

一锅法制备 1-(3-甲氧基苯基)哌嗪盐酸盐

王荣周^{1,2} 刘世元²

(1. 青岛科技大学材料学部, 山东 青岛 266042)

(2. 山东理工大学化学化工学院, 山东 淄博 255022)

摘要: 本文设计一种一锅法制备 1-(3-甲氧基苯基)哌嗪盐酸盐方法, 并通过重结晶得到高产率和高纯度的目标产物。该方法不仅操作简单, 而且副产物少, 有利于进一步实现大规模的产业化生产。

关键词: 1-(3-甲氧基苯基)哌嗪; 一锅法; 重结晶

1-(3-甲氧基苯基)哌嗪是抗病毒药物乐特莫韦的重要中间体^[1]。乐特莫韦是在 2017 年美国 FDA 批准上市的抗病毒药物, 能够有效预防巨细胞病毒(CMV)感染。1-(3-甲氧基苯基)哌嗪作为乐特莫韦的重要重要中间体, 目前的合成方法存在着反应时间长、操作复杂、容易产生副产物以及产品的纯度低等问题^[2]。基于此, 本文将探索一种一锅法制备 1-(3-甲氧基苯基)哌嗪盐酸盐, 并通过重结晶得到高纯度的产品。

1 原药与试剂

二氯代二乙醇胺盐酸盐(分析纯), 3-甲氧基苯胺(分析纯), 叔戊醇(分析纯), N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(分析纯)、无水碳酸铯(分析纯)、氢氧化钾(分析纯)、无水碳酸钾(分析纯)。

2 主要仪器

油浴锅、磁力搅拌器、实验室常用的玻璃仪器

3 制备 1-(3-甲氧基苯基)哌嗪

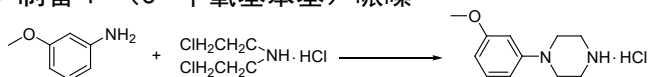


图 1 1-(3-甲氧基苯基)哌嗪的合成

一般的反应步骤: 取一只洁净的 500mL 单口圆底烧瓶, 依次加入 3-甲氧基苯胺(59.2g, 0.40mol)、二氯代二乙醇胺盐酸盐(71.4g, 0.40mol)、碱、溶剂(150mL), 油浴缓慢加热使固体全部溶解, 继续加热至回流, 反应结束后冷却至室温过夜, 经过滤、洗涤、干燥后得到 1-(3-甲氧基苯基)哌嗪粗产物, 并计算收率。

表 1 制备 1-(3-甲氧基苯基)哌嗪的反应条件探索

碱	碱的用量(mol)	溶剂	反应时间(h)	粗产品收率(%)
K ₂ CO ₃	0.2	叔戊醇	30	72
Cs ₂ CO ₃	0.2	叔戊醇	30	88
KOH	0.2	叔戊醇	30	77
Cs ₂ CO ₃	0.2	DMF	30	63
Cs ₂ CO ₃	0.1	叔戊醇	30	78
Cs ₂ CO ₃	0.2	叔戊醇	20	76

由表 1 可以看出, 当使用碱的用量(0.2mol)和反应时间(30h)相同, 并使用叔戊醇作溶剂时, 在使用碳酸铯的情况下 1-(3-甲氧基苯基)哌嗪盐酸盐粗产物的产率最高(88%)。这是因为当时用碱性更弱的碳酸钾时, 由于碱性不够强致使反应物的转化率较低, 反应结束时剩余较多的原料; 当使用强碱氢氧化钾时, 由于碱性太强, 将会生成二氯代二乙醇胺的而取代的产物, 不仅降低了反应产率, 而且生成了大量的副产物, 给产物的分离提纯带了一定的困难。如果在同样的反应条件下, 将溶剂替换为

DMF, 最终产物的收率只有 63%。当降低碱的用量(0.1mol)或者减少反应时间时, 同样降低了产物 1-(3-甲氧基苯基)哌嗪盐酸盐的收率。

通过上述反应条件的探索, 我们确定了最佳的反应条件: 取一只洁净的 500mL 单口圆底烧瓶, 依次加入 3-甲氧基苯胺(59.2g, 0.40mol)、二氯代二乙醇胺盐酸盐(71.4g, 0.40mol)、Cs₂CO₃(65.2g, 0.2mol)、叔戊醇(150mL), 油浴缓慢加热使固体全部溶解, 继续加热至回流反应 30h, 反应结束后冷却至室温过夜, 经过滤、洗涤、干燥后得到 1-(3-甲氧基苯基)哌嗪粗产物。

1-(3-甲氧基苯基)哌嗪盐酸盐的重结晶:

取 4 只干燥、洁净的 100mL 圆底烧瓶, 编号为 1、2、3、4, 分别向 4 只圆底烧瓶中加入 10g 1-(3-甲氧基苯基)哌嗪盐酸盐粗产品和 30mL 叔戊醇, 油浴加热至回流, 待 1-(3-甲氧基苯基)哌嗪盐酸盐粗产品完全溶解后, 通过控制降温速度, 得到不同重结晶条件下的纯产物(表 2)。

表 2 不同条件下 1-(3-甲氧基苯基)哌嗪盐酸盐的重结晶

组别	1	2	3	4
0min	102℃	102℃	102℃	102℃
15min	70℃	80℃	82℃	85℃
30min	40℃	60℃	64℃	70℃
45min	10℃	40℃	46℃	55℃
60min		10℃	28℃	40℃
90min			10℃	25℃
120min				10℃
静置 5 h				
收率	81.5%	82.9%	85.1%	84.3%

由表 2 可以看出, 第一组重结晶的降温速约为 30℃/min, 在 0min-45min 内温度由 102℃降温至 10℃, 重结晶产率为 81.5%; 第二组重结晶的降温速约为 20℃/min, 在 0min-60min 内温度由 102℃降温至 10℃, 重结晶产率为 82.9%; 第三组重结晶的降温速约为 18℃/min, 在 0min-90min 内温度由 102℃降温至 10℃, 重结晶产率为 85.1%; 第四组重结晶的降温速约为 15℃/min, 在 0min-120min 内温度由 102℃降温至 10℃, 重结晶产率为 84.3%。

通过气相色谱, 第三组重结晶的产物的纯度为 100%; 通过 ¹H-NMR 表征了产物 1-(3-甲氧基苯基)哌嗪的结构, ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.87 (brs, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.53-6.51 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.50-3.49 (m, 4H), 3.40-3.39 (m, 4H)。

4 结论

本文探索了一种一锅法制备 1-(3- (下转第 127 页))

磨性检验,需要将 1kg 秘码压在固化膜表面,经过摩擦,表面出现白色斑点,便可以此时的摩擦次数确定耐磨性;第二,将同样水量滴在固化膜上,观察不同滴落位置发生的起泡、脱落现象,观察耐水性;第三,耐酸性检验,需滴 10% 硫酸溶液于不同位置,根据时间变化,观察固化膜起泡状况,随着时间的延长,起泡越多,则证明耐酸性越弱。

3 结果与讨论

3.1 预聚体用量的影响

性能	预聚体用量(份)						
	20	25	30	35	40	45	50
光泽度	77.5	82.1	82.1	83.4	83.6	81.2	82.3
耐磨次数	47	34	33	37	25	18	6
耐丙酮次数	188	197	136	43	29	26	30

预聚体用量对固化膜性能的影响

紫外光固化涂料成膜主要依靠预聚体。根据上表所示,预聚体用量与固化成膜有着直接关联。当预聚体用量为 20 份,会产生较高的耐磨次数以及较低的固化膜光泽度。而 40~50 份的用量,会降低耐磨次数以及耐丙酮次数,因此少量的预聚会增添固化膜中活性稀释剂组分,降低固化膜光泽度以及饱满度;反之,虽会减少活性稀释剂组分含量,但同时也会缩减双键密度以及网络结构关联度,最终影响固化膜耐磨性及耐丙酮性。因此预聚体含量最佳选择,应当在 25~30 份左右^[3]。

3.2 水性树脂溶液用量的影响

水性树脂溶液用量对固化膜性能的影响

性能	水性树脂溶液用量(份)						
	0	5	10	15	20	25	30
光泽度	79.5	82.6	82.0	83.5	84.9	80.4	82.3
耐磨次数	45	40	27	30	25	8	11
耐丙酮次数	241	254	168	144	112	65	59

将水性丙烯酸类树脂中和剂、氨水以及助溶剂醇 2 充分混合,可以得到颜色呈现黄色的水性树脂溶液。将水性树脂溶液按照一定的比例添加至 UV 固化涂料制备过程中,可以获得表面光泽度良好的固化膜。但是需要注意的是,水性丙烯酸类树脂不具备双键,无法产生交联反应,最终会给固化膜性能带来不良效果。根据上表可以看出,固化膜在添加水性树脂溶液之后,光泽度明显提升,而耐磨性等相关性能逐渐降低^[4]。

3.3 固化膜耐磨性研究

3.3.1 不同种类水性蜡乳液、水性耐磨剂的影响

添加不同种类水性蜡乳液 / 水性耐磨剂对涂料性能的影响

添加物质	配制溶液外观
参照样(不加耐磨助剂)	透明
蜡液 BD026	浑浊,静置分层
高密度聚乙烯蜡乳液	浑浊,静置分层

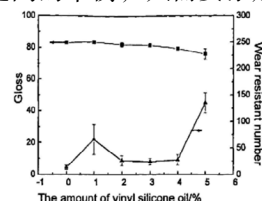
水性蜡分散体 Z	浑浊,静置分层
耐磨蜡乳液 PA1465	浑浊,静置分层
水性光油耐磨剂 693	浑浊,静置分层
水性滑爽剂 V-30N	浑浊,静置分层
防滑抗刮剂 SR650	漂浮有絮状物

注:以上助剂添加量为 5 份。

根据上表的实验结果,在涂料中添加水性蜡乳液以及水性耐磨剂之后,产生了较差的溶液稳定性效果,究其原因 UV 固化醇水型环氧丙烯酸酯涂料与上述两种溶剂无法相容造成结构不稳定现象^[5]。

3.3.2 乙烯基硅油的影响

首先需要控制乙烯基硅油的用量,在固化膜当中添加少量乙烯基硅油之后,耐磨性呈现增强减弱增强趋势,同时削减了固化膜的光泽度,提升耐磨性;而另一方面如果用量过多,则会导致耐磨效果变差;乙烯基硅油用量超过 4 份,便会在固化膜表面形成乙烯基硅油薄膜。虽然在短时间内增强耐磨性,但是却严重降低光泽度,因此为综合耐磨性和光泽度之间的平衡,只需要添加一份乙烯基硅油。



添加不同量乙烯基硅油对固化膜性能的影响

4 结论

综上所述,本文所探讨的 UV 固化水性环氧丙烯酸酯涂料,主要分析了水性树脂耐磨剂等对固化膜性能的影响。目前所制备的 UV 固化水性环氧丙烯酸酯涂料具有良好的耐磨性能,且需要通过干燥,才能规避固化膜泛白光泽度降低概况,满足节能、环保、健康以及良好实用性要求,同时在未来也需要加强对优异耐磨助剂、预聚体等研究和发展。

参考文献:

- [1] 姚伯龙,罗侃,杨同华,等.国内外水性紫外光固化涂料研究进展及应用[J].涂料技术与文摘,2008,28(11):1-4.
- [2] 物建文,曾兆华,陈用烈.光固化涂料及应用[M].北京:化学工业出版社,2009.
- [3] 崔锦峰,王文忠,周应萍.紫外光固化涂料及其发展动态[J].现代涂料与涂装,2004,2(4):38-38.
- [4] 郑耀臣,魏无际.光固化涂料用光引发剂的进展[J].涂料工业,2002,32(1):31-35.
- [5] 白新德,尹应武.紫外光固化涂料的研究现状[J].清华大学学报:自然科学版,2001,41(10):30-32.

(上接第 125 页)甲氧基苯基)哌嗪盐酸盐以及精制产品的重结晶的方法,该方法不仅操作简单、反应条件温和,而且通过简单地重结晶可以得到高纯度的产品,能够满足医药中体的规格要求,具有广阔的产业化前景。

参考文献:

- [1] 张舒,陈晴,封宇飞,等.新型抗巨细胞病毒药乐特莫韦的药理作用及临床研究[J].临床药物治疗杂志,2018,16

(9):5-8.

- [2] Montesano C, Sergi M, Moro M, et al. Screening of methylenedioxyamphetamine - and piperazine - derived designer drugs in urine by LC - MS/MS using neutral loss and precursor ion scan[J].Journal of Mass Spectrometry,2013,48(1):49-59.