

哌嗪衍生物的不对称合成

孙家强, 杨健, 林溪泉

(昆明理工大学生命科学与技术学院, 云南 昆明 650224)

摘要:以 3,4,5-三甲氧基苯甲醛为原料, 经过 Wolff-Kishner-黄鸣龙反应、Vilsmeier-Haack 反应、 KBH_4 还原、 SOCl_2 氯代, 最后和苄基哌嗪反应, 5 步制备成 *N*-苄基-*N'*-(6-甲基-2,3,4-三甲氧基)苄基哌嗪, 总收率为 40.1%。

关键词:哌嗪; 不对称合成; 3,4,5-三甲氧基苯甲醛

中图分类号: O626.329; O621.34

文献标识码: A

文章编号: 0253-4320(2009)11-0059-02

Asymmetric synthesis of piperazine derivative

SUN Jia-qiang, YANG Jian, LIN Xi-quan

(Faculty of life Science and Technology, Kunming University of Science & Technology, Kunming 650224, China)

Abstract: 1-Benzyl-4-(2,3,4-trimethoxyl-6-methyl) benzylpiperazine is prepared from 3,4,5-trimethoxyaldehyde by Wolff-Kishner-HuangMinlon reaction, Vilsmeier-Haack reaction, reduction with KBH_4 , chloridation with SOCl_2 , reaction with benzylpiperazine, which amounts to 5 steps with the yield of 40.1%.

Key words: piperazine; asymmetric synthesis; 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde

哌嗪(piperazine)为双氮原子六元环杂环化合物,是一种重要的化工原料和医药原料,同时本身也是一种驱虫药物。由于在六元环上有 2 个等同的氮原子,在合成中如何让避免同时双取代,实现其不对称合成具有重要的意义。据报道 *N*-苄基-*N'*-(多取代)苄基哌嗪具有治疗脑部氧化失衡^[1]、抗抑郁^[2]、镇痛^[3]等作用。但该类化合物的合成复杂,产率低。在制备中间体 6 中,文献[4]采用由化合物 3 经过 Blanc 氯甲基化制备,但产物不纯,分离困难,无法进行后继反应。在参考文献[5-6]的基础上,笔者提出了间接合成的方法,该方法操作简单,每一步均易实现。在该类化合物的合成中,未见类似报道使用该方法。

1 实验部分

1.1 合成路线

合成路线如图 1 所示。

1.2 苄基哌嗪的合成

称取无水哌嗪 17.2 g 于 250 mL 圆底烧瓶中,加入无水乙醇 100 mL 搅拌溶解后,加入哌嗪双盐酸盐 57 g,搅拌下缓慢提高反应温度至 75℃,在此温度下反应 3 h,滴加氯化苄 25.5 g,反应 2 h 停止反应。过滤后,滤液蒸除溶剂后加水 150 mL,加入 NaOH 至

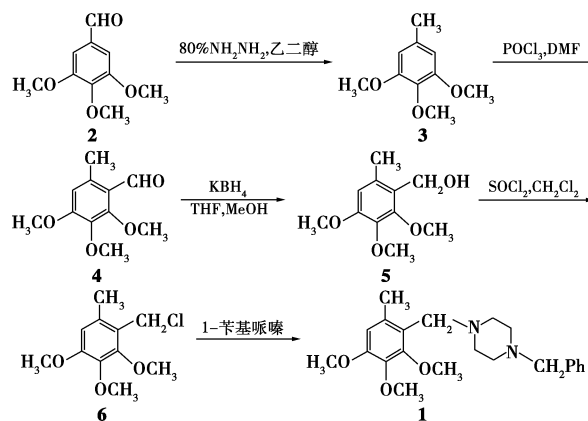


图 1 目标化合物的合成路线图

pH > 12。CH₂Cl₂ 30 mL 萃取,有机层用 Na₂SO₄ 干燥后除去干燥剂和溶剂,得到淡黄色液体 30.0 g,收率 82.3%。

1.3 3,4,5-三甲氧基甲苯(3)的合成

称取 3,4,5-三甲氧基苯甲醛 19.6 g 置于 250 mL 圆底烧瓶中,加入乙二醇 60 mL,搅拌下加入 80%水合肼 20 mL,搅拌下缓慢提高反应温度至 70℃,待反应液澄清后加入固体 KOH 2.0 g,并在此温度下继续搅拌 3 h。提高反应温度至 125℃,反应 1.5 h 后,提高反应温度至 150℃反应 3 h 后停止反应。冷却后加水 150 mL,石油醚 30 mL 萃取 3 次,无水

收稿日期: 2009-07-23

作者简介:孙家强(1983-),男,硕士生;杨健(1970-),男,博士,副教授,主要研究方向为药物合成,通讯联系人,0871-3802809, sunjq222@126.com。

硫酸钠干燥后,滤除干燥剂,蒸除溶剂得接近无色的透明液体 17.8 g,冷却后成白色固体,熔点 31.4 ~ 33.9℃,收率 97.8%。核磁共振氢谱($^1\text{H-NMR}$), δ : 2.3(s, 3H, CH_3), 3.8(s, 9H, OCH_3), 6.4(s, 2H, Ar-H)。

1.4 6-甲基-2,3,4-三甲氧基苯甲醛(4)的合成

称取 3,4,5-三甲氧基甲苯 2.4 g 放置于 100 mL 圆底烧瓶中,搅拌下加入二甲基甲酰胺(DMF) 2.5 mL。使其溶解后用冰水浴冷却。缓慢滴加 POCl_3 2.7 g,滴加时不应超过 25℃。滴加完成后,撤除水浴,在室温下反应 1 h,提高反应温度至 40℃。在此温度下反应 2 h,在缓慢提高反应温度至 65℃,在此温度下反应 8 h,薄层色谱检查原料点消失时停止反应。将反应液加入到 200 mL 的冰水混合物中,搅拌片刻。用 10% NaOH 溶液调节 pH 至 8 左右,此时有固体析出。抽滤得到淡黄色固体。充分干燥后,称重 2.5 g,收率 89.3%,熔点 58.9 ~ 60.2℃。 $^1\text{H-NMR}$, δ : 10.03(s, 1H, CHO), 3.77 ~ 3.69(9H, OCH_3), 2.36(s, 1H, CH_3)。

1.5 6-甲基-2,3,4-三甲氧基苯甲醇(5)的制备

称取 6-甲基-2,3,4-三甲氧基苯甲醛 4.2 g 于 100 mL 圆底烧瓶中,加入 THF 5 mL,甲醇 10 mL,搅拌下加入 KBH_4 0.4 g,60℃下搅拌反应 4 h,停止反应。反应液中加水 100 mL, CH_2Cl_2 40 mL 萃取 4 次, CH_2Cl_2 层用 Na_2SO_4 干燥后,滤除干燥剂,蒸除溶剂后的无色透明液体 4.1 g,收率 97.4%。

1.6 6-甲基-氯化苄(6)的制备

称取 6-甲基-2,3,4-三甲氧基苯甲醇 2.1 g 于 100 mL 圆底烧瓶中,加入 CH_2Cl_2 10 mL 搅拌溶解,滴加入 SOCl_2 2.0 mL,常温下反应 15 min 后停止反应,蒸除溶剂后,加入水 30 mL,石油醚 20 mL 萃取 3 次,石油醚层水洗至中性,用 Na_2SO_4 干燥后,滤除干燥剂,蒸除溶剂,得淡黄色油状液体 1.8 g,收率 78.3%。

1.7 *N*-苄基-*N'*-(6-甲基-2,3,4-三甲氧基)苄基哌嗪(1)的合成

称取苄基哌嗪 0.5 g 于 100 mL 圆底烧瓶中,加入 DMF 5 mL,搅拌溶解后滴加 6-甲基-2,3,4-三甲氧基氯化苄 0.8 g, KI 0.1 g,90℃下反应,约 1 h 滴加 10% KOH 0.1 mL,至反应完全后停止反应。向反应液中加入水 100 mL,37% HCl 调节 pH 至强酸性。石油醚 10 mL 萃取 3 次。水层用 10% NaOH 调节 pH 至 12,石油醚 30 mL 萃取 4 次。石油醚层用 0.05% HCl 10 mL 洗涤 2 次。有机层用无水硫酸钠干燥后滤除干燥剂,蒸除溶剂得无色透明液体 0.7 g,收率 60.3%。 $^1\text{H-NMR}$, δ : 7.17 ~ 7.30(m, 5H), 6.56(s, 1H), 3.62 ~ 3.77(m, 13H), 2.13 ~ 1.33(m, 11H)。

2 结语

用该方法合成目标化合物具有条件温和,产率较高,中间体容易纯化分离等特点。该方法用于合成 *N*-苄基-*N'*-(多取代)苄基哌嗪类化合物具有通用性,对研究哌嗪衍生物的不对称合成具有重要的意义。

参考文献

- [1] Wierzbicki M, Lepagnol J, Tillement J-P, *et al.* Preparation of *N*-(3,4-dimethoxy-2-hydroxybenzyl)piperazines for the treatment of cerebral oxidative metabolism disequilibria: EP, 733627[P]. 1994-09-23.
- [2] 李建其, 黄丽瑛, 董文心, 等. 芳烷醇哌嗪类化合物的合成及抗抑郁活性[J]. 中国药物化学杂志, 2006(5): 270-276.
- [3] 李建其, 黄丽瑛, 陈建新, 等. 芳烷醇哌嗪衍生物的设计合成及镇痛活性[J]. 药学报, 2007(11): 1166-1177.
- [4] Bjorsvik H-R. Novel intermediates, process for their preparation and synthesis of 1,4-benzoquinones: US 798749[P]. 2008-11-20.
- [5] Lipshutz B H, Lower A, Berl V, *et al.* An improved synthesis of the "miracle nutrient" coenzyme Q10[J]. Organic Letter, 2005(19): 4095-4097.
- [6] Ji Yafei, Xu Wanmei, Jin Wenhui, *et al.* Practical synthesis of 2,3,4,5-tetramethoxytoluene[J]. Synth Commun, 2006, 36(14): 1961-1965. ■

(上接第 58 页)

- [7] 曹雄文, 苏磊, 闫云君, 等. 有机硅介质中脂肪酶印迹体系的优化及印迹机制的初步研究[J]. 应用化工, 2008, 37: 717-722.
- [8] Maury S, Buisson P, Perrard A, *et al.* Influence of the Sol-gel chemistry

on the activity of a lipase encapsulated in a silica aerogel[J]. Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic, 2004, 29: 133-148.

- [9] Reetz M T, Zonta A, Simpelkam P. Efficient heterogeneous biocatalysts by entrapment of lipases in hydrophobic Sol-gel materials[J]. Angew Chemie Intl Ed, 2003, 34: 301-303. ■