



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105367484 A

(43) 申请公布日 2016. 03. 02

(21) 申请号 201510804425. 2

(22) 申请日 2015. 11. 20

(71) 申请人 云南民族大学

地址 650500 云南省昆明市呈贡区大学城云南民族大学

(72) 发明人 蒋琳 袁明龙 袁明伟 李宏利
钊永明 袁明虎 彭金辉

(51) Int. Cl.

C07D 211/42(2006. 01)

权利要求书1页 说明书3页

(54) 发明名称

一种制备 3- 羟基哌啶的方法

(57) 摘要

本发明公开一种 3- 羟基哌啶的制备方法。该方法包括：3- 羟基吡啶与铈 - 镍 / 碳双金属氢化催化剂在水或有机溶剂中，在氢气氛围下经还原反应得到 3- 羟基哌啶。与现有合成方法相比，本发明添加金属助剂镍提高铈碳的氢化催化活性，在温和条件下进行还原反应，减轻设备压力。此外，铈 - 镍 / 碳双金属催化剂还原 3- 羟基吡啶活性高，性质稳定，产品收率大于 90%，为 3- 羟基哌啶的大规模生产创造良好条件。

1. 3-羟基哌啶的合成方法,其特征在于,所述合成方法为:3-羟基吡啶为原料,铈-镍/碳作为双金属催化剂,磷酸为添加剂,反应装置中通入氢气,经还原反应制备3-羟基哌啶。

2. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于:所述铈-镍/碳双金属催化剂中金属铈含量为5-10% (w/w),优选10%。

3. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于:所述铈-镍/碳双金属催化剂中金属镍含量为0.5-2% (w/w),优选1%。

4. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于:所述铈-镍/碳双金属催化剂用量为3-羟基吡啶投料量的5-20% (w/w),优选10%。

5. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于:所述3-羟基吡啶投料浓度为1.0-2.5 M,优选2.0 M。

6. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于:所述磷酸添加剂用量为3-羟基吡啶投料量的1-5% (w/w),优选3%。

7. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于:所述反应压力为常压-5 atm,优选3 atm。

8. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于:所述反应温度为25-60℃,优选50℃。

一种制备 3-羟基哌啶的方法

技术领域

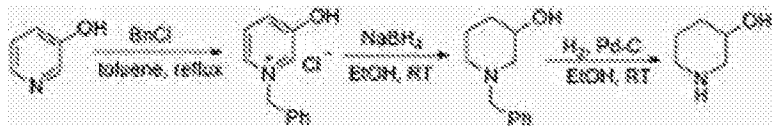
[0001] 本发明涉及一种 3-羟基哌啶的合成方法。

背景技术

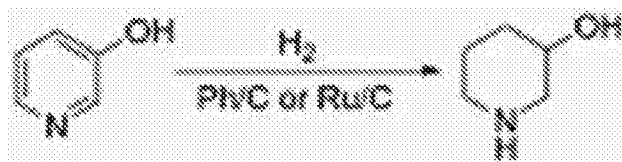
[0002] 3-羟基哌啶生物碱是广泛存在于自然界的一类含哌啶环生物碱,绝大多数具有生理活性,如:从真菌和澳大利亚植物 *Swainsonine anescens* 中分离的苦马豆素能抑制恶性肿瘤细胞 *N*-连接的寡糖的合成,具有抗癌作用和免疫增强作用;从中药常山中分离出来的常山碱具有显著的抗疟活性。此外,3-羟基哌啶也是许多药物、候选药物的关键结构单元,在抗心律失常药物、钙拮抗剂、氧鲨烯环化酶抑制剂、5-羟色胺受体激动剂中都存在 3-羟基哌啶片段。

[0003] 近年来,3-羟基哌啶作为医药中间体的市场需求呈快速上升趋势。3-羟基哌啶的合成方法较多,主要分为两类:一类是脯氨酸或是其它适合的六元含氮化合物经成环反应这一关键步骤获得(如:*Tetrahedron*, 2011, 67, 1485-1500; *Tetrahedron: Asymmetry*, 1999, 10, 3449-3455);更为简便的方法是以 3-羟基吡啶为原料经吡啶环氢化这一关键步骤获得。第二类合成方法主要有以下两条路线:

1. 以 3-羟基吡啶为原料,经苄氯 *N*-烷基化、硼氢化钠还原吡啶环、氢气-钯碳脱苄基三步反应得到 3-羟基哌啶(*N*-Boc-3-哌啶酮的合成方法 [P]. 中国专利: 201310130080.8, 2013-07-17)。该路线优点为每步均为常规反应,操作安全,但合成路线中存在苄基的引入和脱除,不利于反应的原子经济性。



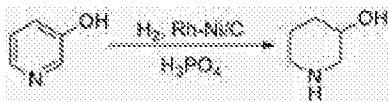
[0004] 2. 以 3-羟基吡啶为原料,在铑碳或是钌碳作用下氢化得到 3-羟基哌啶(*Synlett*, 2006, 9, 1440-1442; *Chem. Eur. J.*, 2009, 15, 6953-6963)。该路线经一步还原反应直接得到 3-羟基哌啶,且后处理相对简单,产品收率高,然而该方法采用贵金属作催化剂,成本较高,而且反应在较高温度和压力(60-120 °C, 5-10 atm)下进行,加之原料和产品对于催化剂活性都存在钝化作用,这些因素均不利于整个工艺路线的成本控制。



发明内容

[0005] 为克服上述现有技术路线合成步骤长,原子经济性差,反应条件苛刻等缺点,本发明提供一种 3-羟基哌啶的合成新方法:以 3-羟基吡啶为原料,采用铑-镍/碳作为双金属催化剂,磷酸为添加剂,反应装置中通入氢气,在常温和较低反应压力下制备 3-羟基哌啶。

本发明反应路线如下：



本发明的有益效果

1. 添加金属助剂提高铑碳的氢化催化活性,使原有技术方案中高温高压的反应条件得到改善,减轻设备压力。

[0006] 2. 添加磷酸调节反应 pH 值,减弱原料和产物对催化剂的钝化作用,催化剂循环利用率高,循环使用 8 次活性未见明显流失。

[0007] 3. 操作便捷,收率稳定且与原有技术方案收率相当(>90%),为 3-羟基哌啶的大规模生产创造良好条件。

[0008] 为实现上述目的,本发明所采取的技术方案是:3-羟基吡啶溶于适合的溶剂,加入磷酸,在氢气氛围和铑-镍/碳双金属催化剂作用下反应,得到 3-羟基哌啶。

[0009] 进一步,所述反应溶剂为水或有机溶剂,所述有机溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、四氢呋喃、甲苯中的一种或多种,优选溶剂为异丙醇。

[0010] 进一步,所述铑-镍/碳双金属催化剂中金属铑含量为 5-10% (w/w),优选 10%。

[0011] 进一步,所述铑-镍/碳双金属催化剂中金属镍含量为 0.5-2% (w/w),优选 1%。

[0012] 进一步,所述铑-镍/碳双金属催化剂用量为 3-羟基吡啶投料量的 5-20%(w/w),优选用量为 10%。

[0013] 进一步,所述 3-羟基吡啶投料浓度为 1.0-2.5 M,优选 2.0 M。

[0014] 进一步,所述磷酸用量为 3-羟基吡啶投料量的 1-5% (w/w),优选 3%。

[0015] 进一步,所述反应压力为常压-5 atm,优选 3 atm。

[0016] 进一步,所述反应温度为 25-60 °C,优选 50 °C。

具体实施方式

[0017] 以下对本发明的优选实施例进行说明,应当理解,此处所描述的优选实施例仅用于说明和解释本发明,并不用于限定本发明。

[0018]

实施例 1

称取铑-镍/碳双金属催化剂 1 g(其中铑含量为 10%,镍含量为 1%),3-羟基吡啶 10 g (0.11 mol),磷酸 0.3 g(3.1 mmol),异丙醇(55 mL)作溶剂,放入反应釜中通氢气至内部压力 3 atm,25 °C 反应 3 h,反应结束后放出氢气,过滤催化剂,减压浓缩反应液,所得粗品经减压蒸馏(65-67 °C, 2 mmHg)得 3-羟基哌啶 10.7 g,收率:96%; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.56 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.80-2.39 (m, 3 H), 1.93 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.51-1.33 (m, 3H) ppm.

实施例 2

称取铑-镍/碳双金属催化剂 500 g(其中铑含量为 5%,镍含量为 0.5%),3-羟基吡啶 10 kg(105.3 mol),磷酸 0.5 kg(5.1 mol),水(42 L)作溶剂,放入反应釜中通氢气至内部压力 5 atm,50 °C 反应 30 min,反应结束后放出氢气,过滤催化剂,反应液减压蒸馏(65-67 °C, 2 mmHg)得 3-羟基哌啶 9.78 kg,收率:92%。

[0019]

实施例 3 催化剂回收实验

称取铈 - 镍 / 碳双金属催化剂 100 g(其中铈含量为 10%, 镍含量为 1%), 3- 羟基吡啶 1 kg (10.53 mol), 磷酸 30 g (0.31 mol), 水 (5 L) 作溶剂, 放入反应釜中通氢气至内部压力 3 atm, 50 °C 反应, 反应结束后放出氢气, 过滤出催化剂直接用于下一催化循环, 反应液减压蒸馏 (65-67 °C, 2 mmHg) 得 3- 羟基吡啶。催化剂循环使用 8 次产品收率如下:

| 循环次数 | 反应时间(h) | 产品收率(%) |
|------|---------|---------|
| 1 | 1 | 95 |
| 2 | 1 | 94.5 |
| 3 | 1 | 93.8 |
| 4 | 1.5 | 94.5 |
| 5 | 1.5 | 93.2 |
| 6 | 2 | 94 |
| 7 | 2 | 94.5 |
| 8 | 2 | 94 |