

苯乙哌啶合成的改进

刘 宝 闫杏莲 胡海延(开封 475001 开封医学高等专科学校)

摘要 目的:改进苯乙哌啶的合成方法,使之更适合工业化生产。方法:以 N,N-双(β-氯乙基)对甲苯磺酰胺为原料,利用液-液相转移催化方法制得 1-对甲苯磺酰基-4-苯基-4-氰基哌啶,再经水解、酯化、缩合、成盐等步骤,合成了苯乙哌啶。结果:总收率可达 51.8%。结论:此合成方法适合工业化生产。

关键词 苯乙哌啶;相转移催化;合成

Improved synthesis of diphenoxylate hydrochloride

Liu Bao(Liu B), Yan Xinglian(Yan XL), Hu Haiting(Hu HT) (*Kaifeng Medical College, Kaifeng 475001*)

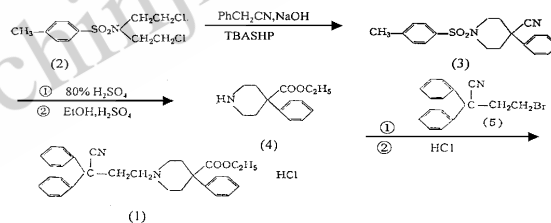
ABSTRACT **OBJECTIVE:** Improve the synthetic method of diphenoxylate hydrochloride, which was more suitable for the industrial process. **METHOD:** N,N-bis(β-chloroethyl)-4-methyl phenyl sulfonylamine was used as starting material via liquid-liquid phase transfer catalysis to prepare 1-(4-methyl phenyl)-sulfonyl-4-phenyl-4-piperidine carbonitrile, which by hydrolysis, esterification, condensation, salifying to yield diphenoxylate hydrochloride. **RESULTS:** The total yield amounted to 51.8%. **CONCLUSION:** The method was suitable for the industrial process.

KEY WORDS diphenoxylate hydrochloride, phase transfer catalysis, synthesis

苯乙哌啶(Diphenoxylate Hydrochloride, 1) 化学名:1-(3-氰基-3,3-二苯丙基)-4-苯基-4-羧酸乙酯哌啶盐酸盐,与硫酸阿托品配伍,临床用于治疗各种病因引起的急慢性腹泻,效果良好。本文采用工业生产的路线合成了(1),并对中间体(3)、(5)的制备及产品(1)的合成作了改进。中间体(3)、(5)的制备工业上采用氨基钠作催化剂,收率分别为 38% 和 65%,且需严格无水操作;后改用相转移催化的方法,以 TEBA 作催化剂,收率为 72%^[1],我们采用 2-羟基丙基硫酸四丁基铵盐(TBASHP)^[2]作催化剂,收率 88%,同样用 TBASHP 我们制备了中间体(5),收率 90%。产品(1)的合成中,我们采用加入氢氧化钾和聚乙二醇(PEG-400)的方法,时间由原来的 24h 缩短为 16h,收率由 65% 提高到 80%,加入三乙胺,收率与之相仿,以上合成方法,国内未见报道,合成路线如下。

实验部分

1 溴乙基二苯乙腈(5)的制备



于三口瓶中,加入二苯乙腈(38.8g, 0.2mol),二溴乙烷(61.6g, 0.4mol)和 TBASHP(8g, 0.02mol),室温下搅拌成糊状后,加入 50%氢氧化钠(16g, 0.2mol),继续搅拌 0.5h,然后升温至 85℃,以薄层层析法测定反应终点(展开剂:丙酮-正己烷=2:8)。反应毕,水洗再用乙醇洗,得(5)(62g 92%),含量 90%(氧瓶燃烧法测定)。

2 1-对甲苯磺酰基-4-苯基-4-氰基哌啶(3)的制备

于三口瓶中,加入化合物(2)(72g, 0.24mol),苯乙腈(23.4g, 0.2mol),TBASHP(7g, 0.02mol),搅拌加热至 45℃,待全溶后,稍降温,加入 60%氢氧化钠(13g, 0.2mol),加毕升温

回流 3h,以薄层层析法测定反应终点(展开剂同前)。反应毕,用水洗至中性,乙醇洗、烘干,得白色粉状结晶,50%乙醇重结晶得(3)(60g,90%),mp 199 ~ 202 °C(文献^[1] mp 198 ~ 202 °C)。

3 4-苯基-4-哌啶甲酸乙酯(4)的制备

于四口瓶中,加入(3)(100g,0.30 mol)和 80%硫酸(90 ml, 1.10 mol),加热至 145 ~ 150 °C,保温 0.5h,然后在回流下,滴加常水 400 ml,加毕,冷却,析出结晶,过滤,少量冰水洗,于 80 °C 以下烘干,得水解物(95g,90%)。产品无需纯化,可直接用于下步反应。

于三口瓶中,加入水解物(95g,0.27 mol),98%硫酸(47 ml, 0.89 mol)及无水乙醇 280 ml,加热回流 4h,冷却,倾入 500 ml 冰水中,用浓碱液调至 pH 10,放置 1h,过滤,滤饼用甲苯(200 ml × 3)洗,以此甲苯(200 ml × 3)萃取滤液,水洗至中性,减压回收甲苯,收集 145 ~ 152 °C/400 ~ 533 Pa 的馏分,得(4)(49g, 80%),两步连乘收率为 72%。

4 苯乙哌啶(1)的合成

于三口瓶中,加入(4)(20g,0.06 mol),(5)(23g,0.08 mol),甲苯 30 ml,研细的氢氧化钾(3.8g,0.07 mol),PEG 400 (5 mmol),搅拌加热至 110 °C 反应 16h,冷却、过滤,甲苯洗,合并滤液,加 2N 盐酸,析出结晶,过滤、水洗、烘干,无水乙醇重结晶,烘干得(1)27.4g,收率 80%,mp:222 ~ 225 °C(文献^[3] mp 220 ~ 226 °C。IR 与标准图谱^[4]一致。

参考文献

- 1 张国升,张懋森.相转移催化在苯乙哌啶中间体合成中的应用.化学试剂,1992,14(2):112.
- 2 张黎,许炳智,程淑鑫,等.2-羟基丙基硫酸四丁基铵盐的合成.化学试剂,1990,12(1):40.
- 3 USP, X X III,1995:535.
- 4 中华人民共和国卫生部药典委员会编.药品红外光谱集.北京:化学工业出版社,1995:214.

收稿日期:2000 - 02 - 16