



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113603630 B

(45) 授权公告日 2023. 06. 27

(21) 申请号 202110913208.2

C07D 211/12 (2006.01)

(22) 申请日 2021.08.10

审查员 周俊廷

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 113603630 A

(43) 申请公布日 2021.11.05

(73) 专利权人 苏州小栗医药科技有限公司

地址 215000 江苏省苏州市吴中区越溪南
溪江路88号喜悦尚中心写字楼5层508
室

(72) 发明人 李玲 徐长江 游胜勇

(74) 专利代理机构 苏州睿翼专利代理事务所

(普通合伙) 32514

专利代理师 朱林辉

(51) Int. Cl.

C07D 211/02 (2006.01)

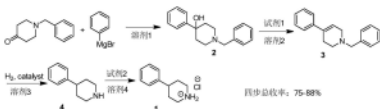
权利要求书4页 说明书5页 附图2页

(54) 发明名称

一种4-苯基哌啶盐酸盐的合成方法

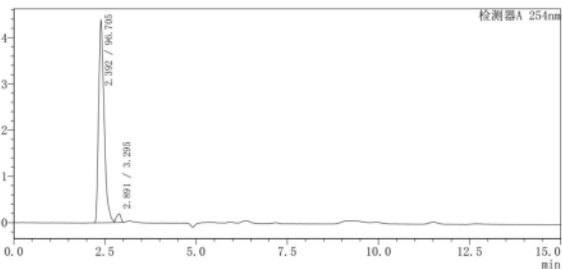
(57) 摘要

本发明公开了一种4-苯基哌啶盐酸盐的合成方法,其路线如下所示:

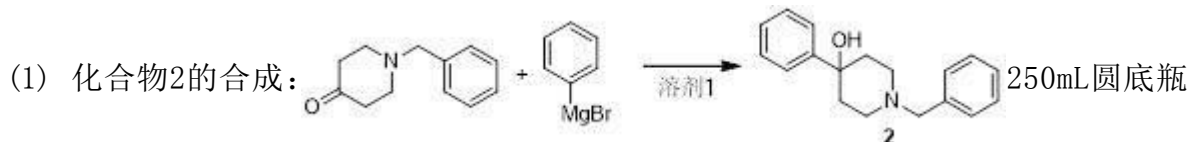


本发明具有原料

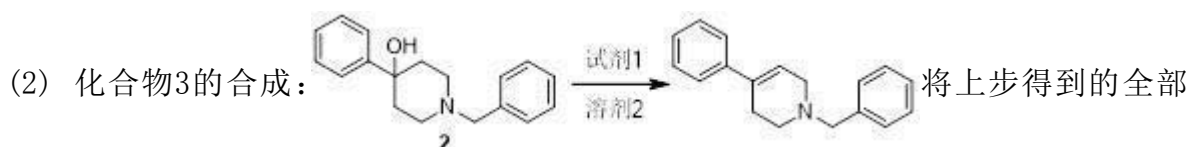
廉价易得,操作及后处理简单,收率高,产品纯度
高等优点,适合工业化生产。



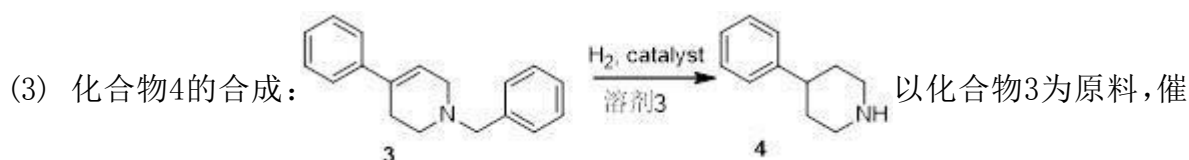
1. 一种4-苯基哌啶盐酸盐的合成方法,其特征在于,包括步骤:



中加入1 mol/L苯基溴化镁的四氢呋喃溶液53 mL,冰水浴下,冷却30 min后滴入5 g 1-苄基-4-哌啶酮的四氢呋喃溶液50 mL,自然升至室温至TLC跟踪反应完全后,加入饱和氯化铵水溶液80 mL,乙酸乙酯萃取3次,合并有机相,脱溶后得到化合物2;



化合物2溶于干燥的甲苯中,加入甲烷磺酸7.50 g,110 °C加热,TLC跟踪至反应完全,冷却至室温,加入水和乙酸乙酯,用碳酸钠水溶液调节至水相pH为10,分液,乙酸乙酯洗涤水相2次,合并有机相,脱溶后得到化合物3;



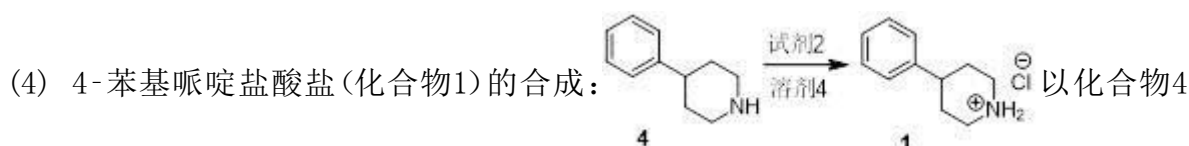
化剂作用下,氢气还原双键及脱掉苄基,得到化合物4,即4-苯基哌啶,

其中化合物3是第二步萃取后脱溶得到的化合物3的粗品,

其中催化剂独立选择: Pd@ZIF-8、Pd@MOF-5、Pd@UIO-67、Pd@MIL-101、Pd@UIO-66-NH₂, 催化剂与化合物3的重量比为:0.01-0.1:1,

其中溶剂3独立选择: 乙酸乙酯、甲醇、乙醇、异丙醇、二氯甲烷、乙醚,

其中氢气为常压下通入反应体系;

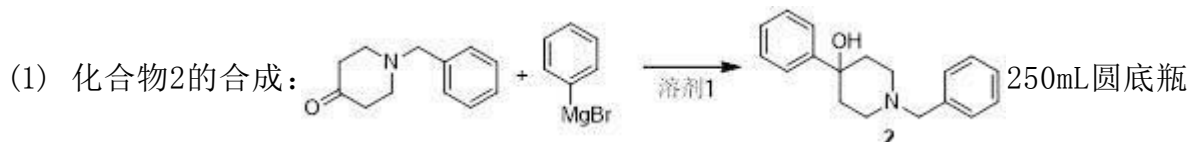


为原料,与氯化氢反应,析出沉淀,过滤得到4-苯基哌啶盐酸盐,

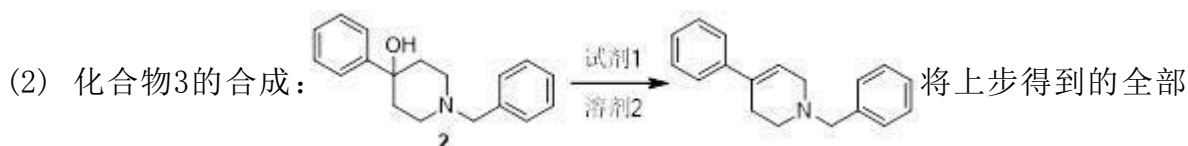
其中试剂2为氯化氢气体或者氯化氢的溶剂4溶液,

其中溶剂4独立选择: 乙醇、乙酸乙酯、甲醇、1,4-二氧六环、乙醚、乙酸和异丙醇。

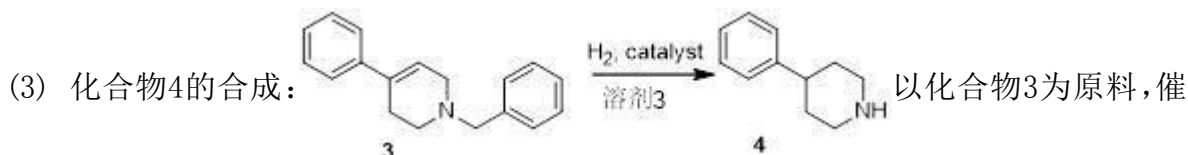
2. 一种4-苯基哌啶盐酸盐的合成方法,其特征在于,包括步骤:



中加入1 mol/L苯基溴化镁的四氢呋喃溶液40 mL,冰水浴下,冷却30 min后滴入5 g 1-苄基-4-哌啶酮的四氢呋喃溶液50 mL,自然升至室温至TLC跟踪反应完全后,加入饱和氯化铵水溶液60 mL,乙酸乙酯萃取3次,合并有机相,脱溶后得到化合物2;



化合物2溶于干燥的甲苯中,加入甲烷磺酸5.20 g,110 °C加热,TLC跟踪至反应完全,冷却至室温,加入水和三氯甲烷,用碳酸钠水溶液调节至水相pH为8,分液,三氯甲烷洗涤水相2次,合并有机相,脱溶后得到化合物3;



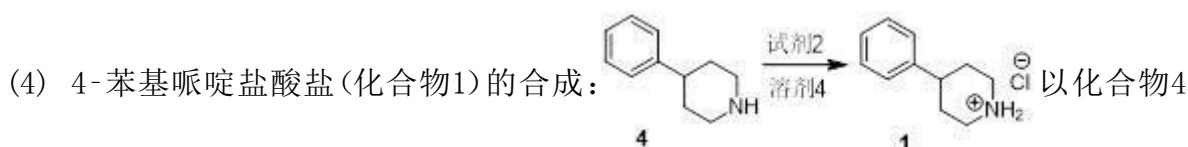
化剂作用下,氢气还原双键及脱掉苄基,得到化合物4,即4-苯基哌啶,

其中化合物3是第二步萃取后脱溶得到的化合物3的粗品,

其中催化剂独立选择: Pd@ZIF-8、Pd@MOF-5、Pd@UIO-67、Pd@MIL-101、Pd@UIO-66-NH₂, 催化剂与化合物3的重量比为:0.01-0.1:1,

其中溶剂3独立选择:乙酸乙酯、甲醇、乙醇、异丙醇、二氯甲烷、乙醚,

其中氢气为常压下通入反应体系;

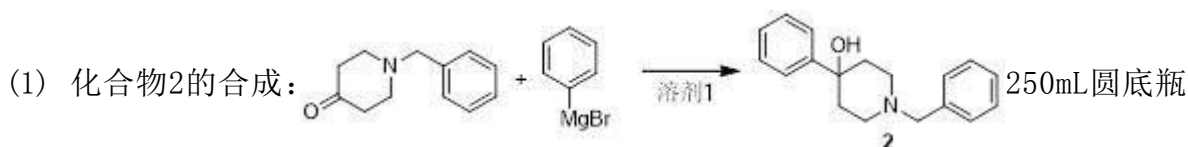


为原料,与氯化氢反应,析出沉淀,过滤得到4-苯基哌啶盐酸盐,

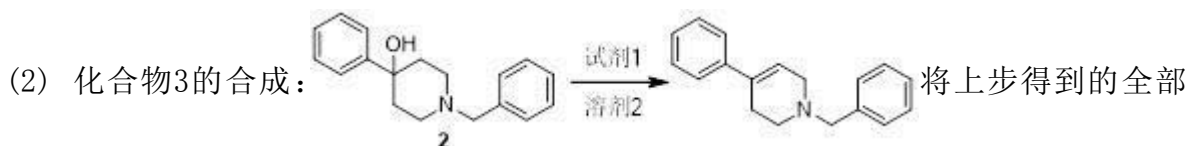
其中试剂2为氯化氢气体或者氯化氢的溶剂4溶液,

其中溶剂4独立选择:乙醇、乙酸乙酯、甲醇、1,4-二氧六环、乙醚、乙酸和异丙醇。

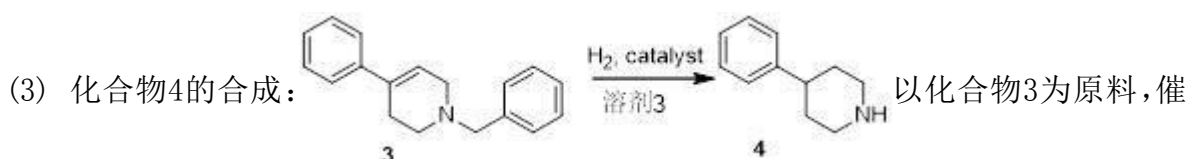
3. 一种4-苯基哌啶盐酸盐的合成方法,其特征在于,包括步骤:



中加入1 mol/L苯基溴化镁的四氢呋喃溶液35 mL,冰水浴下,冷却30 min后滴入5 g 1-苄基-4-哌啶酮的四氢呋喃溶液50 mL,自然升至室温至TLC跟踪反应完全后,加入饱和氯化铵水溶液50 mL,乙酸乙酯萃取3次,合并有机相,脱溶后得到化合物2;



化合物2溶于干燥的甲苯中,滴入三氟甲磺酸6 g,110 °C加热,TLC跟踪至反应完全,冷却至室温,加入水和乙酸乙酯,用碳酸钠水溶液调节至水相pH为8,分液,乙酸乙酯洗涤水相2次,合并有机相,脱溶后得到化合物3;



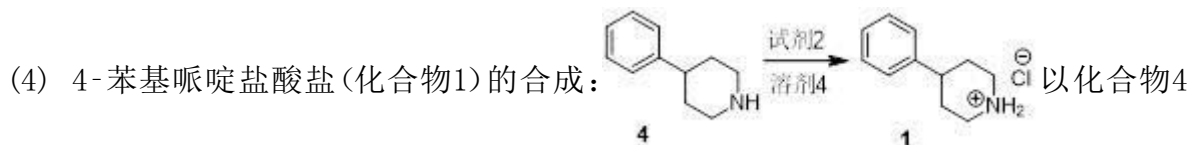
化剂作用下,氢气还原双键及脱掉苄基,得到化合物4,即4-苯基哌啶,

其中化合物3是第二步萃取后脱溶得到的化合物3的粗品,

其中催化剂独立选择: Pd@ZIF-8、Pd@MOF-5、Pd@UIO-67、Pd@MIL-101、Pd@UIO-66-NH₂, 催化剂与化合物3的重量比为: 0.01-0.1:1,

其中溶剂3独立选择: 乙酸乙酯、甲醇、乙醇、异丙醇、二氯甲烷、乙醚,

其中氢气为常压下通入反应体系;

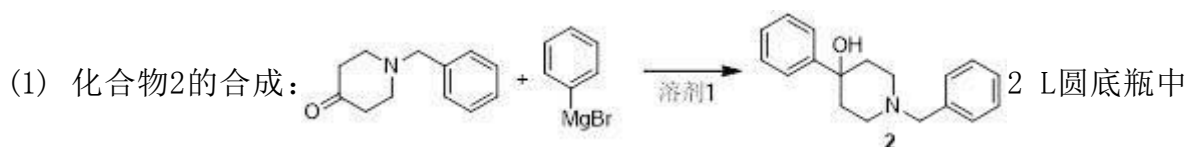


为原料,与氯化氢反应,析出沉淀,过滤得到4-苯基哌啶盐酸盐,

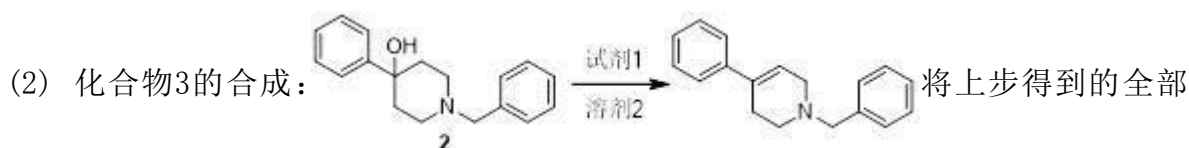
其中试剂2为氯化氢气体或者氯化氢的溶剂4溶液,

其中溶剂4独立选择: 乙醇、乙酸乙酯、甲醇、1,4-二氧六环、乙醚、乙酸和异丙醇。

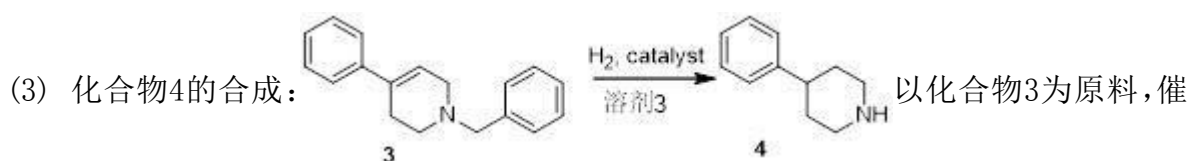
4. 一种4-苯基哌啶盐酸盐的合成方法,其特征在于,包括步骤:



加入1 mol/L苯基溴化镁的四氢呋喃溶液350 mL,冰水浴下,冷却30 min后滴入50 g 1-苄基-4-哌啶酮的四氢呋喃溶液500 mL,自然升至室温至TLC跟踪反应完全后,加入饱和氯化铵水溶液500 mL,乙酸乙酯萃取3次,合并有机相,脱溶后得到化合物2;



化合物2溶于干燥的甲苯中,滴入三氟甲磺酸60 g,110 °C加热,TLC跟踪至反应完全,冷却至室温,加入水和乙酸乙酯,用碳酸钠水溶液调节至水相pH为8,分液,乙酸乙酯洗涤水相2次,合并有机相,脱溶后得到化合物3;



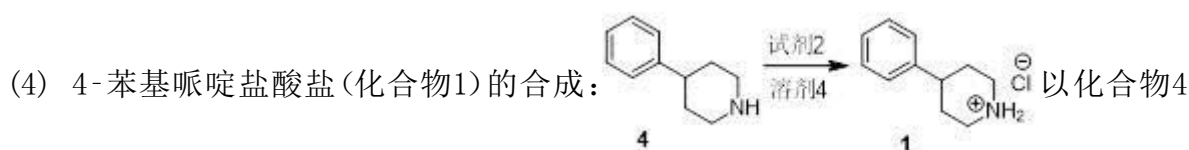
化剂作用下,氢气还原双键及脱掉苄基,得到化合物4,即4-苯基哌啶,

其中化合物3是第二步萃取后脱溶得到的化合物3的粗品,

其中催化剂独立选择: Pd@ZIF-8、Pd@MOF-5、Pd@UIO-67、Pd@MIL-101、Pd@UIO-66-NH₂, 催化剂与化合物3的重量比为: 0.01-0.1:1,

其中溶剂3独立选择: 乙酸乙酯、甲醇、乙醇、异丙醇、二氯甲烷、乙醚,

其中氢气为常压下通入反应体系;



为原料,与氯化氢反应,析出沉淀,过滤得到4-苯基哌啶盐酸盐,

其中试剂2为氯化氢气体或者氯化氢的溶剂4溶液,

其中溶剂4独立选择:乙醇、乙酸乙酯、甲醇、1,4-二氧六环、乙醚、乙酸和异丙醇。

5.如权利要求1-4任一项所述的一种4-苯基哌啶盐酸盐的合成方法,其特征在于,步骤(3)采用薄层层析跟踪反应至反应完全。

6.如权利要求1-4任一项所述的一种4-苯基哌啶盐酸盐的合成方法,其特征在于,步骤(4)通过优选溶剂,成盐反应与结晶纯化一锅实现,即得高纯度4-苯基哌啶盐酸盐。

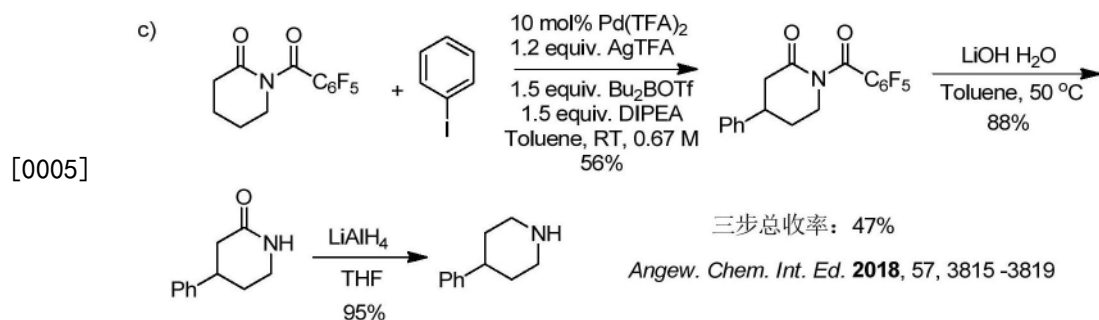
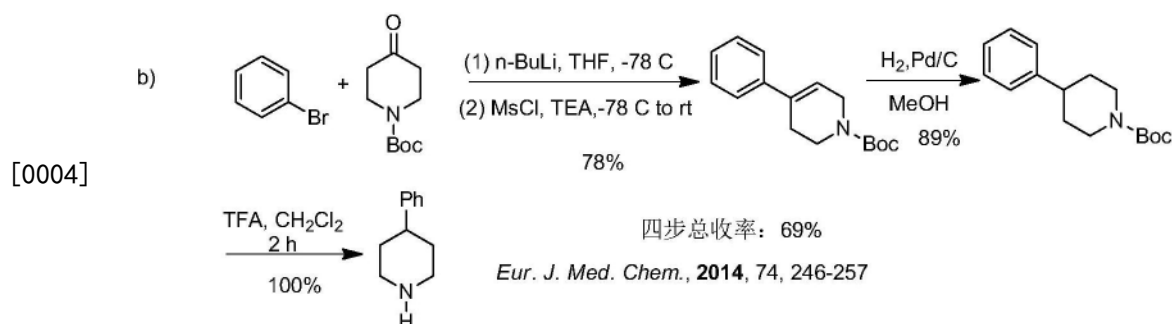
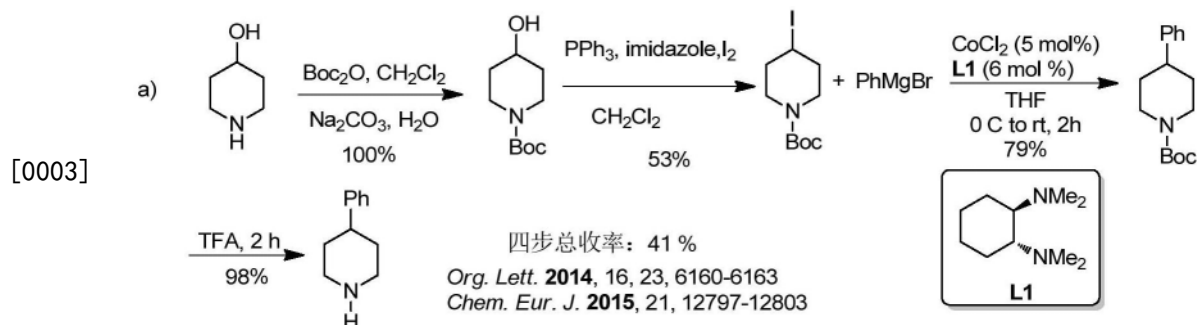
一种4-苯基哌啶盐酸盐的合成方法

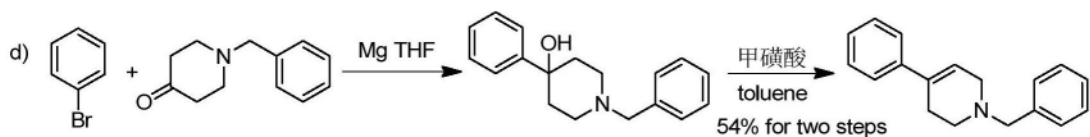
技术领域

[0001] 本发明涉及药物合成技术领域,具体涉及一种4-苯基哌啶盐酸盐的合成方法。

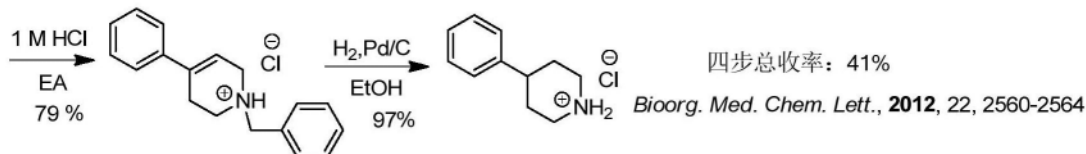
背景技术

[0002] 4-苯基哌啶是一种黑色素浓缩激素 (MCH) 拮抗剂,也是一种重要的药物及材料中间体。它的合成方法已经有文献报道:方式如下:方法a需要用到金属催化及强酸三氟乙酸,总收率也只有41%,成本高。方法b总收率虽然能达到69%,但是需要用到正丁基锂及超低温环境,条件苛刻,不适合工业化生产;方法c不仅原料成本高,需要重金属催化及当量以上的三氟乙酸银,总收率也只有47%;方法d总收率只有41%,且中间体需要柱层析分离,不适合工业化生产。





[0006]



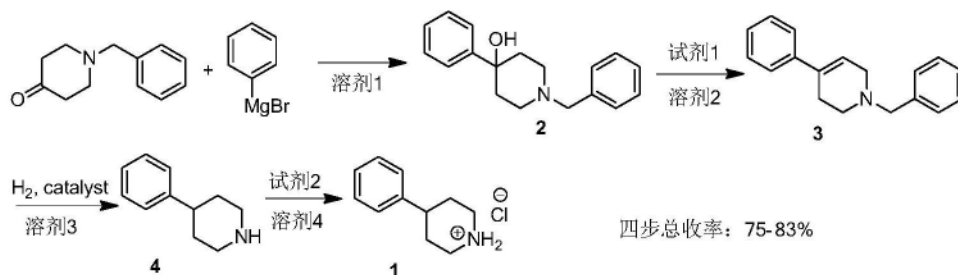
发明内容

[0007] 本发明要解决的技术问题是提供一种可以适用于工业化生产的4-苯基哌啶盐酸盐的合成方法。

[0008] 本发明要解决的另一技术问题是提供一种可以得到高纯度的4-苯基哌啶盐酸盐的制备方法。

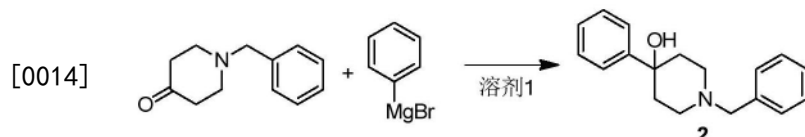
[0009] 本发明的方法具有原料易得, 成本低, 操作过程简单, 适合工业化生产, 总收率高等优势。

[0010] 为解决本发明的技术问题, 本发明提供如下合成4-苯基哌啶盐酸盐的技术方案:



[0012] 该技术路线包括如下步骤:

[0013] 化合物2的合成:



[0015] 以1-苄基-4-哌啶酮为原料和格氏试剂苯基溴化镁发生加成反应得到化合物 2。

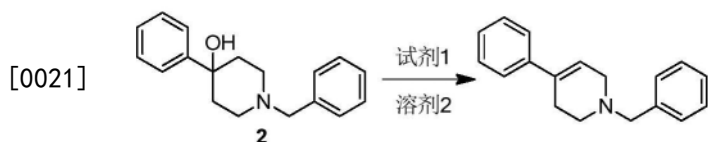
[0016] 其中苯基溴化镁与原料1-苄基-4-哌啶酮的摩尔比为:1.0-2.2:1;

[0017] 其中溶剂1可以独立选择:乙醚、1,4-二氧六环、四氢呋喃、二氯甲烷、三氯甲烷和甲苯;

[0018] 其中反应过程在惰性气体保护下进行, 可以独立选择:氩气和氮气。

[0019] 具体步骤如下:干燥的圆底瓶中加入一定量苯基溴化镁的溶剂1溶液, 冰水浴下, 冷却30min后滴入1-苄基-4-哌啶酮的溶剂1溶液, 自然升至室温反应至 TLC检测反应完全后, 加入饱和氯化铵水溶液, 有机溶剂萃取3次, 合并有机相, 脱溶后得到化合物2。

[0020] 化合物3的合成:



[0022] 以化合物2为原料,在试剂1作用下发生消去反应得到化合物3。

[0023] 其中化合物2是第一步萃取后脱溶得到的化合物2的粗品;

[0024] 其中试剂1可以独立选择:五氧化二磷、浓硫酸、甲基磺酸、三氟乙酸和三氟甲磺酸;

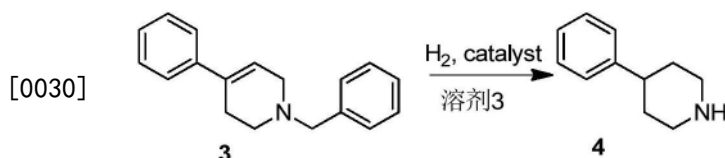
[0025] 其中试剂1与原料化合物2的摩尔比为:2-8:1;

[0026] 其中溶剂2可独立选择:苯、甲苯、氯苯、正己烷和环己烷;

[0027] 其中反应温度优选控制在70-120℃,反应时间优选2-6h。

[0028] 具体步骤如下:将化合物2溶于干燥的溶剂2中,加入试剂1,加热回流, TLC跟踪反应至完全,冷却至室温,旋蒸掉溶剂2,加入水和有机溶剂,用碳酸钠水溶液调节至pH至为8-12,分液,有机溶剂洗涤水相2次,合并有机相,脱溶后得到化合物3。

[0029] 化合物4的合成:



[0031] 以化合物3为原料,催化剂作用下,氢气还原双键及脱掉苄基,得到化合物 4,即4-苯基哌啶。

[0032] 其中化合物3是第二步萃取后脱溶得到的化合物3的粗品;

[0033] 其中催化剂可以独立选择: Pd@ZIF-8、Pd@MOF-5、Pd@UIO-67、Pd@MIL-101、Pd@UIO-66-NH₂;

[0034] 其中催化剂与化合物3的重量比为:0.01-0.1:1;

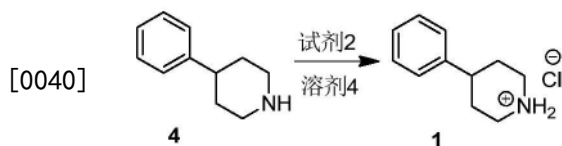
[0035] 其中溶剂3可独立选择:乙酸乙酯、甲醇、乙醇、异丙醇、二氯甲烷、乙醚;

[0036] 其中氢气为常压下通入反应体系;

[0037] 其中反应时间优选24-96h。

[0038] 具体步骤如下:将化合物3溶于溶剂3中,加入催化剂,氢气氛围下反应, TLC跟踪反应至完全,过滤,溶剂3洗涤两次,溶液脱溶得化合物4。

[0039] 4-苯基哌啶盐酸盐(化合物1)的合成及纯化:



[0041] 以化合物4为原料,与氯化氢反应,析出沉淀,过滤得到4-苯基哌啶盐酸盐。

[0042] 其中试剂2为氯化氢气体或者氯化氢的溶剂4溶液;

[0043] 其中溶剂4可以独立选择:乙醇、乙酸乙酯、甲醇、1,4-二氧六环、乙醚、乙酸和异丙醇;

[0044] 具体步骤如下:将化合物4溶于溶剂4中,加入氯化氢,析出沉淀,抽滤,溶剂4洗涤2次,得到目标化合物1,四步总收率75-88%。白色固体。HPLC检测纯度大于95%。¹H NMR

(400MHz, MeOD) δ 7.35-7.25 (m, 4H), 7.22 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J=12.7$ Hz, 2H), 3.14 (td, $J=12.9, 3.1$ Hz, 2H), 2.90 (tt, $J=12.0, 3.7$ Hz, 1H), 2.05 (d, $J=14.0$ Hz, 2H), 1.95 (ddd, $J=17.0, 13.5, 3.9$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100MHz, MeOD) δ 145.44, 129.76, 127.92, 127.67, 45.65, 41.07, 31.12.

[0045] HPLC液相色谱检测条件:C18色谱柱,流动相为甲醇:水=1:1,流速1ml/min。

[0046] 本发明采用简单易得的1-苄基-4-哌啶酮为其原料,依次经过加成,消除脱水,氢气还原双键及脱掉苄基,最后成盐结晶析出,制备得到高纯度4-苯基哌啶盐酸盐。

[0047] 本发明操作简单,且原料廉价易得,通过选择合适的反应条件,每步反应最大程度避免副产物的生成,后处理只需简单的萃取或者抽滤,不需要柱层析分离提纯,在最后一步成盐反应与结晶纯化一锅实现,即得外观良好的白色固体,因此适合工业化生产。

附图说明

[0048] 图1为本发明终产物4-苯基哌啶盐酸盐的液相色谱图;

[0049] 图2为本发明终产物4-苯基哌啶盐酸盐的核磁共振氢谱图;

[0050] 图3为本发明终产物4-苯基哌啶盐酸盐的核磁共振碳谱图。

具体实施例

[0051] 以下实施例中所涉及到的试剂未特别说明,则为商品化产品,纯度为分析纯。为了更加清楚地解释本发明所要解决的技术问题及技术方案,以下所述的具体实施例对本发明进行了进一步的详细说明。此处所述的具体实施例仅用于解释本发明,并不限于本发明。

[0052] 如图1-图3所示,实施例1:

[0053] 250mL圆底瓶中加入53mL苯基溴化镁的四氢呋喃溶液(1mol/L),冰水浴下,冷却30min后滴入5g 1-苄基-4-哌啶酮的四氢呋喃溶液50mL,自然升至室温至TLC跟踪反应完全后,加入饱和氯化铵水溶液80mL,乙酸乙酯萃取3次,合并有机相,脱溶后得到化合物2:黄色油状物。

[0054] 将上步得到的全部化合物2溶于干燥的甲苯中,加入甲烷磺酸7.50g,110℃加热,TLC跟踪至反应完全,冷却至室温,加入水和乙酸乙酯,用碳酸钠水溶液调节至水相pH为10,分液,乙酸乙酯洗涤水相2次,合并有机相,脱溶后得到化合物3:黄色油状物。

[0055] 将上步得到的化合物3全部溶于100mL甲醇中,加入0.25g Pd@ZIF-8,氢气氛围下反应,TLC跟踪反应至完全,过滤,甲醇洗涤两次,滤液脱溶得化合物4:淡黄色固体。

[0056] 将上步得到的化合物4溶于80mL二氧六环中,滴入25mL HCl的二氧六环溶液(1mol/L),反应30min后,抽滤,二氧六环洗涤2次,得到目标化合物1,白色固体:4.22g,四步总收率81%;HPLC检测纯度96.7%。

[0057] 实施例2:

[0058] 250mL圆底瓶中加入40mL苯基溴化镁的四氢呋喃溶液(1mol/L),冰水浴下,冷却30min后滴入5g 1-苄基-4-哌啶酮的四氢呋喃溶液50mL,自然升至室温至TLC跟踪反应完全后,加入饱和氯化铵水溶液60mL,乙酸乙酯萃取3次,合并有机相,脱溶后得到化合物2:黄色油状物。

[0059] 将上步得到的全部化合物2溶于干燥的甲苯中,加入甲烷磺酸5.20g,110℃加热,

TLC跟踪至反应完全,冷却至室温,加入水和三氯甲烷,用碳酸钠水溶液调节至水相pH为8,分液,三氯甲烷洗涤水相2次,合并有机相,脱溶后得到化合物3:黄色油状物。

[0060] 将上步得到的化合物3全部溶于80mL甲醇中,加入0.15g Pd@ZIF-8,氢气氛围下反应,TLC跟踪反应至完全,过滤,甲醇洗涤两次,滤液脱溶得化合物4:淡黄固体。

[0061] 将上步得到的化合物4溶于80mL二氧六环中,滴入25mL HCl的二氧六环溶液(1mol/L),抽滤,二氧六环洗涤2次,得到目标化合物1,白色固体:3.97g,四步总收率76%;HPLC检测纯度95.3%。

[0062] 实施例3:

[0063] 250mL圆底瓶中加入35mL苯基溴化镁的四氢呋喃溶液(1mol/L),冰水浴下,冷却30min后滴入5g 1-苄基-4-哌啶酮的四氢呋喃溶液50mL,自然升至室温至TLC跟踪反应完全后,加入饱和氯化铵水溶液50mL,乙酸乙酯萃取3次,合并有机相,脱溶后得到化合物2:黄色油状物。

[0064] 将上步得到的全部化合物2溶于干燥的甲苯中,滴入三氟甲磺酸6g,110℃加热,TLC跟踪至反应完全,冷却至室温,加入水和乙酸乙酯,用碳酸钠水溶液调节至水相pH为8,分液,乙酸乙酯洗涤水相2次,合并有机相,脱溶后得到化合物3:黄色油状物。

[0065] 将上步得到的化合物3全部溶于80mL乙醇中,加入0.10g Pd@MOF-5,氢气氛围下反应,TLC跟踪反应至完全,过滤,乙醇洗涤两次,滤液脱溶得化合物4:淡黄色固体。

[0066] 将上步得到的化合物4溶于80mL乙酸乙酯中,通入HCl气体,反应30min 后抽滤,乙酸乙酯洗涤2次,得到目标化合物1,白色固体:4.44g,四步总收率85%;HPLC检测纯度97.3%。

[0067] 实施例4:

[0068] 2L圆底瓶中加入350mL苯基溴化镁的四氢呋喃溶液(1mol/L),冰水浴下,冷却30min后滴入50g 1-苄基-4-哌啶酮的四氢呋喃溶液500mL,自然升至室温至TLC跟踪反应完全后,加入饱和氯化铵水溶液500mL,乙酸乙酯萃取3次,合并有机相,脱溶后得到化合物2:黄色油状物。

[0069] 将上步得到的全部化合物2溶于干燥的甲苯中,滴入三氟甲磺酸60g,110℃加热,TLC跟踪至反应完全,冷却至室温,加入水和乙酸乙酯,用碳酸钠水溶液调节至水相pH为8,分液,乙酸乙酯洗涤水相2次,合并有机相,脱溶后得到化合物3:黄色油状物。

[0070] 将上步得到的化合物3全部溶于500mL乙醇中,加入1.0g Pd@MOF-5,氢气氛围下反应,TLC跟踪反应至完全,过滤,乙醇洗涤两次,滤液脱溶得化合物4:淡黄色固体。

[0071] 将上步得到的化合物4溶于600mL乙酸乙酯中,通入HCl气体,反应30min 后抽滤,乙酸乙酯洗涤2次,得到目标化合物1,白色固体:43.1g,四步总收率83%;HPLC检测纯度96.5%。

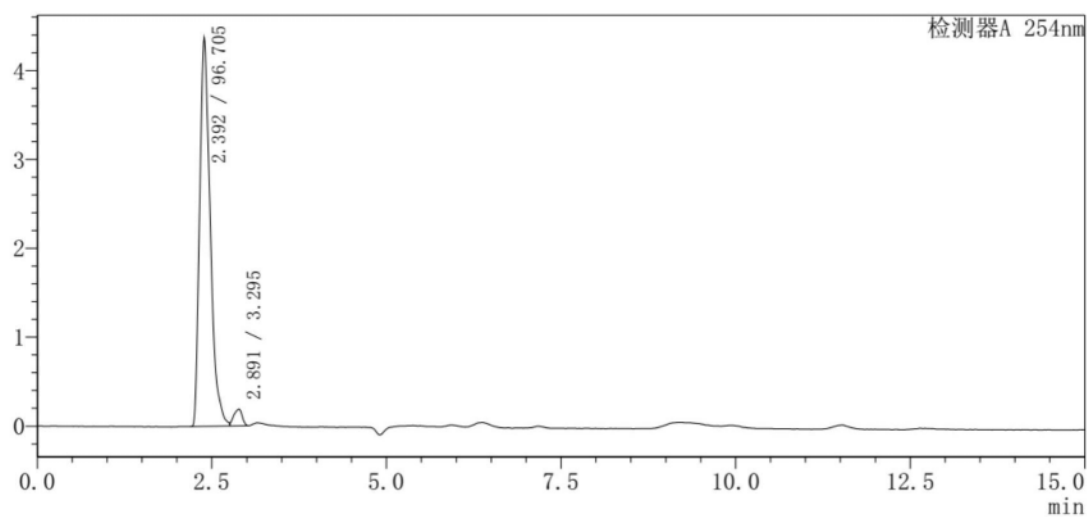


图1

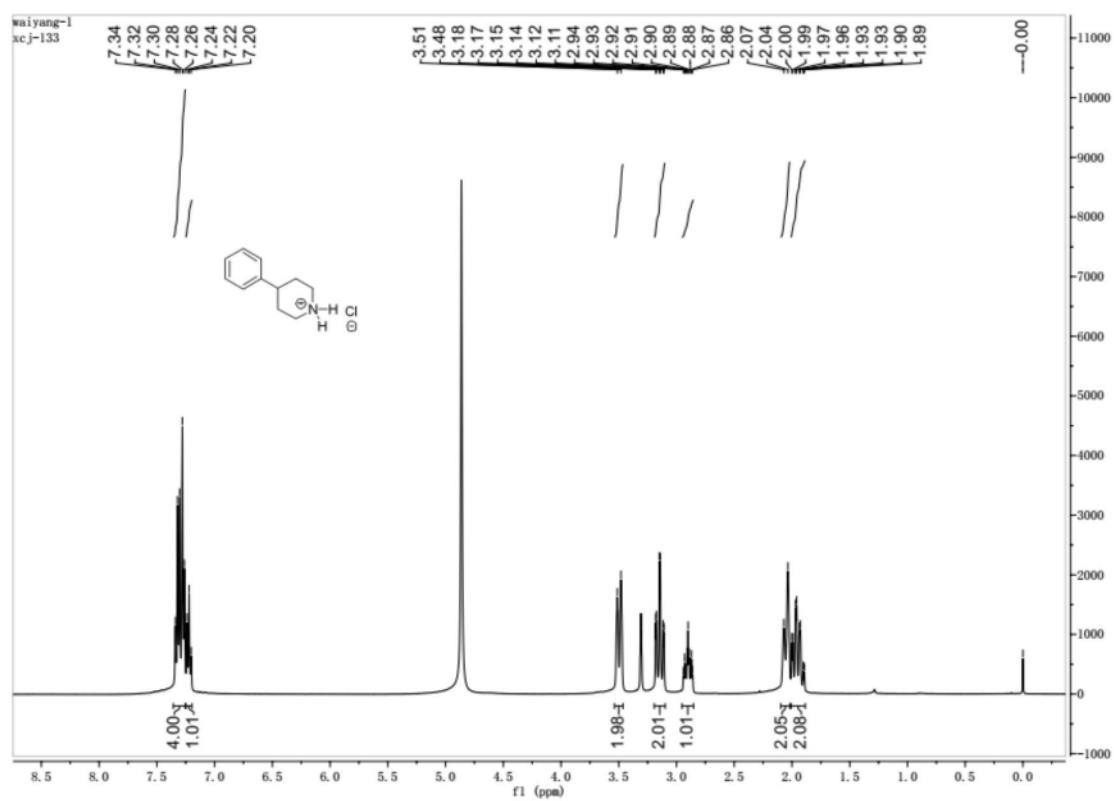


图2

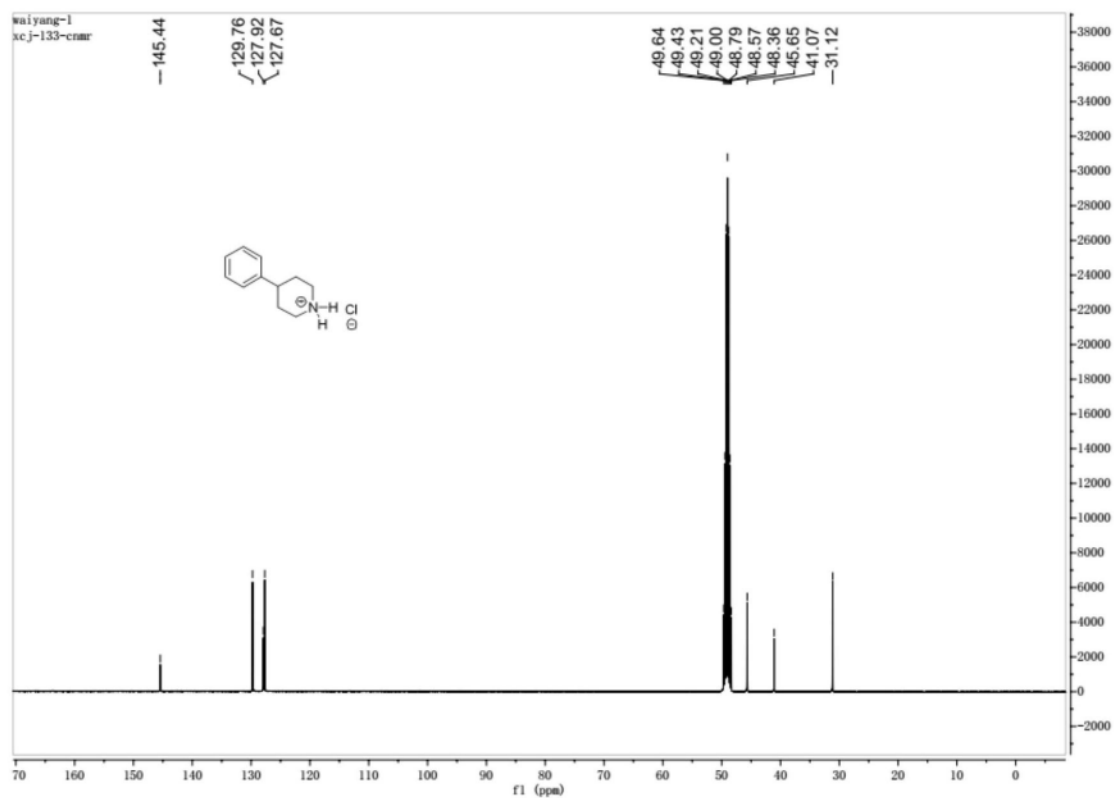


图3