



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104529686 A

(43) 申请公布日 2015.04.22

(21) 申请号 201410808433.X *G07D 409/06*(2006.01)

(22) 申请日 2014.12.22 *G07D 401/06*(2006.01)

(71) 申请人 内蒙古师范大学
地址 010022 内蒙古自治区呼和浩特市赛罕区昭乌达路 81 号

(72) 发明人 包永胜 阿古拉 照日格图

(74) 专利代理机构 北京思海天达知识产权代理有限公司 11203

代理人 沈波

(51) Int. Cl.

C07B 43/06(2006.01)

C07C 253/30(2006.01)

C07C 255/57(2006.01)

C07D 211/76(2006.01)

C07D 403/06(2006.01)

C07D 223/10(2006.01)

C07D 405/06(2006.01)

权利要求书1页 说明书6页

(54) 发明名称

一种利用芳基酯与酰胺或内酰胺反应制备非对称酰亚胺

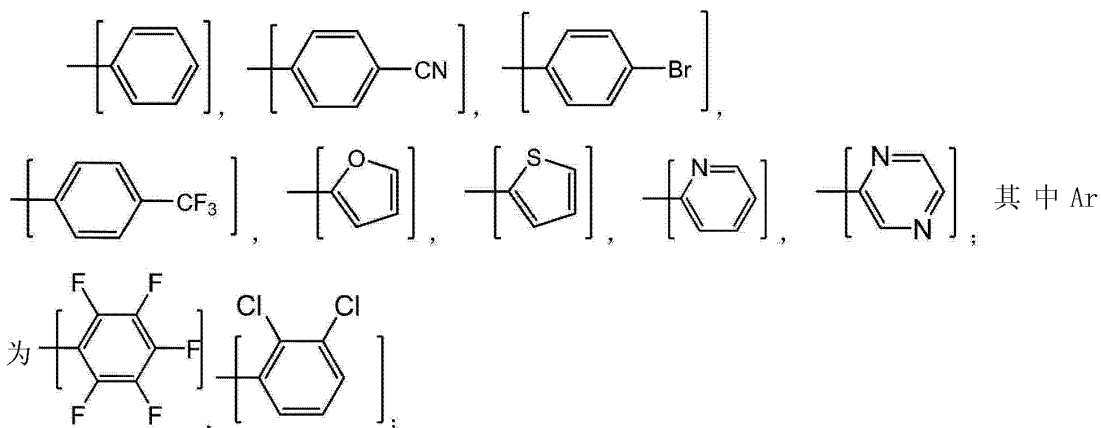
(57) 摘要

本发明公开了一种利用芳基酯与酰胺或内酰胺反应制备非对称酰亚胺的方法,包括如下步骤:将钨催化剂,芳基酯和酰胺或内酰胺溶解于溶剂中,在回流条件下,搅拌 24-72 小时,得到混合液;过滤混合液,浓缩滤液,经柱层析,得到酰亚胺。本发明方法反应物无需过量,原料利用率高,反应在中性条件下进行,反应物分子和产物分子中的官能团不受影响,可制备各种非对称酰亚胺,尤其适合制备传统有机合成方法相对较难合成的非对称芳香酰亚胺。

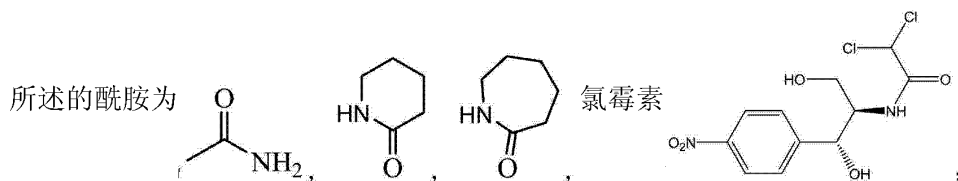
1. 一种利用芳基酯与酰胺或内酰胺反应制备非对称酰亚胺的方法,其特征在于:包括如下步骤:

(1) 将芳基酯、钼催化剂和酰胺或内酰胺溶解于溶剂中,得到混合液 A;

所述的芳基酯为 $\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{Ar}$, 其中 R 为



所述的钼催化剂为醋酸钼或负载纳米钼催化剂;



所述的溶剂选自于氯苯、甲苯、或二甲苯;

(2) 混合液 A 在回流条件下,搅拌 24-72 小时,得到混合液 B;

(3) 过滤混合液 B,浓缩滤液,经柱层析,得到酰亚胺。

2. 根据权利要求 1 所述的利用芳基酯与酰胺或内酰胺反应制备非对称酰亚胺,其特征在于:步骤 (1) 中所述的芳基酯与钼催化剂的摩尔比为 1:0.02 ~ 1。

3. 根据权利要求 1 所述的芳基酯与酰胺或内酰胺反应制备非对称酰亚胺,其特征在于:步骤 (1) 中所述的芳基酯与酰胺的摩尔比为 1:2 ~ 4。

一种利用芳基酯与酰胺或内酰胺反应制备非对称酰亚胺

技术领域

[0001] 本发明涉及一种制备非对称酰亚胺的方法,具体涉及一种利用芳基酯与酰胺或内酰胺反应制备非对称酰亚胺的方法,属于酰亚胺制备技术领域。

背景技术

[0002] 酰亚胺结构广泛存在于许多天然产物中,它们的许多衍生物都具有重要的生理活性,在现代有机合成和天然产物的合成中具有重要的意义。酰亚胺的合成方法包括传统的羧酸衍生物与酰胺的缩合反应,酰胺的直接氧化法,还有一些重排反应和其它复杂合成方法。这些方法中应用最为广泛的还是用活性较高的酰氯或酸酐与酰胺进行酰化反应制备酰亚胺。但是,反应条件苛刻,产率较低。非对称酰亚胺通过传统的合成方法较难实现,主要是因为酰胺的亲核性较弱,很难进一步发生亲核取代反应合成酰亚胺。因此,目前有效合成酰亚胺的方法依然是有机化学的研究热点,而利用芳基酯与酰胺或内酰胺反应制备非对称酰亚胺还未见报道。

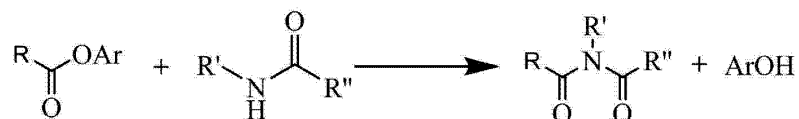
发明内容

[0003] 本发明提供了一种利用芳基酯与酰胺或内酰胺反应制备非对称酰亚胺的方法,可以在中性条件下高效地制备各种非对称酰亚胺。

[0004] 由于酯类通过碳-氧键活化可以作为优良的酰化试剂,因此,可以利用过渡金属催化剂,活化酯中的酰基碳-氧单键以及酰胺的氮-氢键,通过芳基酯与酰胺或内酰胺反应制备非对称酰亚胺。

[0005] 本发明方法所涉及的化学反应方程式如下:

[0006]

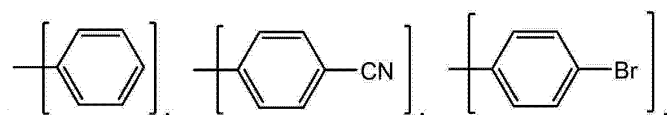


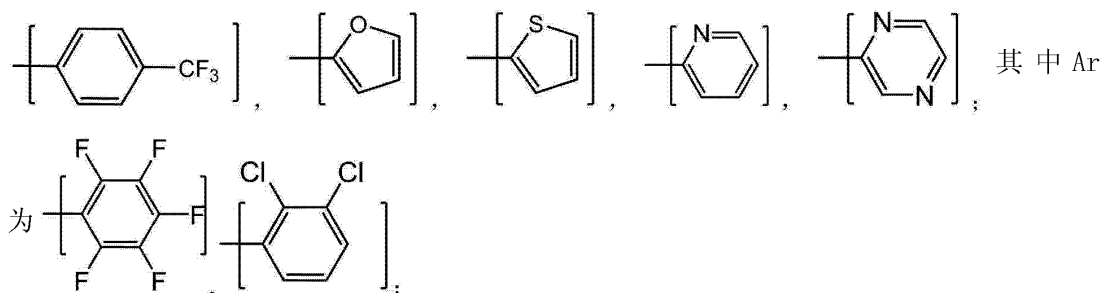
[0007] 利用芳基酯与酰胺或内酰胺反应制备非对称酰亚胺的方法,包括如下步骤:

[0008] (1) 将钯催化剂、芳基酯和酰胺或内酰胺溶解于溶剂中,得到混合液 A;

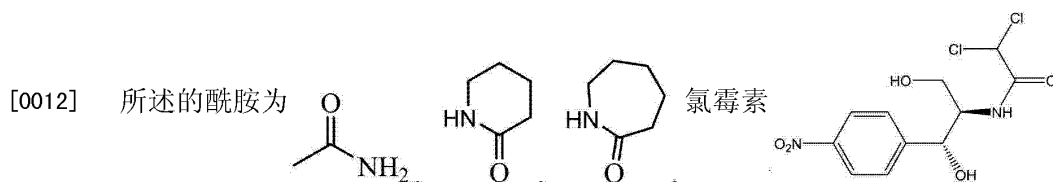
[0009] 作为优选,所述的芳基酯、钯催化剂以及酰胺或内酰胺的摩尔比为 1:0.02~1:2-4。

[0010] 所述的芳基酯为 $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{Ar}$, 其中 R 为





[0011] 所述的钼催化剂为醋酸钼或负载纳米钼催化剂；



[0013] 所述的溶剂选自于氯苯、甲苯、或二甲苯。

[0014] (2) 将混合液 A 在回流条件下, 搅拌 24-72 小时, 得到混合液 B；

[0015] 依据所用原料以及溶剂种类的不同, 所述的回流条件可对应不同的温度；步骤 (2) 中的反应, 其反应时间并没有严格的限制, 通过定时取样, 用薄层色谱法 (TLC) 等现有手段进行跟踪分析, 当其中一种原料或多种原料都反应完毕, 视为反应的终点即可。

[0016] (3) 过滤混合液 B, 浓缩滤液, 经柱层析, 得到酰亚胺。

[0017] 与现有技术相比, 本发明具有如下有益效果。

[0018] 本发明方法通过芳基酯与酰胺或内酰胺反应制备非对称酰亚胺, 反应物均无需过量, 原料利用率较高, 反应在中性条件下进行, 反应物分子和产物分子中的官能团不受影响, 尤其适合制备利用传统合成方法相对较难制备的非对称酰亚胺, 反应条件温和, 操作简单, 适于在工业生产中应用。

具体实施方式

[0019] 实施例 1

[0020] 本实施例通过对氰基苯甲酸五氟苯酯与乙酰胺的反应制备 N-乙酰基对氰基苯甲酰胺。

[0021] 将 0.05mmol 醋酸钼、0.5mmol 对氰基苯甲酸五氟苯酯与 1mmol 乙酰胺溶解于 2mL 甲苯中, 将得到的反应混合液回流 24 小时；过滤所得到的混合液, 浓缩滤液, 经柱层析, 即可得到 N-乙酰基对氰基苯甲酰胺 (4-CNC₆H₄CO-NHCOCH₃), 产率约为 83%。

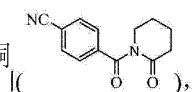
[0022] 核磁监测数据如下：¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.68 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.4Hz, 2H), 2.63 (s, 3H)；¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 172.9, 164.1, 136.5, 132.8 (2C), 128.3 (2C), 117.5, 116.8, 25.6。

[0023] 实施例 2

[0024] 本实施例通过对氰基苯甲酸五氟苯酯与哌啶酮反应制备 N-对氰基苯甲酰基哌啶酮。

[0025] 将 0.02mmol 3% Pd/Al₂O₃、0.2mmol 对氰基苯甲酸五氟苯酯与 0.4mmol 哌啶酮溶

解于 1mL 氯苯中,将得到的反应混合液回流 36 小时;过滤所得到的混合液,浓缩滤液,经柱层析,即可得到 N-对氰基

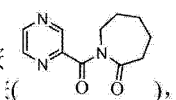
[0026] 苯甲酰基哌啶酮  产率约为 87%。

[0027] 核磁监测数据如下:¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 7.68(d, J = 8.3Hz, 2H), 7.56(d, J = 8.3Hz, 2H), 3.83(t, J = 5.9Hz, 2H), 2.57(t, J = 6.6Hz, 2H), 2.06 - 1.89(m, 4H);¹³C NMR(125MHz, CDCl₃) δ 173.4, 172.7, 140.7, 132.0(2C), 127.9(2C), 118.2, 114.4, 46.0, 34.6, 22.7, 21.3.

[0028] 实施例 3

[0029] 本实施例通过吡嗪-2-甲酸五氟苯酯与己内酰胺的反应制备 N-吡嗪-2-甲酰基己内酰胺。

[0030] 将 0.05mmol 醋酸钨、0.5mmol 吡嗪-2-甲酸五氟苯酯与 1mmol 己内酰胺溶解于 2mL 氯苯中,将得到的反应混合液回流 36 小时;过滤所得到的混合液,浓缩滤液,经柱层析,即可得到 N-吡嗪-2-甲酰基

[0031] 己内酰胺  产率约为 89%。

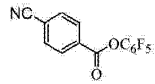
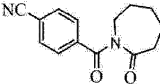
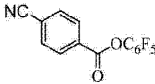
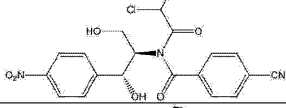
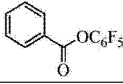
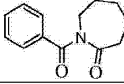
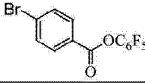
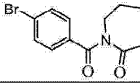
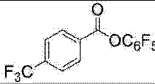
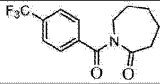
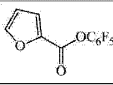
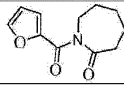
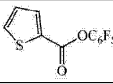
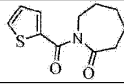
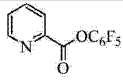
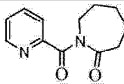
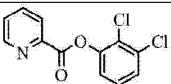
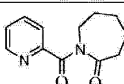
[0032] 核磁监测数据如下:¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 8.84(s, 1H), 8.62(d, J = 2.1Hz, 1H), 8.48(d, J = 1.5Hz, 1H), 4.13 - 3.94(m, 2H), 2.77 - 2.63(m, 2H), 1.94 - 1.88(m, 2H), 1.88 - 1.82(m, 4H);¹³C NMR(125MHz, CDCl₃) δ 178.1, 170.3, 149.9, 145.4, 143.8, 142.8, 44.3, 38.6, 29.7, 28.8, 23.4.

[0033] 实施例 4 ~ 12

[0034] 实施例 4 ~ 12 中均利用实施例 3 的反应条件以及物料配比,仅改变芳基酯以及酰胺的种类,各实施例中所用的芳基酯和所得到的产物及产物收率参见表 1。

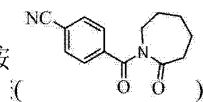
[0035] 表 1

[0036]

实施例编号	原料芳基酯	产物酰亚胺	产率 (%)
4			82
5			71
6			71
7			78
8			82
9			62
10			63
11			85
12			75

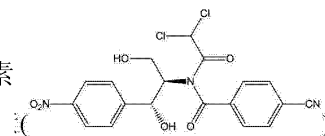
[0037] 实施例 4 ~ 12 中目标产物的核磁监测数据如下：

[0038] 实施例 4 :N- 对氰基苯甲酰基己内酰胺



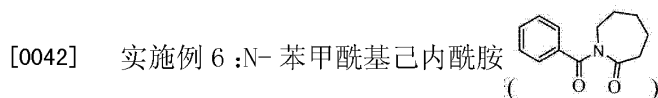
[0039] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.55 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 4.05 - 3.95 (m, 2H), 2.79 - 2.61 (m, 2H), 1.92 - 1.79 (m, 6H); ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 177.6, 172.1, 141.1, 132.0 (2C), 127.7 (2C), 118.2, 114.3, 44.9, 38.7, 29.5, 29.1, 23.7.

[0040] 实施例 5 :N- 对氰基苯甲酰基氯霉素

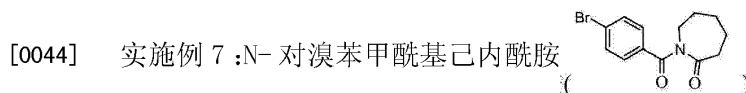


[0041] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.23 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 8.14 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 7.77 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 7.58 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 6.94 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.85 - 4.69 (m, 1H), 4.60 - 4.48 (m, 2H), 3.08 (s, 1H); ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 165.2, 164.4, 147.8, 146.8, 132.9, 132.4 (2C), 130.3 (2C), 126.7 (2C)

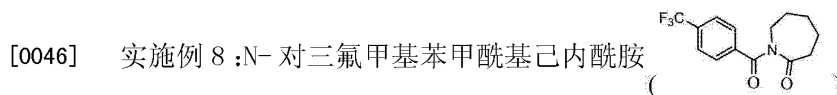
), 123.8(2C), 117.7, 117.1, 70.9, 66.0, 64.1, 54.1.



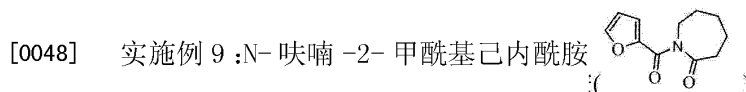
[0043] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.54 (dd, $J = 5.2, 3.3\text{Hz}$, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.39 (dd, $J = 10.4, 4.6\text{Hz}$, 2H), 3.97 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 2.78 - 2.63 (m, 2H), 1.94 - 1.80 (m, 6H); ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 177.6, 174.2, 136.6, 131.4, 128.2, 127.7, 45.2, 38.9, 29.7, 29.2, 23.8.



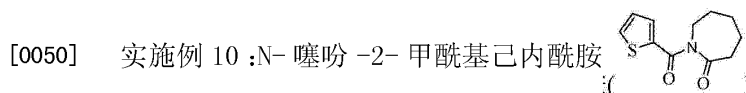
[0045] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.40 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.70 (d, $J = 10.5\text{Hz}$, 2H), 1.96 - 1.75 (m, 6H); ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 177.8, 173.3, 135.5, 131.4, 129.3, 126.0, 45.3, 38.8, 29.6, 29.2, 23.7.



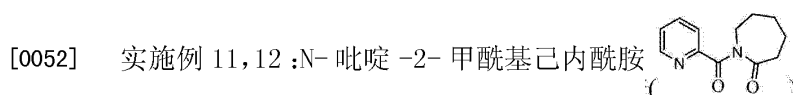
[0047] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H), 7.59 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 4.00 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 2.83 - 2.61 (m, 2H), 1.96 - 1.76 (m, 6H); ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 177.6, 172.7, 140.3, 132.5 (q, $J_{\text{C-F}} = 32.8\text{Hz}$), 127.6, 125.2 (q, $J_{\text{C-F}} = 3.8\text{Hz}$), 123.7 (q, $J_{\text{C-F}} = 272.5\text{Hz}$), 44.9, 38.8, 29.5, 29.1, 23.7.



[0049] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.48 (d, $J = 0.7\text{Hz}$, 1H), 7.13 (d, $J = 3.5\text{Hz}$, 1H), 6.49 (dd, $J = 3.5, 1.7\text{Hz}$, 1H), 3.96 - 3.78 (m, 2H), 2.82 - 2.60 (m, 2H), 1.91 - 1.77 (m, 6H); ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 177.5, 163.2, 148.7, 145.0, 117.7, 112.0, 45.3, 38.7, 29.7, 29.2, 23.7.



[0051] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.68 - 7.51 (m, 2H), 7.05 (dd, $J = 4.9, 3.8\text{Hz}$, 1H), 3.87 (d, $J = 5.3\text{Hz}$, 2H), 2.82 - 2.66 (m, 2H), 1.91 - 1.78 (m, 6H); ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 177.8, 167.8, 139.1, 132.8, 132.3, 127.4, 46.4, 38.8, 29.6, 29.3, 23.7.



[0053] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.46 (d, $J = 3.7\text{Hz}$, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 3.95 (d, $J = 4.5\text{Hz}$, 2H), 2.70 - 2.60 (m, 2H), 1.96 -

1.82 (m, 2H), 1.82 - 1.74 (m, 4H) ; ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 179.2, 172.2, 154.2, 148.2, 136.9, 125.0, 122.6, 44.4, 38.7, 29.7, 28.7, 23.4.