

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C209/02

C07C211/54

C07C209/42 C07C245/08

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 94194046.2

[45] 授权公告日 2002 年 5 月 15 日

[11] 授权公告号 CN 1084727C

[22] 申请日 1994. 10. 12

[21] 申请号 94194046.2

[30] 优先权

[32] 1993. 11. 5 [33] US [31] 08/147, 619

[86] 国际申请 PCT/US94/11532 1994. 10. 12

[87] 国际公布 WO95/12569 英 1995. 5. 11

[85] 进入国家阶段日期 1996. 5. 6

[73] 专利权人 孟山都公司

地址 美国密苏里州

[72] 发明人 B · K · M · 郑 M · K · 施特恩

[56] 参考文献

GB144/767A 1976. 6. 23 C07C85/11

US5117063A 1992. 5. 26 C07C209/02

审查员 王 静

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 钟守期 王其灏

权利要求书 3 页 说明书 25 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 取代的芳香胺的制备方法

[57] 摘要

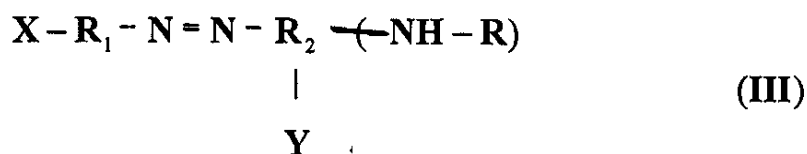
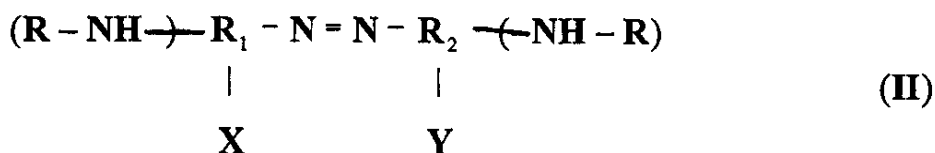
提供了制备取代的芳香胺的方法,该方法包括在合适的碱存在下,在约 70℃ 至约 200℃ 的温度下,将取代的芳族偶氮化合物与选自脂族醇、环脂族醇、芳烷基醇及其混合物的醇接触。在另一个具体实施方案中,使本发明的取代的芳香胺还原烷基化,产生烷基化的二胺或其取代的衍生物。

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

权 利 要 求 书

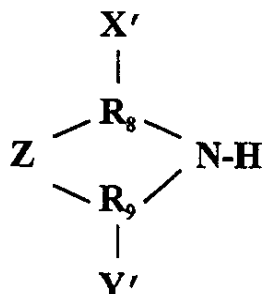
1.制备取代的芳香胺的方法，该方法包括：

(a)在选自碱金属、碱金属氢化物、碱金属氢氧化物、碱金属醇盐、与碱源结合的相转移催化剂、胺、卤化烷基镁及其混合物的碱存在下，在 70℃至 200℃的温度下，将取代的芳族偶氮化合物或其氧化偶氮基或其 1,2-亚胍基衍生物与选自具有 1—22 个碳原子的脂族醇、具有 3—12 个碳原子的环脂族醇、具有 7—22 个碳原子的芳烷基醇及其混合物的醇接触，其中取代的芳族偶氮化合物选自下式 (I)、(II)、(III) 所示的化合物及其混合物：



其中 R-NH-表示由选自苯胺、取代的苯胺衍生物、脂族胺和取代的脂族胺衍生物的化合物衍生的取代基，其中所述取代的苯胺衍生物的取代基选自卤素、-NO₂、-NH₂、具有 1—6 个碳原子的烷基、具有 1—6 个碳原子的烷氧基、磺酸酯基、-SO₃H、-OH、-COOH 和含有至少一个-NH₂ 基团的具有 6—18 个碳原子的芳基、芳烷基或烷芳基，其中卤素选自氯、溴和氟；

其中所述的脂族胺和所述的取代的脂族胺衍生物是式 $X'-R_6-NH-R_7-Y'$ 所示的化合物和下式所示的化合物:



其中 R_6 选自具有 1—12 个碳原子的烷基、链烯基、环烷基和环烯基, R_7 选自一个键、具有 1—12 个碳原子的烷基、链烯基、环烷基和环烯基, R_8 和 R_9 独立地选自亚烷基和亚烯基, Z 选自一个键、 $-NH-$ 、 $-N(R_{10})-$ 、 $-O-$ 和 $-S-$, 其中 R_{10} 是烷基, X' 和 Y' 独立地选自氢、卤素、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、具有 6—18 个碳原子的芳基、具有 1—6 个碳原子的烷氧基、磺酸酯基、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-COH$ 、 $-COOH$ 和含有至少一个 $-NH_2$ 基团的烷基、具有 6—18 个碳原子的芳基、芳烷基或烷芳基, 其中卤素选自氯、溴和氟;

R_1 是具有 6—18 个碳原子的芳族基团, R_2 是选自具有 1—12 个碳原子的脂族和具有 6—18 个碳原子的芳族基团, 并且 X 和 Y 独立地选自氢、卤素、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、具有 6—18 个碳原子的芳基、具有 1—6 个碳原子的烷基、具有 1—6 个碳原子的烷氧基、磺酸酯基、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-COH$ 、 $-COOH$ 和含有至少一个 $-NH_2$ 基团的具有 1—6 个碳原子的烷基、具有 6—18 个碳原子的芳基、芳烷基或烷芳基, 其中卤素选自氯、溴和氟, 并且在取代的芳族偶氮化合物 (II) 和 (III) 中 R_2 是具有 6—18 个碳原子的芳族基团。

2. 权利要求 1 的方法, 其中所述的醇选自环己醇、异丙醇、

仲丁醇、1,3-二甲基丁醇、叔丁醇、正辛醇和苄醇。

3.权利要求 1 的方法，其中所述的取代的芳族偶氮化合物是 4-(苯基偶氮基)二苯胺。

4.权利要求 1 的方法，其中所述的碱是叔丁醇钾或与相转移催化剂结合的叔丁醇钾。

5.权利要求 4 的方法，其中所述的碱是与冠醚结合的叔丁醇钾。

6.权利要求 1 的方法，其中所述的取代的芳族偶氮化合物与所述的醇在有氧条件下接触。

7.权利要求 1 的方法，其中所述的取代的芳族偶氮化合物与所述的醇在无氧条件下接触。

8.权利要求 1 的方法，该方法还包括：

(b) 使所述的取代的芳香胺还原烷基化。

9.权利要求 1 的方法，其中所述的取代的芳族偶氮化合物与所述的醇在极性非质子传递有机溶剂存在下接触。

说明书

取代的芳香胺的制备方法

发明背景

本发明涉及取代的芳香胺的制备。另一方面，本发明涉及4-氨基二苯胺(4-ADPA)或其取代的衍生物的制备。再一方面，本发明涉及源自取代芳香胺(例如4-ADPA或其取代衍生物)的可用作抗氧化剂的烷基化对苯二胺或其取代衍生物的制备。

通过亲核芳族取代机理制备取代的芳香胺是已知的，其中氨基官能团亲核置换卤素。例如，通过亲核芳族取代机理制备4-ADPA是已知的，其中苯胺衍生物置换了卤素。该方法包括制备4-ADPA中间体、即4-硝基二苯胺(4-NDPA)，然后使硝基还原。在酸受体或中和试剂例如碳酸钾存在下，以及任选地利用催化剂，通过使对氯硝基苯与苯胺衍生物反应例如N-甲酰苯胺或其碱金属盐反应，制备4-NDPA。参见例如US 4,187,248; US 4,683,332; US 4,155,936; US 4,670,595; US 4,122,118; US 4,614,817; US 4,209,463; US 4,196,146; US 4,187,249; US 4,140,716。该方法的缺点是被置换的卤素对反应器具有腐蚀性，并且出现在废物流中，因此必须以很大的开支将其处理掉。此外，使用苯胺衍生物例如N-甲酰苯胺和使用对氯硝基苯需要附加的制造设备和容量，以分别由苯胺和硝基苯制备该原料。

由苯胺首尾偶合制备4-ADPA也是已知的。参见例如，GB 1,440,767和US 4,760,186。该方法的缺点是4-ADPA的产量是工业化方法所无法接受的。使氨基甲酸乙酯脱羧化制备4-NDPA也是已知的。参见US 3,847,990。但是从成本和产量上说该方法是不能工业化使用的。

利用脂族化合物、苯、萘或烯属不饱和化合物作为还原剂，通过使对亚硝基二苯基羟胺（通过催化二聚亚硝基苯可以制备该化合物）氢化制备4-ADPA也是已知的。参见例如，US 4,178,315和4,404,401。在过量氯化氢存在下，由二苯胺和硝酸烷基酯制备对亚硝基二苯胺也是已知的。参见例如US 4,518,803和4,479,008。

目前通过胺与酰氯反应形成芳族酰胺键。形成芳族酰胺键的该方法也有缺点，即被置换的氯对反应器具具有腐蚀性，并且出现在废物流中，因此必须以很大的开支将其从中除掉。在取代芳香胺中形成芳族酰胺键的非卤素方法将会避免这些问题。

本发明是制备取代芳香胺的非卤素方法，因此消除了从废物流中除去卤素的昂贵步骤以及由卤素引起的腐蚀性问题。此外，通过本发明方法，可以制备含有芳族酰胺键的取代芳香胺。再者，本发明的方法比目前的工业化途径更经济，并且更简单，即在一个具体实施方案中，无需单独的氢化步骤即可直接制备取代的芳香胺，例如4-ADPA或其取代的衍生物。

发明概述

本发明的目的是提供制备取代的芳香胺的方法，该方法用于制备烷基化的对苯二胺或其取代的衍生物。本发明的另一个

目的是提供制备4-ADPA或其取代的衍生物的方法，该方法用于制备烷基化的对苯二胺或其取代的衍生物。本发明还有一个目的是提供可工业化使用的、有效和经济的制备4-ADPA或其取代的衍生物以及烷基化的对苯二胺的方法。本发明的再一个目的是提供制备用作抗氧化剂和抗臭氧剂的烷基化的对苯二胺或其取代的衍生物的方法。

本发明提供了制备取代的芳香胺的方法，该方法包括在合适的碱存在下，在约70℃至约200℃的温度下，将取代的芳族偶氮化合物或其氧化偶氮基或1,2-亚胍基衍生物与选自脂族醇、环脂族醇、芳烷基醇及其混合物的醇接触。

在一个具体的实施方案中提供了制备4-氨基二苯胺或其取代的衍生物的方法，该方法包括在合适的碱存在下，在约70℃至约200℃的温度下，将4-(苯基偶氮)二苯胺或其取代的衍生物与选自脂族醇、环脂族醇、芳烷基醇及其混合物的醇接触。

本发明还提供了制备烷基化的对苯二胺或其取代的衍生物的方法，该方法包括将按照本发明制备的取代芳香胺还原烷基化。

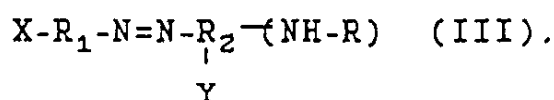
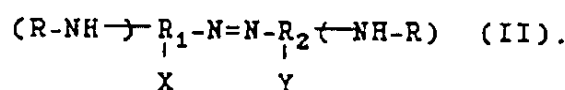
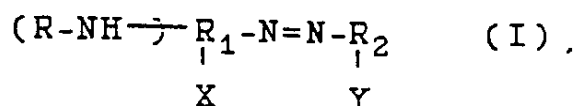
本发明还提供了制备取代的芳香胺的方法，该方法包括在产生相应的取代的芳香胺和酰胺的条件下，使含有芳族酰胺键的取代的芳香胺与氨反应。

发明详述

本发明涉及制备取代的芳香胺的方法，该方法包括：

(a) 在合适的碱存在下，在约70℃至约200℃的温度下，将取代的芳族偶氮化合物或其氧化偶氮基或1,2-亚胍基衍生物

与选自脂族醇、环脂族醇、芳烷基醇及其混合物的醇接触，其中取代的芳族偶氮化合物选自下述式（I）、（II）、（III）所示的化合物及其混合物：



其中R-NH-表示由选自苯胺、取代的苯胺衍生物、脂族胺、取代的脂族胺衍生物和酰胺的化合物衍生的取代基，R₁是芳族基团，R₂选自脂族和芳族基团，并且X和Y独立地选自氢、卤素、-NO₂、-NH₂、芳基、烷基、烷氧基、磺酸基、-SO₃H、-OH、-COH、-COOH和含有至少一个-NH₂基团的烷基、芳基、芳烷基或烷芳基，其中卤素选自氯、溴和氟，并且在取代的芳族偶氮化合物（II）和（III）中R₂是芳族基团。（I）、（II）和（III）的取代的芳族偶氮化合物也包括其氧化偶氮基或1,2-亚肼基衍生物。本文中所用的磺酸基是磺酸酯。磺酸基的实例包括、但不限于磺酸烷基酯、磺酸芳烷基酯、磺酸芳基酯等。

为了制备烷基化的对苯二胺或其取代的衍生物，本发明的方法还包括：

(b) 使取代的芳香胺还原烷基化。

当R-NH-由酰胺产生时，为了制备取代的芳香胺，本发明的方法还包括：

(b') 在产生相应的取代的芳香胺和酰胺的条件下，使取代的芳香胺与氨反应。

例如，当取代的芳香胺N-(4-氨基苯基)苯甲酰胺与氨反应时，所得到的产物是相应的取代的芳香胺1,4-苯二胺和苯甲酰胺。

本发明所用的醇可以是选自脂族醇、环脂族醇、芳烷基醇及其混合物的伯醇、仲醇或叔醇。本文所用的脂族醇的“脂族”基团定义为直链或支链的烃基，它选自具有1至约22个碳原子、优选1至约12个碳原子的烷基、链烯基或链炔基。本文所用的环脂族醇的“环脂族”基团定义为脂环基，它选自具有3至约12个碳原子、优选3至约8个碳原子的环烷基、环烯基或环炔基。本文所用的芳烷基醇的“芳烷基”定义为具有7至约22个碳原子、优选7至约16个碳原子的芳基取代的烷基。优选的芳烷基的芳基取代基是苯基和萘基。

合适的醇的实例包括、但不限于异丙醇、异戊醇、3-甲基-2-丁烯-1-醇、正丁醇、仲丁醇、叔丁醇、1,3-二甲基丁醇、正辛醇、环丙醇、环己醇、2-环己烯-1-醇、环辛醇、苜醇、1-苯基-2-丁醇、6-苯基-1-己醇、2-(1-萘基)乙醇等及其混合物。

在通过本发明方法（其中醇与取代的芳族偶氮化合物反应）制备取代的芳香胺的过程中，醇与取代的芳族偶氮化合物的摩尔比可以在大大过量的取代的芳族偶氮化合物至大大过量的醇之间变化，这样醇、或者是取代的芳族偶氮化合物就可以用作反应溶剂。优选的是使用过量上述的醇进行反应。更优选的是醇与取代的芳族偶氮化合物的摩尔比至少为约1:1。

当醇与取代的芳族偶氮化合物的摩尔比为约1:1或者过量的醇或取代的芳族偶氮化合物不足以用作反应溶剂时，在本发明方法中可以使用极性非质子传递有机溶剂。合适的极性非质子传递有机溶剂包括、但不限于N-甲基-2-吡咯烷酮、N,N'-二甲基乙酰胺、二甲基亚砷、二甲基甲酰胺、1,4-二噁烷等及其混合物。

在一个具体实施方案中，制备取代的芳族偶氮化合物的优选方法包括：

(a) 在合适的溶剂系统存在下，使选自苯胺、取代的苯胺衍生物、脂族胺、取代的脂族胺衍生物和酰胺的亲核化合物与含有偶氮基的式 $X-R_1-N=N-R_2-Y$ 所示的化合物或其氧化偶氮基或1,2-亚肼基衍生物反应，和

(b) 在合适的碱和控制量的质子传递(protic)物质存在下，在约10℃至约150℃的反应温度下，在所限定的反应区域内，使选自苯胺、取代的苯胺衍生物、脂族胺、取代的脂族胺衍生物和酰胺的亲核化合物与含有偶氮基的式 $X-R_1-N=N-R_2-Y$ 所示的化合物或其氧化偶氮基或1,2-亚肼基衍生物反应，其中质子传递物质与碱的摩尔比为0:1至约5:1，其中 R_1 是芳族基

团, R_2 选自脂族和芳族基团, 并且X和Y独立地选自氢、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、芳基、烷基、烷氧基、磺酸基、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COH}$ 、 $-\text{COOH}$ 和含有至少一个 $-\text{NH}_2$ 基团的烷基、芳基、芳烷基或烷芳基, 其中如果 R_2 是脂族基团, 则X位于 R_1 的间位或邻位, 而如果 R_2 是芳族基团, 则X和Y中至少一个分别位于 R_1 和 R_2 的间位或邻位, 并且其中卤素选自氯、溴和氟。

在另一个具体实施方案中, 通过使4-亚硝基二苯胺与芳族伯胺或脂族伯胺反应, 制备取代的芳族偶氮化合物。

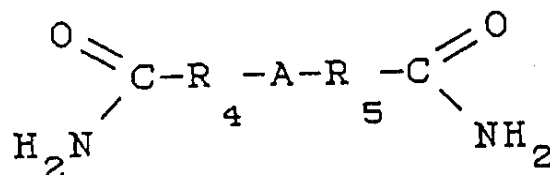
在制备取代的芳族偶氮化合物时, 选自苯胺、取代的苯胺衍生物、脂族胺、取代的脂族胺衍生物和酰胺的亲核化合物与 $\text{X}-\text{R}_1-\text{N}=\text{N}-\text{R}_2-\text{Y}$ 或其氧化偶氮基或1,2-亚肼基衍生物的摩尔比可以在大大过量的 $\text{X}-\text{R}_1-\text{N}=\text{N}-\text{R}_2-\text{Y}$ 或其氧化偶氮基或1,2-亚肼基衍生物至大大过量的选自苯胺、取代的苯胺衍生物、脂族胺、取代的脂族胺衍生物和酰胺的亲核化合物之间变化。优选的是使用过量的选自苯胺、取代的苯胺衍生物、脂族胺、取代的脂族胺衍生物和酰胺的亲核化合物进行反应。更优选的是亲核化合物与 $\text{X}-\text{R}_1-\text{N}=\text{N}-\text{R}_2-\text{Y}$ 或其氧化偶氮基或1,2-亚肼基衍生物的摩尔比至少为约1:1。

本文所用术语“取代的苯胺衍生物”是指在芳环上含有一个或多个吸电子取代基或释放电子取代基的苯胺。可使用的取代基包括、但不限于卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、烷基、烷氧基、磺酸基、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 和含有至少一个 $-\text{NH}_2$ 基团的芳基、芳烷基或烷芳基。卤素选自氯、溴或氟。优选的烷基或烷氧基含有1至约6个碳原子。优选的芳基、芳烷基和烷芳基含有约6至

约18个碳原子。取代的苯胺衍生物的实例包括、但不限于2-甲氧基苯胺、4-甲氧基苯胺、4-氯苯胺、对甲苯胺、4-硝基苯胺、3-溴苯胺、3-溴-4-氨基甲苯、对氨基苯甲酸、2,4-二氨基甲苯、2,5-二氯苯胺、1,4-苯二胺、4,4'-亚甲基二苯胺、1,3,5-三氨基苯及其混合物。

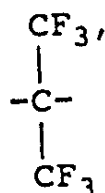
苯胺或取代的苯胺衍生物可以直接加入，或者可以通过加人在反应体系的条件下能够形成苯胺或相应的苯胺衍生物的化合物就地形成。

本发明可以使用的酰胺包括芳族酰胺、脂族酰胺、取代的芳族酰胺衍生物、取代的脂族酰胺衍生物和具有下式的二酰胺：



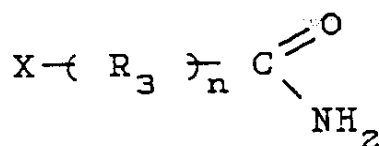
其中 R_4 和 R_5 独立地选自芳族基团、脂族基团和一个键，并A且

选自



$-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 和一个键。

本发明可以使用的脂族酰胺和取代的脂族酰胺衍生物是下式所示的那些：



其中n是0或1，R₃选自烷基、芳烷基、链烯基、芳烯基、环烷基和环烯基，X选自氢、-NO₂、-NH₂、芳基、烷氧基、磺酸基、-SO₃H、-OH、-COH、-COOH和含有至少一个-NH₂基团的烷基、芳基、芳烷基或烷芳基。优选的烷基和烷氧基含有1至约6个碳原子。优选的芳基、芳烷基和烷芳基含有约6至约18个碳原子。

脂族酰胺和取代的脂族酰胺衍生物的实例包括、但不限于异丁酰胺、尿素、乙酰胺、丙酰胺及其混合物。

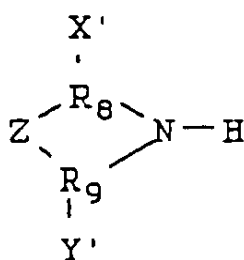
本发明的芳族酰胺中的芳族基团含有6至约14个碳原子，优选6至约10个碳原子。芳族基团的实例包括、但不限于苯基和萘基等。本文所用术语“取代的芳族酰胺衍生物”是指在芳环上含有一个或多个吸电子取代基或释放电子取代基的芳族酰胺。可使用的取代基包括、但不限于卤素、-NO₂、-NH₂、烷基、烷氧基、磺酸基、-SO₃H、-OH、-COH、-COOH和含有至少一个-NH₂基团的烷基、芳基、芳烷基或烷芳基。卤素选自氯、溴和氟。优选的烷基或烷氧基含有1至约6个碳原子。优选的芳基、芳烷基和烷芳基含有约6至约18个碳原子。

芳族酰胺和取代的芳族酰胺衍生物的实例包括、但不限于苯甲酰胺、4-甲基苯甲酰胺、4-甲氧基苯甲酰胺、4-氯苯甲酰

胺、2-甲基苯甲酰胺、4-硝基苯甲酰胺、4-氨基苯甲酰胺及其混合物。

本发明可以使用的二酰胺包括、但不限于己二酰二胺、草酰胺、邻苯二甲酰二胺、4,4'-二苯基二甲酰胺及其混合物。

本发明可以使用的脂族胺和取代的脂族胺选自式X'-R₆-NH-R₇-Y'所示的化合物和下式所示的化合物：



其中R₆选自烷基、链烯基、环烷基和环烯基，R₇选自一个键、烷基、链烯基、环烷基和环烯基，R₈和R₉独立地选自亚烷基和亚烯基，Z选自一个键、-NH-、-N(R₁₀)-、-O-和-S-，其中R₁₀是烷基，X'和Y'独立地选自氢、卤素、-NO₂、-NH₂、芳基、烷氧基、磺酸基、-SO₃H、-OH、-COH、-COOH和含有至少一个-NH₂基团的烷基、芳基、芳烷基或烷芳基。卤素选自氯、溴和氟。优选的R₆和R₇的脂族基团含有1至约12个碳原子。优选的芳基、芳烷基和烷芳基含有约6至约18个碳原子。优选的烷氧基含有1至约6个碳原子。

脂族胺和取代的脂族胺衍生物的实例包括、但不限于环己胺、2-丁胺、异丙胺、2-己胺、2-庚胺、1,4-二甲基戊胺、1-甲基庚胺、1-乙基-3-甲基戊胺、1,3-二甲基丁胺、辛胺、哌

啉、哌嗪、六亚甲基二胺、2-氨基-1-丙醇、2-氨基-1-丁醇、6-氨基己酸及其混合物。

本文所用术语“含偶氮基的化合物”是式 $X-R_1-N=N-R_2-Y$ 所示的本发明化合物或其氧化偶氮基或1,2-亚肼基衍生物，其中 R_1 是芳族基团， R_2 选自脂族和芳族基团，并且X和Y独立地选自氢、卤素、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、芳基、烷基、烷氧基、磺酸基、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-COH$ 、 $-COOH$ 和含有至少一个 $-NH_2$ 基团的烷基、芳基、芳烷基或烷芳基。当 R_2 是脂族基团时，X位于 R_1 的间位或邻位。当 R_2 是芳族基团时，X和Y中至少一个分别位于 R_1 和 R_2 的间位或邻位。卤素选自氯、溴和氟。优选的 R_1 和 R_2 的脂族基团含有1至约12个碳原子，优选的 R_1 和 R_2 的芳族基团含有约6至约18个碳原子。优选的烷基和烷氧基含有1至约6个碳原子。优选的芳基、芳烷基和烷芳基含有约6至约18个碳原子。含偶氮基的化合物的实例包括、但不限于偶氮苯、取代的偶氮苯衍生物、氧化偶氮苯、4-(苯基偶氮基)二苯胺、1,2-二苯基肼及其混合物。

当含有偶氮基的化合物是偶氮苯时，偶氮苯可以通过在合适的碱存在下使苯胺氧化偶合进行制备。当用于与偶氮苯反应的亲核化合物是苯胺并且在有氧条件下进行反应时，偶氮苯可以在合适的碱存在下通过苯胺的氧化偶合就地生成。苯胺的氧化偶合是本领域已知的，参见Jeon, S. 和Sawyer, D.T., "Hydroxide-Induced Synthesis of the Superoxide Ion from Dioxygen and Aniline, Hydroxylamine, or Hydrazine", Inorg. Chem., Vol. 29, 第 4612 - 15 页

(1990)，并且本文所定义的用于制备取代的芳族偶氮化合物的反应条件足以使苯胺氧化偶合成偶氮苯。

本文所用术语“取代的偶氮苯衍生物”是指在一 或两个芳环上含有一个或多个吸电子取代基或释放电子取代基的偶氮苯。可使用的取代基包括、但不限于卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、烷基、烷氧基、磺酸基、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 和含有至少一个 $-\text{NH}_2$ 基团的芳基、芳烷基或烷芳基。卤素选自氯、溴和氟。优选的烷基和烷氧基含有1至约6个碳原子。优选的芳基、芳烷基和烷芳基含有约6至约18个碳原子。取代的偶氮苯衍生物的实例包括、但不限于3,4'-二氯偶氮苯、对苯基偶氮苯磺酸、对-(2,4-二羟基苯基偶氮基)苯磺酸及其混合物。

适用于制备取代的芳族偶氮化合物的溶剂系统包括、但不限于：溶剂例如二甲基亚砷、亲核化合物例如取代的苯胺衍生物、熔点低于反应温度的苯胺和酰胺例如熔融的苯甲酰胺、二甲基甲酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、吡啶、乙二醇二甲醚、胺例如二异丙基乙胺、仲丁胺和2-庚胺等及其混合物。正如下面更详细描述，可以使用溶剂的混合物，其中将一种或多种合适的溶剂与另一种溶剂例如控制量的质子传递溶剂如甲醇或水合并。

适用于制备取代的芳族偶氮化合物的合适的碱包括、但不限于有机或无机碱，例如碱金属如金属钠，碱金属氢化物、氢氧化物和醇盐如氢化钠、氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化铯、氢氧化钾和叔丁醇钾等，包括其混合物。其它可使用的碱包括、但不限于：与合适的碱源结合的相转移催化剂，例如四取代的

氢氧化铵或四取代的卤化铵，其中每个取代基独立地选自烷基、芳基或芳烷基，其中烷基、芳基和芳烷基优选具有1至约18个碳原子，包括四烷基氢氧化铵例如四甲基氢氧化铵、四烷基卤化铵例如四丁基氯化铵、芳基三烷基铵氢氧化物例如苯基三甲基氢氧化铵、烷基取代的二铵氢氧化物例如二-二丁基乙基六亚甲基氢氧化二铵，以及其它相转移催化剂与合适的碱的混合物例如与芳铵盐、冠醚等结合的合适的碱，胺碱例如氨基锂、二（三甲基甲硅烷基）酰胺和2-氨基庚烷等，以及卤化烷基镁，包括其混合物。优选的用作碱的物质是碱金属氢氧化物例如氢氧化钾、碱金属醇盐例如叔丁醇钾、与相转移催化剂结合的碱金属氢氧化物或醇盐例如与冠醚结合的氢氧化钾，以及四烷基氢氧化铵例如四甲基氢氧化铵或四丁基氢氧化铵。

用于制备取代的芳香胺的合适的碱包括、但不限于有机或无机碱，例如碱金属如金属钠，碱金属氢化物、氢氧化物和醇盐如氢化钠、氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化铯、氢氧化钾和叔丁醇钾等，包括其混合物。其它可使用的碱包括、但不限于：与合适的碱源结合的相转移催化剂，例如上述与冠醚等结合的合适的碱，胺碱例如氨基锂、二（三甲基甲硅烷基）酰胺和2-氨基庚烷等，以及卤化烷基镁，包括其混合物。优选的用作碱的物质是碱金属氢氧化物例如氢氧化钾、碱金属醇盐例如叔丁醇钾，以及与相转移催化剂结合的碱金属氢氧化物或醇盐例如与冠醚结合的氢氧化钾。

优选的是，将碱加入亲核化合物中制成混合物，然后将该混合物与含偶氮基化合物混合，或者将碱加入醇中制成混合物，之后将该混合物与取代的芳族偶氮化合物混合。或者，可以在将亲核化合物与含偶氮基的化合物混合之后或者将取代的芳族偶氮化合物与醇混合后加入碱。物质的添加可以是在表面之上或之下添加。

对于制备取代的芳族偶氮化合物来说，本发明所用的碱量可以方便地以合适的碱与含偶氮基化合物的摩尔比表示。通常，碱与含偶氮基化合物的摩尔比为约1:1至约10:1，优选的是约1:1至约4:1，最优选的是约1:1至约2:1。

对于制备取代的芳香胺来说，本发明所用的碱量可以方便地以合适的碱与取代的芳族偶氮化合物的摩尔比表示。通常，碱与取代的芳族偶氮化合物的摩尔比为约1:1至约10:1，优选的是约1:1至约8:1，最优选的是约1:1至约4:1。

亲核化合物与含偶氮基化合物的反应在约10℃至约150℃的温度范围内进行，例如温度为约20℃至约120℃，优选约30℃至约100℃。进行亲核化合物与含偶氮基化合物的反应的最优选温度是约50℃至约90℃。

取代的芳族偶氮化合物与醇的反应在约70℃至约200℃的温度范围内进行，例如温度为约70℃至约190℃，优选约70℃至约180℃。进行取代的芳族偶氮化合物与醇的反应的最优选温度是约100℃至约170℃。

控制存在于亲核化合物与含偶氮基化合物的反应中的质子传递物质的量是重要的。本发明所用的质子传递物质的量可以

方便地以按照亲核化合物与含偶氮基化合物的反应开始时所存在的碱量为基础计的摩尔比表示。通常，质子传递物质与碱的摩尔比为0:1至约5:1，优选的是0:1至约3:1，最优选的是0:1至约1:1。因此，本发明可以在无水条件下进行。本文中对于亲核化合物与含偶氮基化合物的反应所用的术语质子传递物质的“控制量”是指抑制亲核化合物与含偶氮基化合物反应的量。在反应中所含的质子传递物质的量的上限随溶剂而变化。此外，所能容忍的质子传递物质的量将随着各种溶剂系统中所用的碱的类型、碱的用量和碱阳离子而变化。但是，本领域专业人员利用本发明的教导可以确定对于具体的溶剂、碱的类型和用量、碱阳离子等的质子传递物质的量的具体上限。为保持所需产物的选择性所必需的质子传递物质的最小量也将取决于溶剂、碱的类型和用量、碱阳离子等，本领域专业人员也可以确定。

由于亲核化合物与含偶氮基化合物的反应中所含质子传递物质的量是重要的，因此可以尽可能减少存在的质子传递物质的量，然后向反应中加回所需的量。可以加回到反应中的质子传递物质是本领域专业人员所公知的，它们包括、但不限于水、甲醇、异戊醇和叔丁醇等及其混合物，优选水。测量质子传递物质的量和尽可能多地减少质子传递物质的量的方法是本领域众所周知的。例如，利用Karl-Fischer装置可以测定某些试剂中所含的水量，并且通过减压蒸馏和/或干燥、在 P_2O_5 和其它试剂存在下干燥、使用例如二甲苯等进行共沸蒸馏以及将这些方法结合可以减少水的量。

在一个具体实施方案中，为了在亲核化合物与含偶氮基化合物的反应过程中控制质子传递物质的量，加入干燥剂，以使其存在于亲核化合物与含偶氮基化合物的反应过程中。例如，当质子传递物质是水时，干燥剂除去亲核化合物与含偶氮基化合物的反应过程中所存在的水，结果含偶氮基化合物具有更高的转化率，取代的芳族偶氮化合物具有更高产率。本文所用的干燥剂是除所用的合适的碱之外的在亲核化合物与含偶氮基化合物的反应过程中存在的一种化合物。合适的干燥剂的实例包括、但不限于无水硫酸钠、分子筛、例如可购自 Union Carbide 公司的 4A、5A 和 13X 型，氯化钙、四甲基氢氧化铵二水合物、无水碱例如 KOH 和 NaOH，以及活性铝土。

在另一个具体实施方案中，为了在亲核化合物与含偶氮基化合物的反应过程中控制质子传递物质的量，通过蒸馏从反应混合物中连续地除去质子传递物质。如果所存在的质子传递物质与反应混合物中的一种化合物形成共沸物，则可以利用该共沸物，通过连续共沸蒸馏将质子传递物质除去。连续除去质子传递物质使得可以在亲核化合物与含偶氮基化合物的反应中使用较低量的碱，同时使含偶氮基化合物达到更高的转化率，并且取代的芳族偶氮化合物达到更高的产率。

通常，取代的芳族偶氮化合物与醇的反应和亲核化合物与含偶氮基化合物的反应可以在有氧或无氧条件下进行。当亲核化合物是脂族仲胺时，亲核化合物与含偶氮基化合物的反应可以仅仅在有氧条件下进行，即，在无氧条件下，适用的脂族胺或取代的脂族胺衍生物仅仅是式 $X'-R_6-NH_2$ 所示的那些。在有

氧条件下，基本上如上所述在反应区域内进行反应，所述反应区域与氧气接触，通常与空气接触。在有氧条件下，反应进行的压力可以改变，并且本领域专业人员可以容易地确定最佳压力以及最佳的压力和温度结合。例如，可以在约0 psig (0 kg/cm²) 至约250 psig (17.6 kg/cm²)、例如约14 psig (1 kg/cm²) 至约150 psig (10.5 kg/cm²) 的压力范围内进行反应。在无氧条件下，可以在惰性气体例如氮气或氩气存在下、在大气压或降低或升高的压力下进行反应。本领域专业人员利用本发明的教导可以容易地确定对于一套具体反应参数的最佳条件，例如温度、碱和溶剂等。

使取代的芳香胺例如4-ADPA还原烷基化制备抗氧化剂或抗臭氧剂的过程可以采用几种公知方法中的任何一种进行。参见例如US 4,900,868。取代的芳香胺与合适的酮或醛的反应优选在氢和载铂碳作为催化剂存在下进行。合适的酮包括、但不限于甲基异丁基酮(MIBK)、丙酮、甲基异戊基酮和2-辛酮。

当适当选择反应温度、碱和醇时，也可以在取代的芳香胺与醇的反应过程中直接由烷基化的取代的芳香胺例如ADPA，产生抗氧化剂或抗臭氧剂。该反应条件的实例可见于实施例9。

通过取代的芳香胺与氨反应制备相应的取代芳香胺和酰胺（它可循环使用），可以使含有芳族酰胺键的取代芳香胺氨基分解，该含有芳族酰胺键的取代芳香胺可以通过作为亲核化合物的酰胺与含偶氮基的化合物反应制备取代的芳族偶氮化合物、然后使取代的芳族偶氮化合物与亲核化合物反应进行制备。参见例如Jencks, W. P., *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 92,

第3201-3202 (1970)。含有芳族酰胺键的取代的芳香胺与氨的反应优选在溶剂例如甲醇存在下进行。

上述反应物和试剂的预期等效物是其他方面与其相应的反应物和试剂，并且具有相同的一般性质，其中一个或多个可变基团例如-NO₂是简单的可变基团。此外，如果取代基定义为或者可以是氢，那么在该位置上的不是氢的取代基的确切化学性质并不关键，只要其对于整体活性和/或合成过程不产生不利影响即可。

上述化学反应以其最广泛地应用于本发明方法的方式一般性地公开。在某些情况下，对公开范围内的每种反应物和试剂所具体描述的反应条件可能是不适用的。例如，某些合适的碱在一种溶剂中溶解情况不如在另一种溶剂中的情况。本领域的专业人员很容易识别会发生这种情况的反应物和试剂。在所有情况下，通过进行本领域专业人员公知的常规改变，例如通过适当调节温度和压力等、通过替换为常规的试剂例如其它溶剂或其它碱以及通过常规改变反应条件等，可以成功地进行反应，或者本文所公开的其它反应或其它常规方法将适用于本发明方法。在所有制备方法中，所有的原料均是已知的或者容易由已知的原料制备。

实施例

材料与方法：购自Aldrich Chemical的苯胺、苯胺衍生物和偶氮苯是试剂级的，它们无需进一步纯化即直接使用。购自

Aldrich Chemical的溶剂是无水级的。所购得的四甲基氢氧化铵是五水合物形式。

HPLC分析：使用反相HPLC分析反应混合物。采用二元梯度泵系统，使用5 μ m Beckman/Altex Ultrasphere-ODS (4.6 $\times$ 150 mm)柱。在254 nm处监测UV吸收。

使用装有Vydac 201HS54 (4.6 $\times$ 250 mm)柱的Waters 600系列HPLC和在254 nm的UV测定监测所有的反应。在所有分析中采用外标法。采用已知的文献方法制备用作标准的产物的可靠的样品。

洗脱梯度

时间(分钟)	溶剂A(水)的%	溶剂B(在ACN中的40%甲醇)的%
0	75	25
35	20	80
40	0	100
45	0	100
46	75	25
55	75	25

实施例1

本实施例说明质子传递物质对于在碱和相转移催化剂存在下由苯胺与偶氮苯反应制备4-(苯基偶氮基)二苯胺的影响。

在氮气氛下搅拌苯胺(1.25克)、偶氮苯(0.45克)、叔丁醇钾(0.55克)和18-冠-6 (0.65克)的混合物。向反应物中加入可变量的水,并将该溶液加热至80℃,保持2小时,之后取出等分试样并进行HPLC分析。

表1

摩尔比	产率 %
水: 叔丁醇盐	4-(苯基偶氮基)二苯胺
10	0
3	1
1	7
0.5	50

实施例2

本实施例说明由偶氮苯与取代的芳香胺反应制备取代的芳族偶氮化合物。

将1.8克偶氮苯、2.2克叔丁醇钾、2.6克18-冠-6和5克取代的苯胺的溶液在80℃搅拌1小时。取出等分试样进行HPLC分析。取代的偶氮化合物的产率以偶氮苯为基础计。

表2

取代的芳香胺	取代的偶氮化合物的产率 %
对氯苯胺	19 %
对甲基苯胺	18 %
对甲氧基苯胺	28 %

实施例3

本实施例说明由偶氮苯与苯胺反应制备取代的芳族偶氮化合物。

将1.8克偶氮苯、1克氢氧化钾、2.6克18-冠-6和5克苯胺的溶液在80℃搅拌2小时。取出等分试样进行HPLC分析。4-(苯基偶氮基)二苯胺的产率以偶氮苯为基础计为14%。

实施例4

本实施例说明由苯胺或取代的苯胺衍生物与偶氮苯反应制备4-(苯基偶氮基)二苯胺及其取代的衍生物。

(a) 在氮气氛和80℃下，将在10克苯胺中的10毫摩尔偶氮苯、20毫摩尔叔丁醇钾和10毫摩尔18-冠-6搅拌30分钟。称取等分试样进行HPLC分析，结果发现其中含有40% 4-(苯基偶氮基)二苯胺和50%偶氮苯及10% 1,2-亚胂基苯。

(b) 在氮气氛和60℃下，将在5克对甲氧基苯胺中的10毫摩尔偶氮苯、20毫摩尔叔丁醇钾和10毫摩尔18-冠-6搅拌12小时。加入10毫升90%甲醇使该溶液均匀。称取等分试样进行

HPLC分析，结果发现其中含有80 % 4-(4-甲氧基苯基偶氮基)二苯胺和19 % 偶氮苯。

(c) 在氮气氛和70℃下，将在5克对氯苯胺中的10毫摩尔偶氮苯、20毫摩尔叔丁醇钾和10毫摩尔18-冠-6搅拌12小时。加入10毫升90 % 甲醇使该溶液均匀。称取等分试样进行HPLC分析，结果发现其中含有31 % 4-(4-氯苯基偶氮基)二苯胺、38 % 1,2-亚肼基苯和30 % 偶氮苯。

(d) 在氮气氛和80℃下，将在5克对甲苯胺中的10毫摩尔偶氮苯、20毫摩尔叔丁醇钾和10毫摩尔18-冠-6搅拌12小时。加入10毫升90 % 甲醇使该溶液均匀。称取等分试样进行HPLC分析，结果发现其中含有60 % 4-(甲苯基苯基偶氮基)二苯胺和40 % 偶氮苯。

(e) 在氮气氛和100℃下，将在4毫升DMSO中的10毫摩尔偶氮苯、5克对硝基苯胺、20毫摩尔叔丁醇钾和10毫摩尔18-冠-6搅拌72小时。加入10毫升90 % 甲醇使该溶液均匀。称取等分试样进行HPLC分析，结果发现其中含有23 % 4-(硝基苯基偶氮基)二苯胺和74 % 偶氮苯。

(f) 在氮气氛和100℃下，将在4毫升DMSO中的10毫摩尔偶氮苯、2克1,4-苯二胺、20毫摩尔叔丁醇钾和10毫摩尔18-冠-6搅拌72小时。加入10毫升90 % 甲醇使该溶液均匀。称取等分试样进行HPLC分析，结果发现其中含有90 % 4-(氨基苯基偶氮基)二苯胺。

实施例5

本实施例说明由苯胺与偶氮苯反应制备4-(苯基偶氮基)二苯胺。

在60℃/20 mmHg下将75毫升25%的四甲基氢氧化铵水溶液蒸发至干，然后加入18.5克偶氮苯和75毫升苯胺。在60℃/20 mmHg下搅拌该溶液4小时，蒸馏掉约30毫升的苯胺，然后加入50毫升水。通过HPLC分析该苯胺溶液，结果发现其中含有以偶氮苯计为99%产率的4-(苯基偶氮基)二苯胺和6%产率的N-甲基苯胺。

实施例6

本实施例说明在有氧条件下制备4-(苯基偶氮基)二苯胺。

在75℃和真空下，将25%的四甲基氢氧化铵水溶液（8毫升）浓缩至形成固体。加入偶氮苯（1.8克）和苯胺（10毫升），然后在同样的条件下搅拌该溶液4小时，然后在空气存在下搅拌12小时。通过HPLC分析该反应物，结果表明4-(苯基偶氮基)二苯胺的产率为90%。

实施例7

本实施例说明用异戊醇作为醇将4-(苯基偶氮基)二苯胺转化为4-氨基二苯胺。

在120℃和氮气氛下，将4-(苯基偶氮基)二苯胺（0.273克）、异戊醇（0.1毫升，0.08克）、叔丁醇钾（0.22克）和

18-冠-6 (1.3克) 的溶液加热12小时。通过HPLC分析该反应混合物, 结果表明4-ADPA的产率为80%。

实施例8

本实施例说明用环己醇作为醇将4-(苯基偶氮基)二苯胺转化为4-氨基二苯胺。

在氮气氛下, 将4-(苯基偶氮基)二苯胺 (0.273克)、环己醇 (5克) 和叔丁醇钾 (1克) 加热回流4小时。通过HPLC分析该反应混合物, 结果表明所有的4-(苯基偶氮基)二苯胺都消耗掉了。以4-(苯基偶氮基)二苯胺进料为基础计, 4-氨基二苯胺和苯胺的产率为99%。

实施例9

本实施例说明用异戊醇作为醇将4-(苯基偶氮基)二苯胺转化为4-氨基二苯胺和4-(N'-异戊基)氨基二苯胺。

在120℃和氮气氛下, 将4-(苯基偶氮基)二苯胺 (0.273克)、异戊醇 (0.1毫升)、叔丁醇钾 (0.22克) 的溶液加热12小时。通过HPLC分析该反应混合物, 结果表明4-氨基二苯胺的产率为10%, 4-(N'-异戊基)氨基二苯胺的产率未测。

实施例10

本实施例说明用叔丁醇作为醇将4-(苯基偶氮基)二苯胺转化为4-氨基二苯胺。

在钢制反应釜中，在120℃，将0.5克4-(苯基偶氮基)二苯胺和0.2克用作内标的联苯以及10毫升 1M的叔丁醇钾在叔丁醇中的溶液搅拌12小时。使该溶液冷却至室温后，通过RP-HPLC分析该样品并进行计算，结果得到以4-(苯基偶氮基)二苯胺为基础计45 % 的4-ADPA。

实施例11

本实施例说明用环己醇作为醇，在极性非质子传递有机溶剂中将4-(苯基偶氮基)二苯胺转化为4-氨基二苯胺。

在氮气氛下，将0.27克4-(苯基偶氮基)二苯胺、0.6克叔丁醇钾和200微升环己醇在5毫升1,4-二噁烷中搅拌回流12小时。加入10毫升联苯作为内标，并用5-10毫升乙醇使该溶液均匀。通过RP-HPLC分析该反应溶液。经计算4-ADPA的产率为62.3 %。