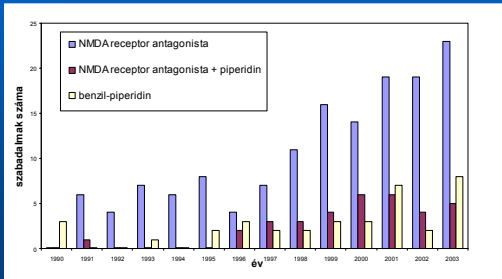


# Benzilpiperidinek

Szelektív NMDA receptor antagonisták építőelemei, központi idegrendszerre ható szerek.  
Kezelhető betegségek pl.: Parkinson kór, Alzheimer kór, migrénes tünetek, agyi isémia, pszichózis, glaukóma, Huntington kór stb.




---

---

---

---

---

---

---

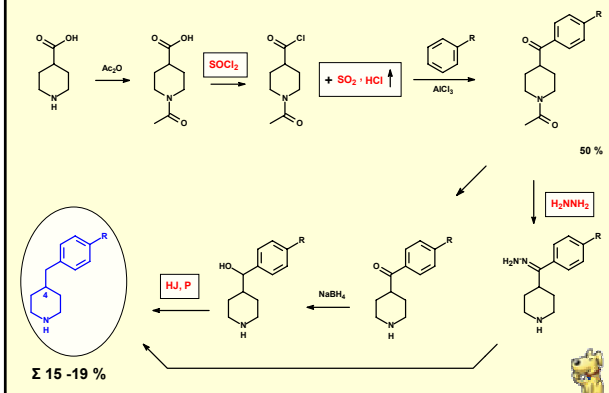
---

---

---

## Benzilpiperidinek szintézise

1.




---

---

---

---

---

---

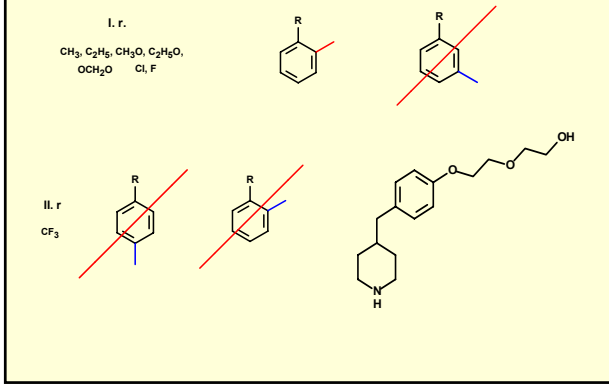
---

---

---

---

## Benzilpiperidinek szintézise 2




---

---

---

---

---

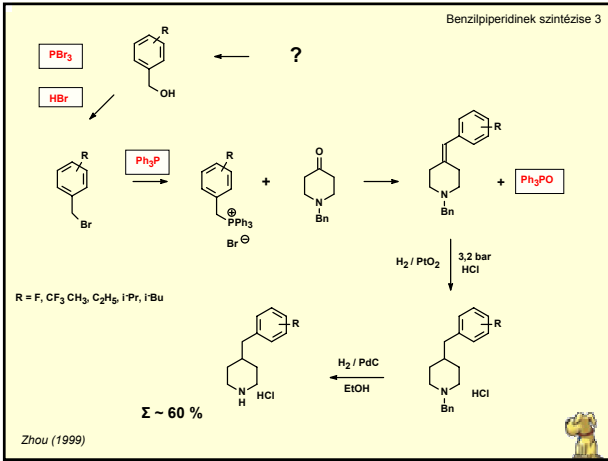
---

---

---

---

---




---

---

---

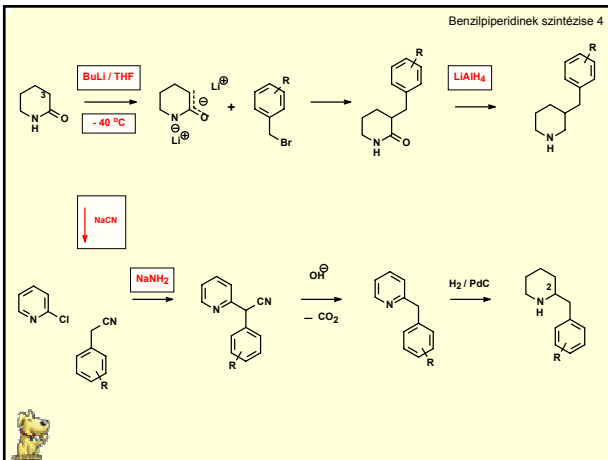
---

---

---

---

---




---

---

---

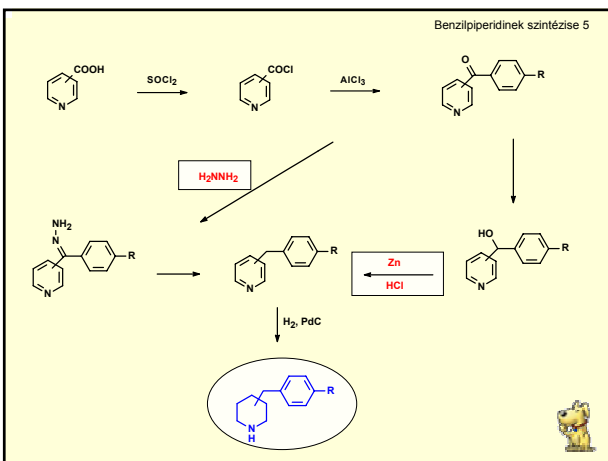
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

## Irodalmi megoldások jellemzése

Általános **hátrányok**:

- Soklépéses szintézisek – **alacsony termelés**
- Jelentős mennyiségű környezetre **káros melléktermék**
- **Nem általánosítható** megoldások (sok esetben)
- **Különleges (drága) / veszélyes reagensek és körülmények**




---

---

---

---

---

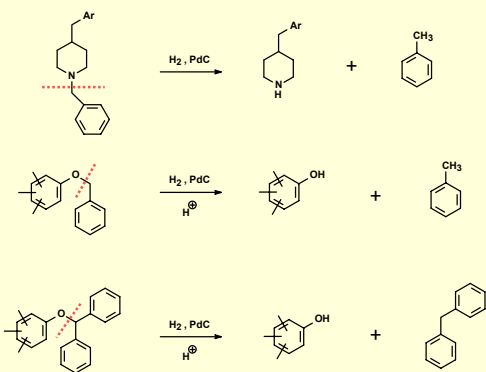
---

---

---

## Benzil védőcsoport eltávolítása katalitikus hidrogénezéssel

Benzilpiperidinek szintézise 7




---

---

---

---

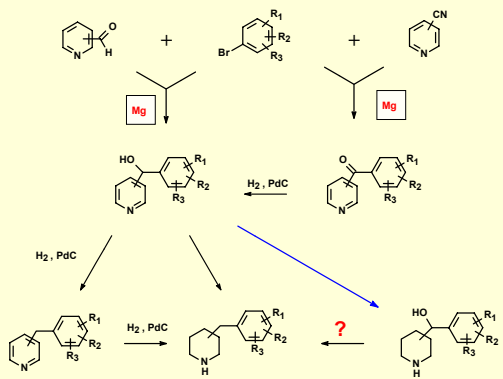
---

---

---

---

Benzilpiperidinek szintézise 8




---

---

---

---

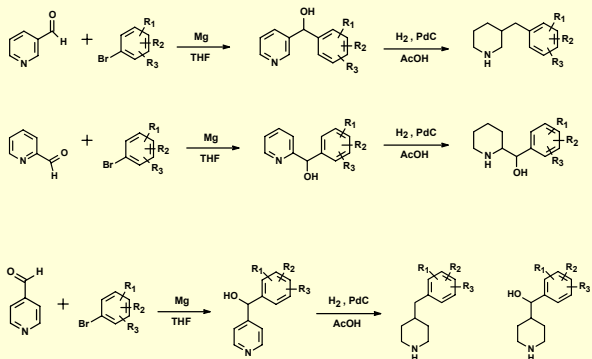
---

---

---

---

## Benzilpiperidinek szintézise 9




---



---



---



---



---

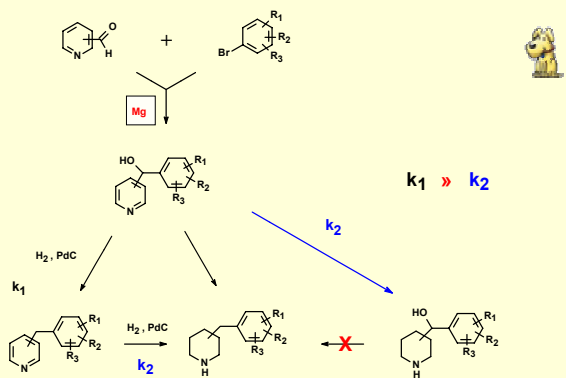


---



---

## Benzilpiperidinek szintézise 10




---



---



---



---



---

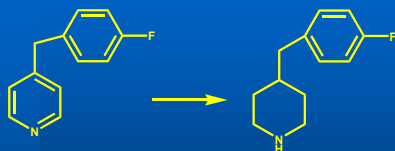


---



---

## Kinetikai vizsgálatok:



- > Oldószer hatása
- > Hőmérséklet hatása
- > Katalitikusan aktív fém hatása
- > Katalizátor mennyiségének hatása

---



---



---



---



---

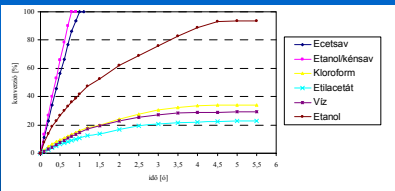


---



---

## Az oldószer hatása a gyűrűtelítésre

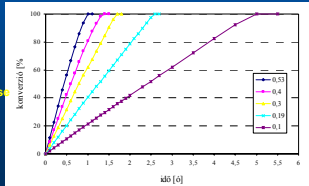


Gyors telítés: savas közegben

## A katalizátor mennyiségének hatása a gyűrűtelítés sebességére

A 4-(4-F-benzil)piridin származék hidrogénezése Pd/C jelenlétében, különböző katalizátor/szubsztrátum arányok mellett

Kedvező: 30 % (Pd 3 %) Montecatini




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## A katalitikusan aktív fémek hatása

No.	Katalizátor típusa	Reakcióidő (ó)	Konverzió (%)	$v_0$ (ml H <sub>2</sub> ·g <sub>em</sub> <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> )
1	10% Pd/C (Montecatini)	1,0	100	150
2	5% Ru/C	3,0	6	4
3	5% Rh/C	1,0 1,3	82 100	204
4	5% Pt/C	1,0 1,7	58 100	134
5	10% Pd/C (Sclcat)	1,0 1,2	84 100	106

\* Körülmények: 1,87 g (0,01 mol) szubsztrátum, 1,0 g katalizátor, 60 °C, 1 bar, 100 ml ecetsav.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## A hőmérséklet hatása

No.	Hőmérséklet (°C)	A teljes konverzió eléréséhez szükséges idő (ó)	$v_0$ (ml H <sub>2</sub> ·g <sub>em</sub> <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> )
1	70	0,7	225
2	60	1,0	150
3	50	1,5	100
4	40	3,0	52
5	30	4,5	28

Körülmények: 1,87 g (0,01 mol) szubsztrátum, 1,0 g 10% Pd/C katalizátor, 1 bar, 100 ml ecetsav.

Hőmérséklet 70 °C-ról 30 °C-ra – reakciósebesség 1/8-ra csökken



1. lépés: alacsony hőmérsékleten dehidroxilálás (lassú a piridin gyűrű telítése)
2. lépés: magasabb hőmérsékleten – gyors telítés

---

---

---

---

---

---

---

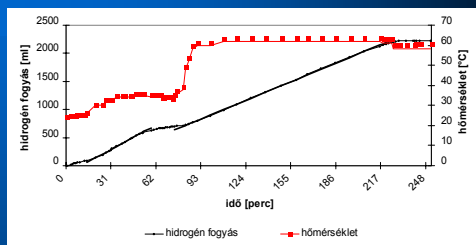
---

---

---



## Hidrogénezés ecetsavban léghőri nyomáson



Két szakasz: dehidroxilálás (RT)  
gyűrűtelítés




---

---

---

---

---

---

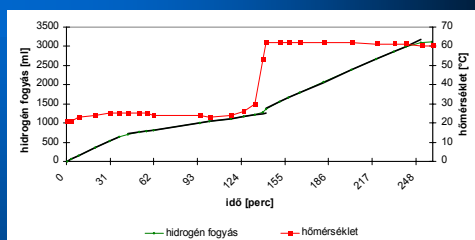
---

---

---

---

## Karbonil származék hidrogenezése léghőri nyomáson ecetsavban



3 szakasz:

- Karbonilcsoport redukciója alkoholá
- Az OH-csoport hidrogenolízise
- A pirdingyűrű telítése

---

---

---

---

---

---

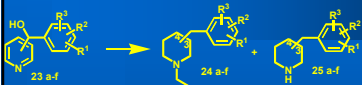
---

---

---

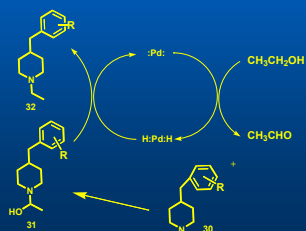
---

## Mellékreakció általánosíthatósága,



feltételezett mechanizmusa

23	Benzilcsoport helyzete	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	24 a-f mennyisége %
a	3	3-CH <sub>3</sub>	H	H	17
b	4	3-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> O	5-CH <sub>3</sub>	34
c	3	4-CH <sub>3</sub> O	H	H	24
d	4	3-CF <sub>3</sub>	H	H	10
e	4	4-CH <sub>3</sub> O	3-F	H	26
f	4	3-CH <sub>3</sub> O	4-CH <sub>3</sub> O	H	29




---

---

---

---

---

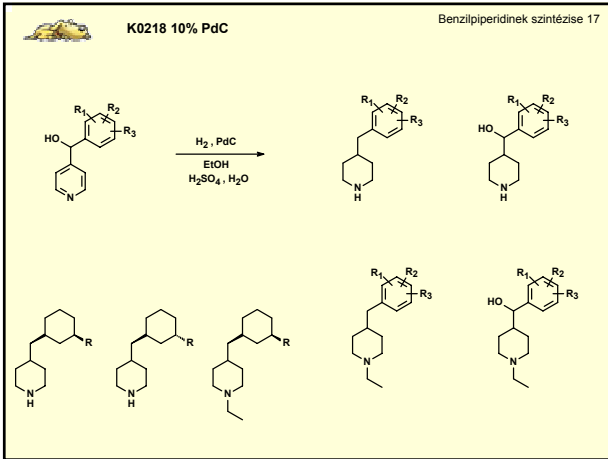
---

---

---

---

---




---

---

---

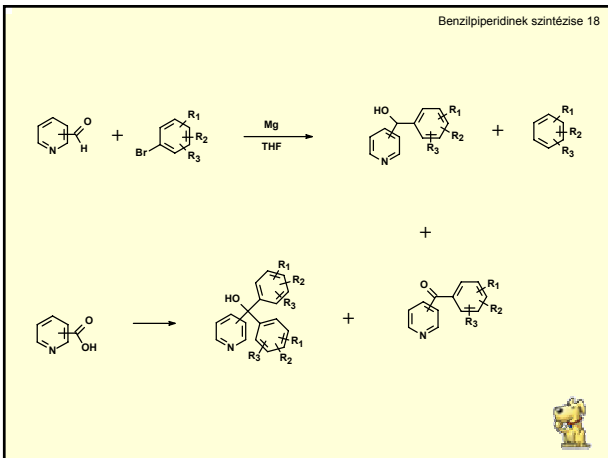
---

---

---

---

---




---

---

---

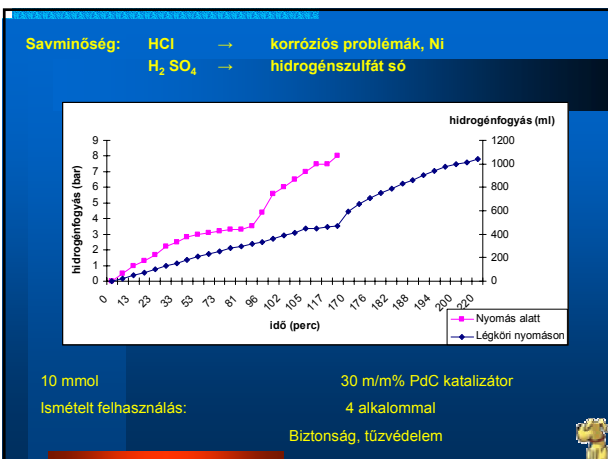
---

---

---

---

---




---

---

---

---

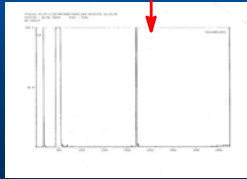
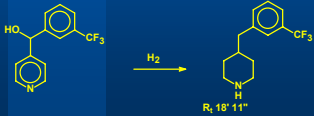
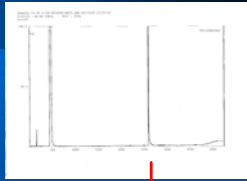
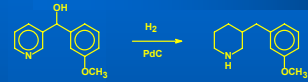
---

---

---

---

Keresszennyezés vizsgálata




---

---

---

---

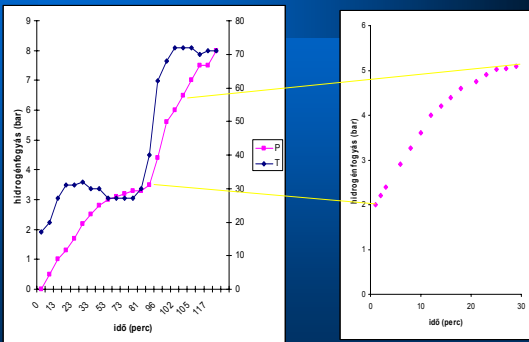
---

---

---

---

Ipari megvalósíthatóság (koncentráció növelese, 6x)



A redukciót 5-14 bar nyomástartományban végeztük




---

---

---

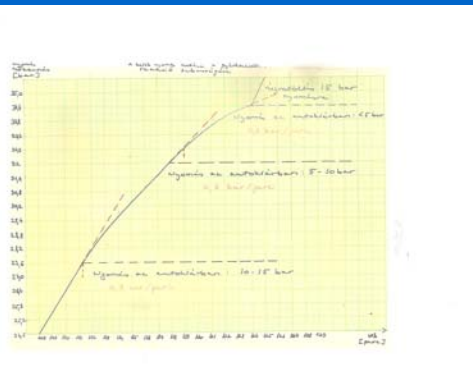
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---



## Izobár munkakörülmények




---

---

---

---

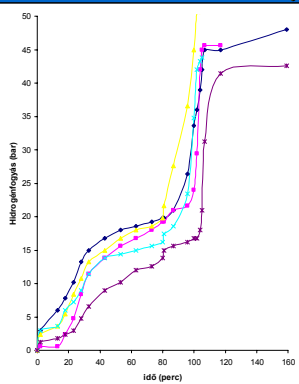
---

---

---

---

## Méretnövelési eredmények



**50 g-os méret**  
**850 ml-es autokláv**  
**Katalizátor**  
**újrafelhasználása: 8 X**  
**változatlan aktivitással**

**Kémiai optimum**  
**Gazdaságossági optimum**




---

---

---

---

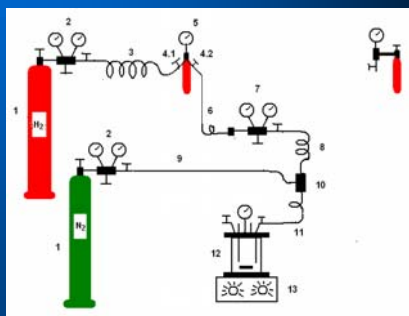
---

---

---

---

## A biztonságos hidrogénezés eszközei




---

---

---

---

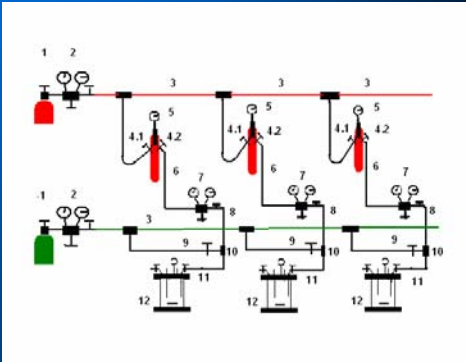
---

---

---

---

## Sorolt hidrogénezés




---

---

---

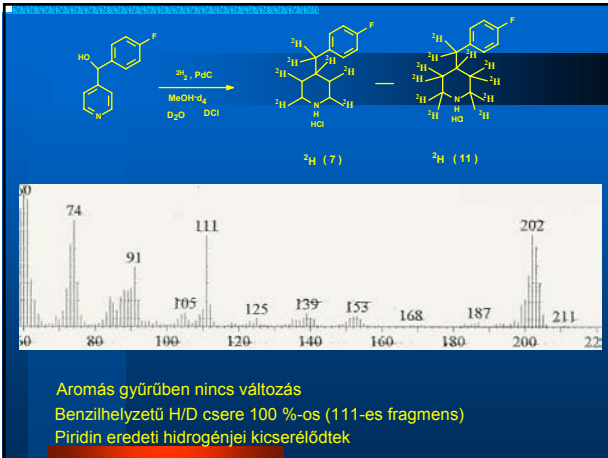
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

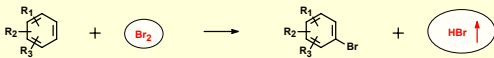
---

---

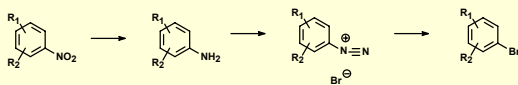
## Arilbromidok előállítása

Benzilpiperidinek szintézise 28

### 1. Aromás vegyületek közvetlen brómozása



### 2. Nitrovegyületek redukciója, halogéncsere




---

---

---

---

---

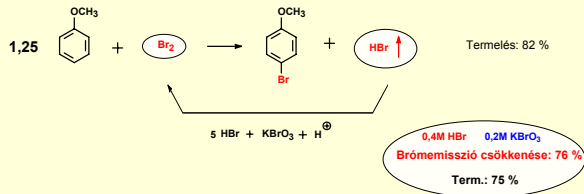
---

---

---

### 1.1. Aromás vegyületek közvetlen brómozása

Benzilpiperidinek szintézise 29



Oldószer: halogénezett szénhidrogének, metilciklohexán  
Sav: ecetsav




---

---

---

---

---

---

---

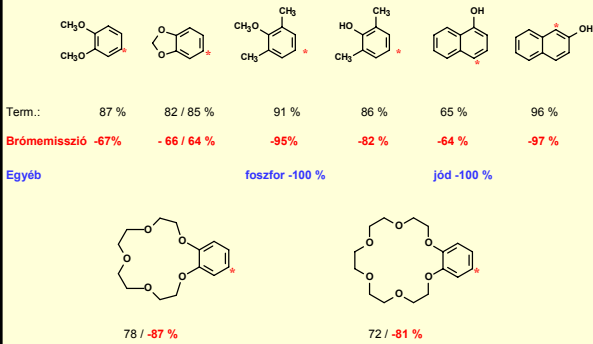
---

---

---

### 1.2. Aromás vegyületek közvetlen brómozása

Benzilpiperidinek szintézise 30




---

---

---

---

---

---

---

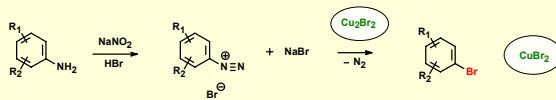
---

---

---

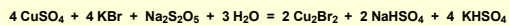
### 2.1. Nitrovegyületek redukciója, halogéncsere

Benzilpiperidinek szintézise 31



- Vizes fázissal távozók:
1. az összes rézvegyület
  2. nátriumbromid (1 ekvivalens)
  3. hidrogénbromid (1 ekvivalens)

#### Réz(II)bromid előállítása



Termelés inert atmoszférában: ~ 80- 84 %

Veszteség: ~16-20 % réz(I, II)só, nátriumpiroszulfit (vízben oldva nátriumhidrogénszulfit)




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## 2.2. Nitrovegyületek redukciója, halogéncseré

Benzilpiperidinek szintézise 32



A vizes fázisok tartalma diazotálás után

Hozzáadandó

1. Réz(II) ion 0,25 ekv.	NaBr 1,0 ekv.	HBr 1,0 ekv.	HBr 2,0 ekv.
2. Réz(II) ion 0,25 ekv.	NaBr 2,0 ekv.	HBr 1,0 ekv.	Kénsav 1,0 ekv.
3. Réz(II) ion 0,25 ekv.	NaBr 1,0 ekv.	HBr 1,0 ekv.	HBr 2,0 ekv.
4. Réz(II) ion 0,25 ekv.	NaBr 2,0 ekv.	HBr 1,0 ekv.	Kénsav 1,0 ekv.
5. Réz(II) ion 0,25 ekv.	NaBr 1,0 ekv.	HBr 1,0 ekv.	-----




---

---

---

---

---

---

---

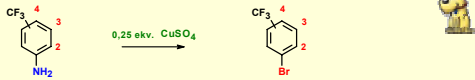
---

---

---

## 2.3. Nitrovegyületek redukciója, halogéncseré

Benzilpiperidinek szintézise 33



Termelékek

	I.	II.	III.	IV.	V.	Összes
2-Br	91	88	92	90	92	91 %
3-Br	89	91	88	92	91	90 %
4-Br	92	90	91	89	92	91 %




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



Benzilpiperidinek szintézise 34

Miért?  
Mi célból?

Kétkedj!




---

---

---

---

---

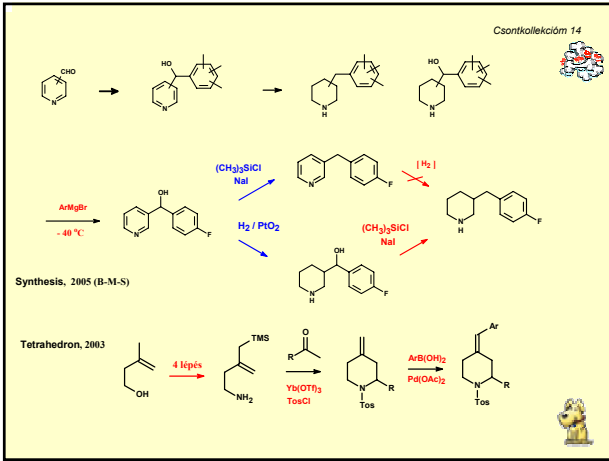
---

---

---

---

---




---

---

---

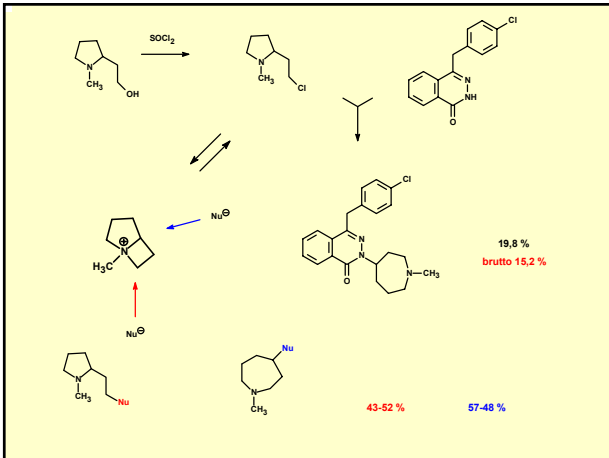
---

---

---

---

---




---

---

---

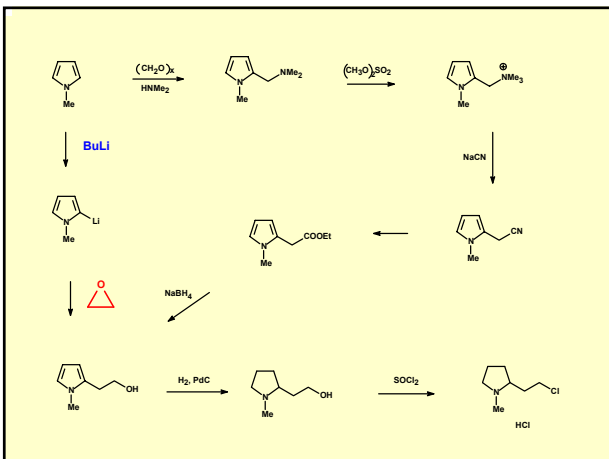
---

---

---

---

---




---

---

---

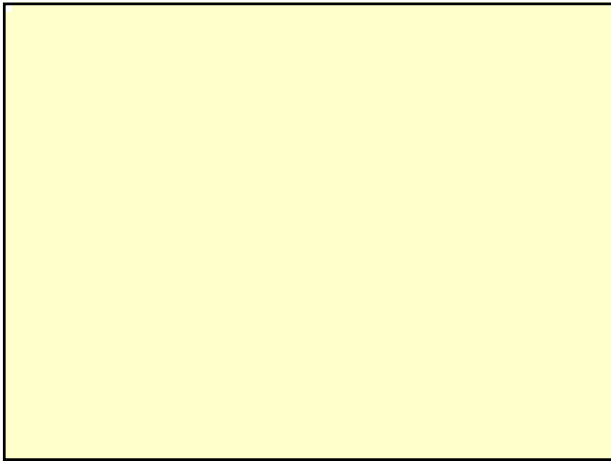
---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

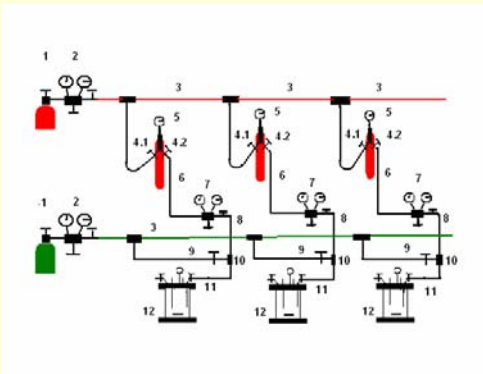
---

---

---

Sorolt hidrogénezés

Benzilpiperidinek szintézise 18



---

---

---

---

---

---

---

---