

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480004574.0

[51] Int. Cl.

C07C 231/10 (2006.01)

B01J 23/22 (2006.01)

B01J 23/24 (2006.01)

B01J 23/38 (2006.01)

B01J 23/40 (2006.01)

C07C 233/14 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 2 月 6 日

[11] 授权公告号 CN 100366603C

[51] Int. Cl. (续)

C07C 233/15 (2006.01)

C07C 233/43 (2006.01)

C07C 233/54 (2006.01)

[22] 申请日 2004.2.19

[21] 申请号 200480004574.0

[30] 优先权

[32] 2003.2.20 [33] US [31] 60/448,123

[86] 国际申请 PCT/EP2004/001593 2004.2.19

[87] 国际公布 WO2004/074234 英 2004.9.2

[85] 进入国家阶段日期 2005.8.19

[73] 专利权人 隆萨股份公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 U·肯普芬 J·L·兰德尔

D·勒博格 D·韦吉尼

[56] 参考文献

CN - 1284073A 2001.2.14

US - 6096924A 2000.8.1

US - 6326517B1 2001.12.4

审查员 杨永明

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 沙永生

权利要求书 2 页 说明书 8 页

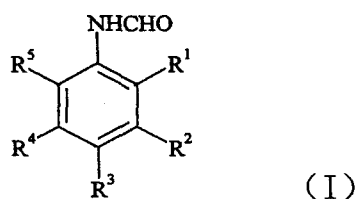
[54] 发明名称

N - 取代甲酰胺的制备方法

[57] 摘要

在有至少一种基于贵金属的氢化催化剂和钒或钼化合物作为辅助催化剂的情况下,用甲酸和/或甲酸铵作为氢供体和甲酰化剂,通过氢化相应的硝基芳烃或硝基杂芳烃制备 N - 芳基或 N - 杂芳基甲酰胺。

1. 一种制备具有下述结构式(I)的 N-芳基或 N-杂芳基甲酰胺的方法,

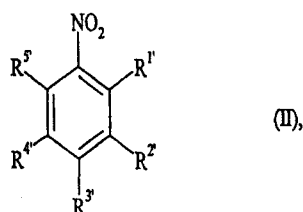


其中, 取代基 R^1 和 R^5 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基、氰基、羧基、二(C_{1-6} -烷基)氨基、 C_{1-6} -烷氧基羰基和芳基;

R^2 到 R^4 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基、氰基、羧基、二(C_{1-6} -烷基)氨基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、芳基和-NHCHO;

和/或 R^1 到 R^5 中的两个或多个与所述苯基部分形成双环或多环稠合碳环或杂环环系;

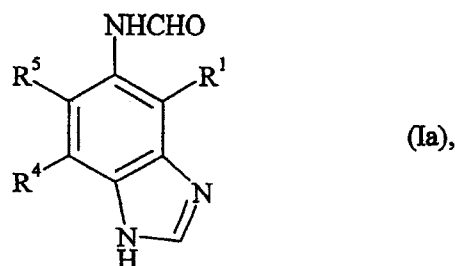
所述的方法包括在至少一种基于选自铈、钪、钇、镱、铟和铂的贵金属的氢化催化剂和钒或钼化合物为辅助催化剂的条件下, 以甲酸和/或甲酸铵为氢供体和甲酰化剂, 氢化下述结构式(II)的硝基芳烃或硝基杂芳烃



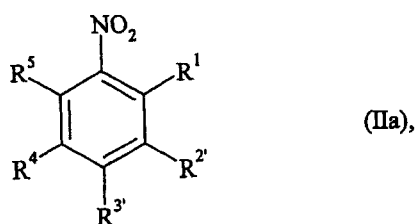
其中, $R^{1'}$ 到 $R^{5'}$ 中的每一个具有和结构式(I)中相应取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 的相同含义, 或者, 如果所述相应取代基是-NHCHO, 则为-NO₂或NH₂。

2. 根据权利要求1所述的方法, 其特征在于, 所形成的 N-芳基或 N-杂芳基甲酰胺含有一个氨基基团, 该基团可原位与甲酰胺部分反应生成一个咪唑环。

3. 根据权利要求1或2所述的方法, 其特征在于, 所述 N-杂芳基甲酰胺具有下述结构式:



其中，取代基 R^1 、 R^4 和 R^5 如权利要求 1 所定义，而所述硝基芳烃具有下述结构式：



其中： $R^{2'}$ 和 $R^{3'}$ 中的一个是 $-NO_2$ ，另一个是 $-NH_2$ ；

而 R^1 、 R^4 和 R^5 如上面结构式 (Ia) 中所定义。

4. 根据权利要求 3 所述的方法，其特征在于，所述 $R^{2'}$ 是 $-NO_2$ 而 $R^{3'}$ 是 $-NH_2$ 。
5. 根据权利要求 4 所述的方法，其特征在于，所述 R^1 是甲基而 R^4 是氰基。
6. 根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述贵金属是铂。
7. 根据权利要求 6 所述的方法，其特征在于，所述基于贵金属的氢化催化剂是活性炭载体上的铂。
8. 根据权利要求 6 或 7 所述的方法，其特征在于，所述铂是经过硫化的。
9. 根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述钒或钼化合物选自氧化钒、偏钒酸铵和钼酸钠。
10. 根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述氢化反应在环境压力下进行。

N-取代甲酰胺的制备方法

本发明涉及一种通过还原性甲酰化从硝基芳烃或硝基杂芳烃制备 N-芳基或 N-杂芳基甲酰胺的方法。

N-芳基或 N-杂芳基甲酰胺是合成许多化合物的有用中间产品。例如，它们可以脱水生成异腈（US-A-3636036）。甲酰基也可作为氨基保护基团，其经强酸处理可裂解。N-芳基或 N-杂芳基甲酰胺的其它应用还包括用作热记录材料（JP-A-09-193553）的显影剂或用作聚合作用催化剂（US-A-5153767）的助剂。

已知的生产 N-芳基或 N-杂芳基甲酰胺的方法是基于对应的芳基和芳香胺与甲酸的反应。生产芳香胺的常用方法包括通过氢化或用铁作为还原剂使对应的硝基芳烃还原。WO-A-96/36597 公开了在存在微量钒化合物的条件下使用贵金属催化剂以气体氢使硝基芳烃氢化成芳香胺。在一个实施例中，当反应混合物中存在乙酸钠时，芳香胺被原位乙酰化。使用加压（高达 20 bar）气体氢和高压釜是该方法的一个缺陷。

本发明的一个目的是提供一种简便的、一步从硝基化合物生产 N-芳基或 N-杂芳基甲酰胺的方法。

本发明的另一目的是提供一种从在相邻环碳原子上含有硝基氨基集团的芳烃生产苯并咪唑的一步式方法。取代的苯并咪唑是合成具有药物活性化合物的有用中间产品。

人们业已发现，能够在有至少一种贵金属基氢化催化剂和一种作为辅助催化剂的钒或钼化合物的情况下，以甲酸和/或甲酸铵作为氢供体和甲酰化剂使对应的硝基芳烃或硝基杂芳烃氢化来生产 N-芳基或 N-杂芳基甲酰胺。这种方法的一个最大优点是可在环境压力下不使用气体氢就能进行反应。

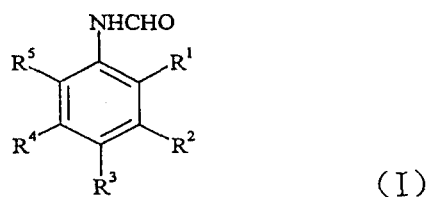
这里以及下面所使用的术语“芳烃”和“芳基”应分别理解为表示诸如苯、联苯、萘、蒽、茚满、蒎、菲、芴、芘和二萘嵌苯的所有的单环、双环和多环芳烃以及衍生自各个上述碳氢化合物的单价基团（比如苯基、联二苯基、萘基等）。

相应地，这里以及下面所使用的术语“杂芳烃”和“杂芳基”应分别理解为表示所有的至少含有一个碳以外的环原子，特别是氮、氧或硫的单环、双环和多环芳烃及其所衍生的单价基团，杂芳烃的例子包括吡啶、嘧啶、呋喃、噻

嗪、吡咯、茚唑、咪唑、呋喃、噻吩、噻唑、吡啶、异吡啶、中氮茚、喹啉、异喹啉、喹喔啉、喹唑啉、邻二氮杂萘、萘啶、吡嗪、氮杂蒽和吩嗪。

这里以及下面所使用的术语“贵金属”应理解为尤其表示铂系金属，即铑、钌、钯、铱、铱和铂。

在本发明的一个较佳实施例中，N-芳基或N-杂芳基甲酰胺具有下列结构式：

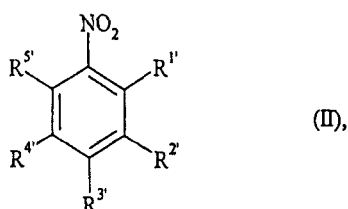


其中，取代基 R^1 和 R^5 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基、氰基、羧基、二(C_{1-6} -烷基)氨基、 C_{1-6} -烷氧基羰基和芳基；

R^2 到 R^4 独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -烷氧基、氰基、羧基、二(C_{1-6} -烷基)氨基、 C_{1-6} -烷氧基羰基、芳基和-NHCHO；

和/或 R^1 到 R^5 中的两个或多个与所述苯基部分一起形成一个双环或多环的稠合碳环或杂环体系；

且对应的硝基芳烃或硝基杂芳烃具有下列结构式：



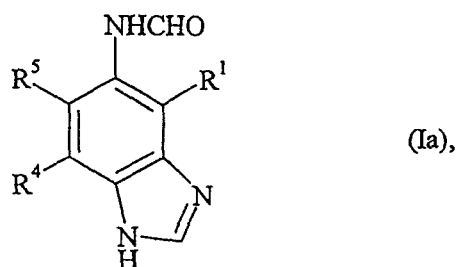
其中， $R^{1'}$ 到 $R^{5'}$ 各自具有与结构式 (I) 中对应的取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 相同的含义，或者，如果所述对应的取代基是-NHCHO，则为-NO₂或NH₂。这里以及在下文中，术语“ C_{1-6} -烷基”应理解为表示具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基，诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、叔戊基、新戊基、己基等。因此，术语“ C_{1-6} -烷氧基”、“ C_{1-6} -烷氧基羰基”、“二(C_{1-6} -烷基)氨基”的含义应理解为分别表示由前述 C_{1-6} -烷基基团和氧、羰氧(-OC(=O)-)或氮组成的任意部分。

含有苯基部分的双环或多环稠合碳环或杂环体系是例如作为碳环的萘、茚满、四氢化萘、茚、蒽、菲、芘、芘和二萘嵌苯以及作为杂环的吡啶、苯并咪唑、硫杂茚、喹啉、喹喔啉、苯并二氢呋喃、色烯、吡嗪和氮杂蒽。

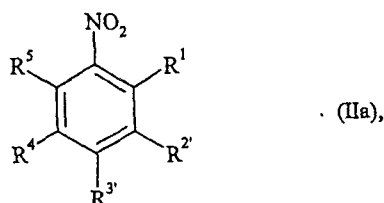
在本发明的另一个较佳实施例中，所形成的 N-芳基或 N-杂芳基甲酰胺在邻

近具有硝基的碳原子那个碳上有一个氨基基团，它可原位与甲酰胺部分反发生应形成咪唑环，从而生成一个苯并咪唑体系。假若，例如，使用邻-硝基苯胺作为反应物，则产物将是苯并咪唑。

在本发明的一个更优选的实施例中，最终形成的 N-杂芳基甲酰胺是具有下述结构式的苯并咪唑：



其中，取代基 R^1 、 R^4 和 R^5 如上述定义，而对应的硝基芳烃具有下述结构式：



其中， $R^{2'}$ 和 $R^{3'}$ 中的一个是 $-NO_2$ ，另一个是 $-NH_2$ ；

而 R^1 、 R^4 和 R^5 如上面结构式 (Ia) 中的定义。

特别优选的硝基芳烃 (IIa) 是那些其中 $R^{2'}$ 为 $-NO_2$ 和 $R^{3'}$ 为 $-NH_2$ 的，尤其是哪些其中 R^1 为甲基和 R^4 为氰基的。对应的苯并咪唑 (Ia) 的甲酰氨基可以水解生成对应的胺，这种胺便是合成 α -肾上腺素受体激动剂 (WO-A-99/26942) 的中间体。

苯并咪唑 (Ia) 可以以两种互变异构体形式 (1H 和 3H 型) 之一存在或以这两种形式的混合物存在。为了简便起见，在此仅介绍其中一种形式。

较佳地，基于贵金属的氢化催化剂是铂，尤其是以诸如活性炭等为载体的铂。

更佳选地，铂是“中毒的”，尤其是经过硫化的。

为了获得高产率的理想的甲酰胺或苯并咪唑，而较少地生成副产品或未能完全还原的产物，比如羟胺或邻-甲酰基羟胺，必须加入诸如钒或钼化合物的辅助催化剂。而且这种钒或钼化合物最好是选自氧化钒 (V_2O_5)、偏钒酸铵 (NH_4VO_3) 和诸如钼酸钠 (Na_2MoO_4) 的钼酸盐。

较佳地，氢化反应在环境压力下进行。

本发明将结合具体实施例进行详细说明。然而，必须注意，本发明决非仅限于此。

实施例 1

甲酰苯胺 (N-苯基甲酰胺)

在氩气氛下将硝基苯 (12.31g, 100mmol)、甲酸 (80%; 278mL, 328.0g)、硫化的铂催化剂 (活性炭载体上 5% 的铂, Engelhard 号: 43045, 批号: 08544; 干重 1.55g) 和氧化钒 (57mg) 加入一个带有温度控制的 0.3L 的双壁搅拌容器中。停止氩气流, 浆料加温到 91-94℃, 持续 2 小时。反应混合物 HPLC 分析表明: 甲酰苯胺得率为 79.9%, 并伴有 18.3% 苯胺生成。

实施例 2 (比较例)

甲酰苯胺 (N-苯基甲酰胺)

重复实施例 1 的步骤, 但不加氧化钒。反应 3 小时后, 甲酰胺得率为 55%, 并有 30.6% 的 N-甲酰基苯胺和 10.2% 的苯胺副产品生成。

实施例 3

1-氯-2,4-双(甲酰氨基)苯

用 1-氯-2,4-二硝基苯 (100mmol, 20.26g) 作为起始化合物, 重复实施例 1 的步骤。反应温度为 91-95℃, 1-氯-2,4-双(甲酰氨基)苯得率为 77.0%。部分还原的化合物 1-氯-2(4)-甲酰氨基-4(2)-硝基苯的得率为 20.5%。

实施例 4

1-氯-2,4-双(甲酰氨基)苯

在氩气氛下将 1-氯-2,4-二硝基苯 (4mmol, 0.81g)、甲酸水溶液 (80%; 11mL, 13g)、硫化的铂催化剂 (活性炭载体上 5% 的铂, Engelhard 号: 43045, 批号: 08544; 干重 62mg) 和钼酸钠二水合物 (2.3mg) 加入一个小型搅拌容器中。停止氩气流, 浆料加温到 90-95℃, 持续 2.5 小时。1-氯-2,4-双(甲酰氨基)苯得率为 76.1%, 部分还原的化合物 1-氯-2(4)-甲酰氨基-4(2)-硝基苯的得率为 20.5%。

实施例 5

1-氯-2,4-双(甲酰氨基)苯

用偏钒酸铵（2mg）代替钼酸钠二水合物重复实施例 4 的步骤。在 90-95℃温度下反应 2.5 小时后，1-氯-2,4-双（甲酰氨基）苯的得率为 77.2%，部分还原的化合物 1-氯-2（4）-甲酰氨基-4（2）-硝基苯的得率为 20.5%。

实施例 6

1-氯-2,4-双（甲酰氨基）苯

在氩气氛下将 1-氯-2,4-二硝基苯(4mmol, 0.81g)、甲酸铵(约 40mmol, 2.6g)、硫化的铂催化剂（活性炭载体上 5%的铂，Engelhard 号：43045，批号：08544；干重 62mg）和乙腈（11mL）加入一个小型搅拌容器中。停止氩气流，浆料加温到 80℃，持续 2.5 小时，1-氯-2,4-双（甲酰氨基）苯得率为 88.5%。

实施例 7

1-氯-2,4-双（甲酰氨基）苯

在添加氧化钒（2.3mg）的情况下重复实施例 6 的步骤。在 80℃温度下反应 2.5 小时后，1-氯-2,4-双（甲酰氨基）苯的得率为 95.7%。

实施例 8

1-甲酰氨基-4-甲基苯（对-甲酰基甲苯胺(p-formtoluidide)）

用对-硝基甲苯（4mmol, 0.55g）作为起始化合物重复实施例 7 的步骤。反应温度为 80℃，反应时间 2.5 小时之后，1-甲酰氨基-4-甲基苯的得率为 87.9%，生成的副产品是 4-苯甲胺（11.2%）。

实施例 9

1,3-双（甲酰氨基）-2-甲基苯

用 2,6-二硝基甲苯（4mmol, 0.81g）作为起始化合物，重复实施例 4 的步骤。1,3-双（甲酰氨基）-2-甲基苯和 1-氨基-3-甲酰氨基-2-甲基苯的共同得率为 97.2%。

实施例 10

1,3-双（甲酰氨基）-2-甲基苯

在不加入钼酸钠的情况下重复实施例 9 的步骤。1,3-双（甲酰氨基）-2-甲基

苯和 1-氨基-3-甲酰氨基-2-甲基苯的共同得率为 79.0%。

实施例 11

1,3-双(甲酰氨基)-2-甲基苯

在加入氧化钒(2.3mg)代替钼酸钠二水合物的情况下重复实施例 9 的步骤。

1,3-双(甲酰氨基)-2-甲基苯和 1-氨基-3-甲酰氨基-2-甲基苯的共同得率为 98.1%。

实施例 12

2-氨基-4-甲基-3,5-二硝基苄腈

将 4-甲基-3,5-二硝基苄腈(10.5kg; 制备见 US-A-3 162 675)、4-氨基-4H-1,2,4-三唑(17.0kg)和二甲亚砜(68.6kg)的溶液用约 50 分钟投配到叔-丁氧锂(12.2kg)和二甲亚砜(106.6kg)的混合物中,其间使每种溶液的温度保持在 20-25℃。在 20-25℃熟化 2 小时后,用约 10 分钟在 20℃将醋酸(8.9g)投配到反应混合物中。在 20℃左右用 1.5 小时时间将水(158 L)投配到反应混合物中使产物结晶,产物浆料冷却到 10-15℃并使其在此温度下保持约 45 分钟。过滤所得到的浆料,用水(106L)洗涤。将所得的湿饼放入真空盘式干燥器在约 50℃和 30 托真空下干燥,2-氨基-4-甲基-3,5-二硝基苄腈为橙棕色固体。产量为 9.8kg(87%)。

实施例 13

5-甲酰氨基-4-甲基-1H-苯并咪唑-7-腈[N-(7-氰基-4-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-甲酰胺](Ia, R¹=Me, R⁴=CN, R⁵=H)

在氩气氛下将 2-氨基-4-甲基-3,5-二硝基苄腈(IIa, R¹=Me, R^{2'}=NO₂, R^{3'}=NH₂, R⁴=CN, R⁵=H; 22.2g, 100mmol)、甲酸(80%的水溶液; 328.0g)、硫化的铂催化剂(活性炭载体上 5%的铂, 水分 57.8%, 来自意大利的 Engelhard, 样品代码 43045; 2.44g)和铂/钒催化剂(活性炭载体上 5%铂 + 1%钒, 水分 61.74%, Degussa CF 1082 XBA/W; 1.22g)加入带有温度控制的 1L 双壁搅拌容器中。停止氩气流, 浆料在 50 分钟内加温到 90℃, 期间二氧化碳开始发气。反应混合物在剧烈发气情况下在 90-93℃再保持 2 小时, 同时用 HPLC 监控。反应完成后, 混合物冷却到 25℃, 黑色悬浮液经 1cm 的 Celite®层过滤, 随

后用 80%甲酸水溶液 (50g) 洗涤。在 45℃/30 毫巴的条件下, 亮橙色滤液在旋转式蒸发器中浓缩成大约 150g。加入甲醇 (118.0g, 150mL), 在 45℃经过 15 分钟后, 混合物在半小时内被冷却到 0℃, 再搅拌 1 小时。将沉淀的产物过滤出来, 用甲醇 (58.2g, 74mL) 洗涤产物滤饼。这样得到的产物 (21.7g) 在 45℃/25 毫巴干燥 15 小时。

产量: 15.3g (75.9%, 测定 (HPLC): 99.3%)。

熔点 >310℃。

根据核磁共振数据, 产品为构象异构体和/或互变异构体的混合物。以下仅给出了主要同分异构体 (83%) 的化学位移:

^1H NMR (DMSO- d_6): δ = 13.2 (br. s, 1H), 9.87 (br. s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.35 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 2.48 (s, 2H)。

^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ = 160.1, 144.6, 140.5, 134.0, 129.9, 123.0, 121.6, 117.1, 97.8, 13.1。

实施例 14

5-氨基-4-甲基-1H-苯并咪唑-7-腈

5-(甲酰氨基)-4-甲基-1H-苯并咪唑-7-腈 (4.8kg)、水 (46L) 和浓盐酸 (17.8kg) 的混合物在 80℃左右搅拌约 1.5 小时。在混合物冷却到 25℃后, 加入 50%的氢氧化钠水溶液 (17.1kg) 和水 (64L)。混合物在约 15 分钟内冷却到 25℃。然后过滤混合物, 并用水 (50L) 洗涤产物。产物在真空盘式干燥器中在 45-50℃和约 40 托真空下进行干燥。

产量: 3.8kg (94%)。

实施例 15

1-甲酰氨基-2-甲氧基苯 (邻-甲酰基甲氧基苯胺(formoanisidide))

用邻-硝基苯甲醚 (4mmol, 0.55g) 作为原材料、并用氧化钒 (2.3mg) 替代钼酸钠二水合物重复实施例 4 的步骤。在 90-95℃反应 2.5 小时后, 邻-formoanisidide 的得率为 24.8%, 邻-茴香胺为主要产物, 得率为 62.8%。

实施例 16

1-甲酰氨基萘

用 1-硝基萘 (4mmol, 0.61g) 作为起始原料、并用氧化钒 (2.3mg) 替代钼酸钠二水合物重复实施例 4 的步骤。在 90-95℃ 反应 2.5 小时后, 1-甲酰氨基萘的得率为 22.3%, α -萘胺为主要产物, 得率为 60.8%。