

# 1取代苯乙基-4哌啶醇醚化反应的探讨

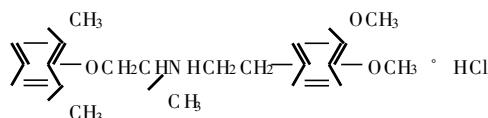
唐伟方 倪沛洲 夏霖 金永华

(中国药科大学有机化学教研室,南京 210009)

**摘要** 以1取代苯乙基-4哌啶醇和对硝基氟苯为原料,在NaH/DMF中制备得到了1取代苯乙基-4-(4-硝基苯氧基)哌啶(III<sub>1,2</sub>)和分离得到了副产物4,4'-二硝基苯醚(V)和N,N-二甲基-4-硝基苯胺(VI),并研究了副产物V,VI的产生原因。以无水四氢呋喃代替DMF,避免了副产物的生成,提高了III的收率。

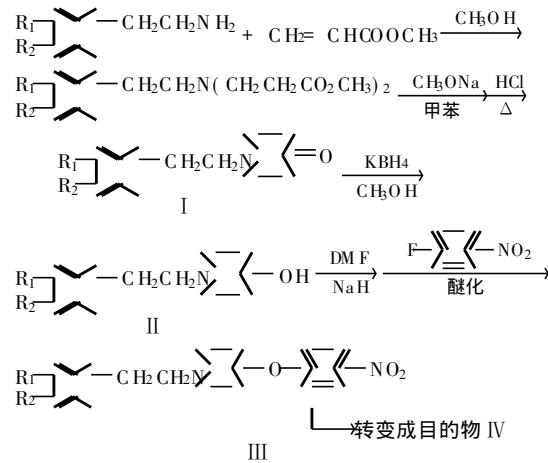
**关键词** 酰化反应;副产物;DMF;四氢呋喃;1取代苯乙基-4-(4硝基苯氧基)哌啶

芳氧烷胺类化合物具有多种心血管活性<sup>[1]</sup>,DDPH<sup>[2]</sup>是由中国药科大学有机化学教研室设计合成和筛选得到的具有抗高血压活性的芳氧烷胺化合物,目前正进行II期临床研究。



DDPH

为了获得更有效的抗高血压药物,在保留芳氧烷胺及苯乙胺结构的基础上,在分子中引入哌啶结构,设计合成了1取代苯乙基-4芳氧取代哌啶类化合物(IV),其合成路线如下:



I<sub>1,2</sub>~III<sub>1,2</sub>: R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=OCH<sub>3</sub>

I<sub>2</sub>~III<sub>2</sub>: R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H

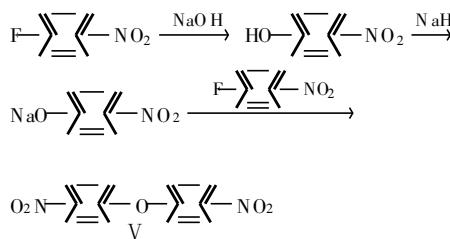
化合物IV的合成是将1取代苯乙基-4哌啶醇

(II)转变为醇钠,再与对硝基氟苯醚化制得相应的1取代苯乙基-4-(4硝基苯氧基)哌啶(III),再通过硝基的变化得到系列化合物IV。

采用文献方法<sup>[3]</sup>,以苯乙胺或3,4-二甲氧基苯乙胺和丙烯酸甲酯为原料,经缩合、环合、水解脱羧制得1取代苯乙基-4哌啶酮(I),I用KBH<sub>4</sub>还原得1取代苯乙基-4哌啶醇(II),本文主要研究了1取代苯乙基-4哌啶醇的醚化反应条件,副产物的分离,结构测定,分析其形成原因,进而通过改变反应条件及溶剂,提高了反应收率和产物的纯度。

参考相关文献<sup>[4]</sup>,我们以1取代苯乙基-4哌啶醇为原料,以DMF为溶剂,于65~70°C加入过量75%的NaH成醇钠,然后加入两倍量的对硝基氟苯制得了化合物III。反应产物经TLC检测,有两个副产物,用丙酮经三次重结晶才能得到纯的化合物III,收率仅为23%~30%。用柱层析分离得到了两个副产物,经IR,<sup>1</sup>H-NMR和MS图谱分析,两个副产物的结构分别为4,4'-二硝基苯基醚(V),mp 142~144°C。(文献值<sup>[5]</sup>:mp 142~143°C),和N,N-二甲基-4-硝基苯胺(VI),mp 161~163°C(文献值<sup>[6]</sup>mp 163~165°C)。V和VI的IR和<sup>1</sup>H-NMR光谱与文献值一致<sup>[5,6,8,9]</sup>。

副产物V的形成可能与DMF含少量水有关。其反应过程如下:NaH遇水生成NaOH,NaOH与对硝基氟苯反应得对氟苯酚,对氟苯酚在NaH作用下成酚钠,再与对硝基氟苯发生亲核取代得V。



为此将 DMF 用苯回流带水,再经  $\text{MgSO}_4$  干燥,减压蒸馏及分子筛干燥,得无水 DMF,采用无水 DMF 作溶剂并在无水条件下制备 III 避免了副产物 V 的生成。

副产物 VI 的量较多,从其结构看含有二甲氨基,显然是溶剂 DMF 参与了反应。我们对 VI 产生的原因及  $\text{NaH}$  在 VI 形成过程中所起的作用进行了研究。

文献报道<sup>[7]</sup> DMF 在较高温度下可以分解为一氧化碳和二甲胺,为证实这一点,我们在室温下将对硝基氟苯直接加入无水 DMF,每次升温 10°C 反应 0.5 h,用 TLC 检测,发现在 75°C 以上就有少量的 VI 产生,但随着温度的升高,VI 的量增加缓慢,即使在 90°C 反应 3 h,化合物 VI 的量仍然很少。为了研究  $\text{NaH}$  在 VI 形成中所起的作用,我们先将  $\text{NaH}$  加入 DMF,然后加入对硝基氟苯,用 TLC 检测,在室温下即有 VI 生成,每次升温 10°C 反应 0.5 h,发现随着温度的升高,化合物 VI 的量随之增加,最后在 90°C 反应 4 h,得到了 20% 的化合物 VI (以对硝基氟苯计)。从以上实验结果可以看出,NaH 加速了副产物 VI 的生成,且随着温度的升高,这种倾向增大。因此推测副产物 VI 产生的可能原因为:  $\text{NaH}$  与 DMF 反应产生了二甲胺,二甲胺与对硝基氟苯反应得化合物 VI。  $\text{NaH}$  与 DMF 反应产生二甲胺的具体机制有待进一步研究。

因而化合物 III 的制备应降低 1-取代苯乙基-4-哌啶醇 (II) 转变成醇钠和其后醚化反应的温度。我们亦通过改变制备 III 的投料比,降低制备醇钠的温度及缩短反应时间,使 III 的收率有所提高。但考虑到副产物仍然较多,最后用无水四氢呋喃代替 DMF 作溶剂,不仅避免了副产物 VI 的生成,而且化合物 III 的收率可提高到 75%~80%,得到了很好效果。

化合物 III<sub>1,2</sub> 的结构经  $^1\text{H-NMR}$  和 MS 确证,从硝基物 (III) 合成目的物 IV 及其生物活性在另文发表。

## 实验部分

熔点在 WRS-1 数字熔点仪上测定,读数未经校正;红外光谱仪为 Nicolet Impact 410 型,固体 KBr 压片;核磁共振仪为 Bruker-ACF-300 型, TMS 为内标;质谱仪为 Finnigan FTM S-2000 型;薄层层析: 硅胶 GE254+ 0.8% CMC-Na; 柱层层析: 100~200 目柱层用硅胶, 青岛海洋化工厂。

1-(3,4-二甲氧基苯乙基)-4-哌啶醇 (II<sub>1</sub>)

将 1-(3,4-二甲氧基苯乙基)-4-哌啶酮 (I<sub>1</sub>) 26.3 g (0.1 mol) 溶于无水甲醇 85 ml 中, 水浴冷却, 在搅拌下分批加入  $\text{KBH}_4$  4 g, 控制反应温度不超过 40°C。加毕, 室温搅拌 2 h, 减压蒸除甲醇, 残留物用乙酸乙酯 160 ml 溶解, 水洗两次, 无水  $\text{MgSO}_4$  干燥过夜, 滤除  $\text{MgSO}_4$ , 蒸除乙酸乙酯, 得白色固体 21 g 收率: 79.8%。mp. 77~79°C, IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ), 3139, 2934, 2807, 1590, 1515, 1262, 1139, 1073, 804, 763

1-苯乙基-4-哌啶醇 (II<sub>2</sub>)

制备方法同 II<sub>1</sub>, 收率: 82.6%。mp. 93~95°C。IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ), 3159, 2949, 2811, 1601, 1497, 1235, 1067, 744, 698 1-(3,4-二甲氧基苯乙基)-4-(4-硝基苯氧基)哌啶 (III<sub>1</sub>)

a 法: 将 60%  $\text{NaH}$  0.7 g (0.0175 mol) 加入无水 DMF 20 ml 中, 加热至 65~70°C, 搅拌下加入溶于无水 DMF 10 ml 中的 II<sub>1</sub> 2.65 g (0.01 mol), 搅拌 0.5 h, 冷却至 40°C, 滴加溶于无水 DMF 10 ml 中的对硝基氟苯 2.8 g (0.02 mol), 在 40~50°C 反应 4 h, 倒入 100 ml 冰水中, 抽滤, 用水洗涤得粗品。粗品经丙酮三次重结晶得淡黄色晶体 1.0 g 收率 25.9%, mp. 111~113°C, IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2935, 1590, 1515, 1503, 1330, 1255, 1108, 1030, 754, 670  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 2.16~3.49 [m, 12H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-], 3.87 (s, 6H, 2ArOCH<sub>3</sub>), 4.86 (m, 1H, ArOCH), 6.76~6.83 (m, 3H, ArH), 6.99~8.26 (dd, 4H, ArH) MS (m/e) 387 (M<sup>+</sup>), 235 (100%)

b 法: 将 60%  $\text{NaH}$  0.48 g (0.012 mol) 加入无水四氢呋喃 20 ml 中, 加热至 60°C, 搅拌下加入溶于无水四氢呋喃 10 ml 中的 II<sub>1</sub> 2.65 g (0.01 mol), 反应 0.5 h, 冷却至 35°C, 滴加溶于无水四氢呋喃 5 ml 的对硝基氟苯 1.7 g (0.012 mol), 在 50°C 搅拌 4 h, 蒸除大部分四氢呋喃, 残留液倒入 100 ml 冰水中, 抽滤, 水洗, 烘干得粗品, 用丙酮重结晶得淡黄色晶体 3.0 g, 收率: 77.7%, mp. 112~114°C。

1-苯乙基-4-(4-硝基苯氧基)哌啶 (III<sub>2</sub>)

制备方法同 III<sub>1</sub>

a 法: 收率: 29.1%, mp. 110.3~112.2°C。IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ), 2941, 1587, 1504, 1493, 1342, 1329, 1262, 1254, 1110, 1038, 752, 698  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.82~

2. 95 [m, 12H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 4. 23 (m, 1H, ArOCH), 7. 22(s, 5H, ArH), 6. 83-8. 21 (dd, 4H, ArH) MS (m/e) 327 (M<sup>+</sup> 1), 2. 35(100%)

b法: 收率: 81. 3%。mp. 111. 2-112. 4℃。

4,4'-二硝基苯醚(V)和N,N-二甲基-4-硝基苯胺(VI)

取a法制备III,粗品1g,用100-200目硅胶柱层析分离石油醚(60~90℃)丙酮(20:1)到(3:1)梯度洗脱TLC检测(展开剂为:石油醚-丙酮(3:2))。收集R<sub>f</sub>=0.8的馏份为化合物V。mp. 142-144℃。IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 3126, 3081, 1607, 1581, 1510, 1487, 1341, 1241, 800, 752(与文献值一致<sup>[5]</sup>)。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ) 7. 16-8. 33 (dd, 8H, ArH), [文献值<sup>[8]</sup>, 60Hz, Poly sol-d, δ 7. 28-8. 26 (dd, 8H, ArH)], MS(m/e) 260(M<sup>+</sup>, 100%), 139

收集R<sub>f</sub>=0.75的馏份为化合物VI,mp. 161-163℃。IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 2926, 1602, 1488, 1312, 1116, 821, 751(与文献值一致<sup>[6]</sup>)。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ): 3. 12(s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 6. 68-8. 16 (dd, 4H, ArH), [文献值<sup>[9]</sup>, 60Hz, CDCl<sub>3</sub>, δ 3. 10(s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 6. 58-8. 06 (dd, 4H, ArH)], MS(m/e) 166 (M<sup>+</sup>, 100%), 119

## 参 考 文 献

1 彭久合,夏霖,倪沛洲等.  $\alpha_1$ 受体拮抗剂DDPH相关的芳氧烷胺类化合物的合成及降压活性. 中国药科大学学报, 1998, 29

2. 95 [m, 12H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 4. 23 (m, 1H, ArOCH), 7. 22(s, 5H, ArH), 6. 83-8. 21 (dd, 4H, ArH) MS (m/e) 327 (M<sup>+</sup> 1), 2. 35(100%) (2): 81
- 2 夏霖,倪沛洲,钱家庆等. 一种抗高血压药物苯氧烷胺类化合物的结晶体的制备方法. 中国专利, 92107623
- 3 Cattanach C J, Cohen A. Studies in the indole series. Part IV. Tetrahydro-1H-pyrido[4, 3-b]indoles as Serotonin Antagonists. *Journal of the Chemical Society. (C. Organic)* 1968, 10 1235
- 4 Robert. F, Boswell. Jr. Synthesis of some N-carboxylic acid derivatives of 3-phenoxypprolidines, 4-phenoxyppiperidines, and 3-phenyldynotropanes with muscle relaxant and anticonvulsant activities. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1974, 17 (9): 1000
- 5 Sadler Standard Infrared Prism Spectra. Bis(p-nitrophenyl) ether 1980; Vol 58 57864
- 6 Sadler Standard Infrared Prism Spectra. N, N-dimethyl-4-nitroaniline. 1959; 14894
- 7 谷珉珉,贾韵仪等. 有机化学实验. 上海: 复旦大学出版社, 1991. 381
- 8 Nuclear Magnetic Resonance Spectry. Sadler Research Laboratories, Inc. Bis(p-nitrophenyl) ether. 1975; Vol 32 21901M
- 9 Nuclear Magnetic Resonance Spectry. N, N-dimethyl-p-nitroaniline, 1972; Vol 19 21388M

# Studies of Etherification of 1-Substituted Phenylethyl-4-Hydroxypiperidines

TANG Wei-Fang, NI Pei-Zhou, XIA Lin, JING Yong-Hua

Department of Organic Chemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009

**Abstract** 1-Substituted phenylethyl-4-(4-nitrophenyloxy) piperidines(III<sub>1,2</sub>) were prepared by reaction 1-substituted-4-hydroxypiperidine with sodium hydride and 1-fluoro-4-nitrobenzene in anhydrous DMF. Two impurities bis (p-nitrophenyl) ether(V) and N,N-dimethyl-p-nitroaniline(VI) were isolated, and the causes of producing V and VI were discussed. The yield of III was raised and the impurities were eliminated by using anhydrous tetrahydrofuran as solvent instead of DMF.

**Key words** Etherification; Impurity; DMF; Tetrahydrofuran; 1-Substituted phenylethyl-4-hydroxypiperidines