

含氮杂环4-羟基哌啶的官能化反应研究

蔡彦鹏, 张立硕, 张天昶, 苏文嘉艺, 马 乾, 王翠苹*

辽宁科技大学化学工程学院, 辽宁 鞍山

收稿日期: 2026年3月13日; 录用日期: 2026年7月22日; 发布日期: 2026年7月29日

摘 要

哌啶是一种非芳香性饱和六元含氮杂环化合物, 也是一类重要的含氮杂环类有机中间体, 具有良好的生物活性, 在医药、农药等领域得到了广泛应用。文章以含氮杂环N-Boc-4-羟基哌啶和溴代芳烃为原料, 在溶剂和碱存在的条件下, 不添加任何金属催化剂, 经C-O键的官能化反应合成了四种1-Boc-4-芳氧基哌啶衍生物, 并对其结构进行了NMR和MS表征。该方法具有很好的底物兼容性。

关键词

哌啶, 有机中间体, C-O键, 杂环, 官能化

Study on the Functionalization Reaction of Nitrogen-Containing Heterocyclic 4-Hydroxypiperidine

Yanpeng Cai, Lishuo Zhang, Tianchang Zhang, Wenjiayi Su, Qian Ma, Cuiping Wang*

School of Chemical Engineering, University of Science and Technology Liaoning, Anshan Liaoning

Received: March 13, 2026; accepted: July 22, 2026; published: July 29, 2026

Abstract

Piperidine is a non-aromatic, saturated six-membered nitrogen-containing heterocyclic compound. As a vital nitrogen-heterocyclic organic intermediate with favorable biological activities, it has been widely applied in pharmaceuticals, pesticides, and other fields. In this paper, four 1-Boc-4-aryloxy-piperidine derivatives were synthesized via C-O bond functionalization reactions using N-Boc-4-hydroxypiperidine and aryl bromides as starting materials under solvent and base conditions without any metal catalyst. Their structures were characterized by NMR and MS spectroscopy. This method exhibits excellent substrate compatibility.

*通讯作者。

文章引用: 蔡彦鹏, 张立硕, 张天昶, 苏文嘉艺, 马乾, 王翠苹. 含氮杂环4-羟基哌啶的官能化反应研究[J]. 化学工程与技术, 2026, 16(4): 330-335. DOI: 10.12677/hjct.2026.164031

Keywords

Piperidine, Organic Intermediate, C-O Bond, Heterocycle, Functionalization

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

1. 引言

许多天然产物和药物中都含有芳基或芳氧基哌啶结构单元。该类化合物作为药物中间体在医药领域具有重要的应用价值,主要用于合成医药、农药和农业化学品等。在医药中,它广泛应用于镇痛、消炎、麻醉、抗精神病、抗胆碱、抗过敏、抗高血压、抗肿瘤等药物的合成[1][2]。目前,对该类化合物的研究已成为药物合成领域的热点。例如,合成抑制剂 L-733,060,其作为非肽类神经激肽(NK1)受体抑制剂在神经性炎症、疼痛转移、免疫反应的调节方面具有广泛的生物活性,具体主要表现在对偏头痛、风湿性关节炎和神经胶质炎症等疾病的抑制作用[3][4]。此外,哌啶还用于合成抗抑郁新药帕罗西汀(Paroxetine)。帕罗西汀是一种苯基哌啶衍生物,属于选择性 5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂,在临床上具有疗效好、不良反应少等特点。近期多项大型临床研究证实,它还可用于治疗惊恐发作、广泛性焦虑症、社交焦虑症、强迫症、失眠症、经前期综合征及早泄等多种疾病[5];在农药中,哌啶主要用于合成除草剂,例如稻田除草剂哌草丹是一种选择性的非激素型硫代氨基甲酸酯类除草剂,其化学名为 S-(α,α -二甲基苄基)哌啶-1-硫代甲酸酯,是水稻和稗草的高选择性除草剂,并具有在土壤中移动性小、药害小、持效期长的特点,具有良好的发展前景[6]。

常规合成哌啶衍生物的方法主要有吡啶衍生物加氢法,该方法使用 Raney Ni 作催化剂,在一定温度和压力下进行反应。1934 年,Adkins 等报道了通过加氢合成各种芳基取代哌啶化合物,但由于该方法对温度及压力要求较高,其应用在一定程度上受到了限制[7]。环化法也是合成哌啶环使用较多的方法,相关研究报道很多。该方法通常是先在链上构筑好各基团的立体构型,然后再进行环化,但存在反应步骤较多的缺点[8][9]。

关于 4-取代哌啶等相似结构化合物的合成方法报道较少,近年来才陆续有相关文献发表,且经生物活性评价证实,此类化合物均具有较好的生物活性。2005 年 5 月,美国雅培制药有限公司合成了一系列含有 2-哌啶基烷基氨基或 2-哌啶基烷氧基氨基结构单元的稠环 3-芳基哌啶化合物,并发现它们是潜在且高效的人类多巴胺 D4 受体抑制剂[10]。然而,该合成方法需要使用昂贵的金属钯(Pd)催化剂和难以处理的氢氧化钠(NaH),不仅成本高昂,而且后处理十分困难。

综上,哌啶衍生物因其广泛的生物活性,成为众多生物碱和医药品的核心结构单元,在复杂生物碱的合成中扮演着重要角色。鉴于目前国内在哌啶类化合物的合成领域仍有广阔的研究空间,开发条件温和、步骤简捷的合成路线已成为化学界亟待解决的课题。基于此,本文报道了一种高效合成 4-羟基哌啶衍生物的新策略:以 N-Boc-4-羟基哌啶和溴代芳烃为原料,在无金属催化剂、溶剂和碱的条件下,通过 C-O 键官能化反应实现目标产物的高效构建。

2. 实验部分

2.1. 实验仪器

加热型磁力搅拌器、电子天平、真空干燥箱、旋转蒸发仪、紫外灯、超声波清洗器、循环水式真空

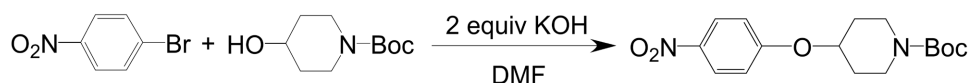
泵、层析柱、核磁共振波谱仪、高效液相色谱仪。

2.2. 实验原料

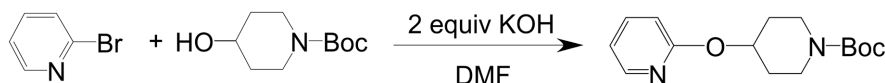
1-Boc-4-羟基哌啶、4-硝基溴苯、2-溴吡啶、氢氧化钾、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砜、二氧六环、甲苯、无水硫酸镁、饱和食盐水、乙酸乙酯。

2.3. 实验步骤

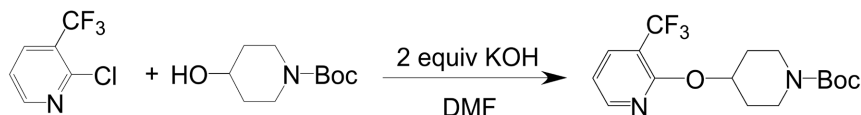
在两口瓶中加入 4-硝基溴苯(5.0 mmol, 1.01 g)、1-Boc-4-羟基哌啶(1.2 mmol, 1.67 g)、氢氧化钾(10.0 mmol, 0.56 g)及 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)。随后置于加热型磁力搅拌器的油浴锅中, 在 100℃ 下剧烈搅拌反应, 并通过高效液相色谱(HPLC)监测反应进程。反应结束后, 加入乙酸乙酯和水, 用分液漏斗萃取, 分离有机相, 依次用饱和食盐水洗涤、无水硫酸镁干燥, 过滤后将滤液转移至茄形瓶中, 经旋转蒸发除去溶剂, 粗产物经硅胶柱色谱法分离提纯, 得到黄色固体产物 A: 1-Boc-4-(4'-硝基苯氧基)哌啶 1.1 g, 收率: 70%。方程式如下所示:



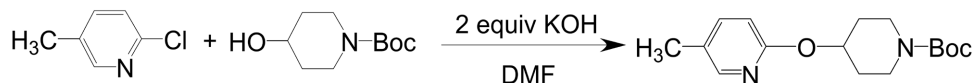
称取 2-溴吡啶(5.0 mmol, 0.8 g)、1-Boc-4-羟基哌啶(1.2 mmol, 1.67 g)、氢氧化钾(10.0 mmol, 0.56 g)于两口瓶中, 实验步骤同上, 经硅胶柱色谱法分离提纯得白色固体产物 B: 1-Boc-4-(2'-吡啶氧基)哌啶 0.8 g, 收率: 68.0%。方程式如下所示:



称取 2-氯-3-三氟甲基吡啶(5.0 mmol, 0.91 g)、1-Boc-4-羟基哌啶(1.2 mmol, 1.67 g)、氢氧化钾(10.0 mmol, 0.56 g)于两口瓶中, 实验步骤同上, 经硅胶柱色谱法分离提纯得橙红色液体产物 C: 1-Boc-4-(3'-三氟甲基-2'-吡啶氧基)哌啶 1.37 g, 收率: 79.1%。方程式如下所示:



称取 2-氯-5-甲基吡啶(5.0 mmol, 0.64 g)、1-Boc-4-羟基哌啶(1.2 mmol, 1.67 g)、氢氧化钾(10.0 mmol, 0.56 g)于两口瓶中, 实验步骤同上, 经硅胶柱色谱法分离提纯得白色固体产物 D: 1-Boc-4-(5'-甲基-2'-吡啶氧基)哌啶 0.73 g, 收率: 50.0%。方程式如下所示:



2.4. 结构表征

产物 A: mp: 98℃~100℃。[M-^tBu+1]: 267.1。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.20 (d, 2H, J = 9.2 Hz),

6.96 (d, 2H, $J = 9.2$ Hz), 4.62~4.60 (m, 1H), 3.73~3.68 (m, 2H), 3.41~3.36 (m, 2H), 1.99~1.95 (m, 2H), 1.82~1.78 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

产物 B: mp: 78.0℃~80.0℃。[M+1]: 278.9。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8.15 (d, 1H, $J = 3.8$ Hz), 7.60 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 6.87 (t, 1H, $J = 6.1$ Hz), 6.74 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 5.26~5.23 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.32~3.27 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.74~1.72 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

产物 C: [M- t Bu+1]: 291.1。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8.28 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz), 7.86 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz), 6.95 (t, 1H), 5.44 (m, 1H), 3.57~3.54 (m, 4H), 1.92~1.91 (m, 2H), 1.86~1.84 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

产物 D: mp: 58.0℃~60.0℃。[M+1]: 293.2。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.92 (s, 1H), 7.38 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.62 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 5.17 (m, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.30~3.26 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

mp: 58.0℃~60.0℃。IR (KBr, cm^{-1}) 3012 ($\nu_{\text{C-H}}$), 2924 ($\nu_{\text{as CH}}$), 2860 ($\nu_{\text{s CH}}$), 1690 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1610, 1570, 1484, 1452 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1270 ($\nu_{\text{s Ph-O-R}}$), 1122 ($\nu_{\text{as C-O-C}}$); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.92 (s, 1H), 7.38 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.62 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 5.17 (m, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.30~3.26 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.47 (s, 9H); [M+1]: 293.2。

2.5. 实验讨论

2.5.1. 不同种类碱的影响

以 4-硝基溴苯和 1-Boc-4-羟基哌啶为原料, 在 N,N -二甲基甲酰胺溶剂中, 100℃ 条件下反应 4 小时, 尝试 6 种不同碱 KOH、NaOH、KOAc、NaOAc、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 对反应的影响, 结果如表 1 所示:

Table 1. The effect of bases
表 1. 碱的影响

序号	碱	收率(%)
1	KOH	73
2	NaOH	65
3	K_2CO_3	55
4	Na_2CO_3	50
5	KOAc	33
6	NaOAc	20

由表 1 可以看出, 碱对该反应影响较大。随着碱性的减弱, 反应收率大幅度降低。这是因为该反应属于亲核取代反应, 碱的作用是夺取羟基哌啶上的氢原子, 形成氧负离子亲核体, 随后该氧负离子进攻缺电子的 4-硝基溴苯发生亲核取代。在本反应中, 所用碱的碱性由强到弱的顺序为: KOH、NaOH、KOAc、NaOAc、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 。碱性越强, 夺取氢原子的能力越强, 越有利于亲核取代反应的进行, 因此反应收率越高。实验结果表明, 使用 KOH 时反应收率最高。

2.5.2. 不同种类溶剂的影响

同样以 4-硝基溴苯和 1-Boc-4-羟基哌啶为原料, 在 KOH 碱性条件下, 100℃ 反应 4 小时, 考察 5 种不同溶剂 N,N -二甲基甲酰胺、 N,N -二甲基乙酰胺、二甲基亚砜、二氧六环及甲苯对反应的影响, 筛选出最佳反应溶剂, 结果如表 2 所示:

Table 2. The effect of solvents
表 2. 溶剂的影响

序号	溶剂	收率(%)
1	N,N-二甲基甲酰胺	73
2	N,N-二甲基乙酰胺	68
3	二甲基亚砷	65
4	二氧六环	62
5	甲苯	40

由表 2 可以看出, 溶剂对该反应影响较大。通常情况下, 溶剂的极性越大, 反应越容易进行, 收率也越高。这是因为极性较大的溶剂更有利于电荷的分散, 使过渡态更加稳定; 同时, 强极性溶剂对阳离子具有较强的溶剂化作用, 能使阴离子亲核试剂更加“裸露”和稳定, 从而有利于其进攻缺电子基团, 促进亲核取代反应的进行。相反, 弱极性的甲苯则不利于反应的进行, 导致收率相对较低。因此, 选择 N,N-二甲基甲酰胺作为反应的溶剂。

综上, 对于 1-Boc-4-羟基哌啶与卤代芳烃的反应来说, 较优反应条件为碱 KOH、溶剂 N,N-二甲基甲酰胺。

2.5.3. 反应底物拓展

该反应体系对于苯环和吡啶杂环底物均可得到目标产物。无论是含有吸电子基团(如 CF_3 、 NO_2), 还是供电子基团(如 CH_3)的底物, 反应均能顺利进行。因此, 该反应体系具有很好的底物兼容性, 且产物中保留的 NO_2 和 CH_3 基团, 也为后续其他官能团的转化提供了更多可能性。

3. 结论

本文开发了 1-Boc-4-羟基哌啶与卤代芳烃(尤其是杂环芳烃)的 C-O 键官能化反应。该反应在溶剂和碱的作用下即可顺利进行, 无需添加任何金属催化剂。本文成功合成了两种 1-Boc-4-芳氧基哌啶衍生物, 并通过 NMR 和 MS 对其结构进行了表征, 结果证实结构正确。该方法的成功开发, 为含氮杂环 4-羟基哌啶的官能化反应提供了一种更为简捷、高效的新途径。

基金项目

项目名称: 光催化含氮杂环的官能化反应研究, 项目来源: 2026 年辽宁科技大学大学生创新训练项目资助。

参考文献

- [1] 王世玉, 王善善. 合成药物与中间体手册[M]. 北京: 化学工业出版社, 2003.
- [2] Morrison, K.M., Jackson, E.C., Elliott, E.M.H. and Stradiotto, M. (2025) Nickel-Catalyzed *o*-Arylation of *n*-Protected Amino Alcohols with (Hetero)Aryl Chlorides. *Chemistry—A European Journal*, **31**, e202404352. <https://doi.org/10.1002/chem.202404352>
- [3] Caiger, L., Zhao, H., Constantin, T., Douglas, J.J. and Leonori, D. (2023) The Merger of Aryl Radical-Mediated Halogen-Atom Transfer (XAT) and Copper Catalysis for the Modular Cross-Coupling-Type Functionalization of Alkyl Iodides. *ACS Catalysis*, **13**, 4985-4991. <https://doi.org/10.1021/acscatal.3c00571>
- [4] Bhaskar, G. and Venkateswara Rao, B. (2003) Stereoselective Synthesis of L-733,060. *Tetrahedron Letters*, **44**, 915-917. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(02\)02772-7](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(02)02772-7)

-
- [5] 钱澄宇, 王祖承. 帕罗西汀介绍(综述) [J]. 临床精神医学杂志, 1998, 8(6): 358-360.
- [6] 严海昌, 丁成荣. 除草剂哌草丹的合成[J]. 浙江化工, 2006, 37(3): 23-24.
- [7] Adkins, H., Kuick, L.F., Farlow, M. and Wojcik, B. (1934) Hydrogenation of Derivatives of Pyridine. *Journal of the American Chemical Society*, **56**, 2425-2428. <https://doi.org/10.1021/ja01326a063>
- [8] Felpin, Girard, S., Vo-Thanh, G., Robins, R.J., Villiéras, J. and Lebreton, J. (2001) Efficient Enantiomeric Synthesis of Pyrrolidine and Piperidine Alkaloids from Tobacco. *The Journal of Organic Chemistry*, **66**, 6305-6312. <https://doi.org/10.1021/jo010386b>
- [9] Takasu, K., Nishida, N., Tomimura, A. and Ihara, M. (2005) Convenient Synthesis of Substituted Piperidinones from α,β -Unsaturated Amides: Formal Synthesis of Deplancheine, Tacamonine, and Paroxetine. *The Journal of Organic Chemistry*, **70**, 3957-3962. <https://doi.org/10.1021/jo050261x>
- [10] Liu, G., Lynch, J.K., Freeman, J., Liu, B., Xin, Z., Zhao, H., et al. (2007) Discovery of Potent, Selective, Orally Bioavailable Stearoyl-CoA Desaturase 1 Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, **50**, 3086-3100. <https://doi.org/10.1021/jm070219p>