



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108689874 B

(45) 授权公告日 2020.12.18

(21) 申请号 201710223444.5

(22) 申请日 2017.04.07

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 108689874 A

(43) 申请公布日 2018.10.23

(73) 专利权人 泸州东方农化有限公司  
地址 646300 四川省泸州市纳溪区新乐乡

(72) 发明人 孙殷卫 王忠元 黄艳艳 陈邦池

(74) 专利代理机构 杭州求是专利事务所有限公  
司 33200

代理人 郑海峰

(56) 对比文件

US 4169108 A, 1979.09.25

US 4327022 A, 1982.04.27

G.GURUNADHAM等. A simple and Efficient  
Procedure for synthesis of agomelatine.  
《Asian journal of chemistry》. 2016, 第28卷  
(第6期),

审查员 张艳青

(51) Int. Cl.

C07C 233/11 (2006.01)

C07C 231/06 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

权利要求书1页 说明书3页

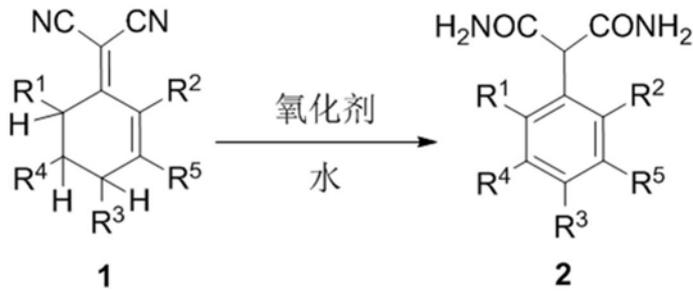
(54) 发明名称

一种制备2-芳基丙二酰胺的方法及其应用

(57) 摘要

本发明提供了一种制备2-芳基丙二酰胺的方法及其应用。该方法以2-(亚环己烯基)丙二腈为原料,在氧化剂和水的作用下发生芳构化-水解反应一步得到2-芳基丙二酰胺。与现有技术相比,本发明提供的制备2-芳基丙二酰胺的方法,具有如下显著的特征和优点:(1)完全不同的合成策略;(2)原料简单易得;(3)收率高,同时避免使用昂贵的金属催化剂,成本低,适合工业化生产等。

1. 一种2-芳基丙二酰胺的制备方法,其特征在于,化合物1在氧化剂和水的作用下发生芳构化-水解反应一步得到2-芳基丙二酰胺2,用反应式表示如下:



其中, $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 彼此独立地是氢、C1-C10烷基、C6-C12芳基或含有一个或两个选自氮、氧、硫原子的杂芳基。

2. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于, $R^1$ 、 $R^2$ 为C1-C3烷基、C6-C12芳基, $R^3$ 为C1-C3烷基, $R^4$ 、 $R^5$ 为氢。

3. 根据权利要求2所述的方法,其特征在于, $R^1$ 、 $R^2$ 为乙基, $R^3$ 为甲基。

4. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述的氧化剂为过氧化物、氧气、空气、氧化性酸;氧化剂与化合物1的摩尔比为0.5-2.0:1。

5. 根据权利要求4所述的方法,其特征在于,所述的氧化剂为过硫酸钾、浓硫酸;氧化剂与化合物1的摩尔比为1.0-1.2:1。

6. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,反应温度为0-100℃。

7. 根据权利要求6所述的方法,其特征在于,反应温度为60-80℃。

8. 根据权利要求1-6任一项所述的方法,其特征在于,该反应在酸的作用下进行。

9. 根据权利要求8所述的方法,其特征在于,所述的酸为浓硫酸。

10. 权利要求1-9任一项所述的方法在唑啉草酯合成中的应用。

## 一种制备2-芳基丙二酰胺的方法及其应用

### 技术领域

[0001] 本发明属于有机合成领域,具体涉及一种2-芳基丙二酰胺的制备方法及其应用。

### 背景技术

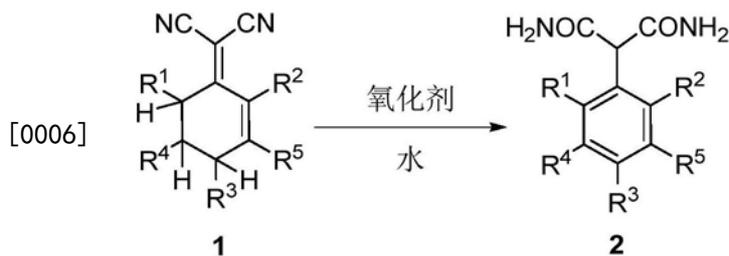
[0002] 2-芳基丙二酰胺化合物是一类重要的有机合成中间体。例如2-(2,6-二乙基-4-甲基苯基)丙二酰胺是制备高效除草剂唑啉草酯的重要中间体(WO000/78881,WO 00/78712)。

[0003] 目前合成2-芳基丙二酰胺化合物的方法主要是通过2-芳基丙二腈类化合物水解来制备(WO 00/78712)。该方法存在原料2-芳基丙二腈类化合物难以制备的问题,尤其是空间位阻大的2-(2,6-二取代芳基)丙二腈原料的制备。合成2-(2,6-二取代芳基)丙二腈最好的方法是使用相应芳香胺类化合物为原料,依次经过重氮化-卤代(Sandmeyer)反应、C-C金属催化偶联反应来制备(WO 2004/050607)。为了使金属催化偶联反应有理想的收率,重氮化-卤代反应所用的卤代试剂必须是贵重的溴或碘化合物。在重氮化-卤代反应过程中不止产生大量的三废污染,还存在安全隐患和卤素腐蚀问题。除此之外,所得的空间位阻大的芳基卤代物与丙二酸衍生物的C-C金属催化偶联反应需要使用昂贵的有机金属催化剂,催化剂成本高,而且难以回收。

[0004] 本发明技术人员针对现有技术的不足,经过大量思考和实验探索,惊奇地发现2-芳基丙二酰胺化合物可以通过2-(亚环己烯基)丙二腈作为原料直接制备。

### 发明内容

[0005] 本发明提供了一种制备2-芳基丙二酰胺类化合物的新方法。具体的,2-(亚环己烯基)丙二腈在氧化剂和水的作用下发生芳构化-水解反应一步得到2-芳基丙二酰胺,用反应式表示如下:



[0007] 其中, $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 彼此独立地是氢、C1-C10烷基、C6-C12芳基或含有一个或两个选自氮、氧、硫原子的杂芳基。

[0008] 所述的氧化剂为过氧化物、氧气、空气、氧化性酸。优选为双氧水、过硫酸钾、浓硫酸。氧化剂与化合物1的摩尔比为0.5-2.0:1,优选为1.0-1.2:1。

[0009] 所述的芳构化-水解反应温度为0-100℃,优选为60-80℃。

[0010] 所述的芳构化-水解反应在酸的作用下进行,优选为浓硫酸。

[0011] 与现有技术相比,本发明提供的制备2-芳基丙二酰胺的方法,具有如下显著的特征和优点:

[0012] (1) 完全不同的合成策略;

[0013] (2) 原料简单易得;

[0014] (3) 收率高,同时避免使用昂贵的金属催化剂,成本低,适合工业化生产等。

### 具体实施方式

[0015] 下面的实施例进一步举例说明了本发明的一些特征,但本发明所申请保护的内容和范围并不受下述实施例的限制。

[0016] 本发明所使用的原料可以通过由环己烯酮和丙二腈经过Knoevenagel缩合反应制备(J.Mol.Cata.A.Chem.2003,195(1-2),263)。

[0017] 实施例一:2-(2,6-二乙基-4-甲基苯基)丙二酰胺的制备

[0018] 将原料2-(2,6-二乙基-4-甲基-2-烯-1-亚环己基)丙二腈43.0g(0.20mol)、过硫酸钾54.1g(0.2mol)和水5.4g(0.30mol)冷却到0-5℃。向反应体系中滴加浓硫酸。滴完升温到70℃反应。反应完全后,降温,将反应液倾入冰水中,乙酸乙酯萃取两次,合并有机相,干燥,浓缩结晶得到2-(2,6-二乙基-4-甲基苯基)丙二酰胺40.0g,收率为80%。<sup>1</sup>H NMR(MeOD, 500MHz): $\delta$ 6.99(s, 2H), 4.81(s, 1H), 2.60(q, J=9.0Hz, 4H), 2.32(s, 3H), 1.22(t, J=9.0Hz, 6H)。<sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>, 125MHz): $\delta$ 174.7, 145.0, 139.0, 130.2, 128.9, 48.9, 27.5, 21.2, 15.5。

[0019] 实施例二:2-(2,6-二乙基-4-甲基苯基)丙二酰胺的制备

[0020] 将原料2-(2,6-二乙基-4-甲基-2-烯-1-亚环己基)丙二腈21.4g(0.10mol)、30%双氧水13.6g(0.12mol)冷却到0-5℃。滴完升温到60℃反应。反应完全后,降温,将反应液倾入冰水中,乙酸乙酯萃取两次,合并有机相,干燥,浓缩结晶得到2-(2,6-二乙基-4-甲基苯基)丙二酰胺10.2g。

[0021] 实施例三:2-(2,6-二乙基-4-甲基苯基)丙二酰胺的制备

[0022] 将原料2-(2,6-二乙基-4-甲基-2-烯-1-亚环己基)丙二腈32.1g(0.15mol)、水6.7g(0.30mol)冷却到0-5℃。向反应体系中滴加浓硫酸。滴完升温到80℃反应。反应完全后,降温,将反应液倾入冰水中,乙酸乙酯萃取两次,合并有机相,干燥,浓缩结晶得到2-(2,6-二乙基-4-甲基苯基)丙二酰胺32.7g,收率为88%。

[0023] 实施例四:2-(2,6-二乙基-4-甲基苯基)丙二酰胺的制备

[0024] 将原料2-(2,6-二乙基-4-甲基-2-烯-1-亚环己基)丙二腈214.3g(1.00mol)、水27.0g(1.50mol)冷却到0-5℃。向反应体系中滴加浓硫酸,同时向反应体系中通氧气。滴完升温到80℃反应。反应完全后,降温,将反应液倾入冰水中,乙酸乙酯萃取两次,合并有机相,干燥,浓缩结晶得到2-(2,6-二乙基-4-甲基苯基)丙二酰胺136.6g。

[0025] 实施例五:2-(2,6-二乙基-4-甲基苯基)丙二酰胺的制备

[0026] 将原料2-(3-甲基-2-烯-1-亚环己基)丙二腈15.0g(0.09mol)、过硫酸钾25.7g(0.09mol)和水2.6g(0.14mol)冷却到0-5℃。向反应体系中滴加浓硫酸。滴完升温到70℃反应。反应完全后,降温,将反应液倾入冰水中,乙酸乙酯萃取两次,合并有机相,干燥,浓缩结晶得到2-(3-甲基苯基)丙二酰胺16.2g,收率为89%。

[0027] 实施例六:2-(2,6-二苯基-4-甲基苯基)丙二酰胺的制备

[0028] 将原料2-(2,6-二苯基-4-甲基-2-烯-1-亚环己基)丙二腈31.0g(0.10mol)、过硫酸钾27.0g(0.10mol)和水2.7g(0.15mol)冷却到0-5℃。向反应体系中滴加浓硫酸。滴完升

温到70℃反应。反应完全后,降温,将反应液倾入冰水中,乙酸乙酯萃取两次,合并有机相,干燥,浓缩结晶得到2-(2,6-二苯基-4-甲基苯基)丙二酰胺19.6g。<sup>1</sup>H NMR (MeOD, 500MHz) : $\delta$  7.50-7.40 (m, 10H) , 7.20 (s, 2H) , 5.11 (s, 1H) , 2.44 (s, 3H) 。

[0029] 实施例七:唑啉草酯的制备

[0030] 将2-(2,6-二乙基-4-甲基苯基)丙二酰胺12.4g (0.05mol)、[1,4,5]-氧二氮杂环庚烷二氢氯酸盐10.5g (0.06mol) 和三乙胺20.2g (0.20mol) 在二甲苯中搅拌回流反应。待反应完全后,降温,加入新戊酰氯10.8g (0.09mol), 室温反应。待反应完全后,将该混合物用稀盐酸调节pH为酸性,乙酸乙酯萃取。合并的有机相干燥,浓缩结晶得到产物唑啉草酯14.4g, 收率为72%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz, TMS) : $\delta$  8.88 (s, 2H) , 4.28-4.26 (m, 2H) , 3.94-3.93 (m, 2H) , 3.89-3.83 (m, 4H) , 2.56-2.47 (m, 2H) , 2.45-2.40 (m, 2H) , 2.39 (s, 3H) , 1.12 (t, J=9.0Hz, 3H) , 1.23 (s, 9H) 。