H, t, $J=8$ Hz), 6,67 (1H, d, $J=8$ Hz), 3,68 (1H, d, $J=14$ Hz), 3,47 (1H, d, $J=14$ Hz), 3,39 (3H, s), 3,38–3,34 (1H, m), 3,06 (1H, bd, $J=14$ Hz), 2,73 (1H, td, $J=9,3$ Hz), 2,51 (1H, td, $J=8,3$ Hz), 2,32–2,2 (1H, m), 1,76–1,5 (2H, m), 1,36–1,2 (1H, m).

Tömegspektrum: $M^+ = 298,18$.

6. példa

(+)-(2*S*,3*S*)-3-Amino-2-fenil-piperidin

Egy lombikba bemérünk 10 g 10%-os csontszénés palládiumot, 100 ml metanolt, 150 ml etanolt, 3,5 ml tömény sósavat és 5 g, a 2. példában leírt módon előállított sósavas sót. Az elegyet éjszakán át $2,8 \cdot 10^5$ Pa hidrogénnyomáson rázatjuk, majd további katalizátormennyiséget adunk hozzá, és az elegyet 3 napig hidrogéngáz-atmoszférában rázatjuk. Ezután vízzel hígítjuk, diatómaföldön (védjegyzett neve: Celit) szűrjük, és a kiszűrt anyagot vízzel mossuk. A szűrletről az alkohol legnagyobb részét ledesztilláljuk, a maradék folyadékot kloroformmal kirázzuk, a kloroformos részeket nátrium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk.

Ily módon 2,16 g cím szerinti vegyületet kapunk.

$[\alpha]_D$ (HCl-só) = $+62,8^\circ$ ($c=0,46$, metanol).

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3 , delta): 1,68 (m, 4H), 2,72 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,80 (d, 1H, $J=3$ Hz), 7,24 (m, 5H).

Nagy felbontású tömegspektrum:

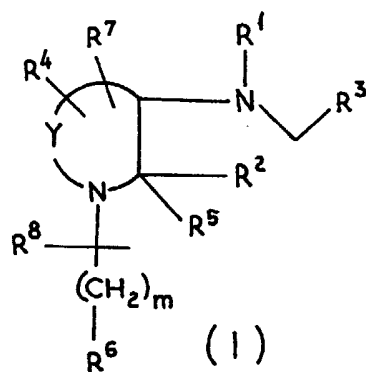
a $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2$ képlet alapján

számított $m/e = 176,1310$,

talált $m/e = 176,1309$.

SZABADALMI IGÉNYPONT

Eljárás 3-amino-2-fenil-piperidin előállítására, azal jellemezve, hogy a 3-(2-metoxi-benzil-amino)-2-fenil-piperidint hidrogénezzük.



A-reakcióvázlat

