

化合物 7-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d][1,3]噁嗪基-2(4H)-酮的合成与表征

覃宇¹, 陈芬¹, 宋旻²

(1. 武汉职业技术学院 生物工程学院, 武汉 430074;

2. 北京化工大学 化学工程学院, 北京 100029)

摘要: 以 4-氯-2-硝基苯甲酸和叔丁基-4-氧哌啶-1-羧酸酯为起始原料, 经羧基还原、酮羰基去质子作用、亲核取代、催化氢化以及分子内环合等七步反应合成了 4-芳基哌啶衍生物 7-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d][1,3]噁嗪基-2(4H)-酮, 其结构经 ¹H NMR、LC-MS 和元素分析表征。除第四步外, 各步反应均达到了 60%-75% 左右的收率, 较之文献方法, 大为提高。目标化合物为新型的哌啶基位于苯并噁嗪环 7 位上的产物, 具有不同于 1 位产物的相关活性。

关键词: 4-芳基哌啶; 苯并噁嗪; 合成; 表征

中图分类号: TQ463

文献标识码: A

文章编号: 1671-931X (2012) 03-0091-04

4-芳基哌啶及其衍生物表现出多样化的生物活性, 是重要的药效基团之一。该类物质可作为 N-甲基-D-天门冬氨酸受体拮抗剂、凝乳酶抑制剂、 α_1 肾上腺素受体拮抗剂、 β -肠促胰液肽酶抑制剂和 5-羟色胺再摄取抑制剂等药物的重要组成部分。这类药物涵盖的治疗领域包括癫痫、帕金森症、心肾功能不全、高血压和良性前列腺增生、阿尔茨海默氏症和抑郁症等。由于 4-芳基哌啶作为药物分子结构骨架的广泛应用, 在药物合成领域引起了人们极大地关注和持续的兴趣^[1,2,3]。

本文以 4-氯-2-硝基苯甲酸和叔丁基-4-氧哌啶-1-羧酸酯为起始原料, 经过苯环上羧基还原为羟基、哌啶酮羰基的去质子化作用、氯代芳烃在钯催化剂下和哌啶环的亲核取代反应、硝基氢化还原为氨基、分子内环合、哌啶环上 N 原子的去保护共七步反应合成了化合物 7-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d][1,3]噁

嗪基-2(4H)-酮, 合成路线如图 1 所示。

一、实验部分

(一) 仪器与试剂

反应过程用薄层色谱(TLC)监测, 采用 GF254 层析硅胶板, 紫外灯下显色。

4-氯-2-硝基苯甲酸购自衢州市瑞尔丰化工有限公司、N-叔丁氧羰基-4-哌啶酮购自上海瑞诗化工、四(三苯基磷)钯($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)、Riney Ni、双(频哪醇酯)二硼购自 Aldrich 公司。其余试剂为国产分析纯试剂。

¹H NMR 用 Bruker 400MHz 型核磁共振仪测定, TMS 为内标; LC-MS 用美国 AgilentTechnology 5973 Network 型液-质联用色谱仪测定; 元素分析仪型号为 Carlo Erba1106。

收稿日期: 2011-11-25

作者简介: 覃宇(1979-), 女, 硕士研究生, 武汉职业技术学院生物工程学院讲师, 研究方向: 有机合成, 精细化工, 医药中间体。

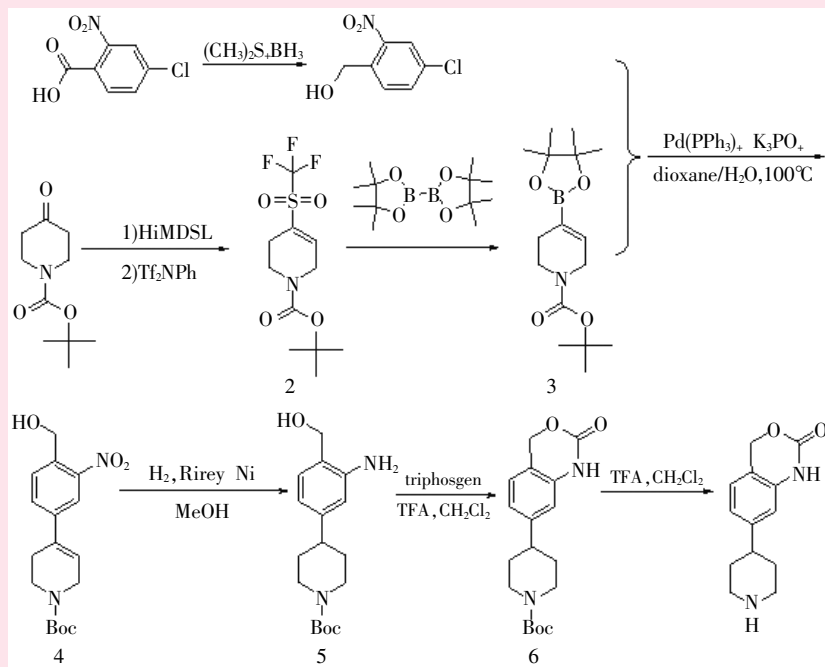


图1 化合物7-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d][1,3]噁嗪基-2(4H)-酮的合成路线

(二)合成

1. 化合物4-氯-2-硝基苯甲醇(1)的合成

0℃时,在氮气保护下将4-氯-2-硝基苯甲酸(40.00g, 0.199mol)的THF溶液(150mL)滴加到二甲硫醚硼烷络合物(25mL, 10.5mol/L)中,反应混合物在室温下搅拌16h。再加入水与饱和的 Na_2CO_3 溶液,混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,再用 MgSO_4 干燥。旋干溶剂,剩余物用硅胶柱分离(洗脱剂V_{正己烷}:V_{乙酸乙酯}=2:1)得到产物23.0g,产率62%。¹H NMR (400MHz, CD_3Cl) δ : 4.876–5.000 (m, 2H), 7.629–7.726 (m, 1H), 7.842–7.924 (m, 1H), 8.003–8.201 (m, 1H). LRMS ESI⁺m/z: 188.01[MH]⁺; Anal. calcd for $\text{C}_7\text{H}_6\text{ClNO}_3$: C 44.82; H 3.22; Cl 18.90; N 7.47; O 25.59; found C 43.76; H 3.18; Cl 19.01; N 7.44; O 26.61.

2. 化合物叔丁基-4-(三氟甲基磺酰基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯(2)的合成^[3,4,5]

将244mL六甲基二硅基胺基锂(HiMDSL)(1.06mol/L, 258.64mmol)溶于400mL THF中的混合溶液在-78℃下滴加到溶于100mL THF的N-叔丁氧羰基-4-哌啶酮(40g, 200mmol)中,滴完后反应混合物继续搅拌1h,再滴加入100mL的N-苯基双(三氟甲基磺酸亚胺)(78.52g, 4.32mol)的THF溶液。混合物于室温搅拌过夜。反应完后将混合物真空浓缩,过氧化铝柱(洗脱剂V_{石油醚}:V_{乙酸乙酯}=9:1)得到66.8g化合物2,无须纯化,下步中直接使用。

3. 化合物1-N-叔丁氧羰基哌啶-4-硼酸频哪醇酯(3)的合成^[1]

在氩气保护下将化合物2(66.8g, 0.2mol)溶解于530mL 1,4-二氧六烷中,再往溶液中加入双(频哪醇酯)二硼(56.25g, 0.22mol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (4.54g, 6.68mmol), dppf (3.34g, 6.68mmol)和草酸钾(59.85g, 0.67mol)的混合物,80℃下搅拌过夜。反应完后冷至室温,将混合物真空浓缩,过柱子纯化(洗脱剂V_{石油醚}:V_{乙酸乙酯}=9:1)得到白色固体42.0g,产率60.1%。¹H NMR (400MHz, CD_3Cl) δ : 1.436–1.504 (s, 9H), 1.112–1.310 (s, 12H), 2.147 (t, 2H), 3.400 (t, 2H), 3.908 (t, 2H), 6.414 (d, 1H). LRMS ESI⁺m/z: 310.21[MH]⁺; Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{BNO}_4$: C 62.15, H 9.13, B 3.50, N 4.53, O 20.70. found C 62.23, H 9.07, B 3.44, N 4.48, O 20.78.

4. 化合物叔丁基-4-(4-(羟甲基)-3-硝基苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯(4)的合成^[2]

往充满氮气的烧瓶中加入化合物3(42.0g, 136.0mmol)、化合物1(19.0g, 98.52mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6.1g, 51.6mmol)和 K_3PO_4 (54g, 204.0mmol),再加入480mL水合1,4-二氧六烷(V_{dioxane}:V_水=3:1)。反应混合物在85℃下加热搅拌20h,然后冷却至室温。真空除掉溶剂,粗产物过柱子(洗脱剂V_{石油醚}:V_{乙酸乙酯}=3:1)后得到6.72g化合物4,产率14%。¹H NMR (400MHz, CD_3Cl) δ : 1.502 (s, 9H), 2.506–2.600 (m, 2H), 3.665 (m, 2H), 4.104 (m, 2H), 4.924 (s, 2H), 6.277 (m, 1H), 7.702–7.810 (m, 2H), 8.062–8.064 (s, 1H). LRMS ESI⁺

m/z: 335.16[MH]⁺; Anal. calcd for C₁₇H₂₂N₂O₅: C 61.07; H 6.63; N 8.38; O 23.92; found C, 60.88; H, 6.73; N, 8.28; O, 24.10.

5. 化合物叔丁基-4-(3-氨基-4(羟甲基)苯基)哌啶-1-羧酸酯(5)的合成

将化合物4 (6.72 g, 20.1 mmol)溶解在180 mL乙醇中,搅拌下加入Pd/C催化剂,通入H₂,25℃下进行氢化还原。过滤除掉催化剂,溶剂减压浓缩。剩余物用硅胶柱分离(洗脱剂V_{石油醚}:V_{乙酸乙酯}=5:1)得到4.88 g化合物5,产率74.7%。¹H NMR(400MHz, CD₃Cl): δ 1.418–1.476 (s,9H), 1.497–1.574(m,1H), 1.609–1.728(m,2H), 2.505–2.664(m,1H), 2.789–2.820 (s,1H), 4.104–4.137(m, 2H),4.495(d,1H),6.456–6.504 (m,1H),6.584–6.605(m,1H),7.007–7.045(m,1H). LRMS ESI⁺m/z:307.20 [MH]⁺; Anal. calcd for C₁₇H₂₆N₂O₃: C 66.64; H 8.55; N 9.14 O 15.67; found C 66.58; H 8.47; N 9.17 O 15.78.

6. 化合物叔丁基-4-(2-氧-2,4-二氢-1H-苯并[d][1,3]噁嗪基-7-基)哌啶-1-羧酸酯(6)的合成^[3]

往含有化合物5 (4.88g, 16.0mmol) 的150mL THF溶液中加入三光气,混合物在室温下搅拌4h。反应结束后将混合物倒入冰水中,用NaHCO₃溶液中和,再加入盐水洗涤,用乙酸乙酯萃取两次,合并有机相,干燥,除掉溶剂,剩余物用硅胶柱分离(V_{石油醚}:V_{乙酸乙酯}=3:1)后得到化合物6 3.3 g,产率61.5%。¹H NMR (400MHz,CD₃Cl): δ 1.491–1.507 (s,9H), 1.509–1.694(m,2H),1.707–1.842(m,2H), 2.550–2.821 (m, 2H), 4.220–4.382 (m,2H), 5.308 (d, 1H),6.663(s, 1H),6.855–6.900 (m,1H),7.004–7.082 (m,1H),8.134(s, 1H). LRMS ESI⁺m/z:333.18 [MH]⁺; Anal. calcd for C₁₈H₂₄N₂O₄: C 65.04; H 7.28; N 8.43; O 19.25; found C 65.11; H 7.19; N 8.38; O 19.32.

7. 目标化合物7-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d][1,3]噁嗪基-2(4H)-酮的合成

将(3.3g,9.9mmol)化合物6加入到100mL含有HCl的乙酸乙酯溶液中,混合物在室温下搅拌1h。减压旋干溶剂得到2.7g目标化合物。¹H NMR(400MHz, CD₃Cl) δ:1.780–1.810 (m,2H), 1.891–1.992(m,2H), 2.776–2.823(m,1H), 3.013–3.074(m,2H),3.366–3.410 (m,2H),5.191 (s,2H),6.708 (s,1H),6.878–6.907 (d,1H), 7.082–7.091(d, 1H). LRMS ESI⁺m/z:233.12 [MH]⁺; Anal. calcd for C₁₃H₁₆N₂O₂: C 67.22; H 6.94; N 12.06; O 13.78; found C 67.39; H 6.88; N 12.11; O 13.62.

二、结果与讨论

(一)芳基哌啶骨架的形成

Sarri,W.S.等^[6]报道了以叔丁基-4-氧哌啶-1-羧

酸酯为原料,与芳基锂或芳基格氏试剂作用发生亲核加成形成4-芳基哌啶骨架的方法。但由于芳基金属化合物对Boc基团的竞争反应以及中间体哌啶醇的脱水反应导致该方法产率偏低。本实验中,我们根据文献方法^[3-5],对该步反应进行了改进,即用非亲核性大位阻强碱LiHMDS代替LDA(二异丙基胺基锂),低温下在溶剂THF中与N-苯基双(三氟甲磺酸亚胺)(PhNTf₂)通过哌啶酮衍生物的去质子作用得到中间体产物2,该化合物易于纯化而且非常稳定,可以长时间置于冰箱中保存。将中间体产物2与双(频哪醇酯)二硼在催化剂PdCl₂(dppf)、dppf和KOAc作用下通过交叉偶合形成中间体3^[1],接着与氯代芳烃1发生亲核取代反应即得到4-芳基哌啶骨架。

(二)合成苯并[d][1,3]噁嗪基-2(4H)-酮环

目标化合物中另一重要的活性部位是苯并噁嗪酮环的形成。Mickelson J.W.等以2-氨基-4-硝基苯甲酸为原料,用(CH₃)₂S·BH₃将羧基还原为甲醇基后,在CDI(N,N'-羰基二咪唑)的作用下得到环状的氨基甲酸酯,即苯并噁嗪酮环^[7]。本实验中在形成4-芳基哌啶骨架后,将苯环上的硝基riny Ni还原为氨基,该氨基再与其邻位上的羟甲基在三光气作用下环合形成该苯并杂环。

三、结论

以较廉价易得的原料4-氯-2-硝基苯甲酸和叔丁基-4-氧哌啶-1-羧酸酯出发,经过7步反应得到了4-苯并杂环哌啶衍生物7-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d][1,3]噁嗪基-2(4H)-酮,各中间体产物和目标产物的结构均经¹H NMR和LC-MS、元素分析确证。有关该化合物生物活性和药效的研究工作正在进行中。

参考文献:

- [1] Eastwood PR. A Versatile Synthesis of 4-aryltetrahydropyridines via Palladium Mediated Suzuki Cross-coupling with Cyclic Vinyl Boronates [J]. Tetrahedron Lett., 2000, 41 (19): 3705–3708.
- [2] Geneviève N. Boice, Cécile G. Savarin, Jerry A. Murry, et al. An Efficient Synthesis of a Highly Functionalized 4-arylpiperidine[J]. Tetrahedron, 2004, 60: 11376–11374.
- [3] Wustrow DJ., Wise LD. Coupling of Arylboronic Acids with a Partially Reduced Pyridine Derivative [J]. Synthesis, 1991: 993–995.
- [4] Bursavich MG, West CW, Rich DH. From Peptides to Non-peptide Peptidomimetics: Design and Synthesis of New Piperidine Inhibitors of Aspartic Peptidases [J]. Org. Lett., 2001, 3(15): 2317–2320.

- [5] Barrow JC, Natermet PG, Selnick HG, et al. In Vitro and Vivo Evaluation of Dihydropyrimidinone C-5 Amides as Potent and Selective α 1A Receptor Antagonists for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia [J]. J. Med. Chem., 2000, 43: 2703-2718.
- [6] Sarri WS, Halczenko W, Huff JR, et al. J. Med. Chem. 1984, 27: 1182.
- [7] Mickelson JW, Jacobser EJ, Carter DB, et al. High-affinity α -Aminobutyric acid A/Benzodiazepine Ligands: Synthesis and Structure-activity Relationship Studies of a New Series of Tetracyclic Imidazoquinoxalines[J]. J. Med. Chem., 1996, 39: 4654-4666.

[责任编辑: 孔康伟]

On the Synthesis and Characterization of Compound 7-(piperidin-4-yl)-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2(4H)-Ketone

QIN Yu¹, CHEN Fen¹, SONG Min²

(1. School of Biological Engineering, Wuhan Polytechnic, Wuhan 430074, China;

2. School of Chemical Engineering, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China)

Abstract: A 4-Arylpiperidine derivative, 7-(piperidin-4-yl)-1H-benzo [d][1,3]oxazin-2 (4H)-ketone was synthesized by the seven-step reaction of carboxyl reduction, deprotonation of ketone carbonyl, nucleophilic substitution, catalytic hydrogenation and cyclization from 1-Boc-piperidine-4-ketone /Butyl-4-oxopiperidine-1-carboxylate and 4-chloro-2-nitrobenzoic acid as the starting materials. The structure was characterized by ¹H NMR, LC-MS and elemental analysis. Compared to the methods used in previous experiments, the yield of each step reaction is about 60%-75% except the fourth step. The target compound is a new product for its piperidine group which lies in the site 7 of the benzoxazine ring, and its related activity is different from those compounds which lie in the site 1.

Key words: 4-arylpiperidine; benzoxazine; synthesis; characterization