

含氮杂环4-羟基哌啶的C-N偶联反应研究

陈思妍, 蔡彦鹏, 张立硕, 张天昶, 李雨健, 白 杨, 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16日; 录用日期: 2026年7月22日; 发布日期: 2026年7月29日

摘 要

哌啶是一种重要的氮杂环化合物, 具有良好的活性, 可作为医药中间体、抗氧化剂、表面活性剂和光稳定剂等, 应用价值广泛。文章以4-羟基哌啶和芳卤为原料, 在溶剂和碱存在的条件下, 不添加任何金属催化剂, 经C-N偶联反应合成了两种N-芳基-4-羟基哌啶衍生物, 并对其结构进行了NMR、MS和IR表征。该方法具有很好的底物兼容性。

关键词

4-羟基哌啶, 含氮杂环, 2-氯吡啶, 2-氯嘧啶, C-N偶联反应

Study on C-N Coupling Reactions of Nitrogen-Containing Heterocyclic 4-Hydroxypiperidine

Siyan Chen, Yanpeng Cai, Lishuo Zhang, Tianchang Zhang, Yujian Li, Yang Bai, Cuiping Wang*

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

Received: March 16, 2026; accepted: July 22, 2026; published: July 29, 2026

Abstract

Piperidine is an important nitrogen heterocyclic compound with favorable biological activities. It possesses extensive application values and can be used as pharmaceutical intermediates, antioxidants, surfactants, light stabilizers, and so on. In this paper, four N-aryl-4-hydroxypiperidine derivatives were synthesized via C-N bond functionalization reactions using 4-hydroxypiperidine and aryl halides as starting materials under solvent and base conditions without any metal catalyst.

*通讯作者。

文章引用: 陈思妍, 蔡彦鹏, 张立硕, 张天昶, 李雨健, 白杨, 王翠苹. 含氮杂环 4-羟基哌啶的 C-N 偶联反应研究[J]. 化学工程与技术, 2026, 16(4): 336-340. DOI: 10.12677/hjct.2026.164032

Their structures were characterized by NMR, MS, and IR spectroscopy. This protocol exhibits excellent substrate compatibility.

Keywords

4-Hydroxypiperidine, Nitrogen-Containing Heterocycle, 2-Chloropyridine, 2-Chloropyrimidine, C-N Coupling Reaction

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

哌啶是一类重要的含氮杂环化合物，应用范围广泛，可以用于制造麻醉药、止痛药、受阻胺光稳定剂、环氧树脂固化剂、橡胶硫化促进剂、金属防腐缓蚀剂等。哌啶结构是药物分子设计中最常见的活性基团，其可与靶标互相作用穿过细胞膜，有助于解决耐药性问题，增加药物分子的水溶性，显示出优异的生物活性[1]，存在于多种药物分子中，如抗过敏药物、抗抑郁药物、局部麻醉药、抗糖尿病药物、抗病毒药物、杀菌剂等[2][3]。例如，2023 年获得 FDA 批准上市的第三代小分子降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂扎夫格普坦(Zavegepant)，是首个关于有(无)先兆的急性偏头痛患者的鼻喷雾治疗药物。此外，抗抑郁新药帕罗西汀(Paroxetine)，也是哌啶衍生物，属于选择性 5-羟色胺(5-HT)再摄取阻滞药的一种，在临床上具有疗效好、不良反应少等特点[4]。在受阻胺光稳定剂方面，以哌啶醇为原料合成的受阻胺光稳定剂主要品种有 GW540、Tinuvin 744、Tinuvin 144 [5]、Tinuvin 622 LD [6]等。除此之外，N-烯丙基-2,2,6,6-四甲基哌啶醇光稳定剂是农用塑料薄膜、军用器械、有机玻璃、建筑材料、医用塑料、合成纤维、橡胶制品等高分子制品中必不可少的添加组分[7]。

哌啶醇是一种重要的哌啶衍生物，是合成医药、阻聚剂、漂白剂、环氧树脂交联剂、受阻胺类光稳定剂等产品的重要中间体。这类杂环醇也是一些药物分子与受体相互作用的重要结合部位，其立体化学结构对研究分子构效关系及设计新型药物中间体具有重要意义[8][9]。

综上，哌啶衍生物呈现出广泛的生物活性，其结构单元存在于各种医药、农药以及其他试剂中。但目前的合成方法仍存在贵金属催化剂依赖、反应步骤繁琐等问题[10]。因此，开发条件温和、反应步骤简洁的合成路线成为许多化学工作者的研究重点。本研究以含氮杂环 4-羟基哌啶和芳卤为原料，在无金属催化剂、碱性溶剂体系下，通过 C-N 偶联反应高效合成了 N-芳基-4-羟基哌啶衍生物。

2. 实验部分

2.1. 实验仪器

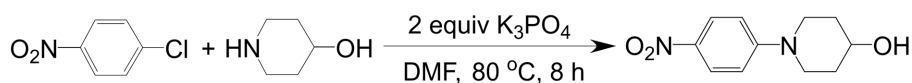
加热型磁力搅拌器、电子天平、循环水式真空泵、真空干燥箱、超声波清洗器、旋转蒸发仪、紫外灯、玻璃层析柱、核磁共振波谱仪、高效液相色谱-质谱联用仪、红外光谱仪。

2.2. 实验原料

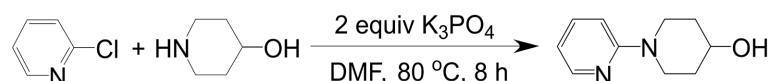
4-羟基哌啶、4-氯硝基苯、2-氯吡啶、氢氧化钾、氢氧化钠、磷酸钾、碳酸钾、碳酸钠、磷酸钠、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砜、二氧六环、甲苯、无水硫酸镁、饱和食盐水、乙酸乙酯。

2.3. 实验步骤

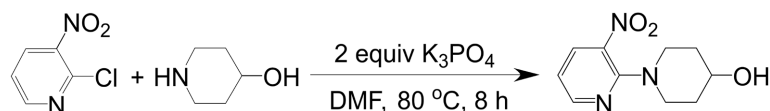
称取 4-氯硝基苯(5 mmol, 0.79 g)、4-羟基哌啶(7.5 mmol, 0.76 g)、磷酸钾(10 mmol, 2.12 g)、N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)于两口瓶中, 然后置于加热型磁力搅拌器的油浴锅中, 在 80 度下剧烈搅拌, 通过高压液相色谱跟踪反应。反应完成后向其中加入乙酸乙酯和水, 用分液漏斗进行萃取, 分离有机相, 依次用饱和食盐水洗涤、无水硫酸镁干燥, 过滤后滤液转移至茄形瓶中, 经旋转蒸发除去溶剂, 粗产物经硅胶柱色谱法分离提纯, 得到黄色固体产物 A: N-(4-硝基苯基)-4-羟基哌啶 0.85 g, 收率: 76%。方程式如下所示:



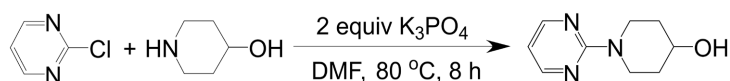
称取 2-氯吡啶(5 mmol, 0.57 g)、4-羟基哌啶(7.5 mmol, 0.76 g)、磷酸钾(10 mmol, 2.12 g)于两口瓶中, 实验步骤同上, 得到黄色液体产物 B: N-(2-吡啶基)-4-羟基哌啶 0.45 g, 收率: 50%。方程式如下所示:



称取 2-氯-3-硝基吡啶(5 mmol, 1.2 g)、4-羟基哌啶(7.5 mmol, 0.76 g)、磷酸钾(10 mmol, 2.12 g)于两口瓶中, 实验步骤同上, 得到黄色液体产物 C: N-(2-吡啶基-3-硝基)-4-羟基哌啶 0.89 g, 收率: 80%。方程式如下所示:



称取 2-氯嘧啶(5 mmol, 1.2 g)、4-羟基哌啶(7.5 mmol, 0.76 g)、磷酸钾(10 mmol, 2.12 g)于两口瓶中, 实验步骤同上, 得到白色固体产物 D: N-(2-嘧啶基)-4-羟基哌啶 0.60 g, 收率: 67%。方程式如下所示:



2.4. 结构表征

产物 A: mp: 107°C~108°C。MS (m/z) 223.8 (M+1)。¹H NMR δ 8.12 (d, 2H, J = 4.66 Hz), 6.85 (d, 2H, J = 4.65 Hz), 4.01 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 2.0 (s, 1H), 1.68 (m, 2H); IR (cm⁻¹) 3488 (-OH)。

产物 B: MS (m/z) 178.1 (M+1)。¹H NMR δ 8.18 (d, 1H, J = 4.81 Hz), 7.47 (d, 1H), 6.67 (d, 1H, J = 2.73 Hz), 6.60 (d, 1H, J = 6.94 Hz), 4.07 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.93 (s, 1H), 1.58 (m, 2H); IR (cm⁻¹) 3408 (-OH)。

产物 C: MS (m/z) 223.1 (M+1)。¹H NMR δ 8.32 (m, 1H), 8.13 (d, 1H, J = 8.00 Hz), 6.74 (d, 1H, J = 7.99 Hz), 3.99 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.95 (s, 1H), 1.67 (m, 2H); IR (cm⁻¹) 3420 (-OH)。

产物 D: MS (m/z) 179.9 (M+1)。mp: 83.2℃~84.1℃。¹H NMR δ 8.32 (d, 2H, J = 2.38Hz), 6.46 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.93 (s, 1H), 1.52 (m, 2H); IR (cm⁻¹) 3300 (-OH)。

2.5. 实验讨论

2.5.1. 不同种类碱的影响

以 4-硝基氯苯和 4-羟基哌啶为原料, 在 N,N-二甲基甲酰胺溶剂中, 80°条件下反应 8 小时, 尝试 6 种不同碱 KOH、NaOH、K₃PO₄、Na₃PO₄、K₂CO₃、Na₂CO₃ 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	—
2	NaOH	—
3	K ₂ CO ₃	75
4	Na ₂ CO ₃	74
5	K ₃ PO ₄	76
6	Na ₃ PO ₄	70

如表 1 所示, 碱对该反应影响较大。随着碱性的减弱, 反应收率反而升高。因为在强碱的作用下, 4-羟基哌啶容易成盐而析出, 导致反应并不能很好地发生, 得不到任何产物, 而碱性稍弱的碳酸盐和磷酸盐却能很好地促进反应的发生, 其更有利于 4-羟基哌啶 N 位发生 C-N 偶联反应, 以较高收率得到目标产物, 尤其以 K₃PO₄ 收率最高, 可达 76%。因此, 选择 K₃PO₄ 作为该反应的碱。

2.5.2. 不同种类溶剂的影响

同样以 4-硝基氯苯和 4-羟基哌啶为原料, 在 K₃PO₄ 碱性条件下, 80°反应 8 小时, 尝试 5 种不同溶剂 N,N-二甲基甲酰胺, N,N-二甲基乙酰胺, 二甲基亚砷, 二氧六环, 甲苯对反应的影响, 得到较优反应溶剂, 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	76
2	N,N-二甲基乙酰胺	72
3	二甲基亚砷	74
4	二氧六环	65
5	甲苯	30

从表 2 可以看出, 溶剂对该反应影响较大。溶剂极性越大反应越容易进行, 反应收率越高。这是由于极性大的溶剂更有利于和碱共同作用, 从而取代 4-羟基哌啶 N 位上的 H 原子, 使 C-N 偶联反应更容

易发生,产物收率也更高,而弱极性溶剂甲苯则不利于反应的进行,收率相对较低,因此选择 N,N-二甲基甲酰胺为反应的溶剂。

综上,对于 4-羟基哌啶与卤代芳烃的反应来说,较优反应条件为碱 K_3PO_4 、溶剂 N,N-二甲基甲酰胺。

2.5.3. 反应底物拓展

该反应体系适用于苯环、吡啶环和嘧啶环底物,均可发生 C-N 偶联反应得到目标产物,表明其具有良好的底物兼容性。其中,含有吸电子基团(如 NO_2)的底物收率高于无取代基底物,为其他官能基团的转化提供了更多可能性。

3. 结论

本研究开发了 4-羟基哌啶与芳卤的 C-N 偶联反应,在碱性溶剂体系中无需添加任何金属催化剂即可顺利进行,合成了两种 N-芳基-4-羟基哌啶衍生物,其结构经 NMR 和 MS 表征得到确认。产物结构中保留的羟基结构可作为下一步合成其他功能性化合物的关键活性基团,为其他新型化合物的合成提供了更多可能。该体系的成功开发为含氮杂环 4-羟基哌啶的其他官能化反应提供了新的方法选择。

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] 苏为科,何潮洪.医药中间体制备方法[M].北京:化学工业出版社,2003.
- [2] Tamaddon, L., Mohamadi, N. and Bavarsad, N. (2021) Preparation and Characterization of Mucoadhesive Loratadine Nanoliposomes for Intranasal Administration. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, **18**, 492-497. <https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2020.33254>
- [3] 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>
- [4] 钱澄宇,王祖承.帕罗西汀介绍(综述)[J].临床精神医学杂志,1998(6):358-360.
- [5] 吴婉娥,陈开勋,朱绪恩.受阻胺光稳定剂开发进展[J].精细化工,1997,14(5):6-11.
- [6] 李燕云,尹振晏,马洪君.光稳定剂 Tinuvin 622 LD 中间体的合成[C]//中国化工学会石油化工专业委员会.中国化工学会 2003 年石油化工学术年会论文集.北京:《石油化工》编辑部,2003:964-966.
- [7] 梁学正,高珊,刘彩华,于心玉,杨建国.新型受阻胺类光稳定剂 N-烯丙基四甲基哌啶醇的合成和表征[J].化学试剂,2006,28(4):227-228,244.
- [8] 熊静,张安将,雷新响,叶挺镐,樊绍文,陈寿庆.哌啶醇的 NMR 研究[J].波谱学杂志,2003,20(2):143-148.
- [9] 郑锦鸿,石刚刚,盘鹰,等.氟哌啶醇季铵盐衍生物的合成及其对冠状动脉的作用[J].汕头大学医学院学报,2002,15(1):11-13.
- [10] 刘良先.具有生物活性哌啶类化合物的不对称合成研究[D]:[博士学位论文].厦门:厦门大学,2003.