

# N-苯基哌嗪的合成\*

潘建林 陶 兰 幸 勇<sup>1</sup> 姚碧峰<sup>1</sup> (杭州 310012 杭州师范学院化学系; <sup>1</sup> 杭州 310011 杭州民生凯普医药化工有限公司)

摘要 目的: 研究 N-苯基哌嗪的合成方法。方法: 以苯胺、二乙醇胺等为起始原料, 采用两条路线: 路线 A 是通过溴化、缩合、中和等反应来合成目标产物, 路线 B 采用“一锅煮”方法制备所需的化合物。结果: 路线 A 的收率为 27.8%, 路线 B 的收率为

---

\* 浙江省自然科学基金资助(编号: B020501)

47.2%, 含量均在 96% 以上,  $^1\text{H-NMR}$  谱表明结构正确。结论: 路线 B 的工艺流程简单, 三废少且易处理, 该路线适合于工业化生产。

关键词 苯胺; 二乙醇胺; N-苯基哌嗪

## Synthesis of N-phenyl piperazine

Pan Jianlin (Pan JL) Tao Lan (Tao L) (Hangzhou Teachers College, Hangzhou 310012)

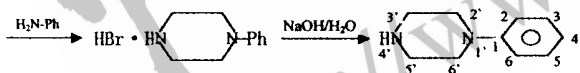
Xin Yong (Xin Y) Yao Bifeng (Yao BF) (Minsheng-Chempacific Pharm. & Chem. Co. Ltd., Hangzhou 310011)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To study the synthetic methods of N-phenyl piperazine. **METHOD:** Using aniline and diethanolamine as starting materials, N-phenyl piperazine was synthesized by two routes. Target compound was synthesized after bromination, condensation and neutralization reactions in method A. The final product was prepared after "one-pot" reaction in method B. **RESULTS:** The yield of method A was 27.8% and method B gave 42.2%. The purity of the products was over 96% by analysis of HPLC.  $^1\text{H-NMR}$  showed the structure of product was correct. **CONCLUSION:** Method B for producing N-phenyl piperazine was a more convenient manipulation in shorter time with less pollution comparing with method A, and we adopted method B for scale production.

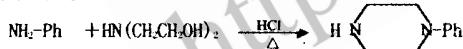
**KEY WORDS** aniline, diethanolamine, N-phenyl piperazine

N-苯基哌嗪是合成低毒中枢性非成瘾性镇咳药——1-苯基-4-(2,3-二羟丙基)哌嗪, 和高效低毒、口服有效的广谱抗体表及体内真菌药物——1-乙酰基-4-(4-羟基苯基)哌嗪的重要中间体, 近年来对哌嗪类化合物构效关系的研究表明该类化合物具有不同程度 5-羟基色胺受体阻断活性, 并且将该部分与其它部分载体相结合可使化合物具有中枢或外周降压活性, 哌嗪类化合物的合成与研究日益受到人们的重视<sup>[1,2]</sup>, 但国内对苯基哌嗪类化合物的合成报道很少, 该化合物的合成一般有以下三条路线:<sup>[3,4,5]</sup>

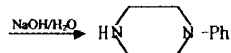
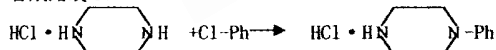
合成路线 A:



合成路线 B:



合成路线 C:



在上述路线中, 路线 C 尽管脂肪仲胺表现出较强的亲核性, 但卤素与苯环间的 p- $\pi$  共轭效应, 使卤素上的电荷难以离域分散, 从而降低了卤素的离去反应性, 使反应收率很低, 实验结果表明收率只有 11%, 对路线 A 和 B 的合成我们做了较为详细的研究。

### 1 仪器与材料

熔点用毛细管法测定, YPT-3 熔点仪, 温度计未校正。核

磁共振谱用 AVANCE DMX500 测定, TMS 为内标, 高压液相色谱用 Shimadzu CLASSUP V5.03 测定(外标法)。

合成试剂均为分析纯或化学纯。

### 2 实验部分

#### 2.1 按路线 A 合成:

在装有搅拌器、回流冷凝器和温度计的三口烧瓶中, 加入 90g (0.86mol) 二乙醇胺, 搅拌下在 1 小时内滴加 1200mL 140% 的氢溴酸, 然后逐渐升温至回流, 在回流状态下保持 12 小时, 常压蒸除溶剂, 控制油浴温度不超过 160°C, 当不再有馏分蒸出时, 冷却, 然后加入 300mL 乙醇, 搅拌下 1 小时内滴加 80g (0.86mol) 苯胺, 加热回流 3 小时后, 加入 85g (0.86mol) 无水碳酸钠, 继续回流 6 小时, 趁热倒入烧杯中, 冷却, 滤出结晶, 经 95% 乙醇重结晶, 得白色片状晶体 59.1g, m.p. 251~253°C。将上述结晶悬浮于 1000mL 水中, 用 12% 的氢氧化钠水溶液调 pH 至 > 11, 静置, 分取油层, 用饱和食盐水洗至 pH = 7, 再用 100mL  $\times$  2 的去离子水洗涤, 分取油层, 加入 50mL 无水乙醇, 蒸去乙醇及少量的水, 得到无色透明油状液体 38.6g, 收率为 27.8%, HPLC 含量为 96.5% (外标法)。

#### 2.2 按路线 B 合成:

在装有搅拌器、温度计和回流冷凝管的三口烧瓶中, 加入 47.0g (0.50mol) 苯胺和 53.0g (0.50mol) 二乙醇胺, 搅拌下滴加浓盐酸, 直至混合液 pH = 7, 逐渐加热使温度升至 220°C 左右。在这过程中, 有水份不断馏出, 保持反应体系温度在 220°C 下约 6 个小时, 冷却, 得深褐色油状物, 加入 20% 的 NaOH 水溶液搅拌至 pH > 11, 分去水层, 残余油状物经减压蒸馏, 收集 156~160°C/10mmHg 的馏分, 得无色透明油状液体 34.2g, 收率为 42.2%, HPLC 含量为 96.2% (外标法),  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO) ppm:

$\delta$  7.21 (t, 2H, 苯环上  $\text{H}_{2,6}$ ),  $\delta$  6.90 (t, 2H, 苯环上  $\text{H}_{3,5}$ )

6. 75(t, 1H, 苯环上 H<sub>4</sub>), 3. 01(t, 4H, H<sub>2', 6'</sub>)

2. 81(t, 4H, H<sub>3', 5'</sub>),

2. 20(s, 1H, NH)

### 3 结果与讨论

合成路线 A 与路线 B 相比较, 前者操作工艺长一些, 在反应过程中制取  $\beta, \beta$ -二溴代二乙基胺溴酸盐, 该化合物刺激性和毒性都较大, 整个过程要消耗大量的酸和碱, 若将该工艺应用于工业化生产, 则对设备的腐蚀较大, 且有较严重的三废。路线 B 采用“一锅煮”的方法, 反应时间少, 工艺流程短, 原材料成本和消耗比路线 A 大为降低, 且三废少易处理。不过, 该路线存在的缺点就是减压蒸馏时, 化合物容易焦化, 从而影响收率的进一步提高。

### 参考文献

- 1 Richard A. Glennon, Concepts for the design of 5-HT<sub>1A</sub> serotonin agonists and antagonists. Drug Development Research, 1992, 26: 251
- 2 David L, Structure-Activity relationship at 5-HT<sub>1A</sub> receptor. Pharmacology Biochemistry & Behavior, 1991, 40: 1041
- 3 Blank H U, Joce M, Robert L, et al. Ger Offen. 1990: 3836781
- 4 程国侯, 卓超. N-乙基哌嗪合成方法的改进. 化学世界, 2000, 3: 144
- 5 付晓钟, 袁 牧, 张 钰, 等. 1-(4-甲氧苯基)哌嗪盐酸盐的合成. 贵阳医学院学报. 1999, 24(4): 337

收稿日期: 2001- 03- 21