



(10) 授权公告号 CN 113683582 B

(45) 授权公告日 2025.07.04

(21) 申请号 202111041626.3

(22) 申请日 2021.09.07

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 113683582 A

(43) 申请公布日 2021.11.23

(73) 专利权人 湖南大学

地址 410082 湖南省长沙市岳麓区麓山南路1号湖南大学

(72) 发明人 尹双凤 邓兰青 陈浪 周永波

(51) Int.Cl.

C07D 295/13 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

B01J 27/24 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 111574477 A, 2020.08.25

Vikas Kumar, et al..Direct, efficient NHC-catalysed aldehyde oxidative amidation: in situ formed benzils as unconventional acylating agents.《Chem. Commun.》.2017,第53卷10212-10215.

Lingling Wang, et al..Synthesis of Ag/g-C₃N₄ Composite as Highly Efficient Visible-Light Photocatalyst for Oxidative Amidation of Aromatic Aldehydes.《Adv. Synth. Catal.》.2016,第358卷2631-2641.

Sayan Kar, et al..Near-Ambient-Temperature Dehydrogenative Synthesis of the Amide Bond: Mechanistic Insight and Applications.《ACS Catal.》.2021,第11卷 7383-7393.

审查员 周琼

权利要求书1页 说明书5页 附图2页

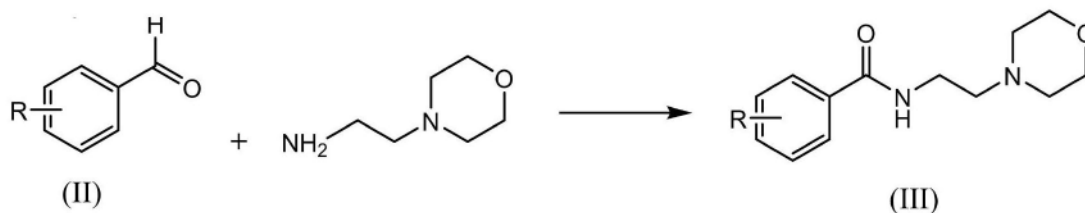
(54) 发明名称

一种N-(2-吗啉乙基)取代苯甲酰胺类化合物的光催化合成方法

(57) 摘要

一种N-(2-吗啉乙基)取代苯甲酰胺类化合物的光催化合成方法,其特征在于:以式(I)结构的苕醇或式(II)结构的苯甲醛类化合物、N-(2-氨基乙基)吗啉为原料,在含氧气氛、有机溶剂、碱、过渡金属氧化物/C₃N₄复合光催化剂存在的条件下,经光催化反应制得具有式(III)结构的N-(2-吗啉乙基)取代苯甲酰胺类化合物。本发明以苕醇或苯甲醛类化合物为原料,避免了使用酰氯、氢溴酸,绿色经济制备N-(2-吗啉乙基)取代苯甲酰胺化合物。

1. 一种N-(2-吗啉乙基)取代苯甲酰胺类化合物的光催化合成方法,其特征在于:以式(II)结构的苯甲醛类化合物、N-(2-氨基乙基)吗啉为原料,在含氧气氛、有机溶剂、碱、过渡金属氧化物/ C_3N_4 复合光催化剂存在的条件下,经光催化反应制得具有式(III)结构的N-(2-吗啉乙基)取代苯甲酰胺类化合物;



其中R为H、烷基或卤素;所述烷基、卤素为单取代或相同或不同的多取代;

所述烷基为 $C_1 \sim C_5$ 的烷基;卤素为F、Cl、Br或I;

所述有机溶剂为甲苯、三氟甲苯、二甲苯、苯、环己烷、正己烷、乙腈、均三甲苯和二氯甲烷中的一种或几种;

所述过渡金属氧化物/ C_3N_4 复合光催化剂中的过渡金属为铜。

2. 根据权利要求1所述的N-(2-吗啉乙基)取代苯甲酰胺类化合物的光催化合成方法,其特征在于:所述苯甲醛类化合物与N-(2-氨基乙基)吗啉类化合物的摩尔比为1:1~1.5。

3. 根据权利要求1所述的N-(2-吗啉乙基)取代苯甲酰胺类化合物的光催化合成方法,其特征在于:所述含氧气氛为空气和/或氧气。

4. 根据权利要求1所述的N-(2-吗啉乙基)取代苯甲酰胺类化合物的光催化合成方法,其特征在于:所述碱为叔丁醇钾、叔丁醇钠、氢化钠、氢化钾、甲醇钠、乙醇钠、氢氧化钾、氢氧化钡、碳酸铯和碳酸钾中的一种或几种。

5. 根据权利要求1所述的N-(2-吗啉乙基)取代苯甲酰胺类化合物的光催化合成方法,其特征在于:所述苯甲醛类化合物与碱的摩尔比为1:0.1~3。

6. 根据权利要求1所述的N-(2-吗啉乙基)取代苯甲酰胺类化合物的光催化合成方法,其特征在于:所述过渡金属氧化物/ C_3N_4 复合光催化剂中,过渡金属与 C_3N_4 的质量比为0.01~0.5:1。

7. 根据权利要求1所述的N-(2-吗啉乙基)取代苯甲酰胺类化合物的光催化合成方法,其特征在于:所述过渡金属氧化物/ C_3N_4 复合光催化剂的量为苯甲醛类化合物的0.1~5wt%。

一种N-(2-吗啉乙基)取代苯甲酰胺类化合物的光催化合成方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种N-(2-吗啉乙基)取代苯甲酰胺类化合物的光催化合成方法,属于有机药物合成技术领域。

背景技术

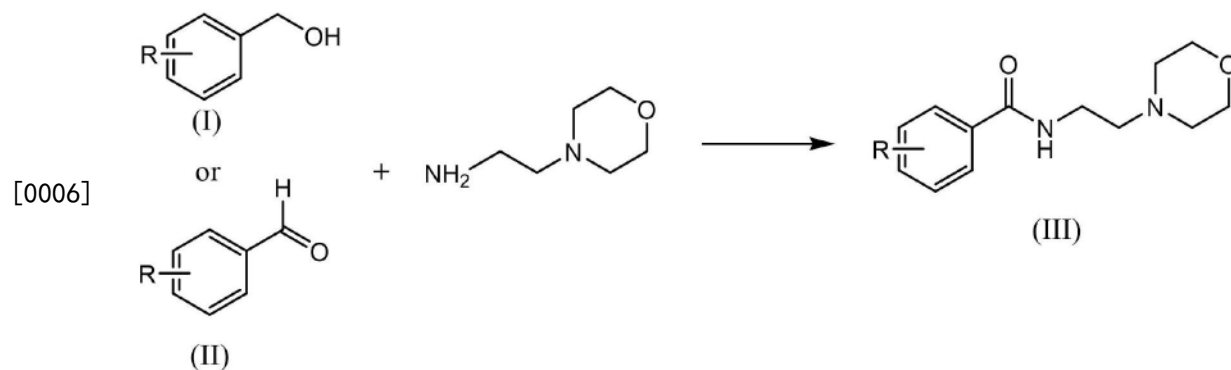
[0002] N-(2-吗啉乙基)取代苯甲酰胺化合物在药物研发领域发挥中重要的作用。其中,上市抗抑郁药物吗氯贝胺(Moclobemide)化学名称为4-氯-N-[2-(4-吗啉基)乙基]苯甲酰胺,一种可逆性的选择型单胺氧化酶抑制剂,是一种选择性好、强效的可逆性A型MAOI。CN101759667 A公开了一种以乙醇胺为原料,与氢溴酸反应后,再与对氯苯甲酰氯、吗啉反应生成吗氯贝胺的合成方法。CN108658852A公开了一种医药中间体乙醇胺和5-氯-2-吡啶羧酸为起始原料,经中间体2-溴乙胺氢溴酸盐和5-氯-2-吡啶酰氯,得到产物5-氯-N-[2-(4-吗啉基)乙基]吡甲酰胺。传统的N-(2-吗啉乙基)苯甲酰胺合成采用乙醇胺为原料,用到了强酸氢溴酸及酰氯,这两种物质对反应要求较高,且对设备要求高,酰氯在反应过程中会释放HCl,对环境极为不利。从原子经济性来说,此类方法在使用过程中存在废弃物多、后处理过程复杂、原子经济性差、不利于大规模生产。

发明内容

[0003] 针对现有技术中存在的上述技术问题,本发明的目的在于提供了一种N-(2-吗啉乙基)取代苯甲酰胺类化合物的光催化合成方法,以苄醇或苯甲醛类化合物为原料,避免了使用酰氯、氢溴酸,绿色经济制备N-(2-吗啉乙基)取代苯甲酰胺化合物。

[0004] 为了实现上述技术目的,本发明采用如下技术方案:

[0005] 一种N-(2-吗啉乙基)取代苯甲酰胺类化合物的光催化合成方法,以式(I)结构的苄醇或式(II)结构的苯甲醛类化合物、N-(2-氨基乙基)吗啉为原料,在含氧气氛、有机溶剂、碱、过渡金属氧化物/ C_3N_4 复合光催化剂存在的条件下,经光催化反应制得具有式(III)结构的N-(2-吗啉乙基)取代苯甲酰胺类化合物;



[0007] 其中R为H、烷基或卤素;所述烷基、卤素为单取代或相同或不同的多取代。

[0008] 优选的,所述烷基为 $C_1 \sim C_5$ 的烷基;卤素为F、Cl、Br或I。

[0009] 优选的,所述苕醇或苯甲醛类化合物与N-(2-氨基乙基)吗啉类化合物的摩尔比为1:1~1.5。

[0010] 优选的,所述含氧气氛为空气和/或氧气。

[0011] 优选的,所述有机溶剂为甲苯、三氟甲苯、二甲苯、苯、环己烷、正己烷、乙腈、均三甲苯和二氯甲烷中的一种或几种;进一步优选为正己烷、环己烷、甲苯和苯中的一种或几种。

[0012] 优选的,所述碱为叔丁醇钾、叔丁醇钠、氢化钠、氢化钾、甲醇钠、乙醇钠、氢氧化钾、氢氧化钡、碳酸铯和碳酸钾中的一种或几种;进一步优选为叔丁醇钠、叔丁醇钾、乙醇钠、氢化钠和氢化钾中的一种或几种。

[0013] 优选的,所述苕醇或苯甲醛类化合物与碱的摩尔比为1:0.1~3。

[0014] 优选的,所述过渡金属氧化物/ C_3N_4 复合光催化剂中的过渡金属为银、钇、钴、铜、铁、金、铂、钼、镨、镱、镍和锰中的一种或几种。

[0015] 优选的,所述过渡金属氧化物/ C_3N_4 复合光催化剂中,过渡金属与 C_3N_4 的质量比为0.01~0.5:1。

[0016] 优选的,所述过渡金属氧化物/ C_3N_4 复合光催化剂的量为苕醇或苯甲醛类化合物的0.1~5wt%。

[0017] 需要说明的是,本发明中的过渡金属氧化物/ C_3N_4 复合光催化剂可采用现有的常规方法制得,例如先将 C_3N_4 分散于水中,再加入可溶性过渡金属盐充分混合,经干燥、焙烧后即得。

[0018] 优选的,所述光催化反应的条件为:3~100W的LED灯或氙灯光源下反应1~10h。

[0019] 与现有技术相比,本发明具备如下有益效果:

[0020] (1) 本发明采用苕醇或苯甲醛为原料,原料更为易得,且避免使用了酰氯、氢溴酸,从原料上更为绿色和经济性,且反应条件温和,减少了反应步骤、操作简便。

[0021] (2) 本发明对产物的提纯方便,反应结束后仅需过滤去除催化剂、干燥后水洗就可获得产物,避免使用层析柱或大量使用有机溶剂分离。

[0022] (3) 本发明在含氧气氛下反应,具有温和的氧化性能,避免了使用过氧化物,更有利于催化剂的循环利用;且过渡金属氧化物/ C_3N_4 复合光催化剂只需简单的过滤就可从反应体系中分离出来,有效解决了均相催化剂与反应液难以分离的问题,催化活性损失不显著,降低了生产成本,符合绿色化学的要求;

[0023] (4) 本发明的光催化剂在可见光辐射下,形成电子-空穴对,可以有效避免高温热反应,使产物的选择性更高。

附图说明

[0024] 图1为实施例1中的4-氯-N-[2-(4-吗啉基)乙基]苯甲酰胺核磁共振氢谱图;

[0025] 图2为实施例2中的N-[2-(4-吗啉基)乙基]苯甲酰胺核磁共振氢谱图;

[0026] 图3为实施例3中的N-[2-(4-吗啉基)乙基]苯甲酰胺质谱图。

具体实施方式

[0027] 下面将结合本发明实施例中的附图,对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完

整地描述,显然,所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员所获得的所有其他实施例,都属于本发明保护的范围。除非另有定义,下文中所使用的所有专业术语与本领

[0028] 域技术人员通常理解的含义相同。本文中所使用的专业术语只是为了描述具体实施例的目的,并不是旨在限制本发明的保护范围。

[0029] 实施例中所有份数和百分数除另有规定外均指质量。

[0030] 本发明中的过渡金属氧化物/ C_3N_4 复合光催化剂的具体制备过程为:

[0031] (1) 按照三聚氰胺:水:浓磷酸质量比为1:40~100:1.5~5,将三聚氰胺溶解于水中,再加入浓磷酸,在120~200°C下晶化,过滤,干燥得到固体I;

[0032] (2) 将固体I在400~550°C、 N_2 氛围下焙烧2~8h,得到 C_3N_4 ;

[0033] (3) 将 C_3N_4 加入水中,加入可溶性过渡金属盐,控制 C_3N_4 与过渡金属的质量比为1:0.01~0.5,水与 C_3N_4 的质量比为10~200:1,于30~80°C下真空干燥得到固体II;

[0034] (4) 将固体II在200~550°C下焙烧0.5~6h,得到过渡金属氧化物/ C_3N_4 复合光催化剂。

[0035] 实施例1

[0036] Ag_2O/C_3N_4 光催化剂的制备过程为:

[0037] (1) 按三聚氰胺:水:浓磷酸的质量比为1:80:2,将三聚氰胺溶解于水中,加入浓磷酸,在190°C下晶化,过滤,干燥得到固体I;

[0038] (2) 将固体I在520°C、 N_2 氛围下焙烧5h,得到 C_3N_4 ;

[0039] (3) 将 C_3N_4 加入水中,加入 $AgNO_3$,控制 C_3N_4 与Ag的质量比为1:0.05,水与 C_3N_4 的质量比为20:1,于60°C下真空干燥得到固体II;

[0040] (4) 将固体II在300°C下焙烧2h,得到 Ag_2O/C_3N_4 光催化剂。

[0041] 将1.4402g对氯苯甲醇(含量为99%)加入100mL的反应瓶中,加入25mL 甲苯作为溶剂,然后加入0.4g氢化钠(含量为60%),加入1.2889gN-(2-氨基乙基)吗啉(含量为99%),再加入20mg Ag_2O/C_3N_4 ,在常温、30W LED灯光照条件下反应8小时,得到混合液,经过滤、旋干、水洗得到白色固体。经分析检测,其中4-氯-N-[2-(4-吗啉基)乙基]苯甲酰胺含量为93.4%,基于对氯苯甲醇的4-氯-N-[2-(4-吗啉基)乙基]苯甲酰胺的收率为85.7%。

[0042] 白色固体物进行表征,其核磁共振氢谱如图1所示: δ 2.50为溶剂峰, δ 1.31 (t, J=6Hz, 6H), δ 3.14~3.20 (m, 4H), δ 3.49 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 6.68 (d, J=8Hz, 2H), 7.77 (d, J=8Hz, 2H) 其化学位移及氢的数目与4-氯-N-[2-(4-吗啉基)乙基]苯甲酰胺上的氢相符。

[0043] 对比例1

[0044] 将1.4402g对氯苯甲醇(含量为99%)加入100mL的反应瓶中,加入25mL 甲苯作为溶剂,然后加入0.4g氢化钠(含量为60%),加入1.2889gN-(2-氨基乙基)吗啉(含量为99%),再加入0.5206g MnO_2 (含量为99%)和9.7363g叔丁基过氧化氢(含量70%)。在常温、30W LED灯光照条件下反应10小时。经分析检测,未得到目标产物对氯苯甲醇的4-氯-N-[2-(4-吗啉基)乙基]苯甲酰胺。

[0045] 实施例2

[0046] Ru_2O_3/C_3N_4 光催化剂的制备过程为:

[0047] (1) 按三聚氰胺:水:浓磷酸的质量比为1:70:3,将三聚氰胺溶解于水中,加入浓磷

酸,在170℃下晶化,过滤,干燥得到固体I;

[0048] (2) 将固体I在550℃、N₂氛围下焙烧4.5h,得到C₃N₄;

[0049] (3) 将C₃N₄催化剂加入水中,加入RuCl₃,控制C₃N₄与Ru的质量比为1:0.1,水与C₃N₄的质量比为40:1,于50℃下真空干燥得到固体II;

[0050] (4) 将固体II在500℃下焙烧3.5h,得到Ru₂O₃/C₃N₄光催化剂。

[0051] 将1.0923g苯甲醇(含量为99%)加入100mL的反应瓶中,加入50mL正己烷作为溶剂,加入1.1445g叔丁醇钾(含量为98%),加入1.2889gN-(2-氨基乙基)吗啉(含量为99%),再加入20mg Ru₂O₃/C₃N₄,在常温、氙灯光照条件下反应3小时,得到浅灰色混合液。经过滤、旋干、水洗后得到白色固体检测,其中苯甲醇的N-[2-(4-吗啉基)乙基]苯甲酰胺含量为93.4%,基于苯甲醇的N-[2-(4-吗啉基)乙基]苯甲酰胺的收率为82.5%。白色固体的核磁共振氢谱如图2所示:

[0052] δ2.50为溶剂峰,δ2.41~2.44(m,4H),δ2.45~2.50(m,2H),δ3.36(t,J=6Hz,2H),δ3.56(t,J=4Hz,4H),δ7.44(t,J=6Hz,2H),δ7.50(t,J=6Hz,1H),7.82(d,J=4Hz,2H),8.39(t,1H)。其化学位移及氢的数目与N-[2-(4-吗啉基)乙基]苯甲酰胺的氢相符。

[0053] 对比例2

[0054] 将1.0923g苯甲醇(含量为99%)加入100mL的反应瓶中,加入50mL正己烷作为溶剂,加入1.1445g叔丁醇钾(含量为98%),加入1.2889gN-(2-氨基乙基)吗啉(含量为99%),再加入0.10g RuCl₃,在常温、氙灯光照条件下反应3小时。经分析检测,未得到目标产物苯甲醇的N-[2-(4-吗啉基)乙基]苯甲酰胺。

[0055] 实施例3

[0056] CuO/C₃N₄光催化剂的制备过程为:

[0057] (1) 按三聚氰胺:水:浓磷酸的质量比为1:70:3,将三聚氰胺溶解于水中,加入浓磷酸,在170℃下晶化,过滤,干燥得到固体I;

[0058] (2) 将固体I在550℃、N₂氛围下焙烧4.5h,得到C₃N₄;

[0059] (3) 将C₃N₄加入水中,加入CuCl₂,控制C₃N₄与Cu的质量比为1:0.15,水与C₃N₄的质量比为40:1,于50℃下真空干燥得到固体II;

[0060] (4) 将固体II在500℃下焙烧3.5h,得到CuO/C₃N₄光催化剂。

[0061] 将1.0923g苯甲醛(含量为99%)加入100mL的反应瓶中,加入50mL环己烷作为溶剂,0.9796g叔丁醇钠(含量为98%),加入1.2889gN-(2-氨基乙基)吗啉(含量为99%),再加入20mg CuO/C₃N₄,在常温、15W LED灯光照条件下反应6小时,得到浅灰色混合液。经过滤、旋干、水洗后得到白色固体检测,其中苯甲醇的N-[2-(4-吗啉基)乙基]苯甲酰胺含量为91.7%,基于苯甲醇的N-[2-(4-吗啉基)乙基]苯甲酰胺的收率为84.5%。白色固体的质谱如图3所示:

[0062] 白色固体物的质谱如图3所示,谱图中质荷比为235.1458的峰是[M+1]⁺离子峰,N-[2-(4-吗啉基)乙基]苯甲酰胺理论分子量[M+H]⁺为235.1441,确认产物为N-[2-(4-吗啉基)乙基]苯甲酰胺。

[0063] 对比例3

[0064] 将1.0829g苯甲醛(含量为99%)加入100mL的反应瓶中,加入50mL环己烷作为溶剂,加入0.9796g叔丁醇钠(含量为98%),加入1.2889gN-(2-氨基乙基)吗啉(含量为99%),

再加入0.10g CuCl_2 ,在常温、15W LED灯光照条件下反应8小时。经分析检测,未得到目标产物苯甲醇的N-[2-(4-吗啉基)乙基]苯甲酰胺。

[0065] 实施例4

[0066] $\text{Mn}_3\text{O}_4/\text{C}_3\text{N}_4$ 光催化剂的制备过程为:

[0067] (1)按三聚氰胺:水:浓磷酸的质量比为1:80:2,将三聚氰胺溶解于水中,加入浓磷酸,在190°C下晶化,过滤,干燥得到固体I;

[0068] (2)将固体I在520°C、 N_2 氛围下焙烧5h,得到 C_3N_4 ;

[0069] (3)将 C_3N_4 加入水中,加入乙酸锰,控制 C_3N_4 与锰的质量比为1:0.1,水与 C_3N_4 的质量比为20:1,于60°C下真空干燥得到固体II;

[0070] (4)将固体II在300°C下焙烧2h,得到 $\text{Mn}_3\text{O}_4/\text{C}_3\text{N}_4$ 光催化剂。

[0071] 将1.4402g对氯苯甲醇(含量为99%)加入100mL的反应瓶中,加入25mL 苯作为溶剂,然后加入0.67g氢化钾(含量为60%),加入1.2889gN-(2-氨基乙基)吗啉(含量为99%),再加入50mg $\text{Mn}_3\text{O}_4/\text{C}_3\text{N}_4$,在常温、30W LED灯光照条件下反应9小时,得到混合液,经过滤、旋干、水洗得到白色固体。经分析检测,其中4-氯-N-[2-(4-吗啉基)乙基]苯甲酰胺含量为94.8%,基于对氯苯甲醇的4-氯-N-[2-(4-吗啉基)乙基]苯甲酰胺的收率为83.5%。

[0072] 对比例4

[0073] 将1.4402g对氯苯甲醇(含量为99%)加入100mL的反应瓶中,加入25mL 苯作为溶剂,然后加入0.67g氢化钾((含量为60%),加入1.2889gN-(2-氨基乙基)吗啉(含量为99%),再加入0.50g MnO_2 (含量为99%)。在常温、15W LED 灯光照条件下反应9小时。经分析检测,未得到目标产物对氯苯甲醇的4-氯-N-[2-(4-吗啉基)乙基]苯甲酰胺。

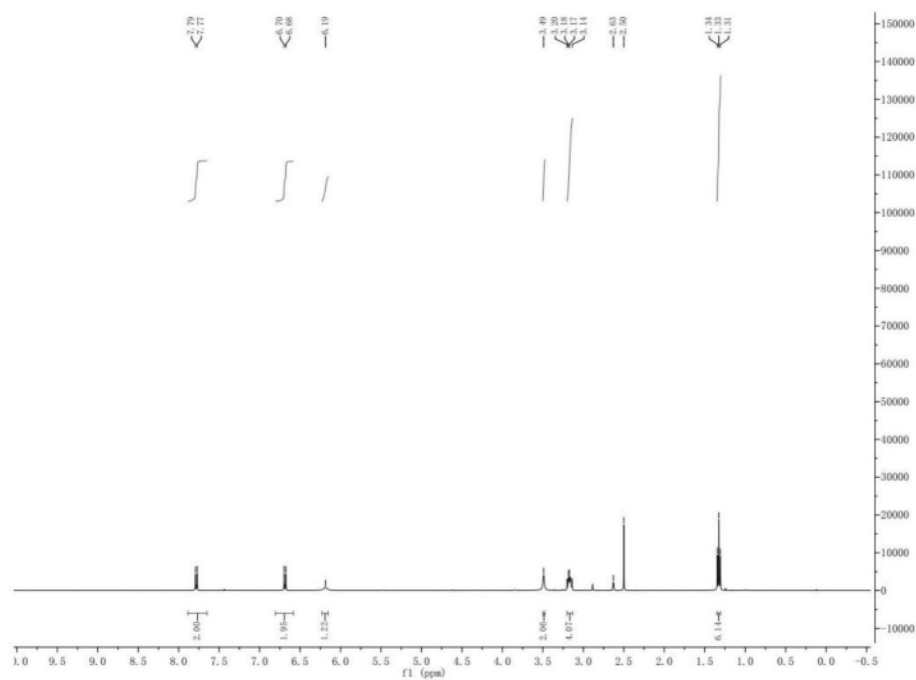


图1

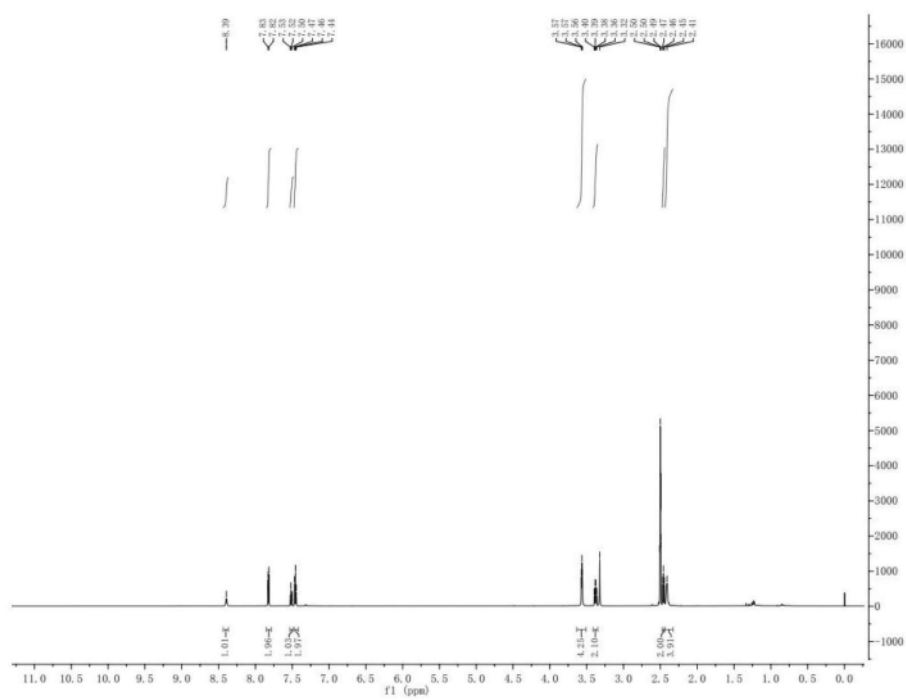


图2

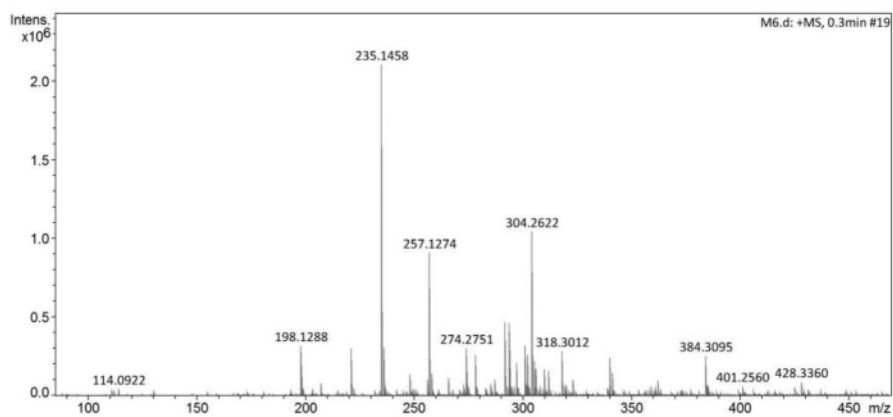


图3