

# 综合信息

## 4-哌啶酮类化合物的合成及其在医药领域中的应用

陈绘如, 肖国民

(东南大学 化学化工系, 南京 210096)

**摘要:** 本文介绍了合成 4-哌啶酮类化合物的常用方法, 对所介绍的各方法进行了比较和总结; 概述了这类化合物作为中间体在合成中枢神经系统药物、抗过敏药物、消化系统药物、镇痛药物、抗高血压药物、抗哮喘药物等医药领域中的应用。

**关键词:** 4-哌啶酮; 合成; 医药; 应用

**中国分类号:** TQ215

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1006-253x(2005)08-001-4

### Synthesis Of 4-piperidone And Its Application In Medicine

Chen Huiru, Xiao Guomin

(Department of Chemistry & Chemical Engineering, Southeast University, Nanjing 210096)

**Abstracts:** This text has introduced the commonly used synthetic methods of 4-piperidone, comparing and summarizing each method; Summarized these kind of compounds as intermedia applied in the medical field such as central nervous system, digestive system, ect.

**Keywords:** 4-piperidone; synthesis; medicine; application

哌啶衍生物在医药领域具有重要的研究价值, 它广泛应用于镇痛、消炎、抗组胺、抗心率失常、抗精神病、抗肿瘤<sup>[1-9]</sup>等药物的合成, 特别是在中枢神经系统疾病和过敏性疾病的临床治疗中占据着不可替代的地位, 因此对于该类化合物的研究已成为药物合成领域研究的热点。上述药物的合成往往需要哌啶环 4 号位上具有较高反应活性的基团来结合其他具有药学功能的基团, 4-哌啶酮由于其羰基本身活性较高且在一定的反应条件下易转变为羟基、卤代基、胺基、腈基、羧基、酯基、甲醛基等活性基团, 直接或间接地作为中间体在哌啶类药物的合成中起着举足轻重的作用。

国外化学工作者从上世纪二十年代初开始着力于 4-哌啶酮类化合物的研究, 先后针对不同的取代基提出了一些合成方法并将所合成的化合物应用到医药领域, 开发出的许多哌啶类药物在临床治疗中得到了广泛的应用。近几年关于此类化合物的新药报道很多, 应用领域也有了一些新的突破。随着医药事业的发展, 4-哌啶酮类化合物将会越来越受到广大化学工作者和医药工作者的关注。国内对 4-哌啶酮类化合物的研究工作起步较晚, 主要侧重于受组胺光稳定剂母体三丙酮胺的研究, 有关其它 4-哌啶酮类化合物的合成及应用

报道则较少。本文是笔者在研究一系列哌啶衍生物的基础上, 对 4-哌啶酮类化合物的合成及其在医药领域中的应用作简单的介绍。

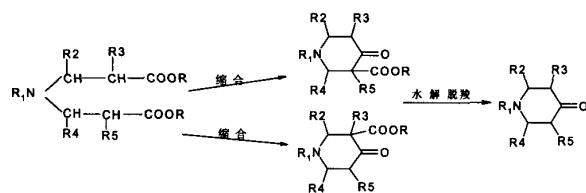
### 1 合成进展

根据哌啶环上取代基的不同, 化学工作者曾提出了一些合成 4-哌啶酮的方法, 大致可分为环合法和还原法, 下面就一些具有推广意义的合成方法作简单的介绍。

#### 1.1 环合法

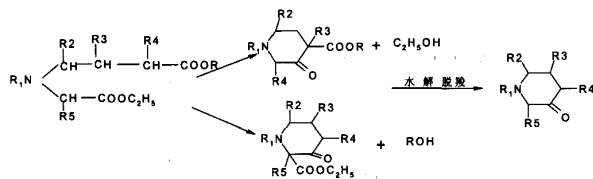
##### 1.1.1 以双酯为原料合成

1924 年 McElvain 等人首次提出通过双酯内狄克曼缩合和水解脱羧等反应合成 4-哌啶酮<sup>[10]</sup>。其合成路线如下:



R<sub>1</sub> 为烷基或苄基; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 一般为氢或烷基。

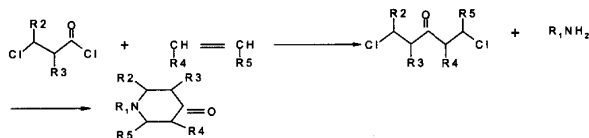
上述反应缩合时一般选用苯、甲苯或二甲苯作溶剂来增加分子内缩合, 钠、醇钠或氢化钠是常用的缩合剂, 水解脱羧只需在酸中回流即可。若原料为对称性双酯可用伯胺与丙烯酸酯双加成制得<sup>[10]</sup>, 若为非对称性双酯可用伯胺与丙烯酸酯发生单加成后再与卤代丙酸甲酯进行消去反应<sup>[11]</sup>制得。由于此法其初始原料价廉易得, 工业操作简单, 目前已得到推广多用于合成 N-烷基-4-哌啶酮, N-苄基-4-哌啶酮等化合物。另外此法还可以推广用于合成一系列的 3-哌啶酮。合成路线如下:



R<sub>1</sub> 为烷基或苄基; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 一般为氢或烷基

### 1.1.2 以二氯戊酮为原料合成

1992 年俄罗斯开发了一种新的环合方法, 提出通过 3-氯丙酰氯与乙烯加成制备中间体后再与伯胺一步成环合成一系列的 4-哌啶酮<sup>[13]</sup>。合成路线如下:

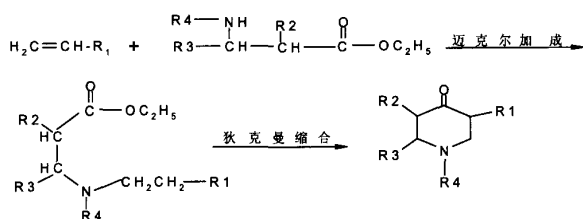


R<sub>1</sub> 为烷基或苄基; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 一般为氢或烷基

上述环合反应只需在 40~45℃ 下一步即可完成, 反应速度较快、工业操作简单、产品收率高。但目前其原料二氯戊酮主要是通过 3-氯丙酰氯和乙烯加成制得, 由于乙烯易爆易聚合反应温度必需低于 20℃, 这给实验操作带来了不便, 投入工业化生产也给安全带来了隐患, 如能克服此缺点或开发出一种切实可行的合成二氯戊酮的新方法, 此成环法将有着广泛的应用前景。

### 1.1.3 以仲胺与丙烯腈或丙烯酸酯为原料合成

1995 年东国制药株式会社开发了一种方法用于合成具有下述通式的 4-哌啶酮<sup>[14]</sup>。合成路线如下:



R<sub>1</sub> 为 -CN 或 -COOCH<sub>2</sub>R, 其中 R 为 -CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-对硝基苯基、对甲氧基苯基、-AC 或 -H<sub>2</sub>。R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 为氢或分子较小的烷基

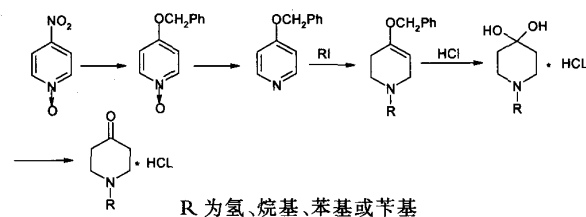
上述迈克尔加成反应中用碱催化剂消除胺上的氢质子, 在此反应中使用的碱可以是氨基化钠、氢化钠或甲醇钠, 芳族有机溶剂

如醚、甲苯、二甲苯可用作溶剂。在狄克曼缩合反应中活泼的 α-氢被碱催化剂捕获羰基上的碳受到攻击时发生分子内亲核反应使反应中被活化的 α-碳发生环作用和水解。此反应中氨基化钠、氢化钠、甲醇钠可用作碱催化剂, 芳族有机溶剂如醚、甲苯、二甲苯可用作反应溶剂。此法主要用于合成哌啶环上含有不饱和基团的化合物, 产品收率较高。

## 1.2 还原法

### 1.2.1 吡啶氧化物为原料合成

1958 年 Robert 等人提出不通过成环直接以相应的吡啶氧化物为原料经去氧、取代、还原、水解、成盐、中和等步骤得到 4-哌啶酮<sup>[15]</sup>。反应路线如下:

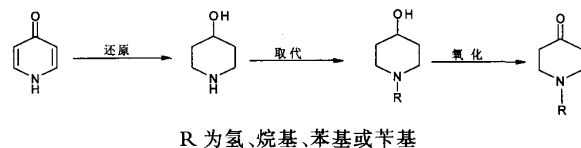


R 为氢、烷基、苯基或苄基

上述反应中反应物在氯仿溶剂中与三氯化磷作用去氧后选用硼氢化钠在质子性溶剂中进行不完全还原的同时与碘化物发生取代反应, 所得中间体在酸中水解成盐后中和即得 4-哌啶酮。此法原料较易得到, 但是反应步骤较多, 工业操作较为繁琐, 产品收率也较低, 一般多用于合成 R 为氢的 4-哌啶酮, 另外值得一提的是用此法合成 3-哌啶酮, 产品收率将比相应的 4-哌啶酮要高的多<sup>[15]</sup>。

### 1.2.2 以吡咯并[1,2-α]吡啶酮为原料合成

1966 年德国提出以吡咯并[1,2-α]吡啶酮为原料经还原、取代两步合成相应的 4-哌啶醇, 若选择合适的氧化剂此法也可用于合成一系列的 4-哌啶酮。合成路线如下:



R 为氢、烷基、苯基或苄基

## 2 医药中的应用

4-哌啶酮作为中间体在医药合成领域应用十分广泛,所合成的药物用途不一<sup>[17-19]</sup>,本文就其中治疗效果确切的药物作重点概述。

### 2.1 中枢神经类药

4-哌啶酮对中枢神经类药物的作用起了极其重要的作用,此类化合物所引入的哌啶环直接作用于多巴胺受体,这些药物多用于治疗精神分裂症、老年性痴呆症、抑郁症。

治疗精神分裂症的哌啶类药物多属于丁酰苯类抗精神病药,主要是通过阻断脑内多巴胺受体来促进脑内多巴胺的转化,一般具有很好的抗幻觉妄想和抗兴奋躁动作用。代表药物有氟哌啶醇、溴派利多、三氟哌多、替米哌隆、匹莫奇特、五氟利多、氟司利多、利培酮、卡匹帕明。

1999年在我国上市的第二代乙酰胆碱酶抑制剂多奈哌齐(CI),其中枢神经系统CI选择性作用高,周围CI不良反应低,它在治疗老年性痴呆方面效果非常显著;另外氟哌啶醇由于其对心血管几乎无不良反应,其治疗作用除精神分裂症外还可扩展到老年性精神障碍。

治疗抑郁症的哌啶类药物目前最有代表性的是帕罗西汀,它为新型的选择性5-HT摄入抑制剂,可阻滞在轴浆再摄取突触间隙的5-HT,致突触间隙5-HT浓度增高,引起5-HT受体兴奋作用增强。其选择性比氟西汀和氯米帕明强的多,更难得的是临床试验证明此药对病人的心率、血压和心传导几乎无副作用。

### 2.2 抗过敏药

近几十年,通过对结构和活性关系的研究,药物工作者研究发现哌啶环N上引入甲基或酯基所合成的一些化合物具有很好的抗组胺、抗胆碱及镇定作用,它们在过敏性疾病的临床治疗中占据着主要的地位。

抗组胺H1受体拮抗剂类哌啶药物主要有赛庚定、阿司咪唑、特非那定、依巴斯汀、酮替芬。他们主要用于治疗急慢性荨麻疹、过敏性鼻炎,其中特非那定较阿司咪唑见效快,持续时间长,另外依巴斯汀还是很好的抗偏头痛药物。

用于各种常见过敏性皮肤病的哌啶类药物主要有二苯拉林、阿扎他定、哌海茶碱、美海屈林、巴米品、氯吡拉敏、苯茛胺等。其中苯茛胺还可以配合其它药物治疗震颤麻痹及伤风感冒。

另外新一代抗过敏药物氯雷他定由于其疗效快、毒副作用小,广泛用于治疗过敏性鼻炎、慢性荨麻疹、皮肤搔痒等,自九十年代上市以来便风靡全世界,在国际市场的销售额增长迅猛,成为世界上最畅销的抗过

敏药。

### 2.3 镇痛药

哌啶类化合物在镇痛方面的主要代表药物有癌症患者使用较多的强效麻醉性镇痛药哌替啶、匹米诺定、芬太尼;静脉全麻药阿芬太尼,它主要作用于 $\mu$ 阿片受体,对心血管系统影响较小;短时止痛药阿法罗定、哌吡唑酮、盐酸安那定,它们多用于手术时以及手术后止痛;偏头痛药苯噻啶,它具有很强的5-羟色胺抗组胺作用和较弱的抗乙酰胆碱作用能减少甚至完全解除偏头痛的发作。

### 2.4 消化系统用药

哌啶类消化系统药物主要有多潘立酮,其为一作用较强的多巴胺受体拮抗剂,用于由胃排空延缓、胃食管返流、慢性胃炎、食道炎引起的消化不良症状,包括恶心、呕吐、嗝气、上腹闷胀、腹痛、腹胀等;地芬诺酯,它可直接作用于肠平滑肌,通过抑制肠粘膜感受器,消除局部粘膜的蠕动反射而减弱肠蠕动,同时可增加肠的阶段收缩,适用于急、慢性功能性腹泻及慢性肠炎;西沙必利,可增加胃肠动力,用于胃轻瘫综合征或上消化道不适;盐酸洛哌丁胺,它是一种极强的长效抗腹泻药物,它能直接作用于肠壁,干扰神经末梢乙酰胆碱的释放,从而抑制肠壁及肠壁收缩,使肠功能恢复正常,因此能迅速、有效而安全地控制急慢性腹泻的症状,是目前上市最好的止泻药之一。

### 2.5 抗哮喘药

哌啶类抗哮喘的代表药物有盐酸芬司匹利,其支气管扩张作用介于异丙肾上腺素和茶碱之间,能降低气道阻力,尚有解热、镇痛、抗炎作用,用于支气管哮喘、慢性支气管炎和呼吸功能不全;酮替芬,其为一新的抗变态反应药物,除了具有长效抗过敏作用外还能抑制支气管周围粘膜下肥大细胞释放组胺、慢反应物质,而且也抑制血液中嗜酸性粒细胞释放组胺、慢反应物质等,对多种类型的支气管哮喘均有明显疗效。

### 2.6 抗高血压

抗高血压哌啶类药物的主要代表有5-羟色胺受体阻断剂同色林,其对5HT<sub>2</sub>受体有选择性阻滞作用,亦有较弱的 $\alpha_1$ 和H<sub>1</sub>受体拮抗作用,用于治疗各种类型的高血压,也用于充血性心力衰竭、雷诺病及间歇性跛行; $\alpha$ 受体阻断剂盐酸吡拉明,此药可与利尿药合用治疗轻、中度高血压,也可用于偏头痛。

### 2.7 其它

在临床治疗中哌啶类药物除了应用于上述所介绍的几个领域外,在其它方面也有一些应用,如抗心率失常药劳卡尼,其药效快,维持时间长,对室性心率失常效果显著,但是毒性比较大,不宜长期使用;盐酸丙哌

维林片,它能够治疗由于化学物亚硝酸盐、苯胺、硝基苯、三硝基甲苯和含有或产生芳香胺的药物所引起的高铁血红蛋白血症;罗吡唑,其神经保护作用是通过阻止细胞外谷氨酸盐释放而产生的,它具有耐受性良好可降低病死率和提高神经康复效果等功能而成为当今最令人看好的神经保护剂之一;伊立替康,其为半合成喜树碱的衍生物,是能特异性抑制DNA拓扑异构酶I的抗肿瘤药,对表达P-糖蛋白MDR的肿瘤(长春新碱和阿霉素耐药的P3.88白血病)也有抗癌活性;开普拓,除具有一般抗肿瘤活性外还能抑制乙酰胆碱酯酶,主要用于治疗晚期大肠癌。

### 3 发展前景

综上所述,以4-哌啶酮为中间体直接或间接地合成的一系列化合物在中枢神经、消化系统、抗过敏、抗高血压,抗肿瘤等药物方面具有很高的研究和应用价值。近几年研究发现某些哌啶类化合物在抗菌<sup>[20]</sup>、治疗过度肥胖、性功能障碍、糖尿病<sup>[21]</sup>等方面有着显著的作用,这将为哌啶类化合物的应用研究开辟新的道路。随着医药事业的发展,虽然目前国内关于4-哌啶酮类化合物的报道较少,但对此类化合物的研究无论是其合成方法的改进还是新药方面的开发应用都将是一个非常希望的方向。

### 参考文献:

- [1][P] WO:03 078 421,2003-09-25.  
 [2]Pau A,Asproni B,Boatto G,et al.Synthesis of substituted N-(4-piperidyl)-N-(3-pyridyl)amides with antiarrhythmic activity[J]Pharmazie,2000 ,55(12):892~895.  
 [3] [P]US: 6 166 209, 2000-12-26.  
 [4] [P]EP: 4 684 00, 1992-01-29.

### 上接第23页

液体,具有浓郁的特殊香味,沸程为85~90℃,折光率 $nd_{20}=1.3771\sim 1.3775$ (文献值 $nd_{20}=1.3772$ )。

### 3、结论

用硫酸氢钠催化合成乙酸异丙酯的适宜工艺条件为:醇酸摩尔比为1:1.5,催化剂用量为1.2克/0.2摩尔醇,环己烷为10毫升,酯化率可达到75.2%。若要求食品级乙酸异丙酯,可不用带水剂。

- [5] [P]US: 6 436 964, 2002-08-20.  
 [6] [P]CA: 2 392 028 ,2001-06 -14.  
 [7]Guan H J, Dai J, Zhu X Z. Atypical antipsychotic effects of quetiapine fumarate in animal models [ J]Acta Pharmacol Sin, 2000, 21(3):205~208.  
 [8] [ P ]CA:2 405 758 ,2001-11-15.  
 [9]尤启冬.药物化学[M]北京:化学工业出版社,2004.158~159.  
 [10]McElvain S M.Piperidine Derivatives. II . 1-alkyl-3-carbethoxy-4-piperidyl benzoates [J]J.Am.Chem.Soc, 1926,48: 2179~2185.  
 [11]McElvain S M, Rorig K. Piperidine derivatives. XVIII. The condensation of aromatic aldehydes with 1-methyl-4-piperidone [J]J Am Chem Soc, 1948, 70: 1820~1825.  
 [12]McElvain S M,Laughton P M.Piperidine Derivatives.XXIV. 1-methyl-4-phenyl-3-piperidone and related products [J]J.Am. Chem.Soc, 1951,73: 448~452.  
 [13] [P]US:1 710 555, 1992-02-07.  
 [14][P]CN: 95115560.1, 1996-05-29.  
 [15]Lyle Robert E, Adel Robert E,et al. Hydrates of 1-methyl-3 and-4-piperidone hydrochloride[J] J.Am.Chem.Soc,1959 ,82: 342~345.  
 [16]Fankhauser R, Grob C A, et al.Synthesis of 4-chloropiperidines[J]Helv Chem Acta,49(1)690~695.  
 [17] 王书勤.世界有机药物专利制备方法大全[M].上海:科学技术出版社 1996.  
 [18] 王世玉,王普善.合成药物与中间体手册[M].北京:化学工业出版社 2003.  
 [19]苏为科,何潮洪.医药中间体制备方法[M].北京:化学工业出版社 2003.  
 [20] [P]WO:04089940,2004-10-21.  
 [21] [P]WO:03061660,2003-07-3.

### 参考文献

- 1.Akopyan AN.J.Gen .chem.(U.S.S.R) 1937;7:1687,Cited C.A. 1937;31:8504  
 2.Mallavarapn G R.Indianj.Chem/seet.b ,1978;16B (8):725 -726 (Eng),CitedinC.a.,90,5352.  
 3. 邵作范 李明阳 三氯化铁水合物催化合成乙酸酯的研究 大学化学 1996,11(3):40~42  
 4. 刘国华 硫酸氢钾催化合成氯乙酸异丙酯 化学世界 2002, (3):153~154.  
 5. 曾俊峰 周惠珍 乙酸苄酯的合成研究进展 许昌学院学报 2003,22(5):35~38



## 4-哌啶酮类化合物的合成及其在医药领域中的应用

作者: [陈绘如](#), [肖国民](#), [Chen Huiru](#), [XIAO Guomin](#)  
 作者单位: [东南大学, 化学化工系, 南京, 210096](#)  
 刊名: [化工中间体](#)  
 英文刊名: [CHEMICAL INTERMEDIATE](#)  
 年, 卷(期): 2005, (8)  
 引用次数: 5次

### 参考文献(11条)

1. [Pau A, Asproni B, Boatto G](#) [Synthesis of substituted N-\(4-piperidyl\)-N-\(3-pyridyl\)amides with antiarrhythmic activity](#) 2000(12)
2. [管瀚俊, 戴今, 朱兴族](#) [富马酸奎的平在动物模型中的非典型抗精神病作用](#) [期刊论文]-[中国药理学报\(英文版\)](#) 2000(3)
3. [尤启冬](#) [药物化学](#) 2004
4. [Mcelvain S M](#), [Piperidine Derivatives II](#) 1-alkyl-3-carbethoxy-4-piperidyl benzoates 1926
5. [Mcelvain S M, Rorig K](#) [Piperidine derivatives. XVIII. The condensation of aromatic aldehydes with 1-methyl-4-piperidone](#) 1948
6. [Mcelvain S M, Laughton P M](#) [Piperidine Derivatives. XXIV. 1-methyl-4-phenyl-3-piperidone and related products](#) 1951
7. [Lyle Robert E, Adel Robert E](#) [Hydrates of 1-methyl-3 and-4-piperidone hydrochloride](#) 1959
8. [Fankhauser R, Grob C A](#) [Synthesis of 4-chloropiperidines](#)
9. [王书勤](#) [世界有机药物专利制备方法大全](#) 1996
10. [王世玉, 王普善](#) [合成药物与中间体手册](#) 2003
11. [苏为科, 何潮洪](#) [医药中间体制备方法](#) 2003

### 相似文献(9条)

1. 学位论文 [孙居锋](#) [N-取代-4-哌啶酮衍生物的合成研究](#) 2005  
 N-烷基-4-哌啶酮及其衍生物以其普遍的生物活性而被广泛应用于医药、农药及精细化学品的生产中;尤其是手性哌啶酮衍生物因其是重要的合成砌块而引起了人们的普遍关注。 本文选取了N-烷基-4-哌啶酮作为主要的研究对象,对N-取代-4-哌啶酮的合成工艺进行了系统研究,建立了以胺类化合物与丙烯酸甲酯为原料,经迈克尔加成、狄克曼缩合、脱羧反应合成N-烷基-4-哌啶酮的合成工艺。 以甲胺和丙烯酸甲酯为原料,摩尔比为1:2.2,在室温下进行迈克尔加成反应,以甲醇钠的甲醇溶液作缩合催化剂,在95~100℃进行缩合反应,用酸作催化剂进行脱羧反应,合成N-甲基-4-哌啶酮,总收率达到54%; 同样本文以苯胺和丙烯酸甲酯为原料,合成了N-苄基-4-哌啶酮,摩尔收率达82%。 以本文合成的N-甲基-4-哌啶酮为原料,在0.4~0.8 Mpa、75~80℃下以骨架镍为催化剂催化加氢得到N-甲基-4-哌啶醇,摩尔收率96%,在此基础上将合成的N-甲基-4-哌啶醇以SOCl<sub>2</sub>为氯化剂,80℃进行反应得到N-甲基-4-氯哌啶,摩尔收率49%左右。 在已建立的N-烷基-4-哌啶酮的合成工艺基础上,以手性羟胺与丙烯酸甲酯为原料,以甲醇钠的甲醇溶液作缩合催化剂,经迈克尔加成、狄克曼缩合、脱羧反应合成了S-(+)-1-(1-羟基-2-丁基)-4-哌啶酮、R-(-)-1-(1-羟基-2-丁基)-4-哌啶酮、S-(+)-1-(1-羟基-2-丙基)-4-哌啶酮,以及1-(1-羟基-2-丁基)-4-哌啶酮和N-羟乙基-4-哌啶酮,总摩尔收率均达到35%以上。
2. 期刊论文 [张惠, 陈效毅, 安顺永, 让瑞芳, ZHANG Hui, CHEN Xiao-yi, AN Shui-yong, RANG Rui-fang](#) [N-特丁氧羰基-4-哌啶酮的合成研究-精细化工中间体](#) 2009, 39(1)  
 以哌啶酮盐酸盐和二碳酸二叔丁酯为原料,通过两步反应合成重要的医药中间体-N-特丁氧羰基-4-哌啶酮初品,重结晶后,最终收率为85%。IR和<sup>1</sup>H NMR对合成的产物进行了分析,以确定其结构。
3. 期刊论文 [郑阳峰, 洪志, 蒋华江, ZHENG Yang-feng, HONG Zhi, JIANG Hua-jiang](#) [N-丙基-4-哌啶酮的合成研究-浙江化工](#) 2007, 38(9)  
 以丙烯酸甲酯和丙胺为原料,经过Michel加成, Dieckmann缩合和水解脱羧反应,简便、高效地合成了N-丙基-4-哌啶酮。分别对原料配比、合成过程等方面进行了改进,简化了合成工艺,节省了原料和成本,更适合于大规模生产。产品经过核磁共振检测表征,而且也经过气相色谱检测,具有很高的纯度。
4. 期刊论文 [蒋忠良, 王书玉, 段辉](#) [1-苄基-4-哌啶酮的合成研究-化学世界](#) 2004, 45(9)  
 以苯胺和丙烯酸甲酯为原料,依次经过加成、狄克曼缩合及水解脱羧反应,简捷、高效地合成了1-苄基-4-哌啶酮。分别对原料配比、合成过程等方面进行了改进,同现有文献相比,不仅总产率由原来的65%提高到75.3%,而且还简化了合成工艺,节省了原料和成本,更适合于大规模生产。元素分析、红外光谱、核磁共振谱分析结果表明,产物具有很高的纯度。
5. 期刊论文 [陆文超, 李瑛琦, 郭春, LU Wen-Chao, LI Ying-Qi, GUO Chun](#) [1-苄基-4-哌啶酮的合成工艺改进-辽宁化](#)

以苯胺和丙烯酸甲酯为起始原料,合成OPC-21268的重要中间体1-苄基-4-哌啶酮,并对每步反应的工艺进行优化,确定了最佳反应条件,三步反应的总收率为74.5%,比文献值提高了14.5%。新工艺做法简单,成本降低,适于工业生产。

## 6. 学位论文 [陈绘如 N-甲基-4-哌啶类化合物的合成研究](#) 2006

N-甲基-4-哌啶类化合物作为药物中间体在医药领域具有重要的研究价值,对该类化合物的研究,已成为药物合成领域研究的热点。N-甲基-4-哌啶与镁混合在四氢呋喃溶液中反应易得到化学性质活泼的格氏试剂,其中间体N-甲基-4-哌啶酮、N-甲基-4-哌啶醇由于其分子中所含的羰基、羟基反应活性较高,在一定的反应条件下易转变为胺基、腈基、羧基、酯基、醛基等活性基团,哌啶环上的甲基具有一些特殊的药理作用,他们直接或间接地作为中间体在哌啶类药物的合成中起着举足轻重的作用。目前国内关于这三个化合物的合成研究报道较少,其需求量主要依靠进口。因此,研究它们的合成具有重要的理论与实际意义。本文重点研究了N-甲基-4-哌啶酮、N-甲基-4-哌啶醇、N-甲基-4-氯哌啶这三个哌啶类化合物的合成。目标产物通过IR和 $^1\text{H}$ NMR图谱分析验证。环合法合成N-甲基-4-哌啶酮是一条经济可行的合成路线。以丙烯酸乙酯和甲胺水溶液为原料,经迈克尔加成得到N-双( $\beta$ -丙烯酸乙酯)甲胺,经迪克曼缩合成N-甲基-3-乙氧甲酰基-4-哌啶酮,再脱羧得到目标化合物N-甲基-4-哌啶酮,反应总收率达到59-7%该法具有操作简单,反应条件温和,所用原料价格便宜等优点,为N-甲基-4-哌啶酮实现工业化生产奠定了基础。三步法合成N-甲基-4-哌啶酮盐酸盐。以丙烯酸乙酯和甲胺水溶液为原料,加成、缩合后将脱羧与成盐合为一步,高效快捷地合成N-甲基-4-哌啶酮盐酸盐,总收率达75-6%。还原哌啶酮是目前制备哌啶醇的常用方法,本课题选择了Mg-Cd $^{2+}$ 金属还原、NaBH $_4$ 、4>-Amberlyst-15(H $^+$ )还原、NaBH $_4$ 、4>-ZnCl $_2$ 还原这三类还原体系。重点考察了NaBH $_4$ 、4>-Amberlyst-15(H $^+$ )体系的还原效果,摸索出了较佳的工艺合成条件,此体系的还原率达87.99%。哌啶醇一步氯代合成氯代哌啶是一条可行的路线。选取二氯亚砷作为氯代试剂,先合成N-甲基-4-氯哌啶盐酸盐,再去盐酸盐得到目标化合物N-甲基-4-氯哌啶。通过正交试验探索反应温度、反应时间、溶剂量对收率的影响,确定了较佳反应条件,氯代收率达78-%。三个中间体的成功合成及工艺化研究,为其大规模的工业化生产奠定了基础,并为其它哌啶类化合物的合成提供了重要的参考价值。

## 7. 期刊论文 [刘补娥, 黄书卷, LIU Bue, HUANG Shu-juan 1-苄基4-哌啶酮的合成工艺改进](#) -云南化工2008, 35(1)

以苯胺和丙烯酸甲酯为原料,经过加成、环合成盐、水解脱羧反应,合成了1-苄基4-哌啶酮。对反应条件进行了改进,确定了最佳反应条件,合成总收率由文献报道的65%提高到75%。

## 8. 会议论文 [陈绘如, 肖国民, 陈金汉 1-甲基-4-哌啶酮的合成工艺研究](#)

以甲胺溶液和丙烯酸乙酯为原料,经过加成、环合、成盐脱羧高效快捷地合成1-甲基-4-哌啶酮。确定了较佳的加成溶剂三乙胺,环合溶剂甲苯,环合剂醇钠。对合成过程和后处理进行了较大的优化和改进。新工艺避免了环境污染,大大地简化了实验操作,节省了原料和成本,产品总收率由文献值的53%提高到58.2%(以丙烯酸乙酯计算),更易于工业化生产。目标化合物的结构经红外光谱、核磁共振分析确认。

## 9. 期刊论文 [丁敬敏, 陈绘如, 陈升, 张文雯, 陈闻起, Ding Jingmin, Chen Hui-ru, Chen Sheng, Zhang Wenwen, Chen](#)

### [Wenqi 合成N-甲基-4-哌啶酮的新工艺](#) -化工中间体2008, 4(9)

以甲胺溶液和丙烯酸乙酯为原料,经过加成、环合、成盐脱羧合成N-甲基-4-哌啶酮。对合成工艺进行了优化和改进,确定了较佳加成反应温度为50℃,加成溶剂为三乙胺,缩合反应双酯与钠的较佳摩尔配比为1:1.4。产品总收率由文献值的53%提高到59.7%(以丙烯酸乙酯计算)。目标化合物经核磁共振分析确认。

## 引证文献(5条)

1. 张惠, 陈效毅, 安顺永, 让瑞芳 [N-特丁氧羰基-4-哌啶酮的合成研究](#)[期刊论文]-[精细化工中间体](#) 2009(1)
2. 邢春勇, 孙晓爱, 高敏, 张文勤 [2-甲基-1-乙氧羰基-4-哌啶酮的简单全合成](#)[期刊论文]-[信息记录材料](#) 2009(1)
3. 丁敬敏, 陈绘如, 陈升, 张文雯, 陈闻起 [合成N-甲基-4-哌啶酮的新工艺](#)[期刊论文]-[化工中间体](#) 2008(9)
4. 杨帆, 陈立功, 王东华 [1-甲基-4-哌啶酮的合成](#)[期刊论文]-[精细化工](#) 2007(11)
5. 郑阳峰, 洪志, 蒋华江 [N-丙基-4-哌啶酮的合成研究](#)[期刊论文]-[浙江化工](#) 2007(09)

本文链接: [http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_hgzjt200508001.aspx](http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_hgzjt200508001.aspx)

下载时间: 2009年10月22日