

文章编号: 1673 - 9620 (2008) 04 - 0032 - 04

一锅法制备 1 - (2, 3 - 二氯苯基) 哌嗪盐酸盐^{*}

朱晓斌, 徐崇福, 陈 苗

(江苏工业学院 化学化工学院, 江苏 常州 213164)

摘要: 1 - (2, 3 - 二氯苯基) 哌嗪盐酸盐是重要的医药中间体。以二乙醇胺为起始原料, 无溶剂条件下经氯代反应制得 1 - 二氯代二乙基胺盐酸盐, 不经分离直接滴加 2, 3 - 二氯苯胺和相转移催化剂, 经环合反应合成目标化合物 1 - (2, 3 - 二氯苯基) 哌嗪盐酸盐。产率 48.3%, 纯度 95.7%。讨论了各步反应的影响因素。产物经红外光谱、核磁共振氢谱分析验证与目标化合物的结构一致。该方法经济环保, 省时, 易操作。

关键词: 1 - (2, 3 - 二氯苯基) 哌嗪盐酸盐; 一锅法反应; 相转移催化剂

中图分类号: O 626.415

文献标识码: A

One Pot Synthesis of 1 - (2,3 - Dichlorophenyl) Piperazinium Chloride

ZHU Xiao - bin, XU Chong - fu, CHEN Miao

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Jiangsu Polytechnic University, Changzhou 213164, China)

Abstract: 1 - (2, 3 - Dichlorophenyl) piperazinium chloride is an important pharmaceutical intermediate. Diethanolamine was chlorinated without solvent to generate 1 - dichlorodiethylammonium chloride in situ, followed by addition of 2, 3 - dichloroaniline and a phase transfer catalyst to cyclolize and yield the targeted compound 1 - (2, 3 - dichlorophenyl) piperazinium chloride with 48.3% yield and 95.7% purity. The structure of the product was consistent with that of the expected result by IR and NMR spectroscopy. The process applied was environment benign, time - saving and operation friendly.

Key words: 1 - (2, 3 - Dichlorophenyl) piperazinium chloride; one pot reaction; phase transfer catalyst

苯基哌嗪类化合物具有不同程度的 5 - HT 受体^[1,2]阻断活性, 并且将该部分与其他部分载体相结合则可以使化合物具有中枢神经调节作用或中枢及外周降压活性。1 - (2, 3 - 二氯苯基) 哌嗪盐酸盐是苯基哌嗪类抗抑郁症药物的中间体, 尤其是合成调节神经类药物如阿立哌唑的关键原料。它的制备方法有以下 3 种: 多卤代苯胺与二乙醇胺缩合环化^[3]; 多卤代溴苯与哌嗪缩合^[4]; 2, 6 - 二氯硝基苯与无水哌嗪多步反应^[5]。第一种方法反应时间长, 产率较低, 并且产生大量污染性废液,

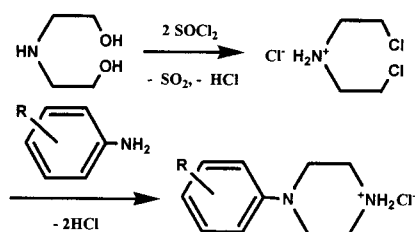
需要高温才能反应, 腐蚀性大, 工业上不易解决材质问题; 第二种方法需要贵重金属催化剂, 成本较高; 第三种方法需要进行烃化, 再通过乙酰化、硝基还原、桑德迈尔反应及水解除去乙酰基得目标产物, 步骤多, 单耗高。

本文参考相似物质合成有关研究文献 [6 - 9], 以二乙醇胺为起始原料, 无溶剂条件下经氯代反应合成 1 - 二氯代二乙基胺盐酸盐, 然后与 2, 3 - 二氯苯基哌嗪在水中发生环合反应得到目标产物, 合成路线见图 1。

* 收稿日期: 2008 - 03 - 10

基金项目: 江苏工业学院科技基金资助 (ZMF05020022)

作者简介: 朱晓斌 (1981 -), 男, 山东临沂人, 硕士研究生。



化合物 1 到 12 相应的 R: H; 4 - OMe; 3 - OMe; 2 - OMe; 4 - OEt; 2 - OEt; 4 - NO₂; 2 - NO₂; 4 - Cl; 3 - Cl; 2 - Cl; 2, 3 - 二氯

图 1 芳基哌嗪盐酸盐合成路线

Fig 1 Synthetic route of aryl piperazinium chloride

国内尚未有连续法制备 1 - (2, 3 - 二氯苯基) 哌嗪盐酸盐以及在水溶液中进行环合反应的报道。第一步为无溶剂反应, 产物 1, 2 - 二氯代二乙基胺盐酸盐不需要提纯, 省时省力; 环合反应在水中, 产物直接从体系中析出, 简化了后处理操作, 大幅度减少污染性废液量。

1 实验部分

1.1 主要试剂和仪器

二乙醇胺 (AR, 上海凌峰化学试剂有限公司); PEG600、氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸钾、碳酸钠 (AR, 国药集团化学试剂有限公司); 2, 3 - 二氯苯胺 (99 %, 美国 ACROS 公司); 氯化亚砷为工业级, 含量大于 95 %。熔点测定采用巩义市予华仪器有限责任公司 X - 4 数字显示显微熔点测定仪; 红外光谱采用德国 Bruker TENSOR27 原位红外仪; 核磁共振谱图 (¹H) 采用瑞士 Broker 300 MHz 超导核磁仪; 液相色谱采用美国 waters 高效液相色谱。

1.2 合成方法

1.2.1 1, 2 - 二氯代二乙基胺盐酸盐的制备

将 52.3 g (0.44 mol) 氯化亚砷溶于 10 mL 氯仿, 置于装有回流冷凝管和冰水浴的四口烧瓶中, 机械搅拌, 用水吸收尾气。缓慢滴加二乙醇胺 21.5 g (0.2 mol) 与 15 mL 氯仿的混合液, 滴加过程中控制反应液温度不超过 30 °C, 滴加时间 3 h。滴加完毕后, 撤去冰水浴, 室温反应 1 h, 然后缓慢升温, 待固体完全溶解后升温至 50 °C, 继续反应 0.5 h, 停止加热, 冷却至室温, 抽滤, 得到白色微黄绿色固体, 用无水乙醇重结晶, 得到白色针状晶体 27.7 g, 产率 78 %, 熔点 214 - 216 °C。

1.2.2 取代苯基哌嗪盐酸盐的制备

将 1, 2 - 二氯代二乙基胺盐酸盐 (12.7 g, 0.07 mol) 溶于 55 mL 水中, 置于装有回流冷凝管的四口烧瓶中, 机械搅拌, 加热使固体完全溶解, 滴加 0.07 mol 取代苯胺, 每半小时检测 pH 一次, 滴加 50 % 碳酸钠水溶液, 使反应体系 pH 保持为 6, 最终 pH 不再减小, 停止加热, 静置冷却至室温, 过滤, 滤饼用水、无水乙醇各洗涤两次, 烘干, 得到白色晶体。相同条件下化合物的产率、纯度与熔点数据见表 1。

表 1 芳基哌嗪化合物的产率、纯度与熔点

Table 1 Yield, purity and melting point of the aryl piperazinium compounds

化合物	产率/ %	纯度/ %	熔点/
1	52.7	96.7	235 - 238
2	68.3	95.8	207 - 210
3	65.9	96.3	181 - 185
4	73.8	96.4	201 - 204
5	60.3	95.8	202 - 205
6	59.4	95.7	172 - 174
7	18.5	95.6	222 - 226
8	40.1	95.6	221 - 226
9	42.4	95.9	227 - 229
10	47.3	95.4	234 - 237
11	41.2	95.7	152 - 155
12	38.7	95.5	241 - 245

1.3 化合物核磁共振分析

化合物核磁共振氢谱如表 2 所示。

2 讨论

2.1 氯代反应的影响因素

2.1.1 氯代试剂的选择

醇的卤化反应常用的方法有: 醇与卤化磷反应; 醇与氢卤酸反应; 醇与氯化亚砷反应。方法 1 后处理比较麻烦, 方法 2 必须使用高浓度强酸来促使反应并需要加入脱水剂, 两个方法的产率均较低; 方法 3 反应的副产品均为气体, 很容易离开反应体系, 有利于反应向产物方向进行, 氯化亚砷廉价易得, 反应速度快、易操作、产率高、副反应少。因此选择氯化亚砷作为氯代试剂来合成 1, 2 - 二氯代二乙基胺盐酸盐。

2.1.2 加料方式的选择

二乙醇胺与氯化亚砷反应时放出大量的热。如果将氯化亚砷向二乙醇胺中滴加, 反应特别剧烈且反应体系粘稠到无法搅拌, 并且二乙醇胺始终过量

容易生成一氯代产物；将二乙醇胺缓慢滴加到氯化亚砷中，始终保持氯化亚砷过量，有利于二乙醇胺发生二氯代反应，且放热相对缓慢，体系粘度较

低。因此采用将二乙醇胺滴入氯化亚砷的方法。不同滴加时间条件下的产率如表 3 所示。

表 2 芳基哌嗪化合物核磁共振氢谱数据

Table 2 ^1H NMR data of the aryl piperazinium compounds

^1H NMR (CDCl_3), δ	
1	6.7 - 7.3 (m, 5-H, Ar-H), 3.0 - 3.4 (m, 8H, piperazinyl-H)
2	6.9 (2H, Ar-H), 6.8 (2H, Ar-H), 3.6 (s, 3H, OMe), 3.2 (s, 8H, piperazinyl-H)
3	6.9 (m, 2H, Ar-H), 6.8 (s, 2H, Ar-H), 3.6 (s, 3H, OCH ₃), 3.2 (s, 8H, piperazinyl-H)
4	6.8 - 7.0 (m, 4H, Ar-H), 3.7 (s, 3H, OCH ₃), 3.1 (s, 8H, piperazinyl-H)
5	6.7 - 6.9 (m, 4H, Ar-H), 3.9 (q, 2H, -OCH ₂ -), 1.4 (t, 3H, -CH ₃), 3.2 (s, 8H, piperazinyl-H)
6	6.8 - 7.0 (m, 4H, Ar-H), 3.9 - 4.1 (q, 2H, -OCH ₂ -), 1.3 (t, 3H, -CH ₃), 3.2 (s, 8H, piperazinyl-H)
7	8.0 (2H, Ar-H), 7.0 (2H, Ar-H), 3.5 - 3.8 (m, 4H, piperazinyl-H), 3.1 - 3.3 (m, 4H, piperazinyl-H)
8	7.3 - 7.7 (m, 4H, Ar-H), 3.4 - 3.6 (m, 4H, piperazinyl-H), 3.1 - 3.3 (m, 4H, piperazinyl-H)
9	7.2 (m, 2H, Ar-H), 6.9 (m, 2H, Ar-H), 3.0 - 3.6 (s, 8H, piperazinyl-H)
10	6.7 - 7.3 (m, 4H, Ar-H), 3.0 - 3.5 (s, 8H, piperazinyl-H)
11	6.9 - 7.4 (m, 4H, Ar-H), 3.2 (s, 8H, piperazinyl-H)
12	7.0 (dd, 1H, Ar-H), 6.8 (m, 1H, Ar-H), 6.5 (m, 1H, Ar-H), 2.9 - 3.3 (s, 8H, piperazinyl-H)

表 3 滴加时间对 α , β -二氯代二乙基胺盐酸盐产率的影响Table 3 Effect of addition time on yield of α , β -dichlorodiethylammonium chloride

时间/h	0.5	1.0	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	5.0
产率/%	64.5	70.1	74.5	75.5	78.3	77.9	76.3	75.7

实验表明，滴加时间为 3 h 产率最高。滴加时间较短时反应较剧烈，容易产生大团不溶物包裹反应物并妨碍搅拌；滴加时间超过 3 h，产率有所降

表 4 二乙醇胺与二氯化砷物质的量比对 α , β -二氯代二乙基胺盐酸盐产率的影响Table 4 Effect of molar ratio of diethanolamine to chloride thionyl on yield of α , β -dichlorodiethylammonium chloride

物质的量比	1 2.0	1 2.2	1 2.3	1 2.4	1 2.6	1 2.8	1 2.9	1 5.0
产率/%	67.5	70.5	78.9	76.3	74.7	74.3	73.6	52.9

由表 4 可以看出，二乙醇胺与氯化亚砷物质的量比为 1 2 时产率为 67.5%，随着氯化亚砷的增多，产率提高，物质的量比为 1 2.3 时达到最高为 78.7%，氯化亚砷继续增加产率下降，原因是生成的 α , β -二氯代二乙基胺盐酸盐可溶于氯化亚砷。剩余过多氯化亚砷需要延长加热时间才能除去，产生大量污染性气体，并且加热时间过长易导致 α , β -二氯代二乙基胺盐酸盐氧化变红棕色。

2.2 环合反应的影响因素

2.2.1 合成哌嗪反应及溶剂的选择

本文采用的方法是 α , β -二氯代二乙基胺盐酸盐与取代苯胺在水中反应并加入缚酸剂，发生环合反应生成取代苯基哌嗪盐酸盐。目标产物不溶于水，直接从水溶液中析出。简化了后处理操作，大幅度减少污染性废液量；也不需要使用催化剂，成本较低。值得注意的是反应物取代苯胺不溶于水，使两种原料处于不同的两相，分子碰撞机会减小，

低，原因可能是氯化亚砷长时间挥发减少导致。时间过长降低实验效率，因此滴加时间 3 h 为宜。

2.1.3 反应物物质的量比对产率的影响

一种反应物过量会增大另一种反应物的转化率，从而提高产率。表 4 显示的是其他条件相同，仅二乙醇胺与氯化亚砷物质的量比不同条件下， α , β -二氯代二乙基胺盐酸盐的产率。

解决的方法是使用相转移催化剂并且加快搅拌速度打浆，试验表明，相转移催化剂（例如 PEG600）并不能提高产率，只需要加快搅拌速度打浆即可。反应过程中产生氯化氢与取代苯胺结合生成的取代苯胺盐酸盐易溶于水而进入水相，这就增大了原料分子碰撞机会，使反应能够进行。

α , β -二氯代二乙基胺盐酸盐与取代苯胺反应，第一和第二个氯原子的取代均按 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应历程进行。 α , β -二氯代二乙基胺盐酸盐结构中的伯卤代烷由于卤素所处位置空间位阻较小，因而易受到氨基的亲核进攻，卤素从被进攻方向的背面离去；在质子中和剂存在的条件下，可将卤代烷与取代苯胺环合产生的氯化氢转化为水，从而使反应平衡向产物方向进行。

2.2.2 取代基对环合反应的影响

苯胺分子中氮原子上未共用电子对与苯环的电子组成共轭体系。具有推电子效应的取代基使苯环电子云密度增加，进而使氨基氮原子上电子云密

度增加, 这就使氮原子碱性增强, 易于发生亲核反应。而吸电子基团会降低氮原子碱性, 使亲核反应变得困难。表 5 显示的是相同反应条件下几种取代苯基哌嗪盐酸盐的产率。

表 5 相同反应条件下不同取代芳基哌嗪盐酸盐的产率
Table 5 Yields of piperazinium chlorides with various aryl substituents under the same reaction conditions

取代基	H	p - OMe	m - OMe	p - OEt	p - NO ₂	m - NO ₂	p - Cl
产率/ %	52.7	68.3	65.9	60.3	18.5	40.1	47.3

由表 5 数据可以看出, 苯环上连有 - OMe、- OEt 等推电子基团时产率较高; 连有吸电子基团 - NO₂、- Cl 时产率较低。相同的取代基在不同位置时影响也不同, 一般是在邻、对位的影响大于在间位。

2. 2. 3 缚酸剂对产率的影响

部分取代苯胺与反应过程中产生的氯化氢结合而进入水相, 这就增大了取代苯胺与 1, 2 - 二氯代二乙基胺分子碰撞的机会, 促进产率提高, 但是大量的氯化氢会抑制反应向正方向移动, 不利于产物的生成, 因此需要加入缚酸剂来控制溶液中氯化氢的量。缚酸剂的种类和体系 pH 对苯基哌嗪盐酸盐产率的影响如表 6 所示。

表 6 不同缚酸剂和 pH 时 1 - (2, 3 - 二氯苯基) 哌嗪盐酸盐产率

Table 6 Yields of 1 - (2, 3 - dichlorophenyl) piperazinium chloride with different deacid reagents and pH

pH	Na ₂ CO ₃	K ₂ CO ₃	NaOH	KOH
>7	1.2	0.7	0.3	0.1
6	52.3	50.6	34.0	32.6
5	48.5	46.7	33.2	30.6
4	43.4	40.9	30.7	30.8
3	38.8	33.1	29.4	22.9
<3	27.4	26.2	14.5	13.7

根据实验结果, 使用碳酸钠时产率相对较高, 因此选用碳酸钠来中和氯化氢, 生成的氯化钠溶于水而与产物分离。向反应体系中加入碳酸盐时, 容易产生大量泡沫溢出反应器。使用强碱产率低的原因是氢氧根易于发生亲核反应。从试验结果来看, 反应体系的 pH 保持在 6 时产率最高。pH 大于 7 时只能产生少量的目标产物, 这是因为在碱性条件下两种原料会出现相面分离。pH 小于 6 时产率降低, 是因为溶液中氯化氢过多而抑制反应。氯化氢量较少也便于产物形成盐酸盐从溶剂中结晶析出, 因此控制反应体系 pH 保持在 6 为宜。

3 结 论

从以上实验结果可以看出, 最佳反应条件为:

冰水浴条件下将二乙醇胺的氯仿溶液滴入氯化亚砷中, 二乙醇胺与氯化亚砷物质的量比为 1 : 2.3, 滴加时间为 3h, 发生氯代反应制得 1, 2 - 二氯代二乙基胺盐酸盐, 用无水乙醇重结晶得到白色针状晶体, 产率 78 %。将取代苯胺滴入沸腾的 1, 2 - 二氯代二乙基胺盐酸盐水溶液中, 采用 50 % 碳酸钠水溶液作为缚酸剂, 保持溶液 pH 为 6, 发生环合反应生成苯基哌嗪类化合物盐酸盐。苯环上的取代基对产率影响很大, 与苯基哌嗪相比, 连有推电子取代基时产率较高, 最高是 1 - (4 - 甲氧基) 苯基哌嗪盐酸盐, 为 73.8 %; 连有吸电子取代基时产率较低, 最低的是 1 - (4 - 硝基) 苯基哌嗪盐酸盐, 为 18.5 %; 产物纯度均在 95 % 以上。此方法的优点在于采用水作为溶剂, 产物直接从水溶液中析出, 使原本不易分离的反应混合物变得容易分离, 并且大幅度降低了成本, 减少污染性废液; 只需要两步反应即可制得苯基哌嗪类化合物盐酸盐, 时间短效率高, 简单易操作。

参考文献:

[1] 徐静, 张大洋. 聚合物负载的 Schiff 碱钴络合物的合成 [J]. 沈阳化工学院学报, 2003, 17 (4): 241 - 244.

[2] Zhang W, Loebach J L, Wilson S R. Enantioselective epoxidation of unfunctionalized olefins catalyzed by (Salen) manganese complexes [J]. J Am Chem Soc, 1990, 112: 2 801 - 2 803.

[3] Eyal M, Carmen S D, Timothy J M. Formation of phenylpiperazines by a novel Alumina supported bis - alkylation [J]. Tetrahedron Letters, 1996, 37 (3): 319 - 322.

[4] Masakazu N, Toshihide Y, Yasuyuki K. Synthesis of n - arylpiperazines from aryl halides and piperazine under a palladium tri - tert - butylphosphine catalyst [J]. Tetrahedron Letters, 1998, 39: 6170 - 620.

[5] 李宁蔚. 1 - (2, 3 - 二氯苯基) 哌嗪 [J]. 精细与专用化学品, 2005, 13 (9): 8 - 11.

[6] Michael J Robarge, Stephen M Husbands. Design and synthesis of [(2, 3 - dichlorophenyl) piperazin - 1 - yl] alkylfluorenylcarboxamides as novel ligands selective for the dopamine D3 receptor subtype [J]. J Med Chem, 2001, 44 (19): 3 181 - 3 182.

[7] 白宝清, 袁牧, 肖志会. 单烷氧取代苯基哌嗪类盐酸盐的合成 [J]. 精细化工, 2004, 21 (6): 468 - 473.