



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201029959 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 08 月 16 日

---

(21)申請案號：098139245 (22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 11 月 19 日

(51)Int. Cl. : C07C231/10 (2006.01) C07C233/05 (2006.01)  
C07C233/07 (2006.01) C07C233/08 (2006.01)  
C07D211/16 (2006.01) C07D295/16 (2006.01)

(30)優先權：2008/11/21 歐洲專利局 08169717.9

(71)申請人：塔明公司 (比利時) TAMINCO (BE)  
比利時

(72)發明人：斯拉斯拉 孟德赫 SRASRA, MONDHER (TN)；雅各布斯 皮爾 JACOBS, PIERRE (BE)；塞爾斯 伯特 SELS, BERT (BE)；提倫 瑪利亞克莉絲汀雅各 TIELEN, MARIA CHRISTINA JACOBA (BE)；穆恩 克里斯朵夫 MOONEN, KRISTOF (BE)；羅斯 彼得 ROOSE, PETER (BE)；凡登英迪 伊凡 VANDEN EYNDE, IVAN (BE)

(74)代理人：何金塗；王彥評

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 25 頁

---

(54)名稱

藉由對應三級胺之羰化反應製備二級醯胺之方法

PROCESS FOR PREPARING SECONDARY AMIDES BY CARBONYLATION OF A CORRESPONDING TERTIARY AMINE

(57)摘要

本發明係關於一種高選擇性製備二級醯胺之方法，該方法在金屬催化劑和含鹵素的促進劑的存在下，用一氧化碳在反應混合物中羰化相應的三級胺。該金屬催化劑包含鈀。鈀比價格更高的銦具有相同或最佳的催化活性，尤其是使用低濃度的鈀時。而且，可獲很好的選擇性。



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201029959 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 08 月 16 日

---

(21)申請案號：098139245 (22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 11 月 19 日

(51)Int. Cl. : C07C231/10 (2006.01) C07C233/05 (2006.01)  
C07C233/07 (2006.01) C07C233/08 (2006.01)  
C07D211/16 (2006.01) C07D295/16 (2006.01)

(30)優先權：2008/11/21 歐洲專利局 08169717.9

(71)申請人：塔明公司 (比利時) TAMINCO (BE)  
比利時

(72)發明人：斯拉斯拉 孟德赫 SRASRA, MONDHER (TN)；雅各布斯 皮爾 JACOBS, PIERRE (BE)；塞爾斯 伯特 SELS, BERT (BE)；提倫 瑪利亞克莉絲汀雅各 TIELEN, MARIA CHRISTINA JACOBA (BE)；穆恩 克里斯朵夫 MOONEN, KRISTOF (BE)；羅斯 彼得 ROOSE, PETER (BE)；凡登英迪 伊凡 VANDEN EYNDE, IVAN (BE)

(74)代理人：何金塗；王彥評

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 25 頁

---

(54)名稱

藉由對應三級胺之羰化反應製備二級醯胺之方法

PROCESS FOR PREPARING SECONDARY AMIDES BY CARBONYLATION OF A CORRESPONDING TERTIARY AMINE

(57)摘要

本發明係關於一種高選擇性製備二級醯胺之方法，該方法在金屬催化劑和含鹵素的促進劑的存在下，用一氧化碳在反應混合物中羰化相應的三級胺。該金屬催化劑包含鈀。鈀比價格更高的銦具有相同或最佳的催化活性，尤其是使用低濃度的鈀時。而且，可獲很好的選擇性。

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明涉及一種製備二級醯胺的方法，即在金屬催化劑和含鹵素的促進劑的存在下，在反應混合物中用一氧化碳羰化相應的三級胺。

### 【先前技術】

醯胺代表一大類包含弱鹼性氮的有機化合物，其大量的應用，例如作為溶劑和單體，也可以少量的用作更複雜的分子，例如作為藥品、肽等。通常地，N-烷基醯胺是通過合適的一級或二級胺和合適的羧酸衍生物例如羧酸或酯，醯氯或酸酐的常規有機化學反應製備的。然而，這些方法有時受到合適的和易得的原料的限制，以及低原子效率的影響。

同時，近年來對於各種醯胺的催化有機金屬路線得到了發展。這些路線中，胺基羰化受到了很大的關注，因為一氧化碳作為一種便宜、易得的生成醯胺的有效試劑。此方法將芳基或乙烯鹵化物轉換成醯胺同時消耗一級或二級胺及一氧化碳。在催化循環的第一步驟，金屬被插入烷基或芳基鹵化物的碳、鹵素鍵中（氧化加成）。然後，一分子一氧化碳從金屬中心轉移到烷基或芳基自由基（CO插入）。最後，新形成的羰基受到一級或二級胺的作用，最終的醯胺產物從金屬中心釋放，並釋放一當量的HX。該酸在反應期間需藉由適合的鹼來中和。因此，可以使用上述一級或二級胺之當量。然而，因為通常代表損失有價值的

試劑所以通常填加其它鹼，即對於實際的醯胺化作用為安定的。可以使用便宜的無機鹼，如碳酸鈉，但因為溶解度問題，所以有機鹼常被使用，例如三級胺三乙基胺或三-正丁胺。此舉例在 EP0365382 中，其中鈀被使用做為胺基羧基化用及三乙基胺做為鹼用之觸媒。此三級胺在胺基羧基化反應不參與反應，且在胺基羧基化方法中亦不反應。

HX 和鹼之間的鹼反應由於酸，至少一分子的鹼同時每分子期望的醯胺被形成。由於該方法的低原子效率和鹵化原料的高價格，該方法只被商業用於複雜分子(例如藥品中的活性成分)對於小分子例如二甲基乙醯胺，此方法在經濟上不可實施。

然而，對於二甲基乙醯胺 (DMAc) 的生產，同樣已知的是由相應的三級胺，即由三甲基胺 (TMA) 開始來製備這種二級醯胺。TMA 是一種便宜和易得的物質。其同時生產甲基和二甲基胺，和使應用受到限制。因此，TMA 必須被再循環到反應器中，這使得工廠的規模和能源消耗增加。因此，由 TMA 製備 DMAc 的生產能夠為 TMA 提供一個適宜的產出，並對上一級的胺產品單元提供重要的能量和空間/時間的節約。

由 TMA 製備 DMAc 之方法已在大量專利中有所描述。DE948056 報導由 TMA 和 CO/H<sub>2</sub> 與作為催化劑的 (NMe<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CoBr<sub>2</sub>I<sub>2</sub> 合成 DMAc。實例 6 報導在 200°C 和 680 巴條件下反應 7 小時後，TMA 完全轉化得到的 DMAc 只有 90% 的產率。雖然使用高壓，該方法中使用的催化劑卻只有弱

的催化活性。實例 6 方法所達到的轉化率（TOF 表示為轉化產品(TMA)的莫耳數/莫耳催化金屬/小時）只有 5 莫耳產品/莫耳催化金屬/小時。然而，長的反應時間和很高的壓力限制了該方法的工業應用。此外，還產生了不期望的副產品。DE948056 的實例 1，使用活性更高的二甲基或二乙基苯胺代替 TMA，催化劑的活性略有提高，但是如實例 5，方法在 200 巴的較低壓下進行，需要很高的壓力，否則催化活性會很低。

基於熟知的羰化催化劑  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  已報導的幾種轉化 TMA 到 DMAc 之方法。然而，由於該羰基複合物對空氣和適度加熱不穩定，因此很難被運用。在分解和在該金屬的催化循環期間，形成了高毒性和揮發性的金屬物質。然而，根據 US3407231,  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  可以在較低的 CO 壓力下應用：在  $225^\circ\text{C}$  和 138 巴下能夠獲得 95% 的 TMA 轉化率。根據該專利的描述，反應不需要另外的促進劑。在移除揮發性化合物後，DMAc 從反應混合物中以 99% 的純度回收。但是，需要 16 小時不合實際的反應時間。該方法中催化劑的 TOF 很低，即僅為大約 0.7 莫耳 TMA/莫耳催化劑/小時。EP0185823 報導使用水作為促進劑和  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  同時僅 5 小時就可獲得 92% 的 TMA 轉化率。該方法在  $250^\circ\text{C}$  的溫度下和 172 巴的相對較高壓力下進行。但是催化活性仍然相當低，即大約在 5 莫耳 TMA/莫耳催化劑/小時。而且，在 DMAc 後形成 DMF(1%)。值得注意的是，對於這些基於鈷方法報導為相對高的催化劑負載，可以解釋為鈷催化劑相對低的

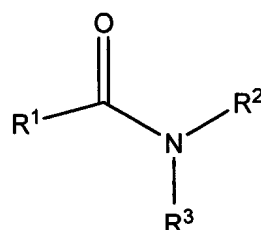
活性。

以其他金屬為催化劑的結果很少。JP46 043 527 報導在  $\text{HgI}_2$  催化劑上，TMA 和 CO 在  $260^\circ\text{C}$  下反應得到中等產率的 DMAc。只有一種貴金屬用作三級胺之羰化的催化劑。JP3 275 656A 報導在  $270^\circ\text{C}$  下以  $\text{RhCl}_3$  為催化劑和碘甲烷為促進劑，在 72% TMA 轉化時，DMAc 的產率是 56%。DMF 和 N-甲基乙醯胺分別以 1 和 4% 的產率作為副產物形成。銠催化劑的催化活性比上述鈷催化劑的活性更高。以銠為催化劑獲得的 TOF 實際上為大約 19 莫耳 TMA/莫耳催化劑/小時。儘管高的活性，但是潛在的工業設備的投資費用卻仍然很高，因為銠是一種十分昂貴的物質。因此其作為催化劑的應用限制了方法的經濟吸引力。目前，CN101003491A 報導了一種在非常相似的條件下，Rh 鹵化物和少量或等量的 Ir 鹵化物的組合用於催化轉化 TMA 到 DMAc 的用途。

### 【發明內容】

本發明的目的是提供一種羰化三級胺之方法，其中使用一種和任選的銠等同或更好的催化劑，該催化劑比銠更便宜以及和銠相比能夠獲得相同或甚至更高的 TOF。

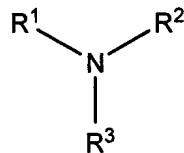
根據本發明通過使用包含鈾的催化劑來獲得這一目的。因此本發明涉及一種製備具有下式的二級醯胺之方法，



其中， $R^1$ 是芳基或包含至少一個碳原子且可經取代或未經取代的直鏈或枝鏈的脂肪碳鏈；

$R^2$ 和 $R^3$ 分別獨立地是芳基或者包含至少一個碳原子且可經取代或未經取代的直鏈或枝鏈的脂肪碳鏈，或者 $R^2$ 和 $R^3$ 形成包含醯胺氮的環，

該方法包括在包含鈀的催化劑存在下和含鹵素的促進劑存在下，在反應混合物中用一氧化碳羰化下式的三級胺的步驟，該含鹵素促進劑實際上在反應混合物中不會被消耗。



已發現鈀作為一種相對便宜的貴金屬，能夠將三級胺羰化為二級乙醯胺，且比昂貴的貴金屬如 Rh 或 Ir 具有良好或更好的反應速率和選擇性。鈀與銻相比，可以獲得相等或更佳的催化活性(TOF)。並且，以 Pd 為催化劑，高級三級胺和芳三級胺也可以以好的產率和選擇性被羰化成為相應的二級醯胺。在上述所有的反應中利用了合適的只要求等莫耳量的含鹵素的促進劑。因此，本發明描述了從相應的三級胺到二級醯胺的完全原子有效合成。

如上述，EP 0 365 382 揭示鈀在胺基羧基化反應中做為催化劑之用途，其中三級胺可用來做為中和鹼。然而，在這些胺基羧基化反應中沒有發生三級胺之羧基化，所以根據 EP 0 365 382 之教示，所有鈀不只是胺基羧基化催化劑而且是在合適的條件下三級胺之羧基化用之有效催化

劑。

在本發明的方法中，三級胺較佳在轉化率至少 9 之羧基化，較佳至少 19，更佳至少 30 且最佳為至少 50 莫耳之三級胺 / 莫耳鈀 / 小時。

在本發明的一個較佳之具體實例中，反應混合物包含小於 5000ppm，較佳小於 3000ppm，更佳小於 1500ppm 和最佳小於 750ppm 的鈀。在一更佳具體實例中，反應混合物包含至少 500ppm 及較佳小於 250ppm 之鈀。

出乎意料地發現，該鈀催化劑的催化活性隨著其濃度的降低而顯著升高，更特別的是甚至當降低反應混合物中催化劑的量，可以獲得類似或者稍低的反應速率。這是一個非常重要的發現，因為較小量的催化劑可以降低成本，並且減少在循環使用和回收催化劑上的努力。本發明方法中鈀在 10ppm 或更低的濃度下證明具有活性。這在早前的其他貴金屬如 Rh 或 Ir 沒有報導過，且有利於基於 Pd 的羧化方法的經濟性。鈀較佳以至少 1ppm 的濃度，更較佳至少 10ppm 的濃度加入。

鈀可以以無機鹽的形式加入，舉例但不限於 PdCl<sub>2</sub>、PdBr<sub>2</sub>、PdI<sub>2</sub>、Pd(OAc)<sub>2</sub>、PdSO<sub>4</sub>、(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>[PdCl<sub>6</sub>]、(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>[PdCl<sub>4</sub>]、PdC<sub>2</sub>O<sub>4</sub>、Pd(acac)<sub>2</sub>；以氧化物的形式加入，或以攜帶有機配位基之 Pd(O)複合物之形式，例舉但不限於 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>。較佳的金屬複合物，例如 PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>、二氯乙基二胺鈀、二氯貳吡啶鈀、Pd(TMA)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、Pd(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>、Pd(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 等可添加做為催

化劑前驅物。已知二氧化碳及胺類做為配位基以轉變成金屬複合物。該催化劑較佳為支撐的催化劑，其中鈀沉積在例如碳、氧化鋁、二氧化矽、沸石、黏土、多孔聚合物和混雜聚合物等。在此方法中發現催化活性甚至較高，其中可藉由在此異源催化劑下因在載體固定 Pd 原子以避免團簇形成之事實來解釋。

含有鹵素的促進劑相對於催化劑金屬為大於 0.1，較佳以大於 1 和更佳大於 5 的莫耳比存在於所述反應混合物。這個比率較佳小於 10000，和更佳小於 2000。

在該反應混合物中存在的含鹵素的促進劑較佳包含具有式  $R^1X$  的鹵化物，其中 X 是 I、Br 或 Cl，式  $R^1X$  的鹵化物較佳  $R^1I$ 。烴基團，尤其是鹵化物上的烷基或芳基基團較佳與期望 CO 插入的在胺上烴基相對應。合適的鹵化物是碘化物、溴化物或氯化物，如甲基碘、乙基碘、丙基碘，...，苄基碘，苯基碘，...。雖然相應的氯化物和溴化物也可以使用，但是最佳結果是用烷基碘。

含鹵素的促進劑可以直接加入反應混合物。然而，也可以在反應混合物中加入原位生成促進劑的化合物。烷基和苄基鹵化物例如已知容易與三級胺反應形成四烷基鹵化銨鹽。因此，這些鹽也可以替代母體烷基鹵化物加入反應體系中。沒有任何限制，合適的四烷基鹵化銨鹽可以在下列找到：四甲基碘化銨（TMAI）、四乙基碘化銨、四丙基碘化銨、四丁基碘化銨、苯甲基三甲基碘化銨，...，和相應的氯化物和溴化物。同樣，相應的四烷基鹵化銻可以以相

同的目的使用。另外，其他在反應條件下在反應混合物中能夠生成烷基或芳基鹵化物的試劑可以用作促進劑。這些試劑列舉但不限於  $I_2$ 、 $Br_2$ 、 $Cl_2$ 、 $LiI$ 、 $NaI$ 、 $KI$ 、 $HI$ 。同樣，可以加入作為在催化循環中可能為中間體的式  $R^1COX$  的鹵基鹵化物，以在反應混合物中生成促進劑。

當足夠量的三級胺提供給反應混合物時，促進劑在常規催化活性下在反應混合物中再生。這意味著可以以低於所要求的幾乎等量的量加入：反應器中存在的促進劑的莫耳數小於轉換的三級胺莫耳數。因此，促進劑較佳以小於該羧化之三級胺之莫耳數添加至反應混合物中。然而，當反應混合物自三級胺耗盡，該反應因促進劑之消耗而開始發生。

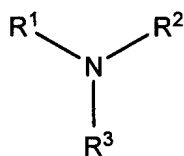
為了避免促進劑之消耗，反應混合物較佳實質上無一級與二級胺。

### 【實施方式】

根據本發明之較佳具體實施例之方法中，該三級胺及一氧化碳較佳為連續進料至反應物以維持該三級胺在反應混合物中為 0.1 與 20wt% 之間之程度，更佳為 0.1 與 5wt% 之間，最佳為 0.1 與 2wt% 之間。

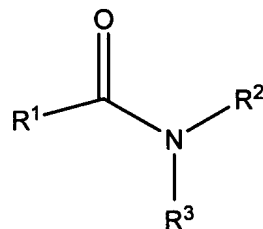
確實發現反應速率強烈地根據三級胺的濃度。非常高的反應速率及極好的選擇性在三級胺的濃度接近零被觀察到。藉由以反應器進行可容易獲得此現象之一個優點，其中藉由連續(或間歇地)供應三級胺至反應物以維持低的三級胺濃度。

該催化劑 / 促進劑的組合可以用於下式三級胺的羰化



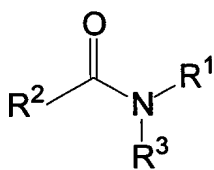
其中， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  不是氫，但獨立的是飽和或不飽和、枝鏈或非枝鏈的包含 1 至 23 個碳原子的碳鏈或芳環。碳鏈也可以被例如苯基基團，烷氧基，羧基，醯胺基基團... 取代，並由此可以由例如苄基基團、2-甲氧基乙基基團、羧甲基基團，... 組成。 $R^2$  和  $R^3$  也可以形成環結構。另外， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  可以含有雜原子，如鏈上的氧，例如醚連結基。這樣的鏈也在術語“碳鏈”的範圍內，雜原子的數目不包括在碳原子的數目內。

獲得的醯胺至少包含具有下式的醯胺：

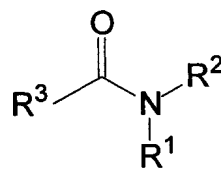


其中， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  如母體胺中所定義。

如果  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  不一樣或者含鹵素的促進劑含有不同於  $R^1$  的基團  $R^2$  或  $R^3$ ，那麼獲得的醯胺也可以包含一種或多種如下的醯胺：



和



其中， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  仍如母體胺中所定義。

這些醃胺都是二級醃胺。術語“二級醃胺”在本說明書中是指在醃胺 N 上沒有氫的醃胺。

一個特別的具體實施例中， $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  獨立地是包含 1 至 23 個碳原子，較佳是 1 至 9 個碳原子的枝鏈或直鏈的脂肪碳鏈，較佳碳鏈是未取代的。 $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  較佳是相同的，更佳都是甲基。

另一個特別的實例中， $R^1$  是包含 1 至 23 個碳原子，較佳是 1 至 9 個碳原子的枝鏈或直鏈的脂肪碳鏈， $R^2$  和  $R^3$  與醃胺氮原子一起形成氮雜環，碳鏈較佳是未取代的。其一個例子是由 N-甲基哌啶生成的 N-乙醃基哌啶。

另一個具體的實例中， $R^1$  是包含 1 至 23 個碳原子，較佳是 1 至 9 個碳原子的枝鏈或直鏈的脂肪碳鏈， $R^2$  和  $R^3$  可以與胺氮原子一起形成雜環，該雜環含有至少一個另外的雜原子，尤其是氮或氧，且碳鏈較佳是未取代的。此類三級胺的一個例子是羰化步驟後，N-甲基嗎啉生成 N-乙醃基嗎啉。

另一個具體的實例中， $R^1$  和  $R^2$  分別是包含 1 至 23 個碳原子，較佳是 1 至 9 個碳原子的枝鏈或直鏈的脂肪碳鏈， $R^3$  是芳基，尤其是苯基或官能化苯基，例如氯苯基、甲氧基苯基、氟苯基，... 或包含 1 至 23 個碳原子，較佳是 1 至 9 個碳原子的枝鏈或直鏈的脂肪碳鏈，並且被芳基團取代，尤其是被苯基基團或官能化的苯基基團取代。此類三級胺的一個例子是羰化步驟後，N,N-二甲基 N-苄基胺生成 N,N-二甲基-2-苄基乙醃胺和 N-甲基-N-苄基-2-苄基乙醃胺。另

一個例子是 N,N-二甲基苯胺。

所述反應在含 CO 的氣氛下在密封的容器中進行，壓力高於 20 巴，更較佳高於 50 巴。可以使用的總壓力只受到所使用的設備的限制。所述氣氛可以僅含有 CO 或是 CO/H<sub>2</sub> 混合物。但是這樣的 CO/H<sub>2</sub> 混合物導致活性和選擇性的稍微降低。大量的甲醯胺作為副產物生成。

該羰化反應在高於催化劑活化的溫度下進行。該溫度取決於三級胺的種類。對於芳胺而言，最小溫度通常較低，而對於烷基胺，該溫度通常較高。含有雜原子例如氧的胺類表現出中間體的特性。對於活化溫度不同的可能理由是芳胺可以看作是十分有效的配體，產生在較低溫度下活化的複合物，而烷基胺通常需要較高的溫度從而獲得相關的催化體系。尤其當三級胺不是芳族的時候，羰化步驟在高於 120°C，更較佳高於 180°C 的溫度下進行。

對於催化劑活化所需的溫度，當溫度上升時，催化體系的活性增加。但是溫度較佳保持在低於 285°C，因為當處於較高溫度時，發現選擇性略有降低。

反應介質較佳包含溶劑。有利地，將產物醯胺用作溶劑。但是，除了預期的產物醯胺，也可以使用其他醯胺。當 NMP 用作溶劑時，獲得良好的結果。

在適宜反應條件下使用目前的催化體系時，形成的副產物的量出奇地低。主要的副產物醯胺是相應的一級醯胺（尤其是相應的 N-烷基烷基醯胺），其脫掉一個烷基或芳基基團。其他的副產物包括羧酸，腓和甲醯胺。已知後者

是由二級胺和一氧化碳形成的。

實例

實例 1

50 mL 的高壓釜中加入 0.45 mmol 的催化劑和 4.3 mmol 的適合的含鹵素的促進劑。封閉容器後，沖入一氧化碳 4 次(10 巴)。然後用注射器通過隔膜加入 17.5 mL 7.3%(以質量計)的 TMA 的 NMP 溶液。因此混合物含有 2736 ppm 的催化劑金屬。室溫劇烈攪拌 10 分鐘，沖入 65 巴的一氧化碳。反應混合物 240 °C 加熱 24 分鐘。反應結束後，將混合物冷至 0 °C，適當除氣並通過 GC 分析。本實例表明 PdCl<sub>2</sub>/TMAI 體系與其他金屬碘化物來源組合相比，表現出更高的活性和選擇性。尤其是與更昂貴的 Rh-催化劑相比，更便宜的 Pd-催化劑可獲得相等或更高的催化活性。

催化劑	促進劑	時間 (min)	產率(%)					TOF(h <sup>-1</sup> )
			DMAc	MMAc	DMF	AcN	HOAc	
PdCl <sub>2</sub>	TMAI	130	96.0	0.0	0.0	0.0	5.2	24
PdCl <sub>2</sub>	MeI	50	83.9	3.5	0.0	0.0	14.7	87
PdCl <sub>2</sub>	I <sub>2</sub>	96	63.7	18.0	1.1	1.9	5.9	23
[(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> P] <sub>4</sub> Pd	TMAI	216	67.0	6.1	1.5	0.0	12.2	9
RhCl <sub>3</sub>	TMAI	114	94.3	0.4	0.5	0.0	10.9	22
AuCl <sub>3</sub>	TMAI	156	19.8	2.1	0.0	0.0	0.0	3
H <sub>2</sub> IrCl <sub>3</sub>	TMAI	191	39.8	1.4	5.2	0.0	0.0	6

DMAc, N,N-二甲基乙醯胺; MMAc, N-甲基乙醯胺;  
DMF, N,N-二甲基甲醯胺; ACN, 乙腈; HOAc, 乙酸。

## 實例 2

這些實驗是以 PdCl<sub>2</sub> 為催化劑, TMAI 為促進劑 (TMAI: Pd=10), NMP 為溶劑的條件下進行。首先, 50 mL 的高壓斧中加入 0.45 mmol 的 PdCl<sub>2</sub> 和 4.3 mmol 的 TMAI。封閉容器後, 沖入一氧化碳 4 次 (10 巴)。然後用注射器通過隔膜加入 17.5 mL 反應物的 NMP 溶液。將混合物在室溫下劇烈攪拌 10 分鐘, 沖入 65 巴的一氧化碳。反應混合物 240 °C 加熱 24 分鐘, 除非在表中特別說明。反應結束後, 將混合物冷至 10 °C, 適當除氣並通過 GC 分析。本實例表明該催化劑體系能用於一些三級胺的羰化。

反應物(%的 NMP)	反應時間(min)	轉化率(%)	主產物產率(mol%)
DMA <sup>n</sup> *(12.0)	75	100	92% N-甲基-N-苄基乙醯胺
DMEA(7.3)	77	100	74% N-甲基-N-乙基乙醯胺 21% N,N-二乙基乙醯胺
TEA(12.1)	140	100	43% N,N-二乙基乙醯胺 37% N,N-二乙基丙醯胺 12% N-甲基-N-乙基乙醯胺
N,N-二甲基壬胺(17.0)	170	100	67% N-甲基-N-壬基乙醯胺
N-甲基哌啶(9.9)	180	88	75% N-乙醯基哌啶
N-甲基嗎啉(10.0)	90	100	60% N-乙醯基嗎啉
N,N-二甲基-N-苄基胺 (13.5)	210	77	18% N,N-二甲基-2-苄基乙醯胺 8% N-甲基-N-苄基-2-苄基乙醯胺

\*反應在 190 °C 下進行。

DMA<sup>n</sup>, N,N-二甲基苄胺; DMEA, 二甲基乙基胺; 三乙基胺。

## 實例 3

50 mL 的高壓釜中加入 0.45 mmol 的  $\text{PdCl}_2$  作為催化劑和 4.3 mmol 的 TMAI 作為合適的促進劑。封閉容器後，沖入一氧化碳 4 次 (10 巴)。然後用注射器通過隔膜加入 17.5 mL 的 7.3 或 8.3% (以質量計) TMA 的 NMP 或 DMAc 溶液。將混合物在室溫下劇烈攪拌 10 分鐘，沖入 65 巴的一氧化碳。將反應混合物加熱至 240°C，通過壓力的降低來監控 CO 的消耗量。在約 50% 的轉化率時，將反應混合物冷至 0°C，適當除氣並通過 GC 分析。本實例表明除了 NMP，DMAc 也可以用作該反應的溶劑。

溶劑	t (min)	選擇性 (%)			
		DMAc	MMAc	DMF	HOAc
NMP	85	94.5	0.3	0.0	5.2
DMAc	65	94.5	1.0	2.1	2.4

## 實例 4

本實例表明通過降低催化劑濃度以提高催化活性的可能性。

50 mL 的高壓釜中加入適量 (見表) 的  $\text{PdCl}_2$  作為催化劑和 4.3 mmol 的 TMAI 作為合適的促進劑。封閉容器後，沖入一氧化碳 4 次 (10 巴)。然後用注射器通過隔膜加入 17.5 mL 的 7.0% (以質量計) TMA 的 NMP 溶液。將混合物在室溫下劇烈攪拌 10 分鐘，沖入 65 巴的一氧化碳。反應混

合物 240°C 加熱 24 分鐘。從那觀點，控制時間以消耗 9 巴的 CO 壓力 (t<sub>9</sub>)。讓混合物進一步反應至完全轉化。反應結束後，將混合物冷至 0°C，適當除氣並通過 GC 分析。本實例表明 Pd 催化劑的活性隨著其濃度的降低而顯著增加，甚至表明用更少量的催化劑可以產生實質上等量的醯胺。

[Pd](ppm)	TOF(h <sup>-1</sup> )	t <sub>9</sub> (min)	%產率 DMAc
377	158	86	94
171	238	105	90
41	1100	118	97

#### 實例 5：

此實例說明了多項化 (heterogenised) 鈀在反應中低濃度之用途。

至於在此實例之催化劑，使用 Pd 交換 Y 沸石。催化劑藉由在 PdCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 水溶液中攪拌 NaY 沸石 14 時。發現所獲得的沸石在每克的 Pd 中包含 0.03 莫耳。

50ml 的高壓釜中加入適量催化劑及 4.3mmol 的 TMAI 之促進劑。封閉容器後，沖入一氧化碳 4 次 (10 巴)。然後用注射器通過隔膜加入 17.5mL 的 7.1% (以質量計) TMA 的溶液。將混合物在室溫下劇烈攪拌 10 分鐘，沖入 65 巴的一氧化碳。反應混合物在 240°C 加熱 24 分鐘，從那觀點，控制時間以消耗 9 巴的 CO 壓力 (t<sub>9</sub>)。然後，冷卻混合物至 0°C，適當除氣並經 GC 分析。

[Pd](ppm)	TOF(h <sup>-1</sup> )	t <sub>9</sub> (min)	轉化率 %
52	2340	57	59

#### 實例 6：催化劑的回收

NMP(252.2g)、TMAI(11.4g, 57mmol)和 PdCl<sub>2</sub>(1.18g, 6.7mmol)加入 1L 的裝有電磁攪拌器、樣品管和進料容器的 Parr 反應器中。封閉容器後，沖入一氧化碳 3 次。然後，由進料容器加入 20.1g(0.34mol)的 TMA，用 CO 將壓力升至約 60 巴。反應混合物 240℃ 加熱，通過壓力的降低來監控 CO 的消耗量。在約 80%的轉化率時，冷卻反應混合物。開始第二次實驗，加入另外的 TMA，重新調節壓力和再次加熱所述混合物。第三次實驗後，分析表明足夠的 TMA 仍然存在可以進行第 4 次實驗。

下表的結果清楚地表明作為真正的催化體系的 PdCl<sub>2</sub> 和 TMAI 可以被回收並保持其良好的選擇性。兩種物質可以幾乎等量使用。

實驗	加入的 TMA	反應混合物的組成				
		TMA	DMAc	MMAc	DMF	HOAc
1	20.1g	1.65%	6.66%	0.04%	0.02%	0.11%
2	20.2g	3.80%	11.36%	0.05%	0.21%	0.09%
3	19.4g	8.15%	14.06%	0.09%	0.46%	0.08%
4	0g	0.24%	19.69%	0.16%	0.54%	0.09%

實例 7a 及 7b：

此實施例顯示在催化劑之活性上 TMA 濃度之效果。

在 1L 壓力反應器中，TMA 及 CO 以相同之莫耳流量進料，如此以維持反應系統常數之總壓。如此，TMA 及 CO 以其消耗的速率進料至反應器。設有產物自反應器移除，因此，該反應以半連續來進行。嘗試維持 TMA 的濃度在大約 6%(實例 7a)來進行實驗；在第二實驗中，TMA 濃度維持在大約 1%(實例 7b)。在此兩個案例中，全部壓力為 90 巴、溫度 260°C 及反應溶劑為 NMP。PdCl<sub>2</sub> 及 TMAI 分別使用相近催化劑及促進劑之數量(參閱下表)。最後，冷卻反應混合物且由 GC 來分析。此兩個案件的 DMAc 產率接近定量。在表中提到兩種主要複產物。測量最終 TMA 濃度以確認反應在期望的 TMA 濃度中進行。

	實例 7a	實例 7b
[Pd] (ppm)	122	104
TMAI/Pd	224	228
總反應時間(h)	6	2.5
TOF (h <sup>-1</sup> )	448	2277
DMF 產率(%)	1.1	0.3
MMAc 產率(%)	0.6	0.1
TMA 最終濃度(%)	5.3%	0.64%

**【圖式簡單說明】**

無。

**【主要元件符號說明】**

無。

發明專利說明書

PD1095943F

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 98 139 245

C07C 23/10 (2006.01)

※申請日： 98. 11. 19

※IPC 分類： C07C 23/05 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

C07C 23/07 (2006.01)

藉由對應三級胺之羰化反應製備二級醯胺之方法

PROCESS FOR PREPARING SECONDARY AMIDES BY

CARBONYLATION OF A CORRESPONDING TERTIARY AMINE

C07C 23/08 (2006.01)

二、中文發明摘要：

C07D 21/16 (2006.01)

C07D 21/16

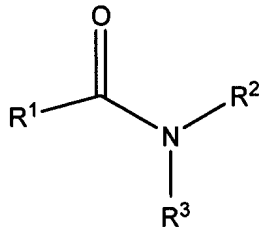
本發明係關於一種高選擇性製備二級醯胺之方法，該方法在金屬催化劑和含鹵素的促進劑的存在下，用一氧化碳在反應混合物中羰化相應的三級胺。該金屬催化劑包含鈀。鈀比價格更高的銻具有相同或更佳的催化活性，尤其是使用低濃度的鈀時。而且，可獲很好的選擇性。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to a process for preparing secondary amides with good selectivity by carbonylating a corresponding tertiary amine with carbon monoxide in a reaction mixture in the presence of a metal catalyst and in the presence of a halogen containing promoter. The metal catalyst comprises palladium. A same or even a much better catalytic activity can be obtained with palladium than with the much more expensive rhodium, especially when the palladium is used in a low concentration. Moreover, also a good selectivity can be achieved.

## 七、申請專利範圍：

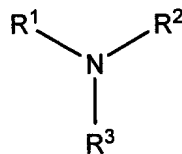
1. 一種製備具有下式結構的二級醯胺之方法，



其中  $\text{R}^1$  是芳基或包含至少一個碳原子且可經取代或未經取代的直鏈或枝鏈的脂肪碳鏈，

$\text{R}^2$  和  $\text{R}^3$  分別獨立地是芳基或者包含至少一個碳原子且可經取代或未經取代的直鏈或枝鏈的脂肪碳鏈，或者  $\text{R}^2$  和  $\text{R}^3$  形成含有醯胺氮的環，

該方法包括在含鈮的催化劑和含鹵素的促進劑存在下，在反應混合物中用一氧化碳羰化具有下式的三級胺的步驟，其中該含鹵素的促進劑在反應混合物中不會被消耗



2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該反應混合物包含小於 5000ppm，較佳小於 3000ppm，更佳小於 1500ppm，最佳小於 750ppm，仍更佳小於 500ppm 及特佳為 250ppm 的鈮。
3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之方法，其中該含鹵素的促

進劑包含具有式  $R^1X$  的鹵化物，其中  $X$  是  $I$ 、 $Br$  或  $Cl$ ，式  $R^1X$  的鹵化物較佳為  $R^1I$ 。

4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之方法，其中含鹵素的促進劑是通過加入一種或多種選自式  $R^1X$  的鹵化物、式  $R^1_4N^+X^-$  的鹵化物、式  $R^1_4P^+X^-$  的鹵化鎘鹽、 $X_2$ 、金屬鹵化鹽和式  $R^1COX$  的醯基鹵化物的化合物到反應混合物而引入反應混合物的，所述鹵素是氯、溴或碘，較佳碘。
5. 如申請專利範圍第 4 項之方法，其中含鹵素的促進劑是通過加入式  $R^1X$  的鹵化物到反應混合物中而引入反應混合物的。
6. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之方法，其中  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  獨立地包含 1 至 23 個碳原子的枝鏈或直鏈的脂肪碳鏈，較佳為 1 至 9 個碳原子。
7. 如申請專利範圍第 6 項之方法，其中該碳鏈是未取代的， $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  較佳為甲基。
8. 如申請專利範圍第 6 項之方法，其中至少  $R^1$  基團的碳鏈被芳基取代，尤其是被苯基取代， $R^1$  較佳是苄基。
9. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之方法，其中  $R^1$  是包含 1 至 23 個碳原子的枝鏈或直鏈的脂肪碳鏈，較佳為 1 至 9 個碳原子，且  $R^2$  和  $R^3$  與醯胺氮原子一起形成含氮雜環，較佳碳鏈是未取代的。
10. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之方法，其中  $R^1$  是含有 1 至 23 個碳原子的枝鏈或直鏈的脂肪碳鏈，較

佳為 1 至 9 個碳原子，且  $R^2$  和  $R^3$  與胺基氮原子一起形成雜環，該雜環包含至少一個另外的雜原子，特別是氮或氧，較佳碳鏈是未取代的。

11. 如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項之方法，其中該催化劑含有 Pd(II)，該鈀較佳以選自  $PdCl_2$ 、 $PdBr_2$ 、 $PdI_2$ 、 $Pd(OAc)_2$ 、 $PdSO_4$ 、 $(NH_4)_2[PdCl_6]$ 、 $(NH_4)_2[PdCl_4]$ 、 $Pd(acac)_2$  和  $PdC_2O_4$  的無機鹽的形式加入該反應混合物，較佳鈀以  $PdCl_2$  的形式加入所述反應混合物。
12. 如申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項之方法，其中該催化劑包含 Pd(0)，該鈀較佳，尤其以  $Pd(PPh_3)_4$  加入到該反應混合物中做為錯合物。
13. 如申請專利範圍第 1 至 12 項中任一項之方法，其中該鈀係位於較佳選自於碳、氧化鋁、二氧化矽、沸石、黏土、多孔聚合物和混合聚合物之載體上。
14. 如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之方法，其中含鹵素的促進劑以相對於催化劑金屬大於 0.1，較佳大於 1 和更佳大於 5 的莫耳比而存在於反應混合物中。
15. 如申請專利範圍第 1 至 14 項中任一項之方法，其中該三級胺及該一氧化碳較佳為連續進料至反應混合物中以維持三級胺在反應混合物中為 0.1 至 20wt% 之間的程度，更佳為 0.1 至 5wt%，特佳為 0.1 至 2wt% 之間。
16. 如申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項之方法，其中羰基化步驟在低於 285°C，且較佳在高於 120°C，更佳在高於 180°C 的溫度下進行。

17. 如申請專利範圍第 1 至 16 項中任一項之方法，其中羰化步驟在高於 20 巴，較佳在高於 50 巴的壓力下進行。
18. 如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之方法，其中該反應混合物實質上無一級或二級胺。
19. 如申請專利範圍第 1 至 18 項中任一項之方法，其中該促進劑以比該羰化的三級胺還少的莫耳數量填加至反應混合物。
20. 如申請專利範圍第 1 至 19 項中任一項之方法，其中該三級胺在至少為 9 之轉化頻率來羰化，較佳為至少 19，更佳為至少 30 及特佳為至少 50 莫耳三級胺 / 莫耳鈀 / 小時。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無。

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無。