

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl<sup>7</sup>  
B01J 31/02 C07C233/00  
C07C 51/60

[12]发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 97100875.2

[45]授权公告日 2002 年 12 月 11 日 [11]授权公告号 CN 1095692C

[22]申请日 1997.3.17 [21]申请号 97100875.2  
[30]优先权  
[32]1996.3.15 [33]US [31]013500  
[73]专利权人 罗姆和哈斯公司  
地址 美国宾夕法尼亚州  
[72]发明人 德博拉·黛安娜·格雷夫斯  
托马斯·邓肯·罗斯  
戴维·詹姆斯·斯旺克 吴 超  
[56]参考文献  
US4777283 1988.10.11 C07C69/00  
US4777283 1988.10.11 C07C69/00  
US4880576 1989.11.14 C07C51/60  
US5214144 1993.5.25 C07D239/72  
审查员 沙开清

[74]专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司  
代理人 王维玉

权利要求书 3 页 说明书 9 页

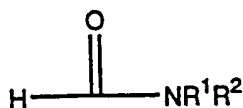
[54]发明名称 卤化催化剂  
[57]摘要

N,N - 二取代甲酰胺用作卤化催化剂,选择其中的取代基以提供具有低挥发性的甲酰胺。由于毒性催化剂副产物的不挥发性,所以此类催化剂通常比使用常规的甲酰胺卤化催化剂具有较小的伤害。也提供了此类催化剂的使用方法。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 如下式所示的化合物作为卤化催化剂的应用：

5



其中， $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  分别选自：

10

a. 非取代或取代的  $\text{C}_5\text{-C}_{30}$  烷基， $\text{C}_5\text{-C}_{30}$  链烯基， $\text{C}_5\text{-C}_{30}$  炔基，以及相连基团；和

b. 非取代或取代的氨基和多氨基烷基，氨基和多氨基链烯基；

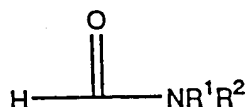
其中，取代基分别选自任何不与被卤化的基质或使用的卤化剂反应的官能基团；

15

以及其混合物。

2. 如下式所示的化合物作为卤化催化剂的应用：

20



其中， $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  之一分别选自：

25

a. 非取代或取代的  $\text{C}_1\text{-C}_{30}$  烷基， $\text{C}_2\text{-C}_{30}$  链烯基， $\text{C}_2\text{-C}_{30}$  炔基，以及相连基团；和

b. 非取代或取代的氨基和多氨基烷基，氨基和多氨基链烯基；  
以及其混合物；

其中，取代基分别选自任何不与被卤化的基质或使用的卤化剂反应的官能基团；

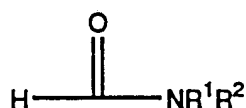
30

并且  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  中另一个为聚合物。

3. 将基质转化成有机卤化物的方法，它包含以下步骤：

a. 形成包含基质，卤化剂和一种或多种如下式所示的催化剂的混合物：

35



5

其中,  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  分别选自:

i. 非取代或取代的  $\text{C}_5\text{-C}_{30}$  烷基,  $\text{C}_5\text{-C}_{30}$  链烯基,  $\text{C}_5\text{-C}_{30}$  炔基, 以及相连基团; 和

ii. 非取代或取代的氨基和多氨基烷基, 氨基和多氨基链烯基;

10

其中, 取代基分别选自任何不与被卤化的基质或卤化剂反应的官能基团; 和

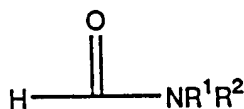
b. 保持混合物在一定温度, 使得在该温度下卤化物以可以被接受的速度形成。

15

4. 将基质转换成有机卤化物的方法, 它包含以下步骤:

a. 形成包含基质, 卤化剂和一种或多种如下式所示的催化剂的混合物:

20



其中,  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  之一分别选自:

i. 非取代或取代的  $\text{C}_1\text{-C}_{30}$  烷基,  $\text{C}_2\text{-C}_{30}$  链烯基,  $\text{C}_2\text{-C}_{30}$  炔基, 以及相连基团; 和

25

ii. 非取代或取代的氨基和多氨基烷基, 氨基和多氨基链烯基;

其中, 取代基分别选自任何不与被卤化的基质或卤化剂反应的官能基团;

并且  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  中的另外一个为聚合物; 和

30

b. 保持混合物在一定温度, 使得在该温度下卤化物以可以被接受的速度生成。

5. 权利要求 3 的方法, 其中的混合物还可含有一种或多种溶剂。

35

6. 权利要求 4 的方法, 其中的混合物进一步含有一种或多种溶剂。

7. 权利要求 3 的方法，其中的催化剂可重复使用。
8. 权利要求 4 的方法，其中的催化剂可重复使用。

5

## 卤化催化剂

5 本发明涉及作为卤化催化剂的 N,N-二取代甲酰胺, 以及此催化剂在将有机羟基和硫羟基基团转换成有机卤化物上的应用。

借助于 N-烷基化甲酰胺的存在, 许多将有机羟基和硫羟基基团转换成有机卤化物的反应得到了改进(例如, 由羧酸制备碳酰氯)。通常这类反应需要这类催化剂的存在。 N,N-二甲基甲酰胺是最常使用的一种。然而在标准卤化条件下, N,N-二低级烷基甲酰胺的使用可导致 N,N-二低级烷基氨基甲酰基卤化物的生成。这类物质已经被发现是动物致癌物。这类卤化物由于它们较高的挥发性而特别有害。美国专利 U.S. 4,880,576 公开了将 N,N-二烷基甲酰胺作为氯化反应的催化剂, 其中一个烷基是 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 的烷基, 优选甲基, 另一烷基则至少含有 9 个碳原子。使用这类催化剂避免了生成高挥发性的 N,N-二烷基氨基甲酰基卤化物。然而使用这类催化剂的局限性在于得到的相应的二级胺中一个烷基较小, 尤其是甲基, 另一烷基较大, 多于 9 个碳原子。而且, 虽然其挥发性降低了, 但没有根除, 所以对暴露于任何可生成的 N,N-二烷基氨基甲酰基卤化物的工人和环境仍存在危害。

我们发现, 没有必要限制甲酰胺烷基中的一个或两个至少小于 4 个碳原子以保持卤化催化剂的活性。当两个烷基均较大时, 任何在卤化反应中可形成的 N,N-二烷基氨基甲酰基卤化物将具有非常低的挥发性, 可减少对工人和环境的危害。

本发明是通式 I 化合物或化合物的混合物作为卤化催化剂的应用:



其中, R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 分别选自:

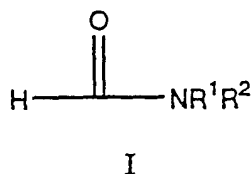
35 a. 非取代或取代的 C<sub>5</sub>-C<sub>30</sub> 烷基, C<sub>5</sub>-C<sub>30</sub> 链烯基, C<sub>5</sub>-C<sub>30</sub> 炔基, 以

及相连基团；和

b. 非取代或取代的氨基和多氨基烷基，氨基和多氨基链烯基；

其中，取代基分别选自任何不与被卤化的基质或使用的卤化剂反应的官能基团。例如，这些取代基包括：烷基，芳基，卤素，烷氧基，氰基，硝基，甲酰基和卤代烷基。

本发明的第二个实施方案是通式I化合物或化合物的混合物作为卤化催化剂的应用，其具有通式I：



其中， $\text{R}^1$ 和 $\text{R}^2$ 之一分别选自：

a. 非取代或取代的 $\text{C}_1$ - $\text{C}_{30}$ 烷基， $\text{C}_2$ - $\text{C}_{30}$ 链烯基， $\text{C}_2$ - $\text{C}_{30}$ 炔基，以及相连基团；和

b. 非取代或取代的氨基和多氨基烷基，氨基和多氨基链烯基；

其中，取代基分别选自任何不与被卤化的基质或使用的卤化剂反应的官能基团；

以及其余的 $\text{R}^1$ 和 $\text{R}^2$ 是聚合物。

术语“烷基”、“链烯基”和“炔基”包含直链、支链和环状基团。术语“芳基”代表苯基，萘基，五和六元芳香杂环。术语“相连”表示 $\text{R}^1$ 和 $\text{R}^2$ 基团以及和它们相连接的氮形成一个环状基团，例如哌啶和1,3-二-4-哌啶基丙烷。术语“多氨基烷基”和“多氨基链烯基”表示烷基或链烯基被一个或多个氨基取代。这些氨基可以是一级胺，二级胺或环氨基。在相同的多氨基烷基或多氨基链烯基内，氨基基团可以是不同类型的。例如这些基团包括式 $\text{R}^1\text{N}(\text{CHO})-\text{烷基}-\text{N}(\text{CHO})\text{R}^2$ 表示的二氨基烷基，其中 $\text{R}^1$ 和 $\text{R}^2$ 如前所述，三氨基烷基如二-(3-氨基丙基)胺，并且多氨基烷基包含环状氨基基团。术语“聚合物”表示任何被一个或多个氨基官能化的聚合物，其中的氨基基团能够形成甲酰胺，并且所得的甲酰胺官能化的聚合物在预期的卤化反应条件下将不发生反应。这类聚合物实例包括弱碱性苯乙烯和丙烯酸阴离子交换树脂。优选的聚合物包括官能化的离子交换树脂。

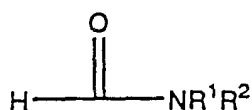
$\text{R}^1$ 和 $\text{R}^2$ 基团优选烷基。更优选的是包含10个碳原子以上的烷基，

因为这样所得的卤化产物容易与催化剂分离。由于它们的低成本和高分子量，使用包含 12 至 24 个碳原子的烷基的混合胺，例如从天然脂肪中得到的胺，这样所形成的催化剂是最优选的。

5 本发明的另一实施方案是提供一种将基质转换成有机卤化物的方法，它包含以下步骤：

a. 形成包含基质，卤化剂和一种或多种如下式所示的催化剂的混合物：

10



15

其中， $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  分别选自：

i. 非取代或取代的  $\text{C}_5$ - $\text{C}_{30}$  烷基， $\text{C}_5$ - $\text{C}_{30}$  链烯基， $\text{C}_5$ - $\text{C}_{30}$  炔基，以及相连基团；和

ii. 非取代或取代的氨基和多氨基烷基，氨基和多氨基链烯基；

其中，取代基分别选自任何不与被卤化的基质或卤化剂反应的官能基团；和

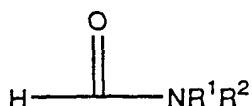
20

b. 保持混合物在一定温度，使得在该温度下卤化物以可以被接受的速度形成。

25 本发明再一实施方案是提供一种将基质转换成有机卤化物的方法，它包含的步骤是：

a. 形成包含基质，卤化剂和一种或多种如下式所示的催化剂的混合物：

30



其中  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  之一分别选自：

i. 非取代或取代的  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{30}$  烷基， $\text{C}_2$ - $\text{C}_{30}$  链烯基， $\text{C}_2$ - $\text{C}_{30}$  炔基，以及相连基团；和

35

ii. 非取代或取代的氨基和多氨基烷基，氨基和多氨基链烯基；

其中，取代基分别选自任何不与被卤化的基质或卤化剂反应的官能

基团;

以及其余的  $R^1$  和  $R^2$  是聚合物; 和

b. 保持混合物在一定温度, 使得在该温度下卤化物以可以被接受的速度形成。

5

术语“基质”表示有机化合物, 它包含一个或多个本领域技术人员知道可以通过典型的卤化剂而被卤素替换的羟基或硫羟基。例如这类基质包括羧酸, 如苯甲酸, 己酸, 三氯乙酸和丁二酸; 羟基紧邻氮原子的含氮杂环化合物, 或它们的互变异构体, 如 2-羟基吡啶, 2,6-二羟基-4-苯基-1,3,5-三嗪, 和 8-羟基喹啉; 苯酚如苦味酸; 杂环硫醇如噻唑-2-硫醇; 和磺酸。混合物的形成可以是同时将各组分混合, 或者是逐渐加入一种或多种组分。形成混合物的优选方法是逐渐将卤化剂加入到预先形成的其它剩余组分的混合物中。在这种情况下, 预混合物的温度可以等于、高于或低于步骤 b 的温度。

10

15

卤化反应也可以用于其它类型的转化反应, 例如苯甲醛转化成二氯甲基苯, 某些脱水反应核苷和核苷酸耦合物的卤化, 从醇制备卤代烷以及由二级酰胺转化成偕氯代亚胺。本发明的催化剂尤其适用于卤化诸如三氯乙酸, 对苯二酸和吡啶二羧酸等在无催化剂时很难被卤化的基质。

20

本发明方法在实施时溶剂可有可无。当使用溶剂时, 它当然应该是对反应条件惰性的。优选的溶剂包括芳香族或非芳香族烃类如环己烷, 甲苯和二甲苯; 醚类和聚醚类如乙醚, 正丁基醚和二甘醇二甲醚; 酯类如乙酸乙酯和乙酸正丁酯; 卤代烷类和卤代芳烃类如二氯甲烷, 二氯乙烷和氯苯。

25

卤化剂可以是那些用于使有机羟基基团卤化的典型试剂中的一种或多种。优选的试剂包括亚硫酸氯, 磺酰氯, 三氯化磷, 五氯化磷, 磷氯氧化物, 光气, 乙二酰氯和碳酰氯取代物如二或三碳酰氯, 三苯基膦-氯配合物和它们相应的溴类似物。

30

形成混合物时的温度和混合物要保持的温度并不严格。在该方法中每一步可以选择相同或不同的温度。温度的选择应使反应以可接受并可控制的速度进行。选择温度时要考虑的因素包括混合物中各组分的熔点和沸点, 以及反应物和产物的稳定性, 尤其是卤化剂自身的稳定性。

35

可以用通常的分离技术将有机卤化物从反应混合物中分离出来。对于有足够挥发性的有机卤化物、优选的方法是通过蒸馏将其从催化剂中分离出来。这样可使剩余催化剂通过在反应器中重新加入基质、卤化剂，若使用溶剂的话再加入溶剂，而被再次利用。因此，这种方法可进行分批或连续式的操作。也可使用其它合理的分离方法，例如通过冷却将催化剂沉淀出来，然后过滤将其从有机卤化物溶液中分离出来，再使有机卤化物结晶（或者任何通过后续反应得到的后续产物），然后在母液中将催化剂溶液移走，或者在催化剂基于聚合物的情况下，使用简单的物理分离手段。或者若有机卤化物的混合物可以在后续反应中使用，则不用将有机卤化物分离。

催化剂的使用量可依据要获得的反应速度而定。催化剂使用量越大，卤化反应进行得越快。为平衡增加反应速度和降低催化剂成本之间的关系，优选的催化剂用量应保持在基质摩尔数的 0.01%至 100%。更优选的用量是 0.5~5 mol%。本发明催化剂的优越性之一是它们相对无挥发性。其结果是，当通过蒸馏从反应混合物中将有机卤化物分离出来时，催化剂被保留在溶液中并可被再利用。此外，任何在卤化反应中作为副产物生成的氨基甲酰基卤化物，同样是无挥发性的，因此危害也很小。

催化剂可用常规方法制备，包含以下步骤：

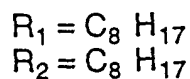
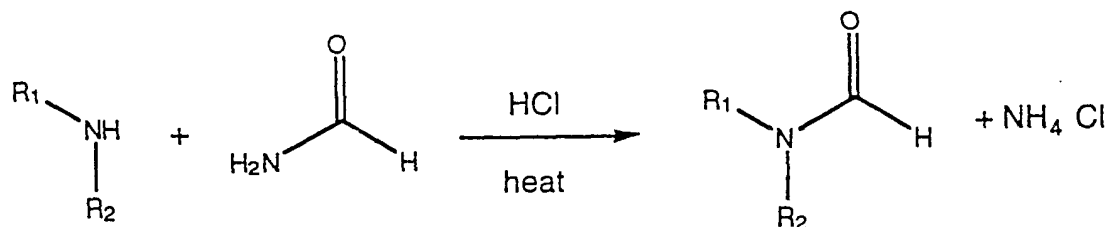
(a) 将如式  $\text{HNR}^1\text{R}^2$  所示的胺，其中  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  如上述定义，等当量或过量的甲酰胺，和等当量或过量的酸形成混合物；(b) 将所得混合物加热至沸点或沸点以下形成催化剂；以及(c) 从混合物中分离催化剂。

尽管反应中甲酰胺的用量并不要求精确，但至少要求等当量。我们发现使用多至 20 倍当量的甲酰胺对反应并没产生不利的影响。不干涉反应进行的共溶剂也可使用。同时，酸的用量也不严格，只要至少使用 1 当量。优选使用 1 至 3 倍当量的酸；更优选的用量是稍微过量，即大约 1.1 倍当量。优选强的原子酸。最优选的是硫酸，因为它溶于水并且无挥发性。其它酸如磷酸、多磷酸、甲酸和盐酸也是可选的。

在 R 基团包含 12 至 24 个碳原子的情况下，催化剂产物在混合物冷却时将呈固态。在这种情况下催化剂很容易从混合物中分离出来。通常，催化剂可从混合物中以一种易于分离的不相混溶的液体状分离出来，尤其在升高温度的情况下。

下述实施例详细描述了本发明的具体内容。

### 实施例 1 - 二辛基甲酰胺 (DOF) 的制备

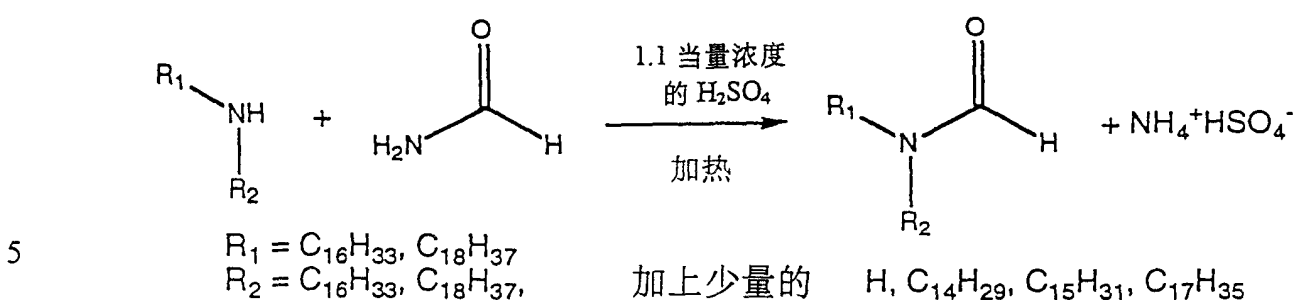


| 试剂     | 分子量  | 用量    | 摩尔    | 当量  |
|--------|------|-------|-------|-----|
| 二辛基甲酰胺 | 241  | 5.0 g | 0.021 | 1   |
| 甲酰胺    | 45   | 2.5 g | 0.056 | 2.7 |
| 37%盐酸  | 36.5 | 6.1 g | 0.062 | 2.9 |
| 异丙苯    |      | 40 g  |       |     |

在配有温度计、磁力搅棒和上方装有迪安-斯塔克榻分水器的冷凝器的 100 ml 三颈烧瓶中, 加入二辛基甲酰胺, 盐酸和异丙苯。将混合物加热至回流 (~150 °C) 以去除水。在全部水被去除后 (~1 h), 将混合物冷却至 120 °C 并加入 2.5 g 甲酰胺。将这一混合物在 120 °C 下搅拌过夜。通过气相色谱分析可知, 反应将在这期间内进行完全。

将混合物冷却至室温并水洗 (3 × 40 ml)。将上层产物层于 70 °C 下真空浓缩。在冷却过程中, 可得到一种淡黄色的油状物 (5.3 g, 产率 95%)。它的结构鉴定可通过核磁共振和气相色谱-质谱仪证实。

### 实施例 2 - 二(氢化脂)甲酰胺(DTF)的制备



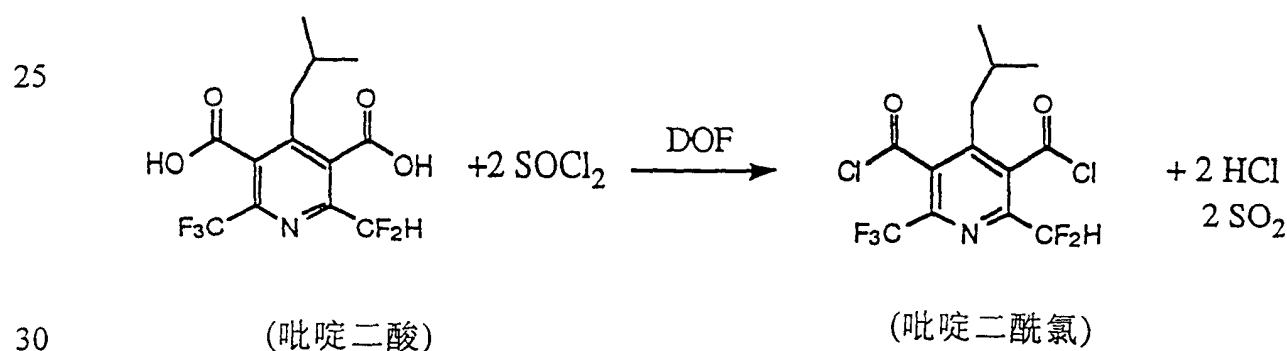
| 试剂      | 分子量     | 用量     | 摩尔    | 当量   |
|---------|---------|--------|-------|------|
| 二(氢化脂)  | 480.5 * | 50.1 g | 0.104 | 1    |
| 甲酰胺     | 45      | 50.5 g | 1.12  | 10.8 |
| 浓硫酸     | 98      | 11.8 g | 0.116 | 1.12 |
| 水(每次水洗) |         | 80 g   |       |      |

\*基于所期望组成的分子量计算值

10 将二(氢化脂)胺和甲酰胺加入 500 ml 底部有接取装置的圆底烧瓶中，烧瓶上部装搅拌并通以惰性氮气。搅拌条件下用加热罩将烧瓶加热至反应混合物达到 85 °C。该温度下二(氢化脂)胺将熔化。加入硫酸后将混合物加热至 115 °C。反应通过气相色谱监视。混合物达到 115 °C 2~4.5 小时后，转化完全，这可通过气相色谱中 3 个大的胺基峰中的 2 个峰的消失来判断(依我们分析，这第三个大的峰随一种产物峰共流出)。

15 将混合物冷却至 100 °C 以下并加入 80 g 冷水，然后再将混合物加热至 90 °C，移走下部的水层。于 90 °C 再分别用多于 80 g 水进行两次水洗。将上部的产物层倒入结晶皿中，于 70 °C 真空干燥(以熔体形式)。在冷却至室温时，产物(51.9 g，产率 98%)呈蜡状，淡棕色固体(熔点 44~46 °C)。

### 实施例 3 - 用 DOF 制备吡啶二碳酰氯



5

| 试剂     | 分子量   | 用量     | 摩尔     | 当量   |
|--------|-------|--------|--------|------|
| 吡啶二酸   | 341.2 | 50.0 g | 0.146  | 1    |
| 正丁醚    | 130.0 | 50.0 g |        |      |
| 二辛基甲酰胺 | 269.0 | 2.0 g  | 0.0074 | 0.05 |
| 二氯亚砷   | 119.0 | 52.1 g | 0.438  | 3.0  |

10

在配有磁力搅棒,回流/蒸馏头,惰性氮气保护和碱洗涤器的 250 ml 烧瓶中加入吡啶二酸,正丁醚(反应的溶剂)和二辛基甲酰胺。冷凝器中通入冰水,将烧瓶用加热罩加热至 95 °C。用注射泵将二氯亚砷在 3 小时内加入到反应混合物中。当二氯亚砷 1 加完时,通过联机的傅立叶变换红外分析可判定反应完成。

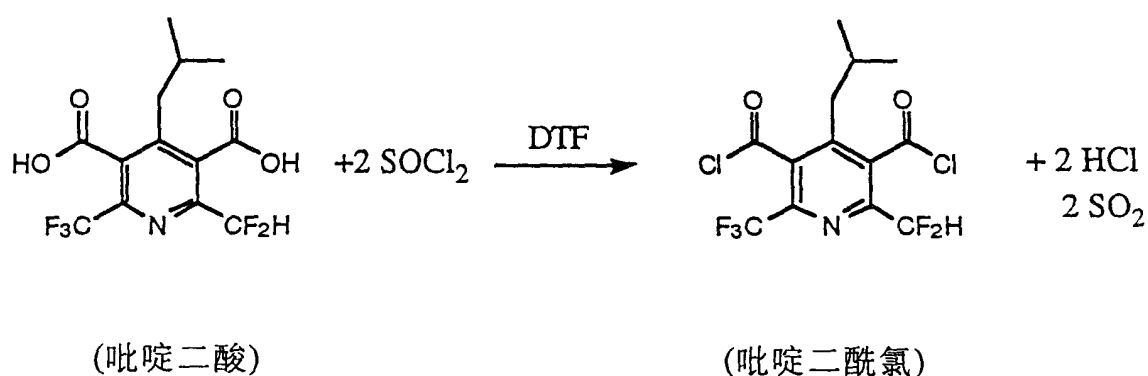
15

在反应终了时的条件 100 °C 下,于 15 mmHg 压力将过量的二氯亚砷,接着是正丁醚真空下除去。然后再将压力减小至 1-2mmHg,温度升至 130 °C 将吡啶二酰氯蒸馏出来。总计得到产物 47.8 g(产率 86.2%)。

#### 实施例 4 - 用 DTF 制备吡啶二酰氯

20

25



| 试剂             | 分子量    | 用量     | 摩尔     | 当量    |
|----------------|--------|--------|--------|-------|
| 吡啶二酸           | 341.2  | 58.4 g | 0.171  | 1     |
| 乙酸正丁酯          |        | 61.4 g |        |       |
| 二(氢化脂)甲酰胺(DTF) | 508.0* | 1.75 g | 0.0034 | 0.020 |
| 二氯亚砷           | 119.0  | 46.5 g | 0.391  | 2.28  |

\*基于所期望组成的平均分子量计算

5           在配有磁力搅棒、回流 / 蒸馏头、惰性氮气保护和碱洗涤器的 200 ml 烧瓶中加入吡啶二酸，乙酸正丁酯(反应的溶剂)和二(氢化脂)甲酰胺。冷凝器中通入冰水，搅拌下用油浴将烧瓶加热。虽然高温下二(氢化脂)甲酰胺不溶，但当加热至 90 °C 时，烧瓶内物质变成均相。用注射泵将二氯亚砷在 3 小时内加入到反应混合物中。混合物于 90 °C 下再搅拌加热 2.5 小时。

15           在反应终了时的条件 100 °C 温度下，于 15 mmHg 压力，将过量的二氯亚砷，接着是乙酸正丁酯在真空下除去。然后再将压力减小至 1~2 mmHg 将吡啶二酰氯蒸出。在除去 2.7 g 前馏份后，烧瓶温度升至 130 °C，最终得到 56.9 g 二酰氯馏出物(折算成样品后粗产率为 91%)。将烧瓶用溶剂乙酸正丁酯和烯 NaOH 水溶液处理，然后有效地清除烧瓶内的残余物并分解掉可能形成的氨基甲酰氯。