

文章编号: 2095—0411 (2014) 02 - 0007 - 04

N - 苯基碳酰胺酸甲酯的合成^{*}

徐崇福, 朱建华, 郑黄利, 李艺林, 王 颖

(常州大学 石油化工学院, 江苏 常州 213164)

摘要: 研讨了 N - 苯基甲酰胺酸甲酯 (MPC) 的新颖合成, 整个合成分为两步完成: ①起始原料尿素与苯胺在无溶剂存在下反应合成 N,N'-二苯基脲 (DPU), 通过实验确定最佳工艺条件为: 反应温度 170℃; n (苯胺) : n (尿素) = 5 : 1; 反应时间 1.5 h, N,N'-二苯基脲粗产物经重结晶法纯化, 产率可达 96.3%; ②N,N'-二苯基脲与甲醇在高压反应釜中 (氮气保护) 无其它溶剂存在下醇解反应合成 N - 苯基碳酰胺酸甲酯。经过实验优化确定反应工艺条件为: 反应温度 170℃, n (N,N'-二苯基脲) : n (甲醇) = 1 : 10, 反应时间 4 h。粗产物经柱色谱分离提纯, N - 苯基碳酰胺酸甲酯的分离产率可达 83.7%。所有产物的分子结构经¹H NMR, ¹³C NMR 以及 IR 光谱表征。

关键词: N,N'-二苯基脲; N - 苯基甲酰胺酸甲酯; 无溶剂反应; 醇解; 压力反应器

中图分类号: O 625.6

文献标识码: A

doi: 10.3969/j.issn.2095—0411.2014.02.003

A Study on the Synthesis of Methyl N - Phenyl Carbamate

XU Chong-fu, ZHU Jian-hua, ZHENG Huang-li, LI Yi-lin, WANG Ying

(School of Petrochemical Engineering, Changzhou University, Changzhou 213164, China)

Abstract: A novel synthesis of methyl N - phenyl carbamate was explored in this paper. The whole syntheses were composed of two steps. In the first step, starting materials urea and aniline were reacted neat to afford N,N'-diphenyl urea (DPU), the optimal conditions were determined by the experiment as follows: reaction temperature 170℃; molar ratio of the reactants n (aniline) : n (urea) = 5 : 1; reaction time 1.5 h. The crude product N,N'-diphenyl urea was purified by re - crystallization with 96.3% isolated yield; in the second step, N,N'-diphenyl urea underwent alcoholysis with methanol neat in pressure reactor under protective atmosphere of nitrogen to form the target product methyl N - phenyl carbamate (MPC). The technical conditions were optimized by the experiment as follows: reaction temperature 170℃; molar ratio of the reactants n (N,N'-diphenyl urea) : n (methanol) = 1 : 10; reaction time 4 h. The crude product was purified by column chromatography with 83.7% isolated yield. The molecular structures of all the products were characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR and IR spectroscopy respectively.

Key words: N,N'-diphenyl urea (DPU); methyl N - phenyl carbamate (MPC); neat reaction; alcoholysis; pressure reactor

碳酰胺酸酯是合成各种农药和医药的重要中间体, 另外, 通过碳酰胺酸酯热分解法还能制备异氰酸酯^[1], 它是合成聚氨酯的基本原料之一。其聚氨

酯产品被广泛应用于航空、土木建设、机电、轻工、纺织等行业中。

DPU 是一种重要的药物中间体, 合成其方法

* 收稿日期: 2013 - 11 - 22。

作者简介: 徐崇福 (1955—), 男, 宁夏平罗县人, 教授, 主要从事药物中间体合成研究。

一般分为光气法以及非光气法。光气法为传统的合成方法,鉴于光气的危害性,终将被限制使用;非光气法可分为羧酸脂法^[2]和一氧化碳法^[3],而羧酸酯法的产率不高,DPU 主要以副产物的形式生成,经济性较差;一氧化碳法等虽然产率高,但需要贵金属作为催化剂,反应条件苛刻,且 CO 毒性大,还有爆炸的危险,所以需开发一种绿色的方法来制备。

现行 MPC 的合成方法有氨基的氧化羰基法、硝基的还原羰基法、苯胺和硝基苯联合法^[4-5]以及碳酸二甲酯的胺解法^[6-8]。前 3 种方法都不可避免的用到 CO 气体原料,需要高压反应条件,尤其 CO 易燃易爆风险大,且需要贵金属作为催化剂,生产成本低,对环境的影响比较大;虽然碳酸二甲酯是一种无毒害的化学品,但反应后处理比较困难,且对催化剂^[9-10]的要求比较高。

本文报道两步法合成 MPC 的研究结果。采用廉价易得的尿素与苯胺做起始原料,制备 DPU,反应过程中不另外引入溶剂,大大降低了原料成本以及能源消耗,然后用自制的 DPU 与甲醇反应制得 MPC。过剩反应原料以及副产物均可回收重复利用,产品分离简便,在不需要催化剂的条件下,实现了高效合成,是一个绿色,环保的解决方案,其合成路线如图 1 所示。

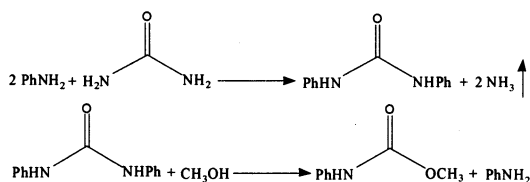


图 1 MPC 的新合成路线

Fig. 1 A novel synthetic route of MPC

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

仪器:快开式迴转搅拌反应釜(烟台牟平曙光精密仪器厂,100mL);PROTEGE460 型傅里叶变换红外光谱仪(美国 Nicolet 公司,KBr 压片);EX-1600 型高效液相色谱仪;400MHz 超导核磁仪(瑞士 Bruker 公司);500MHz 超导核磁仪(瑞士 Bruker 公司);熔点测试仪。

试剂:尿素(国药集团化学试剂有限公司,AR);苯胺(上海凌峰化学试剂有限公司,AR);甲醇(江苏强盛功能化学股份有限公司,AR),所

有市售试剂无需纯化直接使用。

1.2 实验步骤

1.2.1 DPU 的合成

在 100mL 圆底烧瓶中加入尿素 6.0g (0.1mol),苯胺 46.5mL (0.5mol),安装冷却回流装置,油浴升温至 170℃,恒温搅拌 1.5h。反应进程通过薄层色谱监控,反应结束后,自然冷却至室温,粗产物通过砂芯漏斗过滤,分别用甲醇和水分步洗涤,将所得固体产物在甲醇或乙醇中重结晶纯化,得到白色固体 20.5g,收率为 96.3%。产物经各种仪器分析表征,高效液相色谱分析显示纯度为 99.9%,熔点测定为 239.1~240.5℃(文献^[11]值 239~241℃)。IR (KBr), λ/cm^{-1} : 3 326.6 (N-H); 1 648.2 (C=O); 1 594.3, 1 555.5, 1 497.3, 1 447.6 (C=C)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 6.946 ~ 7.459 (m, 10H, Ph), 8.648 (s, 2H, N-H)。¹³C NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 152.53 (CO), 139.71 (Ph), 128.75 (Ph), 121.80 (Ph), 118.17 (Ph)。

1.2.2 MPC 的合成

在 100mL 高压反应釜中加入 DPU 21.2g (0.1mol),甲醇 40.5mL (1.0mol),关闭釜盖。用 1.0MPa 氮气流经管路洗涤置换釜中空气。程序升温至 170℃,恒温搅拌 4h。反应结束后停止加热,自然冷却至室温。先将反应母液在 35℃减压旋蒸除去大部分剩余甲醇,再升温至 105℃,继续减压旋蒸得到浓缩 MPC 混合物。将粗产物转移至填有 300~400 目硅胶的色谱柱,用体积比为 1:8 的乙酸乙酯-石油醚洗脱并减压旋蒸除去溶剂,重结晶得到白色晶体 12.6g,收率为 83.7%。产物经仪器分析表征,高效液相色谱分析显示纯度为 99.8%,IR (KBr), λ/cm^{-1} : 3 302.4 (N-H); 1 729.4 (C=O); 1 188.0 (CO-O-C); 1 616.4, 1 545.6, 1 488.6, 1 448.1 (C=C)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 6.674~7.274 (m, 5H, Ph), 3.630 (s, H, N-H), 2.879 (s, 3H, CH₃)。¹³C NMR (500MHz, CDCl₃) δ : 149.39 (CO), 129.15 (Ph), 117.26 (Ph), 115.16 (Ph), 112.74 (Ph), 30.76 (CH₃)。

2 结果与讨论

2.1 DPU 的合成

尿素是热不稳定物质, 温度达到 132.4℃ (熔点) 左右时会热分解生成氨气和异氰酸。异氰酸的反应活性很高, 易与碱性的苯胺反应生成 DPU。

2.1.1 反应物质的量比对 DPU 产率地影响

该反应中苯胺既为反应原料, 又为溶剂。在固定反应温度 170℃, 反应时间 1.5h 条件下, 考察了苯胺与尿素的物质的量比对 DPU 收率的影响, 结果见表 1。

表 1 反应物质的量比对 DPU 收率的影响

Table 1 Effect of the molar ratio on the yield of DPU							
$n(\text{尿素}) : n(\text{苯胺})$	1:3	1:4	1:5	1:6	1:7	1:8	
收率/%	81.8	90.7	96.3	96.5	96.7	96.6	

鉴于该反应为无溶剂反应, 固体的尿素必须有过量的苯胺液体充分包裹润滑才能进行有效的接触和物料传送。当反应物质的量比仅为 1:3 时, 反应过程中会析出大量的固体, 阻碍搅拌, 反应难以进行; 当物质的量比提高到 1:4 时, 反应过程中溶液依然会出现浑浊; 继续增大物质的量比, 当 $n(\text{苯胺}) : n(\text{尿素}) = 5:1$ 时, 反应已经能够充分进行, 进一步提高物质的量比, DPU 产率增幅就很小了, 只能造成原料浪费和产物分离困难。因此, 选择 $n(\text{苯胺}) : n(\text{尿素}) = 5:1$ 为宜。

2.1.2 反应温度对 DPU 产率的影响

在 $n(\text{苯胺}) : n(\text{尿素}) = 5:1$, 反应时间为 1.5h 条件下, 考察了温度变化对 DPU 收率的影响, 结果见表 2。

表 2 反应温度对 DPU 收率的影响

Table 2 Effect of temperature on the yield of DPU							
反应温度/℃	140	150	160	170	180	190	
收率/%	58.3	73.6	84.4	96.3	96.5	96.6	

由于尿素分解的温度为 133℃ 左右, 所以温度的考虑从 140℃ 开始。由表 2 可知, 随着温度的升高, DPU 收率迅速提高, 而当温度达到 170℃ 后, DPU 收率增幅就很小了。出于能耗的考虑, 温度设定为 170℃ 为宜。

2.1.3 反应时间对 DPU 收率的影响

在 $n(\text{苯胺}) : n(\text{尿素}) = 5:1$, 反应温度 170℃ 条件下, 考察了反应时间对 DPU 收率的影响, 结果见表 3。

由表 3 可知, DPU 收率随反应时间的增加而升高, 反应时间达到 1.5h 后, DPU 收率的变化就

很小了, 继续反应意义不大, 因此反应时间定 1.5h 为宜。

表 3 反应时间对 DPU 收率的影响

Table 3 Effect of reaction time on the yield of DPU						
反应时间/h	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0
收率/%	52.5	75.6	96.3	96.6	96.5	96.7

2.2 MPC 的合成

DPU 与甲醇能在无催化剂存在下醇解, 除生成 MPC 外, 还有可能存在若干副反应, 如图 2。

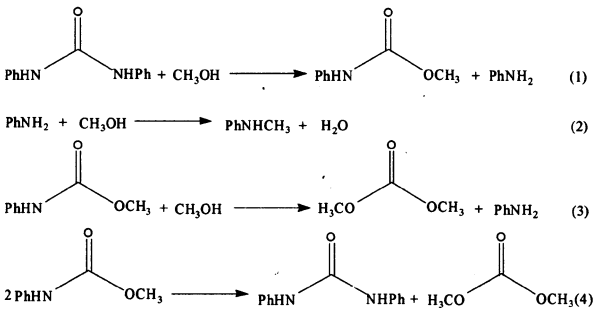


图 2 DPU 与甲醇的醇解反应

Fig. 2 Alcoholysis of DPU with ethanol

副反应 (2)、(3)、(4) 的存在对本实验有重要的影响, 会增加 MPC 分离的难度, 降低目标产物产率, 同时也对结果测定测定产生一定的负面影响。

测定反应混合物中 MPC 的含量比较困难, 本文采用了一种成本低, 测定准确的分析方法: 首先将试样溶液在催化剂和沸石粒存在下与过量的氢氧化钡标准溶液在回流状态下反应 10~30min, 剩余的氢氧化钡用标准盐酸标液回滴, 同时做平行空白试验, 根据实际和空白试验盐酸标液的消耗量, 计算出 MPC 的含量。催化剂可用 PbO、ZnO、MgO 中的一种或几种混合物, 用量为样品质量的 0.5%~1.0%。

2.2.1 反应温度对于 MPC 收率的影响

固定 $n(\text{DPU}) : n(\text{甲醇}) = 1:10$, 向 100mL 高压反应釜中通入保护氮气, 起始压力为 1 MPa, 反应时间 4h, 考察了温度的变化对 MPC 收率的影响, 结果见表 4。

表 4 反应温度对 MPC 收率的影响

Table 4 Effect of reaction temperature on the yield of MPC						
反应温度/℃	150	160	170	180	190	200
收率/%	56.7	70.3	83.7	72.3	61.5	42.1

由表 4 可以看出, 随着温度的升高, MPC 收

率逐渐上升，在 170℃ 达到最大值。继续升温，MPC 的收率呈迅速下降趋势，进一步试验发现，温度超过 180℃ 后，反应混合液中会析出白色固体，经分析检测确证为 DPU。也就是说，过高温度会促进歧化反应（4）的进行，因此选择温度为 170℃ 为宜。

2.2.2 反应时间对 MPC 收率的影响

在 $n(\text{DPU}) : n(\text{甲醇}) = 1 : 10$ ，温度为 170℃ 条件下，考察了反应时间对 MPC 收率的影响，结果见表 5。

表 5 反应时间对 MPC 收率的影响

Table 5 Effect of reaction time on the yield of MPC

反应时间/h	1	2	3	4	5	6
收率/%	24.1	50.2	65.7	83.7	79.6	72.3

表 5 的数据显示，随着反应时间的延长，MPC 的收率逐渐增加，但超过 4h 以后，MPC 的收率反而下降，所以选择时间为 4h 为宜。过长的反应时间不仅浪费时间，消耗能源，而且加重副反应（3）的发生。DPU 的一次醇化得到目标产物 MPC，反应（1）；二次醇化则产生副产物碳酸二甲酯，反应（2）。一次醇化较易发生，受动力学控制程度较大，而二次醇化较难发生，受热力学控制程度较大。在甲醇大大过量的体系中，随着反应时间的延长，热力学影响将越来越大，对生成目标产物不利。因此，控制反应时间尤其重要。

2.2.3 物质的量比对 MPC 收率的影响

在反应温度为 170℃，反应时间 4h 条件下，考察了反应 $n(\text{DPU}) : n(\text{甲醇})$ 对 MPC 收率的影响，结果见表 6。

表 6 反应物质的量比对 MPC 收率的影响

Table 6 Effect of the molar ratio of reactants on the yield of MPC

$n(\text{DPU}) : n(\text{甲醇})$	1 : 6	1 : 8	1 : 10	1 : 12	1 : 14	1 : 16
收率/%	66.8	75.3	83.7	76.6	69.4	52.1

由表 6 可知，随着甲醇用量的增加，MPC 收率随之上升，当物质的量比 1 : 10 时，产物收率达到最大值，继续提高甲醇用量 MPC 收率呈下降趋势，所以选择物质的量比为 $n(\text{DPU}) : n(\text{甲醇}) = 1 : 10$ 为宜。在该反应中，甲醇既是一个反应原料，又是反应体系的溶剂，鉴于甲醇沸点低，在反应温度下大量进入气相，造成 DPU 因脱溶剂化而大量析出，一个气固非均相体系的形成不利于反应进行，只有足够过量甲醇的存在，才能在反应温度下维持甲醇饱和蒸汽压的同时，保持 DPU 与甲醇

互溶的均相反应体系，从而提高目标产物 MPC 的产率。然而太过量的甲醇会促使副反应（2）和（3）的发生，前者虽能除去主反应中的副产物苯胺，促使平衡向右移动，却产生另一个副产物 N - 甲基苯酚；后者则消耗一部分目标产物，并将其转化为碳酸二甲酯副产物。

3 结 论

①以廉价易得的尿素和苯胺为原料，不另外使用溶剂，合成了 DPU，分离收率可达 96.3%；通过实验优化了反应技术工艺，确定最佳的反应条件为： $n(\text{苯胺}) : n(\text{尿素}) = 5 : 1$ ，温度为 170℃，反应时间为 1.5h。②以前一步合成的 DPU 为原料，与甲醇反应，在无催化剂，无另加溶剂条件下，在高压反应釜（氮气保护）中合成了 MPC，收率可达 83.7%；通过实验优化了技术工艺，其最佳反应条件确定为： $n(\text{DPU}) : n(\text{甲醇}) = 1 : 10$ ，温度为 170℃，时间 4h。③使用熔点测定，¹H NMR、¹³C NMR 以及 IR 光谱技术对产物进行了表征。

参考文献：

[1] 李吉文. 国外非光气法合成异氰酸酯的方法 [J]. 聚氨酯工业, 1991, 24 (1): 15 - 18.

[2] 张善言, 樊希祥. N - 芳基氨基甲酸乙酯的新合成方法 [J]. 化学试剂, 1991, 13 (6): 365 - 366.

[3] 梅慧, 梅付名, 李光兴, 等. 催化氧化还原羰基化合成 N, N' - 二苯基脲 [J]. 现代化工, 2006, 26 (9): 35 - 37.

[4] Kye D K, Sang M L. Palladium - catalyzed N, N' - diphenyl urea synthesis from nitrobenzene, aniline and carbon monoxide: Part 3 evidence of carbamoyl intermediate [J]. J Mol Catal, 1992, 75 (1): 1 - 6.

[5] Jae S O, Sang M L. Palladium - catalyzed N, N' - diphenyl urea Synthesis from nitrobenzene, aniline and carbon monoxide [J]. Ind Eng Chem Res, 1991, 30 (7): 1456 - 1461.

[6] 赵军, 江琦. 碳酸二甲酯与有机胺羰基化合成氨基甲酸酯的研究 [J]. 现代化工, 2001, 21 (2): 24 - 26.

[7] 李其峰, 王军威, 董文生, 等. 苯胺与碳酸二甲酯反应合成苯氨基甲酸甲酯 [J]. 催化学报, 2003, 24 (8): 639 - 642.

[8] 康武魁, 姚洁, 王公应, 等. 碳酸二甲酯胺解合成苯胺基甲酸甲酯的催化研究 [J]. 分子催化, 2003, 17 (2): 136 - 139.

[9] Yoshio O. Synthesis of methyl N - phenyl carbamate by methoxy carbonylation of aniline with dimethyl carbonate using Pb compounds as catalysts [J]. J Mol Catal, 1994, 91 (3): 399 - 405.

[10] Yoshio O. Catalysis in the production and reactions of dimethyl carbonate, an environmental benign building block [J]. Applied Catalysis A: General, 1997, 155 (2): 133 - 166.

[12] Kondo T, Kotachi S, Tsuji K, et al. Novel ruthenium - complex - catalyzed synthesis of ureas from formamides and amines [J]. Organometallics, 1997, 16 (12): 2562 - 2570.