

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07C 209/56 (2006.01)

C07C 211/52 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02825315.9

[45] 授权公告日 2007 年 1 月 3 日

[11] 授权公告号 CN 1293036C

[22] 申请日 2002.12.17 [21] 申请号 02825315.9

[30] 优先权

[32] 2001.12.19 [33] DE [31] 10162684.3

[86] 国际申请 PCT/EP2002/014388 2002.12.17

[87] 国际公布 WO2003/051817 德 2003.6.26

[85] 进入国家阶段日期 2004.6.18

[73] 专利权人 拜尔化学品股份公司

地址 德国莱沃库森

[72] 发明人 P·温茨尔 F·迪尔霍尔茨

H·V·迪尔

[56] 参考文献

JP8-27078 1996.1.30 C07C225/22

US4590292A 1986.5.20

GB1257097A 1971.12.15

EP0367010A1 1990.5.9

审查员 周元

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 李连涛 王景朝

权利要求书 4 页 说明书 7 页

[54] 发明名称

胺的制备方法

[57] 摘要

本发明涉及一种特殊的基于酰胺制备胺的两步法，其通过酰胺与卤素或次卤酸盐在碱性水溶液中进行 Hofmann 降解反应。酰胺与卤素或次卤酸盐在碱性水溶液和/或悬浮液中反应，然后将步骤 1 中得到的反应混合物加入到温度至少 40℃ 的另一碱性水溶液中。

1. 胺的制备方法，其特征在于，

- 1) 酰胺在碱性水溶液和/或悬浮液中与卤素或次卤酸盐反应，和
- 2) 接着将步骤1所得的反应混合物加入到温度至少40℃的另一碱性水溶液中，

其中，在将步骤1所得的反应混合物计量加进初始加入的碱性水溶液期间，从反应混合物中直接地以及连续地除去在步骤2形成的胺。

2. 权利要求1的方法，其特征在于，在步骤1中，

- a) 将一种碱性水溶液加入到相应酰胺的水溶液和/或悬浮液中，和
- b) 将卤素或次卤酸盐的水溶液加入到该溶液和/或悬浮液中。

3. 权利要求1或2的方法，其特征在于，使用(C₁-C₁₀)-烷基酰胺，其中烷基部分未取代或被一个到四个(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、氟-、氯-或溴-原子、NO₂-、CN-、CF₃-、(C₁-C₄)-烷氧羰基或苄氧基取代，其中苯基部分未取代或被一个到三个(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、氟-、氯-或溴-原子、NO₂-、CN-、CF₃-、CHF₂-或(C₁-C₄)-烷氧羰基取代。

4. 权利要求1或2的方法，其特征在于，使用芳族酰胺，其中芳族部分代表苯基、萘基、联苯基或杂芳基，并且芳族部分未取代或被一个或多个氟-、氯-或溴-原子、CF₃-、CHF₂-、NO₂-、CN-、羧基、(C₁-C₄)-烷氧羰基、(C₁-C₄)-烷基或(C₁-C₄)-烷氧基取代。

5. 权利要求4的方法，其特征在于，芳族部分代表吡啶、噻吩或吡咯。

6. 权利要求1或2的方法，用以制备通式(I)的胺



其中，

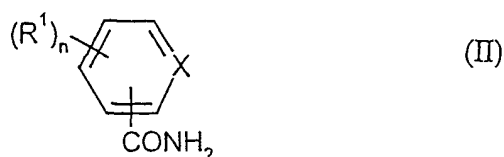
X 代表碳或氮,

当 X 代表碳时, n 代表 0、1、2、3、4 或 5, 或者

当 X 代表氮时, n 代表 0、1、2、3 或 4,

R¹ 相同或不同, 并且代表卤素、CF₃-、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、NO₂ 或 CN,

该方法起始于通式(II)的化合物



其中 X、n 和 R¹ 具有通式(I)中所述的含义。

7. 权利要求 6 的方法, 其特征在于卤素是氟、氯、溴或碘。

8. 权利要求 6 的方法, 用于由 2,3,5,6-四氟苯甲酰胺制备 2,3,5,6-四氟苯胺或者由 6-三氟甲基烟酰胺制备 3-氨基-6-三氟甲基吡啶。

9. 权利要求 1 或 2 所述方法, 其特征在于, 卤素为氯或溴以及次卤酸盐为次氯酸钠或次溴酸钠。

10. 权利要求 9 所述方法, 其特征在于, 基于 1 mol 酰胺计, 氯或溴的用量分别为 1 到 5 mol。

11. 权利要求 10 的方法, 其特征在于, 基于 1 mol 酰胺计, 氯或溴的用量分别为 1.01 到 2 mol。

12. 权利要求 11 的方法, 其特征在于, 基于 1 mol 酰胺计, 氯或溴的用量分别为 1.02 到 1.2 mol。

13. 权利要求 1 或 2 所述方法, 其特征在于, 所使用的次卤酸盐溶液中活性氯含量为 30 到 250 g/kg 溶液 或活性溴含量为 60 到 550 g/kg 溶液。

14. 权利要求 13 的方法, 其特征在于, 次卤酸盐溶液中活性氯含量为 100 到 200 g/kg 溶液。

15. 权利要求 13 的方法, 其特征在于, 次卤酸盐溶液中活性溴含量为 200 到 350 g/kg 溶液。

16. 权利要求1或2所述方法,其特征在于,在步骤1中,在添加卤素或次卤酸盐溶液期间,反应混合物的温度保持在-10℃到20℃。

17. 权利要求16的方法,其特征在于,在步骤1中,在添加卤素或次卤酸盐溶液期间,反应混合物的温度保持在0℃到15℃。

18. 权利要求17的方法,其特征在于,在步骤1中,在添加卤素或次卤酸盐溶液期间,反应混合物的温度保持在0℃到10℃。

19. 权利要求1或2所述方法,其特征在于,基于酰胺计,使用摩尔比>1的卤素或次卤酸盐,以及在步骤1后,加入还原剂,将过量的卤素或次卤酸盐破坏并从反应体系中除去。

20. 权利要求19的方法,其特征在于,还原剂是亚硫酸氢盐溶液或SO₂。

21. 权利要求19的方法,其特征在于,在卤素/次卤酸盐添加结束后超过2小时再加入还原剂,并且还原剂加入前这段时间的温度在-10℃到+20℃。

22. 权利要求21的方法,其特征在于,在卤素/次卤酸盐添加结束后至少2.5小时再加入还原剂。

23. 权利要求22的方法,其特征在于,在卤素/次卤酸盐添加结束后至少3小时再加入还原剂。

24. 权利要求21的方法,其特征在于,卤素/次卤酸盐添加结束后至还原剂加入前这段时间的温度在0℃到+15℃。

25. 权利要求24的方法,其特征在于,卤素/次卤酸盐添加结束后至还原剂加入前这段时间的温度在0℃到+10℃。

26. 权利要求1或2所述方法,其特征在于,在步骤2中,将从步骤1所得到的反应溶液连续地加入到所述碱性水溶液中,其中从步骤1所得的反应溶液的温度是-10到20℃。

27. 权利要求26的方法,其特征在于,从步骤1所得的反应溶液的温度是0到15℃。

28. 权利要求27的方法,其特征在于,从步骤1所得的反应溶液的温度是0到10℃。

29. 权利要求1或2所述方法,其特征在于,步骤2中反应混合物的温度为40到110℃。

30. 权利要求29的方法,其特征在于,步骤2中反应混合物的温度为50到110℃。

31. 权利要求30的方法,其特征在于,步骤2中反应混合物的温度为90到109℃。

32. 权利要求31的方法,其特征在于,步骤2中反应混合物的温度为100到108℃。

33. 权利要求1或2所述方法,其特征在于,步骤1所得反应溶液的加入时间为至少3小时。

34. 权利要求33的方法,其特征在于,步骤1所得反应溶液的加入时间为至少5小时。

35. 权利要求34的方法,其特征在于,步骤1所得反应溶液的加入时间为6到8小时。

胺的制备方法

本发明涉及一种新的制备胺的方法，即通过相应的羧酸酰胺与次卤酸盐(Hypohalogenite)或卤素在碱性水溶液中进行特殊的反应制备胺。

胺，特别是芳族胺，是用于制备植物保护剂、药品和液晶的重要前体。感兴趣的例如是2,6-二卤代苯胺，特别是2,6-二氟苯胺和2,6-二氯苯胺以及2,3,5,6-四氟苯胺。4-三氟甲基苯胺或脂族胺例如环丙胺也是重要的。

例如，2,6-二氟苯胺作为制备药品的中间体(EP-A-0 497 564, WO-A-91/15464)和制备显示器中液晶的中间体。2,6-二氯苯胺还可以作为合成高效药品的组成部分(EP-A-0 497 564, US-A-5,130,441)。除其他应用以外，4-三氟甲基苯胺还用于制备驱虫剂(US-A-5,034,410)和消炎剂和免疫调节剂(US-A-5,001,124)。环丙胺目前最重要的应用领域是制备氟化喹诺酮羧酸(DE-A-34 20 789、EP-A-0 275 971)，其作为抗菌剂已经获得很大的成功。

由相应的羧酸酰胺通过 Hofmann 降解制备胺原则上是已知的。然而，合成常常仅以中等收率和选择性进行。在苛刻反应条件下有时发生显著规模的副反应，例如酰胺的水解、环氯化和氧化性降解，特别是通过氮的氧化，在高反应温度时发生的次氯酸盐氧化作用或者所形成的 N-氯-化合物的氧化作用。在一些情况中，必须加入昂贵的或有毒的助剂，例如相转移催化剂(JP 61 271255)。由于这些负面影响，在许多胺的制备中，通过这种合成路线是不经济的。

对于 2,6-二取代的芳族酰胺，由于位阻的原因，在 Hofmann 降解反应中，中间异氰酸酯上氢氧化物的加成是不利的，特别是存在大取代基时(Org. React. 3, 277-282 (1946))。因此，这样的反应几乎没有公开。

另外，由于吸电子取代基，在原料中酰胺化合物变为羧酸盐的不希望的水解变得容易，同时重排变慢。

在存在给电子取代基例如烷氧基或羟基时，重排反应是有利的，然而，同样促进了无益的环氯化(如 Haufer 等, J. Am. Chem. Soc. 59, 121(1937) ibid. 60, 2308 (1937), ibid. 61, 618 (1939))。

此外还已知，相对于不希望的水解，温度升高尽管有利于 Hofmann

降解中的重排，然而，试剂的强氧化和卤化性质又带来了问题。但是，这对于氧化反应敏感的胺，特别是芳族胺，很少有好处并且是不希望的。

EP-A-0 367 010 公开了通过 Hofmann 降解由环丙羧酸酰胺制备环丙胺的方法。对此关键在于，使用水溶液形式的环丙羧酸代替悬浮液。

对于脂族和环脂族酰胺，烷基-酰基-脲的形成是最常见的副反应。

EP-A-0 628 536 公开了一种通过相应酰胺的 Hofmann 降解制备胺的特殊方法。其特征在于，在碱性水溶液中和/或悬浮液中的酰胺与卤素或次卤酸盐反应，通过水解、加氢或还原方法将反应产物转化为胺。关键在于，该反应在醇的存在下进行。在单釜反应中，向预先加入的由酰胺和醇组成的碱性水溶液中，计量加入卤素或一种次卤酸盐溶液。在加完后，向反应混合物中导入水蒸汽，蒸馏出希望的胺。各种芳族胺的收率介于 51 到 92% 之间，因此不完全令人满意。

由于对胺特别是取代的芳族胺的所述高需求，本发明的任务在于，提供一种制备胺的新方法，其没有所述缺点，起始于易得物质，可以得到高收率的所希望化合物而且可在没有大量安全技术投入的情况下使其在工业上实现。

本发明的任务通过一种胺的制备方法解决，其特征在于，

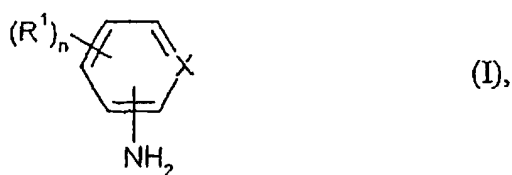
- 1、碱性水溶液和/或悬浮液中的酰胺与卤素或次卤酸盐反应，并且
- 2、接着，将步骤 1 中所得反应混合物加入到另外一种温度至少 40°C 的碱性水溶液中。

用此新方法，可以意外地使多种酰胺以高收率转化为相应的胺。

可以很成功地使用(C₁-C₁₀)-烷基酰胺，其中烷基部分又可以被一个到四个(C₁-C₄)-烷基，(C₁-C₄)-烷氧基，氟-、氯-或溴-原子，NO₂-、CN-、CF₃-、CHF₂-、(C₁-C₄)-烷氧羰基或苄氧基取代，其中苯基部分又可以携带一个到三个(C₁-C₄)-烷基，(C₁-C₄)-烷氧基，氟-、氯-或溴-原子，NO₂-、CN-、CF₃-、CHF₂-或(C₁-C₄)-烷氧羰基。

已证明，本发明的方法可在使用芳族酰胺时用于制备芳族胺，其中芳族部分是苯基、萘基、联苯基或杂芳基，优选吡啶、噻吩或吡咯，并且芳族部分可以被一个或多个氟-、氯-或溴-原子，CF₃-、CHF₂-、NO₂-、CN-、羧基、(C₁-C₄)-烷氧羰基、(C₁-C₄)-烷基或(C₁-C₄)-烷氧基取代。

本发明的方法特别合适用于制备通式(I)的胺



其中,

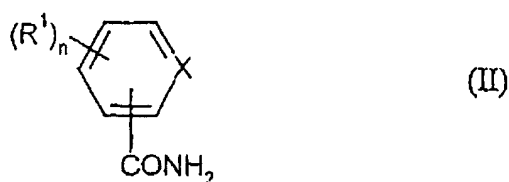
X 可以代表碳或氮,

当 X 代表碳时, n 代表 0、1、2、3、4 或 5, 或者

当 X 代表氮时, n 代表 0、1、2、3 或 4,

R¹ 相同或不同, 并且代表卤素, 优选代表氟、氯、溴或碘、CF₃-、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、NO₂ 或 CN。

在这些情况下, 它们起始于通式(II)的化合物



其中 X、n 和 R¹ 具有通式(I)中所述的含义。

本发明方法中所使用的化合物或者可以是市场上买到的, 或者本领域技术人员可以根据现有技术的方法制备得到。

2,6-二氟苯胺的起始原料 2,6-二氟苯甲酰胺, 其通常用文献公开的方法由 2,6-二氟苯基氰制得(J. March, *Advanced Organic Chemistry*(1985), 788)。例如可以使 2,6-二氟苯基氰在碱性水性介质中与过氧化氢反应。以类似方法, 可以成功地由 2,6-二氯苯基氰制备 2,6-二氯苯甲酰胺。4-三氟甲基苯甲酰胺可以例如由 4-三氟甲基苯基氰(J. X. Wang 等, *J. Chem. Res., Synop.*, (12), 456-457) 或 4-三氟甲基苯甲酸(D. E. Walch 等, *J. Med. Chem.* 12(1969), 299-303)制得。对于环丙烷甲酰胺的制备存在许多工业可行的路线(EP-A-0 365 970, DE-A 30 26 094)。

例如, 2,3,5,6-四氟苯甲酰胺可以通过将 2,3,5,6-四氟苯甲酸反应成为 2,3,5,6-四氟苯甲酰氯以及酰胺化而得到。还可以用本身已知的方法由 2,3,5,6-四氟苯基

氰制备。

特别优选由 2,3,5,6-四氟苯甲酰胺按本发明制备 2,3,5,6-四氟苯胺, 以及由 6-三氟甲基烟酰胺制备 3-氨基-6-三氟-甲基吡啶。

在本发明方法的步骤 1 中, 碱性水溶液和/或悬浮液中的羧酸酰胺首先与卤素或次卤酸盐反应。

步骤 1 通常这样进行, 即

- a) 将一种碱性水溶液加到相应酰胺的水溶液和/或悬浮液, 和
- b) 向此溶液和/或悬浮液中加入卤素或次卤酸盐水溶液。

在 a) 中可以使用具有碱性的碱金属化合物或碱土金属化合物的水溶液作为碱性水溶液。例如可以是氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐、磷酸盐、磷酸氢盐、磷酸二氢盐、氧化物或类似化合物或者它们的混合物。优选是相应的碱金属化合物, 特别是氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠和/或碳酸钾。基于 1 mol 待降解的酰胺, 碱性的碱金属化合物或碱土金属化合物的用量从 0.9 到 6 mol, 优选从 0.95 到 3 mol, 更优选从 0.98 到 2 mol。碱性水溶液的浓度是不重要的并且可以根据所使用的酰胺进行优化。

例如氯或溴可以用作卤素, 次氯酸钠或次溴酸钠可以用作次卤酸盐。与以气态导入的氯相反, 在使用溴时, 于 b) 步骤中进行液态溴的滴加。

对此, 次卤酸盐溶液(漂白碱液)的应用与将元素卤素加入到酰胺的碱性水溶液和/或悬浮液相同。为了描述反应条件, 所使用的卤素的量的说明是足够的, 因为在卤素与所使用的碱性水溶液接触时, 就地形成次卤酸盐溶液。因此, 可以使用氯或溴的量为从 1 到 5 mol, 特别是 1.01 到 2 mol, 特别优选是 1.02 到 1.2 mol, 其各自基于 1 mol 待降解的酰胺计。由于更容易工业提供, 优选使用氯。

如果加入漂白碱液, 即次卤酸盐水溶液, 一般来说与卤素相反, 在实验室规模中具有操作优势, 因此, 所使用的溶液的活性氯含量为约 30 到约 250 g/kg 溶液, 优选为约 100 到约 200 g/kg 溶液或活性溴含量为约 60 到约 550 g/kg 溶液, 优选为约 200 到约 350 g/kg 溶液。这种溶液可以通过将相应量的氯或溴计量加入到碱性水溶液中获得。

在加入卤素或次卤酸盐溶液期间, 反应混合物的温度保持在-10℃到 20℃, 优选 0 到 15℃, 特别是 0 到 10℃之间。卤素或次卤酸盐的加入通常在常压下进行。

计量加入的时间根据混合物的量进行选择，使反应混合物温度处在上述范围中。

基于酰胺计，如果应用摩尔比例 >1 的卤素或次卤酸盐，特别有利的是，在步骤1之后，通过加入还原剂，优选亚硫酸氢盐溶液或 SO_2 ，将过量的卤素或次卤酸盐破坏并因此从反应体系中清除。特别有利的是，在卤素/次卤酸盐添加结束后并不立即加入还原剂，而是在卤素或次卤酸盐添加结束后超过2小时，优选至少2.5小时，特别是至少3小时再加入。在还原剂加入前的这一段时间期间，温度处于与前述反应相同的范围，即从 -10°C 到 $+20^\circ\text{C}$ ，优选 0°C 到 15°C ，特别是 0 到 10°C 的范围。由此，方法的总收率再次明显增加。如果大量过量使用卤素或次卤酸盐，即基于1 mol待转化的酰胺其在1.5-2 Mol范围内，则可任选减少所述后反应时间。

在步骤1结束时，存在具有相应碱金属或碱土金属阳离子作为反离子的N-卤代酰胺盐溶液。

在本发明方法的步骤2中，将由步骤1所得溶液，即N-卤代酰胺盐溶液，加入到另外一种温度至少为 40°C 的碱性水溶液中。

原则上，与步骤1所使用的相同的碱性溶液可以作为待加入的碱性水溶液来使用。

特别有利的是，如果步骤1中所得反应溶液，即N-卤代酰胺盐溶液，其通常的温度范围是从 -10 到 20°C ，那么将其连续地并且优选缓慢地计量加入到碱性水溶液中。步骤1所得反应溶液的较高温度不太有利，因为这样会导致工业安全问题以及产生较高的副产物。对于添加来说，已证明有利的是至少3小时的时间，优选至少5小时，在使用大体积配料时，特别地是6到8小时。如果较快的添加，明显会导致较低的产品收率。

在添加期间，反应混合物的温度升高，并且温度保持在从 40 到 110°C 范围内，优选在 50 到 110°C 范围内，特别优选在 90 到 109°C 范围内，更特别优选在 $100-108^\circ\text{C}$ 范围内。在设定温度时，要注意的是，在该温度下的添加速度不高于在步骤2中Hofmann重排反应的速度。如果不注意这一点，在使用大体积混合物时，这会导致工业安全的危险情况。

本发明方法的步骤2通常在常压下进行，然而，其还可以在减压下进行，直到约80 mbar。

对于本发明方法,有利的是在步骤2中形成的胺直接并且连续地从反应混合物中分离出来。这一般通过蒸馏进行。如果不将产品直接并连续地分离出来,在氧化敏感的胺的情况下,这会导致低的产品收率和/或差的产品质量。

通过常规的分离和纯化方法,可以按照物质特性(聚集状态、溶液性质)获得或者进一步纯化所希望的产品。对于流体并且不能与水混合的产品,特别适合应用简单的相分离,其可以通过添加溶剂改进。所要制备的胺中很多是随水蒸汽挥发的,因此,对于从反应混合物中分离产品来说,水蒸汽蒸馏代表了一种温和的并且易于工业实施的方法。固体产物可以通过过滤或萃取进行分离,随后通过结晶进行纯化。既可以使用蒸馏法也可以使用层析法提纯液体产物和固体产物,液体产物通常使用分馏方法进行提纯。

本发明方法的特点是简单的两步法。仅用水作为溶剂,也就是说,不添加相转移催化剂或醇,而获得了极好的转化率、纯度和由此所得胺的收率。在本发明的反应中,不需要添加醇或其他有机溶剂,特别是在使用大体积的混合物时,会带来工业安全的优势。无或仅有极少量不希望的副产品或副组分,例如在制备2,3,5,6-四氟苯胺的情况下,没有发现或仅仅发现少量的4-氯-2,3,5,6-四氟苯胺、2,3,4,6-四氟苯胺和2,3,4,5-四氟苯胺。

实施例1-7

由2,3,5,6-四氟苯甲酰胺制备2,3,5,6-四氟苯胺

步骤1a)

搅拌下,向500 ml水中加入96.6 g(0.5 mol; 1 equiv.)的2,3,5,6-四氟苯甲酰胺。接着,将悬浮液温度冷却至0到10°C范围内。搅拌下,加入60 ml(0.98 equiv.)45%的氢氧化钠溶液,在加入的同时保持温度在0到10°C的范围内。

步骤1b)

接着,在搅拌下,以表1中给出的量滴加14%的次氯酸钠溶液,在整个滴加期间,温度保持在0到10°C范围内。在次氯酸钠溶液添加完毕后,2,3,5,6-四氟苯甲酰胺完全溶解,维持该溶液在0到10°C的范围内,表1所给出的时间以发生进一步的反应。接着,搅拌下,并且将温度保持在5到10°C范围内,以表1中所示量加入10%(或在试验8时加20%)的亚硫酸氢钠溶液。

步骤2

接下来,先加入500 ml水和89 g(61 ml)45%的氢氧化钠溶液,将该溶液在

搅拌下加热至沸腾。在表 1 所给出的时间内,连续地加入步骤 1)所得的 N-氯代酰胺的钠盐溶液(其温度在 0 到 10℃的范围内)。

在试验 2-6 中,在连续地加入过程中,在一个蒸馏装置中直接蒸馏出水和生成的产物 2,3,5,6-四氟苯胺。产品作为下层相凝固。将水与该凝固的有机相中分离。

在试验 1 中,在添加结束后,才蒸馏水和产物。

在试验 7 中,在添加结束 12 小时后才蒸馏水和产物,其中反应混合物在这 12 个小时期间于 20℃下静置。

所得到的希望的产品是浅粉色液体。在每个试验中所达到的和经 GC 所确定的收率,基于所使用的 2,3,5,6-四氟苯甲酰胺计,以及副产品 4-氯-2,3,5,6-四氟苯胺(4-Cl-TEFA)的百分含量都列于表 1 中。

表 1:

实施例	1	2	3	4	5	6	7
漂白碱液(g/ml/mol)	272	272	272	272	272	302	272
	226	226	226	226	226	249	226
	0.51	0.51	0.51	0.51	0.51	0.56	0.51
步骤 1b 中的继续反应的时间(h)	1	4.5	6	4	2	17	16
亚硫酸氢钠溶液(g)	11.9	32.7	16.7	24	38.8	142.2	6.7
步骤 2 中添加的时间(h)	4.5	2	6	6	6	6	5.75
4-Cl-TEFA(%)	0.06	0.06	0.02	0.08	0.03	0.01	0.12
收率(%)	81.1	79.4	90.8	92.1	82.5	93.1	89.8