

# The Synthesis of 1-Benzylpiperidine Derivatives

Jun Wang, Ziren Chen, Chenjiang Liu\*

The Key Laboratory of Oil and Gas Fine Chemicals of Ministry of Education & Xinjiang Uygur Autonomous Region, School of Chemistry and Chemical Engineering, Xinjiang University, Urumqi Xinjiang  
Email: \*pxylcj@126.com

Received: May 17<sup>th</sup>, 2019; accepted: May 29<sup>th</sup>, 2019; published: Jun. 5<sup>th</sup>, 2019

## Abstract

The compound 2 was prepared by the Strecker reaction of 1-benzylpiperidone with aniline and trimethylsilyl cyanide. Then 1-benzylpiperidone derivatives were synthesized in 26% overall yield by amidation, methyl esterification and *N*-propionylation. The structure of the product was characterized by <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR and HRMS. The method is green and simple.

## Keywords

1-Benzylpiperidine, Derivative, Synthesis, Characterization

## 1-苄基哌啉衍生物的合成研究

王 君, 陈子仁, 刘晨江\*

新疆大学化学化工学院, 石油天然气精细化工教育部&自治区重点实验室, 新疆 乌鲁木齐  
Email: \*pxylcj@126.com

收稿日期: 2019年5月17日; 录用日期: 2019年5月29日; 发布日期: 2019年6月5日

## 摘 要

以1-苄基哌啉酮为原料, 先与苯胺和三甲基硅氰发生Strecker反应得到化合物2, 再经过酰胺化、甲酯化、*N*-丙酰化等三步反应, 以26%的总收率合成了1-苄基哌啉酮衍生物, 产物结构经<sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR和HRMS表征。该方法具有绿色、简便的特点。

## 关键词

1-苄基哌啉, 衍生物, 合成, 表征

\*通讯作者。

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

1962年, Janssen 等人[1]首次报道一种镇痛药——芬太尼, 该药物在临床中被广泛用于中、重度癌症治疗的镇痛和麻醉药物[2], 具有起效快、作用强、代谢不依赖肝肾功能等优点[3]。因此, 该类化合物的研究受到人们的关注[4] [5] [6] [7]。1-苄基哌啶衍生物是芬太尼类化合物的基本骨架, 因此探索 1-苄基哌啶衍生物的合成方法至关重要。本文在前人研究的基础上, 以 1-苄基哌啶酮(化合物 1)为原料, 先与苯胺和三甲基硅氰在甲醇和水的混合溶剂中反应, 再在碳酸钾存在的条件下与双氧水作用发生酰胺化反应, 继而以对甲苯磺酸为酸性催化剂与甲醇反应, 最后和丙酰氯作用制备了 1-苄基哌啶衍生物(合成路线见图 1), 产物总收率 26%, 其结构经  $^1\text{H NMR}$ 、 $^{13}\text{C NMR}$  和 HRMS 确证。

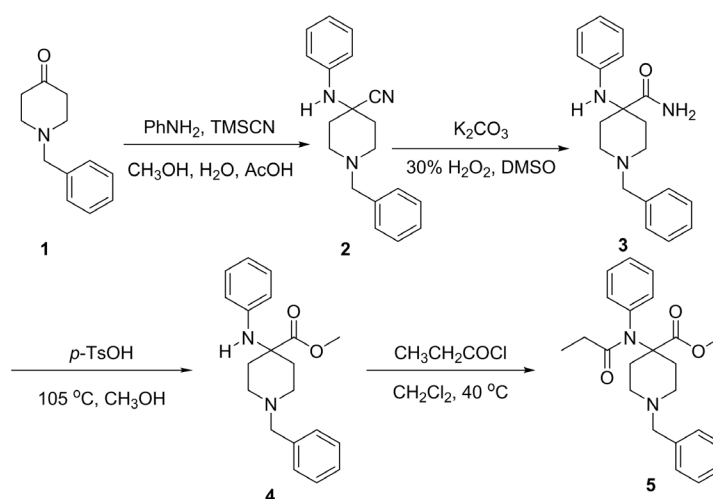


Figure 1. Synthesis of 1-benzylpiperidine derivatives

图 1. 1-苄基哌啶衍生物的合成

## 2. 实验部分

### 2.1. 仪器与试剂

Varian inova-400 型核磁共振仪(美国瓦里安有限公司); 美国 Thermo Q-Exactive 高分辨质谱仪(美国 Waters 公司); 瑞士 Büchi B-560 型熔点仪(瑞士 Büchi 公司)等。

所用药品和试剂均为市售分析纯; 溶剂在使用前进行重新蒸馏处理。

### 2.2. 1-苄基哌啶衍生物的合成

#### 2.2.1. 1-苄基-4-氰基-4-苯氨基哌啶(化合物 2)的合成

在冰浴、搅拌的条件下将 58.8 mmol 苯胺加入到溶有 53.9 mmol 1-苄基哌啶酮的 10.0 mL 甲醇溶液中, 继而将溶有 58.0 mmol 三甲基硅氰的 26.0 mL 蒸馏水和甲醇混合溶剂( $V_{\text{蒸馏水}}:V_{\text{甲醇}} = 1:1$ )缓慢滴加到上述溶液中, 然后缓慢滴加 5.4 mL 冰醋酸。撤去冰浴, 反应液在 30 °C 反应 24 h, 抽滤, 依次用甲醇和蒸馏水洗涤滤饼, 真空干燥 24 h, 以 75% 产率得到化合物 2, 白色粉末状固体。

化合物 **2** 结构表征如下:

化合物 **2** [8]: white solid, m.p. 145°C~146°C,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35-7.29 (m, 4H), 7.29-7.21 (m, 3H), 6.96-6.86 (m, 3H), 3.64 (s, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.82 (d,  $J = 11.6$  Hz, 2H), 2.48 (t,  $J = 10.8$  Hz, 2H), 2.33 (d,  $J = 13.6$  Hz, 2H), 1.94 (t,  $J = 11.2$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.43, 129.44, 129.18, 128.52, 127.47, 121.12, 120.80, 118.00, 62.71, 53.25, 49.43, 36.21. **HRMS** (ESI) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 292.18082, found 292.18039.

### 2.2.2. 1-苄基-4-氨甲酰基-4-苯氨基哌啶(化合物 3)的合成

将 6.2 mmol  $\text{K}_2\text{CO}_3$  加入到溶有 41.2 mmol 化合物 **2** 的 72 mL 二甲亚砜溶液中, 再将 10.1 mL  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30 wt% 水溶液) 缓慢滴加到上述溶液中, 室温条件下反应 24 h, 倒入蒸馏水中, 抽滤, 用蒸馏水洗涤滤饼, 除去残留二甲亚砜, 真空干燥 24 h, 以 90% 产率得到化合物 **3**, 白色粉末状固体。

化合物 **3** 结构表征如下:

化合物 **3** [9]: white solid, m.p. 192°C~193°C,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33-7.26 (m, 4H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.80 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.67-6.59 (m, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.75 (d,  $J = 12.4$  Hz, 2H), 2.42-2.24 (m, 2H), 2.12 (t,  $J = 12.0$  Hz, 2H), 1.93 (d,  $J = 12.8$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178.62, 143.81, 129.31, 129.10, 128.38, 127.23, 119.37, 116.28, 63.08, 58.35, 48.87, 31.47. **HRMS** (ESI) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 310.19139 found 310.19095.

### 2.2.3. 1-苄基-4-甲氧羰基-4-苯氨基哌啶(化合物 4)的合成

将 8.1 mmol 化合物 **3**、29.0 mmol 对甲苯磺酸和 22.5 mL 甲醇加入高压反应瓶中, 105°C 下反应 36 h。冷却, 减压旋除甲醇, 滴加氨水将 pH 调至 7~8, 用二氯甲烷(3 × 50 mL)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤除去干燥剂, 将所得滤液减压旋除得残余物, 经柱层析分离( $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}} = 4:1$ ), 以 50% 产率得到化合物 **4**, 棕色油状液体。

化合物 **4** 结构表征如下:

化合物 **4** [10]: brown oily liquid,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.18 (m, 5H), 7.18-7.05 (m, 2H), 6.73 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.55 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 2.68-2.50 (m, 2H), 2.40 (t,  $J = 9.8$  Hz, 2H), 2.30-2.15 (m, 2H), 2.08-1.95 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.96, 145.02, 138.40, 129.12, 128.29, 127.10, 118.63, 115.35, 63.02, 58.31, 52.32, 48.96, 33.05. **HRMS** (ESI) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 325.19105 found 325.19070.

### 2.2.4. 1-苄基-4-甲氧羰基-4-丙酰苯氨基哌啶(化合物 5)的合成

在冰浴、搅拌的条件下, 将 15.4 mmol 丙酰氨缓慢滴加到溶有 7.7 mmol 化合物 **4** 的 10 mL 无水二氯甲烷溶液中, 加毕, 撤去冰浴, 40°C 回流 8 h。冷却, 滴加氨水将 pH 调至 7~8, 用二氯甲烷(3 × 30 mL)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤除去干燥剂, 将所得滤液减压旋除得残余物, 经柱层析分离( $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}} = 4:1$ ), 以 78% 产率得到化合物 **5**, 黄色油状液体。

化合物 **5** 结构表征如下:

化合物 **5** [8]: yellow oily liquid,  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 7.34-7.28 (m, 3H), 7.24 (d,  $J = 8.6$  Hz, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 2.60 (d,  $J = 12.0$  Hz, 2H), 2.49-2.33 (m, 2H), 2.27 (d,  $J = 13.2$  Hz, 2H), 1.87 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.71-1.56 (m, 2H), 0.96 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.08, 173.88, 139.28, 138.14, 130.49, 129.11, 128.87, 128.45, 128.03, 127.96, 126.76, 125.12, 62.74, 62.62, 51.82, 49.58, 33.34, 28.84, 8.94. **HRMS** (ESI) calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 381.21727 found 381.21658.

### 3. 结果与讨论

前人报道的化合物 **2** 的合成方法[8] [9] [10]大多都用剧毒物质 KCN 和 NaCN 作为氰基化试剂, 本文采用相对绿色的有机氰化试剂 TMSCN, 并用甲醇和水的混合溶剂代替了冰醋酸, 使得反应过程相对温和, 同时产物以沉淀形式生成, 易于后处理。我们参考文献[9]合成了化合物 **3**, 即采用  $K_2CO_3$  为碱性添加剂、 $H_2O_2$  为氧化剂和 DMSO 为溶剂的水解体系代替浓硫酸的水解体系[8] [10], 实现了氰基水解成酰胺的高效转化, 具有操作容易、后处理简单和产率高的优点。化合物 **4** 的 *N*-丙酰化过程中, 文献[8] [9] [10]报道的方法需要加入有机碱, 本文将化合物 **4** 和丙酰氯在无碱的条件下反应, 较好地避免了化合物 **4** 的分解, 以 78% 的产率合成了 *N*-丙酰化产物。

### 4. 结论

1-苄基哌啶酮为原料, 经过 Strecker 反应、酰胺化、甲酯化、*N*-丙酰化等步骤得到了 1-苄基哌啶衍生物, 总收率 26%。该方法具有绿色、简便的特点。

### 基金项目

乌鲁木齐市科学技术计划(NO.G151310001)。

### 参考文献

- [1] Janssen, P.A. (1962) A Review of the Chemical Features Associated with Strong Morphine-Like Activity. *British Journal of Anaesthesia*, **34**, 260-268. <https://doi.org/10.1093/bja/34.4.260>
- [2] 夏晴, 夏静. 2010-2012 年我院麻醉药品应用情况分析[J]. 西北药学杂志, 2014, 29(5): 534-537.
- [3] 杨森, 许青. 芬太尼及其衍生物治疗癌性疼痛的研究进展[J]. 上海医药, 2015, 36(5): 32-36.
- [4] 周博宇, 胡文祥. 芬太尼类似物结构修饰中高活性基团研究[J]. 中国医药指南, 2010, 8(3): 27-31.
- [5] Lian, M., Beckmen, K.B., Bentzen, T.W., Demma, D.J. and Arnemo, J.M. (2016) Thiafentanil-Azaperone-Xylazine and Carfentanil-Xylazine Immobilizations of Free-Ranging Caribou (*Rangifer Tarandus Granti*) in Alaska, USA. *Journal of Wildlife Diseases*, **52**, 327-334.
- [6] Riches, J.R., Read, R.W., Black, R.M., Cooper, N.J. and Timperley, C.M. (2012) Analysis of Clothing and Urine from Moscow Theatre Siege Casualties Reveals Carfentanil and Remifentanil Use. *Journal of Analytical Toxicology*, **36**, 647-656. <https://doi.org/10.1093/jat/bks078>
- [7] 齐志敏, 谢艳蓉, 万宁, 张邦乐. 卡芬太尼的合成方法研究进展[J]. 西北药学杂志, 2017, 32(2): 238-241.
- [8] 吴强三. 1-苄基-4-甲氧羰基芬太尼类化合物的合成及其比较分子场分析[D]: [硕士学位论文]. 北京: 首都师范大学, 2008.
- [9] Srimurugan, S., Murugan, K. and Chen, C. (2009) A Facile Method for Preparation of [ $^2H_3$ ]-Sufentanil and Its Metabolites. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **57**, 1421-1424.
- [10] Hight, R.J. and Jones, T.H. (1992) The Tautomerism of APhosphono Enamine. *The Journal of Organic Chemistry*, **57**, 4038-4040. <https://doi.org/10.1021/jo00040a062>

**知网检索的两种方式：**

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>  
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2332-7944，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>  
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：[ssc@hanspub.org](mailto:ssc@hanspub.org)