第一章　绪论

医药工业是一项关系到人民身心健康的产业，在国民经济中占有极其重要的地位，近些年来，我国许多省市均将医药的生产作为支柱产业来发展。医药工业从生产角度可分为原料药生产和制剂加工两大类；原料药生产按来源可分为天然药物和化学药物，按生产方式可分为天然提取药物、生物合成药物和化学合成药物三大类。

天然提取药物是指从动、植物、微生物或矿物中提取分离得到的医药原料。如从木贼麻黄、草麻黄或中麻黄的茎枝中经提取、分离、精制得麻黄素；从茜草科植物金鸡纳的树皮中提取奎宁；从长春花的全草中提取长春碱。从猪胰浆中提取胰酶；从牛肺中提取用于急性胰腺炎等的肽酶抑制药。从新鲜酵母中提取辅酶 A、辅酶 I；从乳酸粪链球菌发酵培养后的菌饼中提取助消化药乳酶生等。从粗硼砂精制后制成消毒防腐药；用铁屑制成抗贫血药硫酸亚铁等。

化学合成药是常用药品中的主要部分。按药理作用不同可分为抗感染药物、抗寄生虫药物、抗溃疡病药物、抗心绞痛药物、抗肿瘤药物等。目前该类药物仍是日常用药的主体，制药工业的基础。

生物合成药是另一类发展越来越快、用途越来越广的合成药物。特别是近年来随着现代生物技术的发展，基因重组药物得到了人们越来越多的重视，加上传统生物技术方法生产的药物，已逐渐形成了一类有特色的药物。利用微生物或动物体内生物代谢途径合成目的产物或利用细胞培养生产有用产物。

制剂加工是将上述不同方法得到的原料药，按使用形式的不同制成不同的剂型以确保充分发挥药物在人体中的作用。一般有注射剂、片剂、丸剂、浸膏和糖浆等各种剂型。进入 20 世纪 90 年代以来药剂的研究与开发已进入释药系统（DDS）时代，出现了口服缓释、控释制剂、透皮控释制剂和靶位给药制剂等，制剂加工技术已有了

需要全本请访问 www.ertongbook.com

很大提高。

目前尽管我国在新药的研发上还很落后，高档品种少，但是业已成为世界上的原料药的生产大国，而且以化学合成药为主。而医药中间体是化学合成药的基础，也广泛用于由天然提取物和生物合成而得到先导物的修饰，所以医药中间体的发展快慢在一定程度上制约了制药工业的发展。所以说我国不仅在制药工业上远落后于发达国家，而且医药中间体的水平甚至更落后。所以如何加快我国医药中间体的研究开发速度，提高生产水平也是我国制药工业所面临的重要任务，这也是我们编写本书的目的。

1.1 医药中间体的范畴

何为药物中间体，一般而言是指那些专门用来生产药品的关键原料，如用来生产头孢菌素的关键中间体 6-APA（6-氨基青霉烷酸）7-ACA（7-氨基头孢烷酸）7-ADCA（7-氨基去乙酰氧基头孢烷酸）各种头孢菌素侧链，以及用于喹诺酮类药品生产的哌嗪及其衍生物等，而不包括那些用于药物生产的基本化工原料，如乙醇、乙酸等。

医药按其用途而言，可分为抗心血管药、抗肿瘤药、调节内分泌系统药、抗生素等，而每类药品中又含有多种结构不同的药物，如：抗生素类包括 β-内酰胺类、大环内酯类、喹诺酮类、氯霉素等。由于医药中间体是主要用于各种药物的生产，所以种类繁杂。但考虑到医药中间体种类繁多，本书不能做到面面俱到，所以仅涉及本科研组工作中经常接触到的、用于药物生产的化合物，如哌嗪及其衍生物、吗啉及其衍生物、 甾族与萜类化合物以及那些用于 β-内酰胺类和头孢菌素类抗生素生产的侧链等。

1.2 医药中间体合成中所涉及的化学反应

由于医药中间体可以是各种各样的化合物，所以医药中间体的合成涉及到有机化学中的各类反应，而且包括天然提出物和生物化工产品，如 6-APA 现在就主要采用发酵的方法生产。一般而言最常

见的反应可归纳如下。

(1)亲电取代反应，例如芳烃的烷基化、硝化、磺化反应、Friedel-Crafts 反应等。

(2) 亲核置换反应，例如，卤素被其他亲核试剂置换的反应。

(3) 缩合反应，例如无水哌嗪的合成就是通过 β-羟乙基乙二胺的分子内缩合脱水而得到的。

(4) 环合反应，例如 2+3、2+4 偶极加成等一系列环合反应是医药中间体生产中最常见的反应类型。

(5) 重排反应，重排反应包括阴离子、阳离子、自游基引发的重排反应及协同重排反应。例如 Claisen 重排，Cope 重排反应在医药中间体的生产中都是十分重要的。

(6) 有机扩环反应，如 7-ADCA 的合成，β-内酰胺酶抑制剂他唑巴坦的合成均涉及到扩环反应。

(7) Michael 加成反应等各种不同类型的反应在医药中间体的合成中均得到了应用。至于上述各种反应的机理在此不再赘述，请读者参阅有关高等有机化学等书籍。

1.3 医药中间体国内外的发展概况

药物品种繁多，生产工艺复杂，医药行业对各种原料和中间体需求品种较多。由于医药中间体是一类专门用于药物生产的化工产品，其发展的快慢取决于医药工业的发展。近些年来国外发达国家，如欧美等地区随着生活水平的提高对药品的数量和质量都提出了更高的要求。而且随着科学技术的进步对新药的研究开发周期大大缩短，另外随着各种新疾病的出现、细菌耐药性的不断增加也要求人们不断开发新的药物。随着新药研究的不断开展，每年上市的新合成药物很多，因而所需的原料和中间体的品种相当多。

在欧美发达国家，由于其较高的生活水平和较高的科技实力使其的医药中间体工业十分发达，如美、日、德等国家的医药中间体工业具有坚实的基础。国外一些较大的化工企业，凭借自身拥有生产初级化工产品的能力，形成独具特色的为医药行业提供原料、中

间体的企业，他们拥有先进的技术、稳定的质量、较低的价格，从而垄断了世界医药行业原料和中间体的供应，也获得了良好的经济效益。我国的医药行业自改革开放以来，发展较快．已经从依靠进口转向自给自足的方向，特别是面临进入 WTO 的需要，就要求我们尽快开发与之配套的医药中间体，为开发更多的新药，加快我国医药行业的快速发展提供充分的条件

1.4 医药中间体工业的发展趋势

由于药物是一特殊的产品，是专门用于人类的卫生与健康的，所以其专用性强、每一品种的需求量小。这必然要求所需的医药中间体也具备上述特点，即专用性强、产品质量要求高、每一品种需求量小，但所需品种繁多。另外药物的长期使用会导致细菌耐药性的增加和毒副作用的增高，所以其更新换代快，这也要求医药中间体更新换代快，并与之相适应。基于医药中间体的上述特点医药中间体工业的发展趋势不外乎要与科学研究相呼应，技术密集、附加值高，为提高药效而科学筛选所需的侧链，充分挖掘天然产物和生化产品的潜力。毫无疑问，医药中间体的开发速度会更快，竞争会更激烈，同时其附加值会更高、回报更大。

第二章　杂环类医药中间体

杂环化合物是最常用的医药中间体，由于含 N、S、O 甚至 P 元素的杂环化合物所具有的独特生化特性使其特别适用于修饰和改变具有生化活性的前体化合物，以提高其各项性能。例如常见的喹诺酮类和先锋霉素的侧链绝大部分都是杂环化合物，如哌嗪及其衍生物、氨噻肟酸及其衍生物、四氮唑乙酸、 *N*-乙基-2,3-二氧哌嗪甲酰氯等。

由于本专业仅对哌嗪及其衍生物、吗啉衍生物、吡啶衍生物及吡嗪衍生物等杂环化合物进行过研究开发，而氨噻肟酸及其衍生物、四氮唑乙酸、*N*-乙基-2,3-二氧哌嗪甲酰氯等头孢类侧链的合成工艺将在第三章中讨论。所以在本章中仅对哌嗪及其衍生物、吗啉衍生物、吡啶衍生物及吡嗪衍生物等化合物进行介绍。

2.1　哌嗪及其衍生物

哌嗪及其衍生物是一类极其重要的医药中间体，如哌嗪是生产氟哌酸、吡哌酸、利福平等喹喏酮类药物的关键中间体， 90年代以来每年我国对无水哌嗪的需求量在 3000t 左右，基本上依赖进口；*N*-甲基哌嗪、*N*-乙基哌嗪、*N*-乙基-2,3-二氧哌嗪等衍生物均广泛用于抗生素、驱虫药等医药的生产，其中 *N*-乙基-2,3-二氧哌嗪是生产头孢菌素哌拉西叮的关键中间体。

长期以来，尽管许多企业和科研单位对此领域进行了大量的研究开发工作，但在 1998年以前我国缺乏采用先进生产工艺的哌嗪及其衍生物的生产装置，一直采用乙醇胺为原料，常压法生产六水哌嗪，工艺极其落后，生产成本居高不下，直到 1998年由本科研组开发的以环氧乙烷和乙二胺为原料的催化环合装置在河南新乡巨晶化工有限公司建成后才改变我国无水哌嗪长期依赖进口的局面。再如，

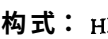
需要全本请访问 www.ertongbook.com

我国长期以来采用哌嗪为原料生产 N-甲基哌嗪、N-乙基哌嗪，一方面哌嗪的价格高，另一方面用哌嗪与甲醛、甲酸反应生产 N-甲基哌嗪的收率不超过 40%；最近杭州龙山化工厂等企业采用哌嗪与乙醇的催化胺化工艺，提高了产品的收率，但由于哌嗪的价格，成本仍高，而国外均以价廉的二乙醇胺和乙胺或甲胺为原料生产 N-甲基哌嗪、N-乙基哌嗪，成本比我国采用的生产工艺低得多，为此本科研组也正在进行这一方面的研究工作，并已取得阶段性的研究成果。以二乙醇胺和乙胺或甲胺为原料产品的收率可达 80%以上。

基于此系列化合物的重要性，本章就简单介绍哌嗪及其衍生物的物化性质、国内外的生产现状及建议工艺路线。

2.1.1 哌嗪 (Piperazine)

别名：六氢吡嗪；对二氮己环；哌哔嗪；胡椒嗪； PIP；diethylene diamine ；对二氮己烷；二亚乙基二胺。

结构式：

分子式：$C_4H_{10}N_2$

分子量：86.14

2.1.1.1 性质

哌嗪是六元环二胺。为白色叶片状结晶，有吸湿性和典型的胺臭味，有咸味。在空气中吸收水分和二氧化碳。易溶于水和甘油，微溶于乙醇(1g 哌嗪可溶于 2ml 乙醇中)，不溶于乙醚。10%水溶液 pH 值 10.8～11.8。可由二氯乙烷与氨的酒精溶液作用而成。哌嗪具有典型的仲胺反应。工业上常用六水哌嗪。基本物化性质如下：

密度(ρ_4^{24})(g/cm³)	0.876	开杯法	107
沸点/℃		Tag 开杯	85
哌嗪	148.5	冰点/℃	109.6
六水哌嗪	125～130	蒸气压/Pa(20℃)	23.2
熔点/℃		熔化热/(J/g)	298.9
哌嗪	107～109	溶解热/(J/mol)	6987
六水哌嗪	42	(水，25℃)	
着火点/℃	340	气化热/(J/g)	47.3
闪点/℃		运动粘度/(cm²/s)(138℃)	0.00666

空气中爆炸极限/kPa

哌嗪	3.93	六水哌嗪	12.0

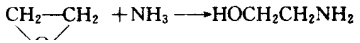
哌嗪有腐蚀性，能引起烧伤。大量使用时应穿适当的防护服。

2.1.1.2 合成路线

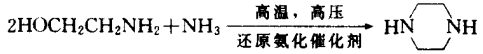
由于哌嗪是一大宗的医药中间体，国内外对其研究广泛而深入，已有报道的工艺路线很多，现整理介绍如下。

1. 以乙醇胺（MEA）为原料制备哌嗪

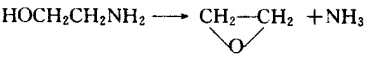
乙醇胺工艺是以环氧乙烷与氨反应生成的乙醇胺为原料：



由乙醇胺在还原氨化催化剂的存在下与氨进行反应合成哌嗪，其主反应是脱水缩合反应，副反应是脱氨反应，常用催化剂为金属镍、铜、铬、铂、铬、钛、钴等的氧化物，可选用氧化铝或氧化硅作载体。主反应式如下：



副反应：



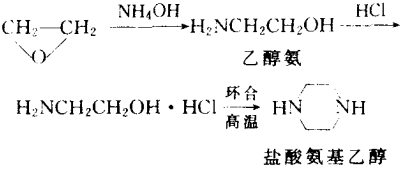
反应所用催化剂组成为： NiO 72%～75%，CuO 22%～25%，Cr_2O_3 2%～3%，并用 γ-Al_2O_3 作为载体。氨：乙醇胺为 1.10（摩尔比），空速为 3.10g/(h·ml)，反应压力 10～18MPa，反应温度控制在 180～240℃，乙醇胺转化率 75%，哌嗪收率 58%。反应所得混合产物经精馏装置分离即得到哌嗪。

目前国内外对此合成路线研究的最多，上述给出的工艺条件只是其中的一例。曾有报道称哌嗪的收率可达 92%，但由于高选择性的催化剂的选择十分困难，而且产品的分离也有一定难度，所以国内外还没有采用此工艺生产无水哌嗪。但在国内如能解决反应液的高效分离而得到乙二胺及其他的多乙烯多胺作为副产品出售，此合成路线还是可取的。

2. 以环氧乙烷为原料合成哌嗪

首先将环氧乙烷和过量氨反应得到乙醇胺，然后用盐酸中和并

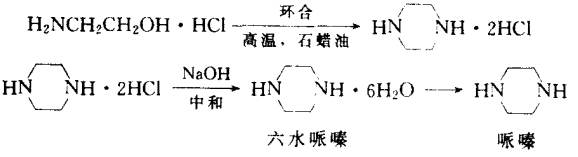
酸化至 pH 值 2～3，得乙醇胺盐酸盐。反应式如下：



生产中也可由氯乙醇为原料，以氨水加压或常压氨化，直接获得乙醇胺盐酸盐。

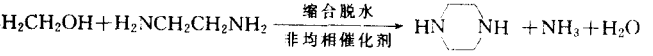
$$ClCH_2CH_2OH \xrightarrow[\text{加压或常压}]{NH_4OH} H_2NCH_2CH_2OH \cdot HCl$$

所得乙醇胺盐酸盐经浓缩后，以石蜡油作溶剂进行环合反应，将得到的反应混合物经蒸馏、冷却后析出六水哌嗪结晶，过滤的六水哌嗪，进一步精制得无水哌嗪，反应式如下：



此工艺是我国长期采用的哌嗪合成工艺，因其严重的污染、高成本和产品的质量太差而应彻底淘汰。

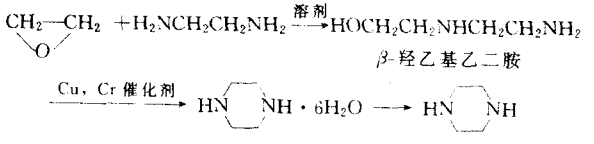
还有一种以乙醇胺为原料，与乙二胺在非均相缩合催化剂的存在下，缩合脱水制备哌嗪，反应式如下：



所用催化剂多为具有脱水缩合作用的氧化物如ⅣB、ⅡB、ⅢB族金属的氧化物及负载型的磷酸钨酸等。

3．以环氧乙烷和乙二胺为原料合成哌嗪

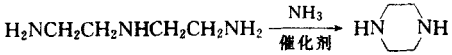
由环氧乙烷与乙二胺在溶剂中反应，经催化脱水缩合成六水哌嗪，再得哌嗪，反应式如下：



该工艺是美国 ICA 公司采用的生产方法，其优点在于原料和催化剂价廉易得，反应条件较温和，副反应少，以乙二胺计无水哌嗪的收率高达 82%，而且每步反应的产物都可以作为成品出售。

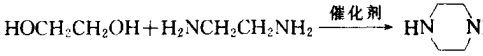
4. 以二乙烯三胺为原料合成哌嗪

二乙烯三胺与氨气反应，在催化剂作用下合成哌嗪，反应式如下：



此法根据所用催化剂的不同，反应条件、反应速率及哌嗪收率也有不同。例如，前苏联专利以 Ni-H 为催化剂，反应温度 180℃，反应压力 4.5MPa，哌嗪收率为 85.2%。该条工艺路线主要由有原料来源的国家如前苏联与东欧采用。

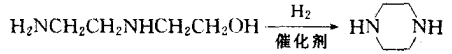
5. 以乙二醇和乙二胺为原料合成哌嗪



该工艺以 Ni-Co 氧化物为催化剂，在氨和水存在下临氢胺化，哌嗪收率 42%。事实上，该条工艺路线与以环氧乙烷和乙二胺为原料的工艺路线是一致的，但生产成本高，不如第 3 条工艺路线合理。

6. 以 β-羟乙基乙二胺为原料合成哌嗪

β-羟乙基乙二胺加氢环化脱水得哌嗪，反应式如下：



据报道，以 Cu-Cr-Fe 氧化物为催化剂，反应压力为 8MPa，反应温度为 180℃，β-羟乙基乙二胺加氢环化可制得哌嗪，收率为 91.4%，产品纯度可达 99.0%。该法副产物少，而且哌嗪收率高。

操作过程如下。在高压釜中按比例先后加入催化剂、β-羟乙基乙二胺。密封高压釜，通入一定初压的氢气。在反应温度下保温反应数小时。反应结束后降温至 60～80℃，出料。混合物经过滤回收催化剂。滤液进行精馏，收集 144～148℃的馏分为无水哌嗪。

本专业研制开发了采用高效含铜催化剂，以 β-羟乙基乙二胺为原料，采用间歇法合成哌嗪，产品收率达 88%以上，纯度 99.0%以

上。现已实现大规模工业化生产，建成了年产 2000t 的生产装置。

7. 以氯乙醇为原料生产六水哌嗪

由氯乙醇经氨化、环合合成哌嗪盐酸盐，再用氢氧化钠中和得六水哌嗪，反应式如下：

$$ClCH_2CH_2OH + NH_4OH \xrightarrow{\text{加压或常压}} NH_2CH_2CH_2OH \cdot HCl + H_2O$$

$$NH_2CH_2CH_2OH \cdot HCl \xrightarrow[260\,℃]{NH_4Cl} HN\bigcirc NH \cdot 2HCl$$

$$HN\bigcirc NH \cdot 2HCl + 2NaOH + 6H_2O \longrightarrow HN\bigcirc NH \cdot 6H_2O + 2NaCl + 2H_2O$$

反应步骤如下：

(1)将氯乙醇和氨水投入反应罐，升温到氨压达 0.4413MPa 进行反应，得乙醇胺盐酸盐；

(2) 再在反应罐中加入氯化铵，升温环化，得盐酸哌嗪。

(3) 盐酸哌嗪以碱中和，游离出产品。

此工艺已被淘汰。

8. 乙烯合成乙二胺、乙醇胺，副产哌嗪。

乙烯合成路线是目前世界上哌嗪生产最先进的工艺路线之一，其技术关键是催化剂。目前只有瑞典的 Nobel 公司解决了这一难题。该工艺收率高，污染少，生产成本低。但一次性投资大，必须与大型的石油化工装置配套。

综上所述，我们认为以环氧乙烷和乙二胺为原料经 β-羟乙基乙二胺环合生产哌嗪的工艺是最合理的，也是国内外普遍采用的工艺路线，如目前世界上最大的无水哌嗪生产商 Texaco Chemical Company就是采用此工艺的。

2.1.1.3 用途

哌嗪和无机酸或有机酸生成的盐广泛用作人和动物的驱虫剂，有机酸盐主要用于人体，而无机酸盐则多作为兽药。哌嗪代替早期使用的驱蛔药山道年，服用后安全，不似山道年那样引起胆道蛔虫病和肠蛔虫梗塞。主要产品有用于生产驱肠虫药磷酸盐哌嗪、硫酸盐哌嗪、乙二酸哌嗪、枸橼酸哌嗪（驱蛔灵），以及柠檬酸哌嗪、氟

奋乃静、强痛定及利福平等。

六水哌嗪溶于乙醇，加入冰醋酸搅拌冷却即析出乙酸哌嗪，可用于合成激素类药物氢化泼尼松磷酸钠。六水哌嗪还可用于生产乙酰哌嗪中间体。哌嗪还是合成氟哌酸、吡哌酸和喹诺酮等药物的中间体。醋酸茶叶碱哌嗪化合物可用于治疗休克和高血压。哌嗪雌酮硫酸盐可治疗癫痫病等。

另外，哌嗪也应用于生产润湿剂、乳化剂、分散剂等表面活性剂类产品，生产抗氧剂、防腐剂、稳定剂、塑料加工助剂和橡胶助剂及测试镁、铋、金的化学试剂。

2.1.2 *N*-甲基哌嗪 (1-Methylpiperazine)

结构式：

分子式：$C_5H_{12}N_2$

分子量：100.167

2.1.2.1 性质

无色液体。溶于水、乙醚、乙醇。基本物性数据如下。

沸点/℃		相对密度/(g/cm³)(20℃)	0.9021
760mmHg(0.1MPa)	137	折射率	1.44658
100mmHg(0.013MPa)	66	偶极矩(25℃,苯)	1.14D
50mmHg(6.7kPa)	44	闪点/℃	42

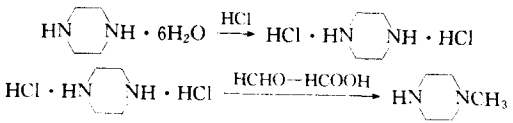
N-甲基哌嗪易燃。对眼睛和皮肤有刺激性。大量使用应穿适当防护服。万一接触到眼睛，应立即用大量水冲洗后请医生诊治。

2.1.2.2 合成路线

1. 以哌嗪为原料

以哌嗪为原料生产 *N*-甲基哌嗪。主要有以下几种方法。

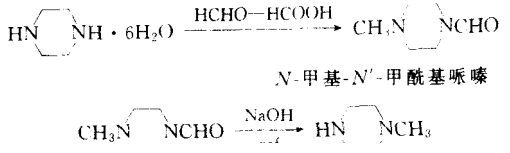
(1) 方法一：先由六水哌嗪与盐酸成盐酸盐，然后与甲醛和甲酸反应得 *N*-甲基哌嗪。反应式如下：



(2) 方法二：六水哌嗪与甲醛和甲酸反应先制成 *N*-甲基-*N'*-甲

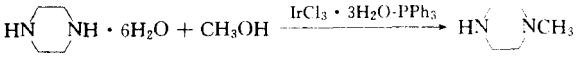
需要全本请访问 www.ertongbook.com

酰基哌嗪，再水解将甲酰基除去得 N-甲基哌嗪。反应式如下：



N-甲基-N'-甲酰基哌嗪

(3) 方法三：六水哌嗪在催化剂作用下与甲醇催化反应而得 N-甲基哌嗪。反应式如下：



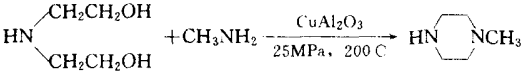
以上三种方法的工艺路线均以哌嗪为原料，由于哌嗪价格较高，所以上述三条路线均不尽合理，尤其是以甲醛、甲酸为原料的生产工艺，三废量大，产品收率低，生产成本高，此工艺现已被淘汰。

以哌嗪、甲醛为原料，经催化胺化反应得 N-甲基哌嗪的工艺路线是上述三条工艺路线中最好的，也是目前国内生产厂家普遍采用的路线，如杭州龙山化工厂。

2. 乙醇胺为原料

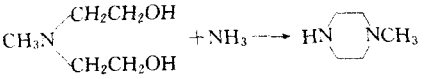
以乙醇胺为原料，经催化脱水环合-高压反应制得 N-甲基哌嗪。主要有以下几种方法。

(1) 方法一：二乙醇胺和甲胺在 Cu/Al_2O_3 催化下，于 200℃通氢使内压达到 25MPa 反应，经常压分馏得 N-甲基哌嗪 71% 和未反应的哌嗪 1%，其反应式如下：



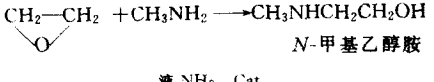
这条工艺路线原料价廉易得，尽管反应条件苛刻，但产品收率高，应该是工业生产路线的首选，为此本科研组正在进行该工艺的研究。

(2) 方法二：甲基二乙醇胺和氨在 H_3PO_4 催化下于 300℃、16.4MPa 反应，转化率达 79.1%以上，但分离所得 N-甲基哌嗪仅 13%。而在 Cr_2O_3/ZnO 催化下与氨和氢于 300℃、26.3MPa 反应，经常压分馏收集 136～137℃馏出的 N-甲基哌嗪，收率达 73%。

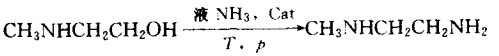


3. 以环氧乙烷和甲胺为起始原料

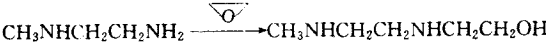
以环氧乙烷和甲胺为原料生产 *N*-甲基哌嗪。反应方程式如下：



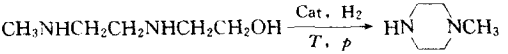
N-甲基乙醇胺



N-甲基乙二胺



N-甲基-β-羟乙基乙二胺



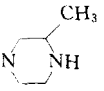
此工艺是本科研组正在研究开发的新的 *N*-甲基哌嗪的合成工艺，国内外尚无报道。甲胺与环氧乙烷、液氨来源丰富，两步缩合反应的催化剂易得，而且其中间产品 *N*-甲基乙醇胺，*N*-甲基乙二胺和 *N*-甲基-β-羟乙基乙二胺均可作为产品出售。每步反应的收率高，惟一的不足是工艺流程长。

2.1.2.3 用途

本品系有机合成中间体。医药工业用于制取抗菌类药物甲哌利福霉素，环丙杀星，抗精神病药三氟拉嗪，安眠、镇静、镇吐类药吐立抗（硫乙哌丙嗪）以及驱肠虫药等。

另外，在化工领域，本品在橡胶、塑料等高分子化工业有广泛的应用，如聚氨酯泡沫塑料、含硫聚酯、聚含氧四氟乙烯等高分子产品的生产中都需应用 *N*-甲基哌嗪。

2.1.3 2-甲基哌嗪 (2-Methylpiperazine)



结构式：

分子式：$C_5H_{12}N_2$

分子量：100.167

2.1.3.1 性质

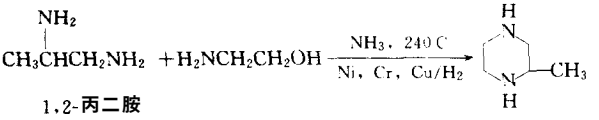
有哌嗪臭味的无色片状晶体。易溶于水、乙醇、氯仿和苯。水溶液呈碱性。物化性质如下。

熔点/℃	62	沸点/℃	155～155.5

2.1.3.2 合成路线

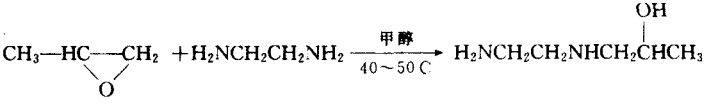
1. 以 1,2-丙二胺和乙醇胺为原料

1,2-丙二胺与乙醇胺中通入氨气，高温加压下氢化，一步制取。反应式如下：

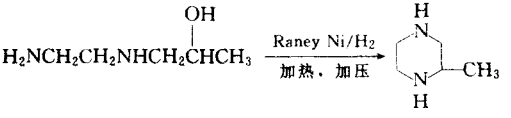


2. 以环氧丙烷与乙二胺为原料

由环氧丙烷与乙二胺先制成 *N*-(β-羟丙基)乙二胺后再闭环制取，反应式如下：



环氧丙烷　　乙二胺　　*N*-(β-羟丙基)乙二胺



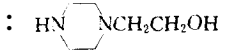
2-甲基哌嗪上述两条合成路线以第 2 条环氧乙烷与乙二胺为原料的工艺路线为佳，反应条件温和，收率高。该工艺路线与以环氧乙烷与乙二胺为原料生产哌嗪的工艺类似，所以我们建议可采用含铜催化剂对上述工艺进行进一步优化，以获得更好的结果。

2.1.3.3 用途

2-甲基哌嗪主要用于合成喹诺酮类抗菌新药洛美沙星（Lomefloxacin），也是一个重要的中间体。

2.1.4 ***N*-(β-羟乙基)哌嗪**[*N*-(2-Hydroxyethyl)piperazine]

别名：哌嗪基乙醇；*N*-(2-羟基乙基)哌嗪；1-二乙烯二胺乙醇；*N*-(2-羟乙基)哌哔嗪；2-piperazinoethanol

结构式： 

分子式： $C_6H_{14}N_2O$

分子量： 134.190

2.1.4.1 **性质**

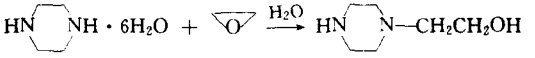
液体。能与水混溶。物化性质如下。

熔点/℃	−38.5	相对密度(d_4^{20})	1.061
沸点/℃	242～246	折射率(n_D^{20})	1.5065

N-(β-羟乙基）哌嗪对眼睛、呼吸系统和皮肤有刺激性。应密封保存。

2.1.4.2 **合成路线**

由六水哌嗪与环氧乙烷反应而得，其反应式如下：



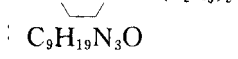
将哌嗪加水溶解后加入高压釜中，升温至 60℃，通入环氧乙烷反应 7h，然后升温至 80℃，反应 2h 即得 N-(β-羟乙基）哌嗪，色谱收率 85%以上。

另外，在生产哌嗪的过程中也不可避免地产生 5%的 N-(β-羟乙基）哌嗪副产品，但是由于其沸点与 β-羟乙基乙二胺相近，产品分离十分困难。

2.1.4.3 **用途**

本品用于制精神病药氟奋乃静，可用于有机合成等。

2.1.5 1-二乙氨基甲酰基哌嗪（N,N-Diethyl-1-piperazine carboxamide）

结构式： 

分子式： $C_9H_{19}N_3O$

分子量： 185.27

2.1.5.1 **性质**

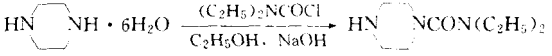
常温下为液体。

沸点/℃	
267Pa	175～180℃
333Pa	114～116℃

400Pa　　113.5～115.5℃

2.1.5.2　合成路线

由六水哌嗪与二乙氨基甲酰氯缩合而得，反应式如下：



将哌嗪醇溶液和氢氧化钠醇溶液冷至10℃，加入二乙氨基甲酰氯，在15℃以下搅拌2h，即生成1-二乙氨基甲酰基哌嗪。

2.1.5.3　用途

本品用作抗丝虫药物海群生的合成。

2.1.6　1-甲基-4-氨基哌嗪（4-Amino-1-methyl piperazine）

别名：1-氨基-4-甲基哌嗪，1-甲基-4-氨基对二氮己环，1-氨基-4-甲基对二氮己环。

结构式：

分子式：$C_5H_{13}N_3$

分子量：115.179

2.1.6.1　性质

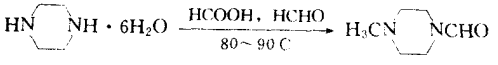
无色透明粘稠液体。物性数据如下。

沸点/℃	172～175	相对密度	0.957
折射率	1.4850	闪点/℃	62

2.1.6.2　合成路线

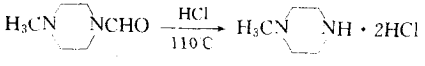
以六水哌嗪为原料，采用以下步骤合成。

（1）六水哌嗪用80～90℃甲酸、甲醛甲基化，生成*N*-甲基-*N'*-甲酰基哌嗪：



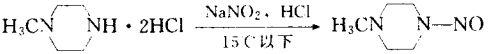
N-甲基-*N'*-甲酰基哌嗪

（2）*N*-甲基-*N'*-甲酰基哌嗪用盐酸水解生成*N*-甲基哌嗪盐酸盐：



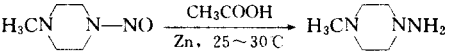
N-甲基哌嗪盐酸盐

(3) *N*-甲基哌嗪盐酸盐用亚硝酸钠 15℃以下亚硝化得 *N*-甲基-*N'*-亚硝基哌嗪：



N-甲基-*N'*-亚硝基哌嗪

(4) *N*-甲基-*N'*-亚硝基哌嗪用锌粉、醋酸在 25～30℃还原反应得 1-甲基-4-氨基哌嗪：

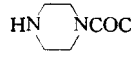


2.1.6.3 用途

本品用作医药中间体，用以制取抗菌素利福平。

2.1.7 *N*-乙酰哌嗪 (*N*-Acetylpiperazine)

别名：乙酰哌嗪

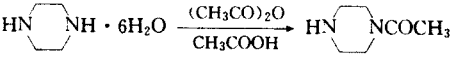
结构式：

分子式：$C_6H_{12}N_2O$

分子量：128.1743

2.1.7.1 合成路线

由六水哌嗪与醋酐作用而得，其反应式如下

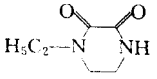


操作过程为：将六水哌嗪和乙酸按 120∶194 的比例投入酰化锅内，蒸去水分；再投入 400∶122 的乙酸与乙酐，搅拌 0.5h，放置过夜；次日加入盐酸，回收乙酸后，残留物加无水乙醇，过滤；滤渣用无水乙醇洗涤，再将洗液与滤液合并，脱去溶剂乙醇，得乙酰哌嗪盐酸盐，收率 40%。

2.1.7.2 用途

本品可用于合成驱虫药硝噻唑等。

2.1.8 乙基-2,3-哌嗪二酮 (Ethyl-2,3-piperazinedione)

结构式：

分子式：$C_6H_{10}N_2O_2$

需要全本请访问 www.ertongbook.com