

(19) 中华人民共和国国家知识产权局



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 104529687 A

(43) 申请公布日 2015. 04. 22

(21) 申请号 201410808744. 6

C07D 307/68(2006. 01)

(22) 申请日 2014. 12. 22

C07D 333/38(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 231/08(2006. 01)

C07C 233/65(2006. 01)

C07C 255/30(2006. 01)

C07C 255/57(2006. 01)

C07D 209/42(2006. 01)

C07D 241/24(2006. 01)

权利要求书1页 说明书6页

(54) 发明名称

一种利用芳基酯与甲酰胺类的脱羰基氨解反
应制备酰胺的方法

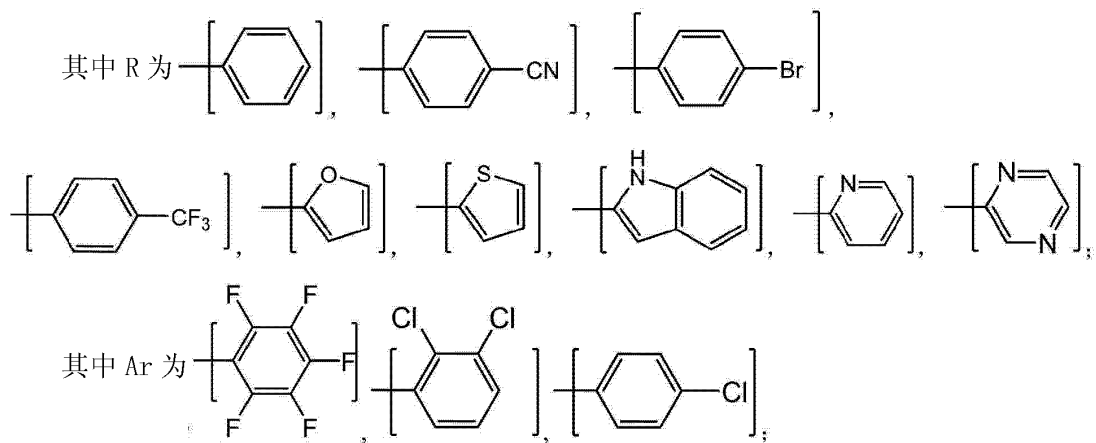
(57) 摘要

本发明公开了一种利用芳基酯与甲酰胺的脱羰基氨解反应制备酰胺的方法,包括如下步骤,将钯催化剂,芳基酯和甲酰胺溶解于溶剂中,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,可制备各种二级酰胺和三级酰胺,尤其适合制备传统氨解反应相对较难合成的芳香酰胺。

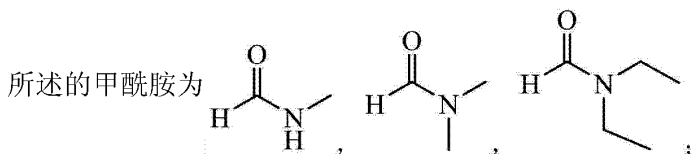
1. 一种利用芳基酯与甲酰胺类的脱羰基氨解反应制备酰胺的方法,其特征在于:包括如下步骤:

(1) 将芳基酯、钯催化剂和甲酰胺溶解于溶剂中,得到混合液 A;

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



所述的钯催化剂为醋酸钯或负载纳米钯催化剂;



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,得到酰胺。

2. 根据权利要求 1 所述的利用芳基酯与甲酰胺类的脱羰基氨解反应制备酰胺的方法,其特征在于:步骤 (1) 中所述的芳基酯与钯催化剂的摩尔比为 1:0.02 ~ 1。

3. 根据权利要求 1 所述的芳基酯与甲酰胺类的脱羰基氨解反应制备酰胺的方法,其特征在于:步骤 (1) 中所述的芳基酯与甲酰胺的摩尔比为 1:2 ~ 4。

一种利用芳基酯与甲酰胺类的脱羰基氨解反应制备酰胺的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种制备酰胺的方法,具体涉及一种利用芳基酯与甲酰胺类的脱羰基氨解反应制备酰胺的方法,属于酰胺类化合物制备技术领域。

背景技术

[0002] 酰胺类化合物作为一种基本的结构单元,存在于生物分子如蛋白质,天然产物,医药,合成中间体中。酰胺类化合物无论是在生活还是在生产中都具有重要的应用价值,被广泛应用于农药、医药、染料、化学试剂、合成橡胶和精细化工产品中。传统的合成酰胺的方法一般是将羧酸或羧酸类衍生物与胺类物质缩合,但由于反应过程中存在反应条件苛刻、产生有毒废物等,因此不符合可持续发展的需求。还有一些方法,比如 Beckmann 重排反应,施陶丁格反应,芳卤的羰胺化,腈类化合物的水解,末端炔烃的氧化, α - 卤代硝基烷烃与胺类的加成,过渡金属催化的醇、酯与胺合成酰胺的方法等都改善了传统的制备酰胺的方法。但是,目前很多研究集中在以胺类作为氮源制备酰胺,利用酯与甲酰胺类的脱羰基氨解反应制备酰胺的反应还未见报道。

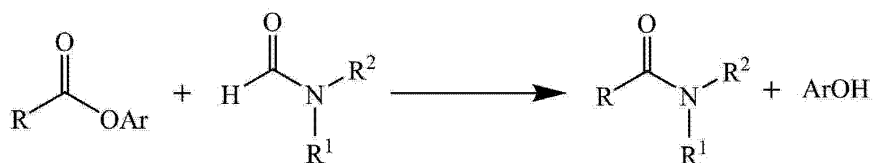
发明内容

[0003] 本发明提供了一种利用芳基酯与甲酰胺类的脱羰基氨解反应制备酰胺的方法,可以在中性条件下高效地制备各种芳香酰胺。

[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-氧单键以及使甲酰胺脱羰基,通过芳基酯与甲酰胺类的脱羰基氨解反应制备酰胺。

[0005] 本发明方法所涉及的化学反应方程式如下:

[0006]

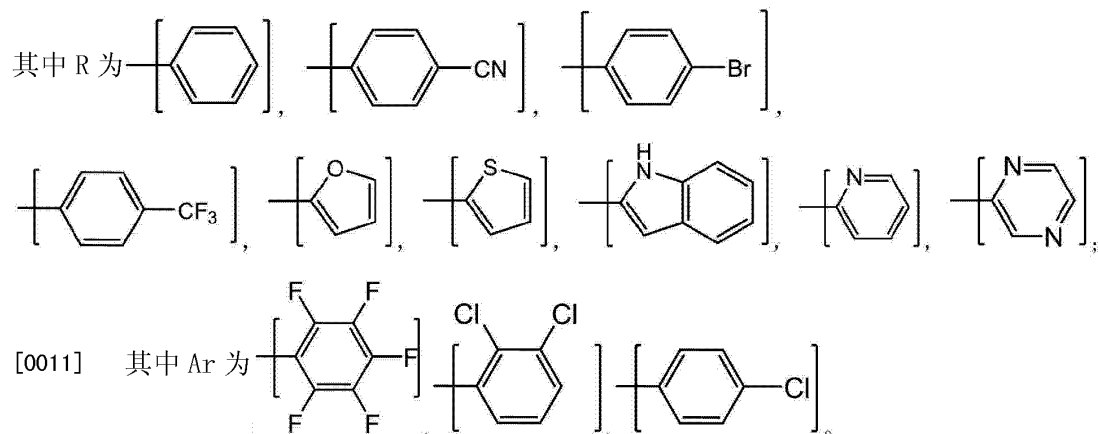


[0007] 利用芳基酯与甲酰胺类的脱羰基氨解反应制备酰胺的方法,包括如下步骤:

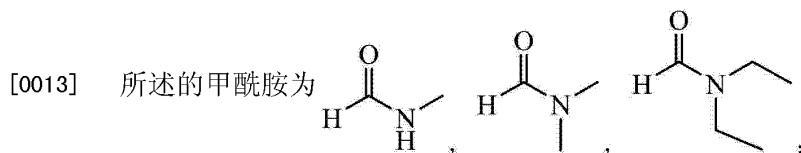
[0008] (1) 将钯催化剂、芳基酯和甲酰胺溶解于溶剂中,得到混合液 A;

[0009] 作为优选,所述芳基酯、钯催化剂以及甲酰胺的摩尔比为 1:0.02 ~ 1:2-4。

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



[0012] 所述的钯催化剂为醋酸钯或负载纳米钯催化剂 (3% Pd/Al₂O₃) ;



[0014] 所述的溶剂选自氯苯、甲苯、或二甲苯。

[0015] (2) 将混合液 A 在回流条件下, 搅拌 24-72 小时, 得到混合液 B ;

[0016] 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。

[0017] (3) 过滤混合液 B, 浓缩滤液, 经柱层析, 得到酰胺。

[0018] 与现有技术相比, 本发明具有如下有益效果。

[0019] 本发明方法通过芳基酯与甲酰胺类的脱羰基氨解反应制备酰胺, 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氨解反应相对较难制备的芳香酰胺, 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

[0020] 实施例 1

[0021] 本实施例通过对氰基苯甲酸五氟苯酯与 N- 甲基甲酰胺的脱羰基氨解反应制备 N- 甲基对氰基苯甲酰胺。

[0022] 将 0.05mmol 醋酸钯、0.5mmol 对氰基苯甲酸五氟苯酯与 1mmol N- 甲基甲酰胺溶解于 2mL 甲苯中, 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- 甲基对氰基苯甲酰胺 (4-CNC₆H₄CO-NHCH₃), 产率约为 81%。

[0023] 核磁监测数据如下 : ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.2Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 3.04 (d, J = 4.8Hz, 3H) ; ¹³C NMR (126MHz, CDCl₃) δ 166.4, 138.5, 132.5 (2C), 127.6 (2C), 118.0, 115.0, 27.1。

[0024] 实施例 2

[0025] 本实施例通过对氰基苯甲酸五氟苯酯与 N,N-二甲基甲酰胺的脱羰基氨解反应制备 N,N-二甲基对氰基苯甲酰胺。

[0026] 将 0.05mmol 3% Pd/Al₂O₃、0.5mmol 对氰基苯甲酸五氟苯酯与 1mmol N,N-二甲基甲酰胺溶解于 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,N-二甲基对氰基苯甲酰胺 (4-CNC₆H₄CO-N(CH₃)₂),产率约为 93%。

[0027] 核磁监测数据如下:¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.81 - 7.67 (m, 2H), 7.63 - 7.46 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.96 (s, 3H);¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 169.6, 140.6, 132.4, 127.8, 118.1, 113.4, 39.4, 35.4.

[0028] 实施例 3

[0029] 本实施例通过吡啶-2-甲酸五氟苯酯与 N,N-二甲基甲酰胺的脱羰基氨解反应制备 N,N-二甲基吡啶-2-甲酰胺。

[0030] 将 0.05mmol 醋酸钯、0.5mmol 吡啶-2-甲酸五氟苯酯与 1mmol N,N-二甲基甲酰胺溶解于 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,N-二甲基吡啶-2-甲酰胺 (2-PyCO-N(CH₃)₂),产率约为 93%。

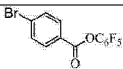
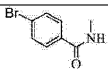
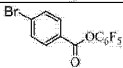
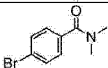
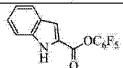
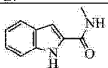
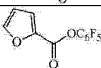
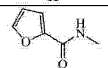
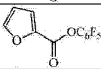
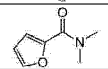
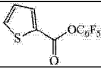
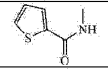
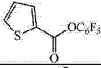
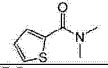
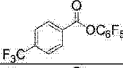
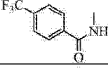
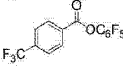
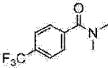
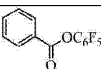
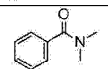
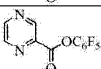
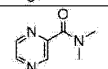
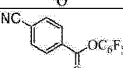
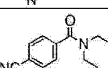
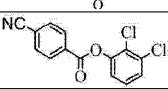
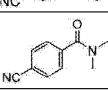
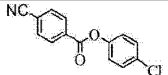
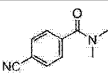
[0031] 核磁监测数据如下:¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H), 7.82 (td, J = 7.7, 1.6Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.08 (s, 3H);¹³C NMR (126MHz, CDCl₃) δ 168.9, 154.2, 148.1, 137.3, 124.5, 123.7, 39.0, 35.8.

[0032] 实施例 4 ~ 16

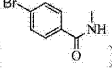
[0033] 实施例 4 ~ 16 中均利用实施例 3 的反应条件以及物料配比,仅改变芳基酯以及甲酰胺的种类,各实施例中所用的芳基酯和所得到的产物及产物收率参见表 1。

[0034] 表 1

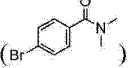
[0035]

实施例 编号	原料芳基酯	产物酰胺	产率 (%)
4			75
5			88
6			80
7			72
8			90
9			74
10			91
11			71
12			89
13			85
14			87
15			82
16			86
17			80

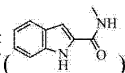
[0036] 实施例 4 ~ 16 中目标产物的核磁监测数据如下：

[0037] 实施例 4 :N- 甲基对溴苯甲酰胺 ()

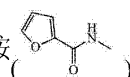
[0038] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.70 - 7.56 (m, 2H), 7.56 - 7.40 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 2.96 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 167.4, 133.4, 131.7, 128.5, 126.0, 26.9.

[0039] 实施例 5 :N,N- 二甲基对溴苯甲酰胺 ()

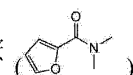
[0040] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.63 - 7.45 (m, 2H), 7.31 - 7.27 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.97 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.6, 135.1, 131.6, 128.8, 123.8, 39.6, 35.4.

[0041] 实施例 6 :N- 甲基吡啶甲酰胺 

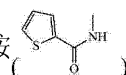
[0042] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 9.45 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.29 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.07 (d, $J = 4.7\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 162.3, 136.2, 130.7, 127.7, 124.5, 121.9, 120.7, 112.0, 101.7, 26.5.

[0043] 实施例 7 :N- 甲基呋喃-2- 甲酰胺 

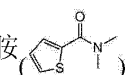
[0044] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.40 (d, $J = 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.14 - 6.98 (m, 1H), 6.46 (dd, $J = 3.4, 1.7\text{Hz}$, 1H), 2.95 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 162.1, 159.2, 148.0, 143.8, 113.9, 112.0, 25.9.

[0045] 实施例 8 :N,N- 二甲基呋喃-2- 甲酰胺 

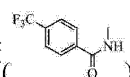
[0046] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.49 (d, $J = 0.9\text{Hz}$, 1H), 7.01 (d, $J = 3.4\text{Hz}$, 1H), 6.47 (dd, $J = 3.4, 1.7\text{Hz}$, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.10 (s, 3H); ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 160.5, 147.9, 143.9, 116.4, 111.2, 38.4, 36.6.

[0047] 实施例 9 :N- 甲基噻吩-2- 甲酰胺 

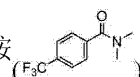
[0048] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.50 (dd, $J = 3.6, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 7.06 (dd, $J = 4.9, 3.8\text{Hz}$, 1H), 6.16 (s, 1H), 2.99 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 162.6, 138.9, 129.7, 127.9, 127.6, 26.7.

[0049] 实施例 10 :N,N- 二甲基噻吩-2- 甲酰胺 

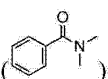
[0050] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.42 (dd, $J = 5.0, 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.34 (dd, $J = 3.7, 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.02 (dd, $J = 5.0, 3.7\text{Hz}$, 1H), 3.16 (s, 6H); ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 164.5, 137.8, 129.2, 128.8, 126.7, 39.5, 36.6.

[0051] 实施例 11 :N- 甲基对三氟甲基苯甲酰胺 

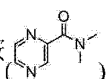
[0052] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 7.68 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 6.38 (s, 1H), 3.03 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 167.0, 137.9, 133.1 (q, $J_{\text{C-F}} = 32.8\text{Hz}$), 127.3, 125.6 (q, $J_{\text{C-F}} = 3.7\text{Hz}$), 123.7 (q, $J_{\text{C-F}} = 272.5\text{Hz}$), 27.0.

[0053] 实施例 12 :N,N- 二甲基对三氟甲基苯甲酰胺 

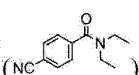
[0054] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 7.52 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.96 (s, 3H); ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 170.2, 139.8, 131.5 (q, $J_{\text{C-F}} = 32.6\text{Hz}$), 127.4, 125.5 (q, $J_{\text{C-F}} = 3.8\text{Hz}$), 123.7 (q, $J_{\text{C-F}} = 272.5\text{Hz}$), 39.4, 35.3.

[0055] 实施例 13 :N,N-二甲基苯甲酰胺 

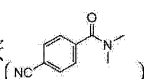
[0056] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.54 - 7.32 (m, 5H), 3.10 (s, 3H), 2.96 (s, 3H); ^{13}C NMR (126MHz, CDCl_3) δ 171.8, 136.1, 129.6, 128.3, 127.0, 39.6, 35.4.

[0057] 实施例 14 :N,N-二甲基吡嗪-2-甲酰胺 

[0058] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.95 (d, J = 1.3Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.5Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 2.4, 1.6Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.13 (s, 3H).

[0059] 实施例 15 :N,N-二甲基-4-氰基苯甲酰胺 

[0060] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.3Hz, 2H), 3.56 (q, J = 6.9Hz, 2H), 3.21 (q, J = 6.8Hz, 2H), 1.29 - 1.24 (m, 3H), 1.12 (t, J = 5.9Hz, 3H); ^{13}C NMR (126MHz, CDCl_3) δ 169.4, 141.4, 132.4, 127.1, 118.2, 113.1, 43.3, 39.6, 14.2, 12.8.

[0061] 实施例 16, 17 :N,N-二甲基对氰基苯甲酰胺 

[0062] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.81 - 7.67 (m, 2H), 7.63 - 7.46 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.96 (s, 3H); ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3) δ 169.6, 140.6, 132.4, 127.8, 118.1, 113.4, 39.4, 35.4.