

## 氮杂环醇的合成

孙兴桑<sup>1</sup>, 晏桂刚<sup>2</sup>, 龙中柱<sup>2</sup>, 滕大为<sup>1\*</sup>

(1. 青岛科技大学化工学院, 山东青岛 266042; 2. 启东东岳药业有限公司, 江苏南通 226251)

**摘要:**  $\alpha, \alpha$ -二苯基-4-哌啶甲醇 (简称氮杂环醇), 是合成盐酸非索非那定、特非那定等抗组胺类药物的关键中间体。本研究以 4-哌啶甲酸为原料, 与氯甲酸乙酯反应, 酯化与氨基保护“一锅法”反应制备 *N*-乙氧羰基-4-哌啶甲酸甲酯, 再与苯基溴化镁反应制备 *N*-乙氧羰基- $\alpha, \alpha$ -二苯基-4-哌啶甲醇, 最后用氢氧化钾水解制备目标化合物。本工艺原料价廉易得, 合成路线短, 操作简便, 总收率 68.8%。

**关键词:** 氮杂环醇;  $\alpha, \alpha$ -二苯基-4-哌啶甲醇; 抗组胺药; 4-哌啶甲酸; 格氏反应

**中图分类号:** R914.5      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1001-8255(2018)02-0178-03

**DOI:** 10.16522/j.cnki.cjph.2018.02.009

氮杂环醇 (azacyclonol, **1**), 化学名为  $\alpha, \alpha$ -二苯基-4-哌啶甲醇, 是合成盐酸非索非那定 (fexofenadine)、特非那定 (terfenadine) 等抗组胺药物的关键中间体<sup>[1-2]</sup>。

化合物 **1** 的合成报道较多, 根据起始原料不同, 主要有 4 种合成方法: ①以 4-吡啶基二苯基甲醇为原料, 经季铵化、硼氢化、催化转移氢化和脱甲基 5 步反应制得 **1**<sup>[3]</sup>。该法为早期报道的合成氮杂环醇方法, 合成路线长, 总收率 (42.4%) 较低。②以 4-吡啶甲酸乙酯为起始原料, 经氢化还原、*N*-(苄氧羰基氧基)琥珀亚胺保护、再与格氏试剂反应生成叔醇, 最后经催化氢解去保护制得 **1**<sup>[4]</sup>。该法总收率可达 63.6%, 但其步骤长、工艺复杂、采用了保护与去保护反应, 成本高, 原子经济性较差。③4-氰基吡啶与二苯甲酮在金属钠作用下经自由基偶联、催化加氢制得 **1**<sup>[5]</sup>。该法路线短, 但使用危险的金属钠, 且自由基偶联反应收率较低。④以 4-哌啶甲酸 (**2**) 为原料, 经酯化反应、*N*-苄基保护、与苯基卤化镁格氏试剂反应和催化氢解去苄基反应制得 **1**<sup>[6]</sup>。该路线原料价廉, 操作简单; 但酯化反应时以氯化亚砷为酯化试剂, 氯化亚砷的用量大, 产生大量的三废物。另有文献以化合物 **2** 为

原料, 经 *N*-乙酰化、与苯的傅-克酰基化、与苯基卤化镁格氏试剂反应和水解反应制得 **1**<sup>[7]</sup>。该路线原料价廉, 工艺操作简便; 但傅-克反应时使用了毒性较大的苯为溶剂且该步反应收率较低。

本研究参考上述方法④的思路, 设计了如下合成路线 (图 1): 以化合物 **2** 为原料, 与氯甲酸乙酯在甲醇中反应, 酯化与氨基保护“一锅法”反应制得 *N*-乙氧羰基-4-哌啶甲酸甲酯 (**3**); **3** 与苯基溴化镁格氏试剂反应制得 *N*-乙氧羰基- $\alpha, \alpha$ -二苯基-4-哌啶甲醇 (**4**), 最后用碱水解脱氨基保护基制得 **1**。本工艺起始原料价廉易得, 路线短 (3 步), 且第一步反应所得化合物无需纯化即可用于下步反应; 反应操作简便, 同时避免了高温高压反应及昂贵重金属催化剂的使用; 总收率可达 68.8% (以 **2** 计)。

### 实验部分

#### *N*-乙氧羰基-4-哌啶甲酸甲酯 (**3**)

氮气保护下将 **2** (浙江金立源药业有限公司, 99%, 10.0 g, 77.4 mmol)、三乙胺 (9.40 g, 92.9 mmol) 和无水甲醇 (194 ml) 加至反应瓶中, 搅拌并冷却到 0 °C。缓慢滴加氯甲酸乙酯 (20.2 g, 185.8 mmol), 约 45 min 滴完, 滴毕, 反应体系在 0 °C 继续搅拌反应 4 h。升至室温继续反应 24 h。TLC [展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯 (8: 1)] 显示反应完全后, 减压蒸馏除去反应体系中的甲醇, 加入水 (100 ml), 用二氯甲烷 (DCM) 萃取 (100 ml×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤 (100 ml×2), 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩至干得淡黄

收稿日期: 2017-10-12

作者简介: 孙兴桑 (1991—), 男, 硕士研究生, 研究方向: 药物合成工艺。

E-mail: xssun@yahoo.com

通信联系人: 滕大为 (1963—), 教授, 从事药物合成工艺研究。

E-mail: dteng@qust.edu.cn

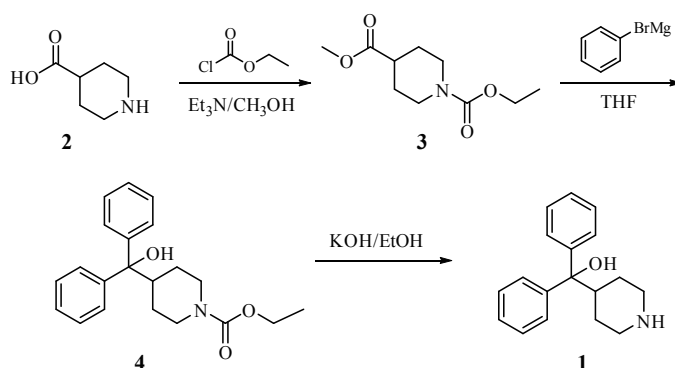


图 1 1 的合成路线

Fig.1 Synthetic Route of 1

色油状物 **3** (15.8 g, 94.6%), 不经纯化直接用于下步反应。取少量粗品经柱色谱 [洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯 (20 : 1)] 分离纯化进行结构鉴定。HRMS (ESI-TOF<sup>+</sup>) ( $m/z$ ): 216.123 5 [M+H]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.08 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.01 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 3.65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.85 (t,  $J=11.5$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 2.40 ~ 2.46 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 1.85 (d,  $J=12.0$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 1.56 ~ 1.64 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 1.21 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)。

#### *N*-乙氧羰基- $\alpha,\alpha$ -二苯基-4-哌啶甲醇 (**4**)

将化合物 **3** (15.8 g, 73.4 mmol) 和无水 THF (184 ml) 加至反应瓶中, 置换氩气并冷却至 -40 °C, 缓慢滴加 2.9 mol/L 的苯基溴化镁的 2-甲基四氢呋喃溶液 (60.7 ml, 176.2 mmol), 约 45 min 滴完, 滴毕保温 -40 °C 搅拌反应 1 h。缓慢升至室温, 继续反应 3 h。TLC [展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯 (6 : 1)] 显示反应完全后, 置冰水浴, 加入饱和氯化铵水溶液 (200 ml), 并用 DCM 萃取 (200 ml $\times$ 3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤 (200 ml $\times$ 2), 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后所得粗品经柱色谱 [洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯 (15 : 1)] 分离纯化, 得白色固体 **4** (20.0 g, 80.4%)。mp 152 ~ 153 °C (文献<sup>[8]</sup>: 152 ~ 154 °C)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.46 (d,  $J=7.5$  Hz, 4H, Ar-H), 7.30 (t,  $J=7.5$  Hz, 4H, Ar-H), 7.20 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H, Ar-H),

4.18 (br s, 2H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 4.07 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.75 (t,  $J=12.0$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 2.56 (t,  $J=12.0$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 2.24 (s, 1H, OH), 1.29 ~ 1.51 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 1.21 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)。HRMS (ESI-TOF<sup>+</sup>) ( $m/z$ ): 340.191 8 [M+H]<sup>+</sup>。

#### $\alpha,\alpha$ -二苯基-4-哌啶甲醇 (**1**)

在圆底烧瓶中加入 **4** (20.0 g, 58.9 mmol)、氢氧化钾 (23.1 g, 412.5 mmol)、水 (116 ml) 和乙醇 (116 ml), 加热至回流反应 27 h。反应体系加入水 (300 ml), 用 DCM 萃取 (300 ml $\times$ 3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤 (300 ml $\times$ 2), 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤饼减压浓缩得粗品, 用 DCM/ 甲醇重结晶得白色固体 **1** (14.3 g, 90.5%), 纯度 98.5% [HPLC 归一化法: 色谱柱 ODS-BP 柱 (4.6 mm $\times$ 250 mm, 5  $\mu$ m); 流动相 A: 甲醇, B: 水, 梯度洗脱 (0 $\rightarrow$ 5 min: A 5%  $\rightarrow$ 50%, 5 $\rightarrow$ 15 min: A 50%  $\rightarrow$ 100%, 15 $\rightarrow$ 17 min: A 100%, 17 $\rightarrow$ 25 min: A 100%  $\rightarrow$ 5%, 25 $\rightarrow$ 30 min: A 5%); 检测波长 324.5 nm; 柱温 25 °C; 流速 1 ml/min]。mp 159 ~ 161 °C (文献<sup>[8]</sup>: 160 ~ 162 °C)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 8.80 (br s, 1H, OH), 7.51 (d,  $J=7.5$  Hz, 4H, Ar-H), 7.28 (t,  $J=7.5$  Hz, 4H, Ar-H), 7.14 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H, Ar-H), 6.00 (s, 1H, N-H), 3.20 (d,  $J=12.0$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 2.85 (t,  $J=12.0$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>&CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 1.61 (q,  $J=12.0$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 1.39 (d,  $J=13.5$  Hz, 2H,

$\text{CH}_2\text{CHCH}_2$ ) ; HRMS (ESI-TOF<sup>+</sup>) ( $m/z$ ) : 268.170 9 [M+H]<sup>+</sup>.

### 参考文献:

- [1] 武应全, 贾志奇, 赵永祥. 非索非那定的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2010, 41(7): 485—487.
- [2] Perlmutter JI, Forbes LT, Krysan DJ, *et al.* Repurposing the antihistamine terfenadine for antimicrobial activity against staphylococcus aureus [J]. *J Med Chem*, 2014, 57(20): 8540—8562.
- [3] Sathe DG, Kulkarni PB, Kulkarni VM. Synthesis of  $\alpha,\alpha$ -diphenyl-4-piperidine-methanol (azacyclonol), an intermediate for terfenadine [J]. *Ind J Chem*, 1993, 32B(4): 475—476.
- [4] Patel S, Waykole L, Repic O, *et al.* Synthesis of terfenadine carboxylate [J]. *Synth Commun*, 1996, 26(24): 4699—4710.
- [5] 章鹏飞, 顾海宁, 葛海泉, 等.  $\alpha,\alpha$ -二苯基-4-哌啶甲醇的合成及质谱裂解研究[J]. 杭州师范大学学报(自然科学版), 2006, 5(4): 315—318.
- [6] 刘 恺, 张 珩, 杨艺虹, 等.  $\alpha,\alpha$ -二苯基-4-哌啶甲醇的合成研究[J]. 精细化工中间体, 2011, 41(4): 43—45.
- [7] 肖繁花, 吴范宏. 一种 $\alpha,\alpha$ -二苯基-4-哌啶甲醇的合成方法: 中国, 104003929 [P]. 2014-04-30.
- [8] Prasad SBB, Kumar KVSA, Swarup S, *et al.* Synthesis and *in vitro* antiproliferative activity of diphenyl (sulphonylpiperidin-4-yl) methanol derivatives [J]. *Med Chem Res*, 2010, 19(3): 220—235.

## Synthesis of Azacyclonol

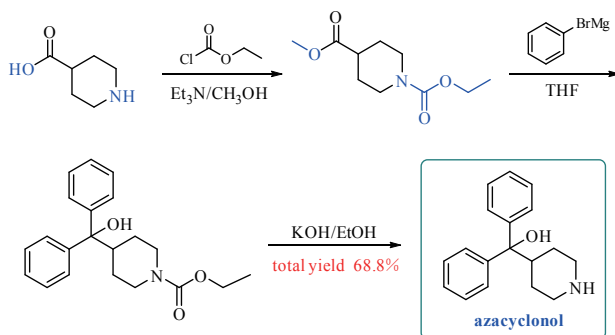
SUN Xingshen<sup>1</sup>, YAN Guigang<sup>2</sup>, LONG Zhongzhu<sup>2</sup>, TENG Dawei<sup>1\*</sup>

(1. College of Chemical Engineering, Qingdao University of Science and Technology, Qingdao 266042;

2. Qidong Dongyue Pharmaceutical Co., Ltd., Nantong 226251)

**ABSTRACT:** An efficient synthesis of  $\alpha,\alpha$ -diphenyl-4-piperidinomethanol (azacyclonol), the key intermediate for the synthesis of antihistamine agents such as fexofenadine hydrochloride and terfenadine, was developed. 4-Piperidinecarboxylic acid reacted with ethyl chloroformate in methanol via esterification and *N*-protection to give methyl *N*-ethoxycarbonyl-4-piperidinecarboxylate. Then the latter was subjected to the Grignard reaction with phenylmagnesium bromide followed by hydrolysis to prepared the target compound with a total yield of 68.8%. The raw material of this synthetic process is cheap and easy to get, the synthetic route is short, and the operation is simple.

**Key Words:** azacyclonol;  $\alpha,\alpha$ -diphenyl-4-piperidinomethanol; antihistamine agent; 4-piperidinecarboxylic acid; Grignard reaction



Azacyclonol is the key intermediate for the synthesis of terfenadine. The raw materials used in this synthetic process is cheap and easy to get, the synthetic route is short, and the operation is simple.