

1-苄基哌啶-4-羧酸的新合成法^{*}

刘春河 王礼琛 杜劲松

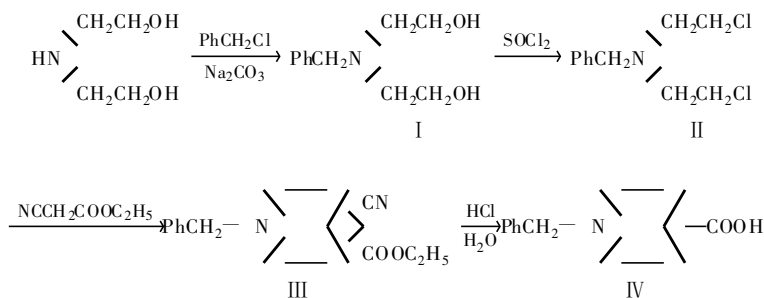
(中国药科大学有机化学教研室, 南京 210009)

摘要 设计了一条新颖的 1-苄基哌啶-4-羧酸的合成方法, 该法以二乙醇胺为起始原料, 经过氮化、氯代、环合和水解四步反应合成了目的物。并对其中的环缩合反应的后处理方法进行了改进。各步反应的操作简单, 收率较高, 总收率比文献方法提高了 10% 以上, 较适用于工业化生产。

关键词 1-苄基哌啶-4-羧酸; 合成

1-苄基哌啶-4-羧酸是合成喹核碱和喹宁环酮类镇痛药的重要中间体。已报道的合成方法, 主要是以异烟酸酯为原料, 经过催化氢化, 胺化和水解三步反应而得到目的物^[1~3]。其中催化氢化反应一步的催化剂为二氧化钨或铑-碳。如果用二氧化钨为催化剂, 则需要较高压力 (1.01×10^7 Pa), 这样就要求使用加压设备, 而使成本升

高; 如果使用铑-碳为催化剂, 虽然所需压力不高, 但是铑碳的用量很大(与原料的重量比为 1:3), 也使成本大大提高; 而且起始原料异烟酸酯的价格也较高。因此, 我们综合文献^[4~6] 设计了一条操作简便成本较低的新颖合成方法制得目的物。其合成路线如下:



该合成方法与原合成方法相比较, 具有以下优点: 一是该方法的收率较高, 其总收率达到了 42%~60%, 比原方法提高了 10% 以上(原方法的收率约为 33%); 二是该方法中的各步反应的操作均较简便, 反应条件较温和, 无高温高压反应, 因此对设备没有特殊要求; 三是该方法所需的原料和试剂均为常用的, 价格较便宜。因此, 该方法较适于工业化生产。目的物 1-苄基哌啶-4-羧酸的熔点、红外光谱及核磁共振氢谱数据均与文献值相符。在合成过程中, 我们还对环缩合反应的后处理方法进行了改进, 文献方法是在反应结束后, 通过减压蒸馏得到产品, 而该产品的沸点较高(bp 130~135 °C/0.1 mmHg), 对油泵的要求较

高。我们通过实验发现, 反应结束后, 将溶剂蒸干, 所获得的油状物低温放置一段时间就可以固化, 再用石油醚重结晶, 则可获得质量很好的化合物 III。其红外光谱及核磁共振氢谱数据与文献值相符。这样可省去减压蒸馏操作。

实验部分

熔点均在 b 型管上测定, 温度计未经校定; 红外光谱仪为 Perkin-Elmer 983 型, 固体 KBr 压片; 核磁共振仪为 JEOL FX-90Q, TMS 为内标。

N, N'-二(2-羟乙基)苄胺(I)的制备

将碳酸钠 10.1 g(0.095 mol)和二乙醇胺 20 g(0.19 mol)加入装有机械搅拌和冷凝管的 100 ml 三颈瓶中, 搅

拌升温, 当温度升至 50℃时, 开始滴加氯化苄 24.1 g(0.19 mol), 滴加完毕后, 将温度升至 70℃, 保温反应 2 h, 加入甲苯 40 ml, 停止反应, 抽滤, 滤饼用甲苯洗涤三次, 合并滤液和洗液, 减压浓缩, 得淡黄色液体 35.2~37 g, 收率 94.8%~99.6%。产品不需进一步纯化而直接用于下一步反应。

N, N-二(2-氯乙基)苄胺(II)的制备

将二氯亚砷 38 g(22 ml, 0.319 mol)和甲苯 10 ml 加入 100 ml 三颈瓶中, 搅拌升温, 滴加 I 25 g(0.128 mol)和甲苯 30 ml 组成的溶液。2 h 内滴加完毕, 保温反应 1 h, 有大量固体析出, 再搅拌反应 1 h, 停止反应, 抽滤, 烘干, 得 N, N-二(氯乙基)苄胺的盐酸盐(II·HCl) 30.0~32.2 g, 收率 87.2%~93.6%; mp 146~148℃(文献 mp 149~150℃)。¹H-NMR(CDCl₃): δ 12.8~13.4(1H, ws HCl), 7.2~7.4(5H, m, Ph-H), 4.4(2H, s, Ph-CH₂-N), 4.0(4H, t, N(CH₂)₂), 3.5(4H, t, 2(CH₂Cl))(光谱数据与文献值相符)。用 20% NaOH 溶液溶解 II·HCl, 搅拌 30 min, 用甲苯提取(3×30 ml), 用无水硫酸钠干燥, 浓缩得 II。

1-苄基-4-氟基-4-乙氧羰基哌啶(III)

将 II 8.5 g(36.6 mmol), 碳酸钾 13.2 g(97.5 mmol), 四丁基溴化铵 1 g(3 mmol)和 N, N-二甲基甲酰胺(DMF) 40 ml 加入 100 ml 三颈瓶中, 搅拌升温, 滴加氟乙酸乙酯 4 g(35.4 mmol), 20 min 滴加完毕。保温反应 7 h, 抽滤, 滤饼用 DMF 洗涤, 合并滤液和洗液, 倾入 50 ml 水中, 用苯提取(4×20 ml), 苯层用无水硫酸钠干燥, 将苯蒸干, 低温放置固化, 真空干燥, 得橙黄色固体 7.2~8.4 g, 收率 75.6%~88.2%(文献 80%)。mp 42~44℃, 用石油醚重结晶, 得白色片状晶体, mp 46~48℃(文献 130~135℃/13.33Pa)。IR(KBr): ν_{max} 2244(CN), 1743 cm⁻¹(CO); ¹H-NMR(CDCl₃): δ 7.3(5H, s, Ph-H), 4.1~4.4(2H, q

CH₂O), 3.5(2H, s, Ph-CH₂), 2.0~3.0(8H, m, 2 CH₂CH₂), 1.2~1.5(3H, t, CH₃)(光谱数据与文献值相符)。

1-苄基哌啶-4-羧酸(IV)

将 III 4 g(14.7 mmol), 浓盐酸 27 ml(比重 1.18)和水 7 ml 加入 100 ml 三颈瓶中, 搅拌升温, 在 80~90℃之间反应 1 h, 接着升温至反应液回流, 保温反应 48 h, 冷至室温, 用氢氧化钠溶液(NaOH 10 g+水 30 ml)将反应液调至强碱性, 室温搅拌 4 h, 用乙醚和乙酸乙酯的混合液(1:1)提取 1 次, 用盐酸调节至 pH6, 蒸干, 用热异丙醇提取(2×30 ml), 异丙醇溶液浓缩至约 20 ml, 放置析晶, 得白色晶体 2.14~2.80 g, 收率 66.5%~86.9%; mp 164~166℃(文献 168~170℃)。IR(KBr): ν_{max} 3700~3200, 1611 cm⁻¹; ¹H-NMR(DMSO-d₆+丙酮-d₆): δ 8.2(1H, ws, COOH), 7.2(5H, s, Ph-H), 3.5(2H, s, Ph-CH₂), 1.6~3.0(9H, m, 哌啶环 H)(光谱数据与文献值相符)。

参考文献

- 1 Morris F, George RS. Reduction with Ruthenium II. It's use in the Hydrogenation of pyridines. *J Org Chem*, 1961, **26**(9): 3805
- 2 Morris F, George RS. Hydrogenation of substituted pyridines with rhodium on carbon. *J Org Chem*, 1962, **27**(1): 284
- 3 Carrol FI, Anna MF, Judith BL. Studied concerning the cyclization of some 4-bromoacetyl piperidine to the corresponding 3-quinolidinones. *J Org Chem*, 1966, **31**(9): 2957
- 4 U. S. 4748276
- 5 Lech Ciszewski. A new synthesis of R, S-2, 3, 4-trisubstituted 1-azabicyclo[2.2.2]octane by phase-transfer catalysis. *Pol J Chem*, 1988, **62**(4-6): 451
- 6 EC. 霍宁主编, 南京大学有机化学教研室译. 有机合成, 第三集. 北京: 科学出版社, 1981. 176

A New Simple Synthesis Method of the 1-Benzenemethyl Piperidine-4-Carboxylic Acid

LIU Chun-He, WANG Li-Chen, DU Jin-Song

Department of Organic Chemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009

Abstract In this paper we present a new simple synthesis method of 1-benzenemethyl piperidine-4-carboxylic acid, which was prepared from N, N-bis(2-hydroxyethyl) amine by N-hydrocarbylation, chloridization, cyclic addition and hydrolysis. The operation method of compound III was improved. The operation of the every step reaction was simple, and the yield of the method increased by 10% or more as compared with the yield in literature.

Key word 1-Benzenemethyl piperidine-4-carboxylic acid; Synthesis