

氯乙酰芳胺类化合物的合成及表征

刘汉文, 邹亚丽, 唐子龙

(湖南科技大学 化学化工学院, 理论化学与分子模拟省部共建教育部重点实验室, 湖南 湘潭 411201)

摘要:以取代苯胺和氯乙酰氯为原料合成了一系列芳香酰胺类化合物, 产率为 80% ~ 99%。对反应的后处理进行了简化, 用热水洗涤反应混合物, 不需要有机溶剂对反应混合物进行萃取, 减少了有机溶剂的使用, 更加符合绿色化学的要求。用 IR, ¹H NMR 和 ¹³C NMR 对产物的结构进行了分析与表征。

关键词:氯乙酰氯; 取代苯胺; 酰胺; 合成

中图分类号: O621.3

文献标识码: A

文章编号: 1672-9102(2013)03-0088-04

酰胺类化合物是自然界广泛存在的一类物质。蛋白质是含酰胺键(-CONH-, 又称肽键)的天然高分子化合物, 许多生物碱如水仙碱、麦角碱、常山碱等分子结构也都含有酰胺键。酰胺类化合物具有杀菌活性^[1], 作为农用杀菌剂已有 40 多年的历史, 如甲霜灵^[2-3](酞苯胺类)、萎锈灵^[4-5](丁烯酰胺类)、吗胺灵^[6](三氯乙基酰胺类)等许多商品化的杀菌剂。酰胺类化合物也具有除草活性, 自 1956 年成功开发二丙烯草胺^[7]后得到了较快的发展, 目前有乙草胺^[8]、氟丁酰草胺^[9]、异噁草胺^[10-11]等 53 个商业化品种, 在除草剂系列中位居第三位。酰胺类化合物还具有杀虫活性, 包括新型邻苯二甲酰氨和新型邻甲酰胺类化合物, 氟虫酰胺^[12-13]与氯虫酰胺^[14]则分别是这 2 类杀虫剂的代表。酰胺类杀虫剂因与动物之间有着良好的选择性, 且与传统杀虫剂无交互抗性, 具有良好的发展前景。此外, 酰胺类化合物还是一类重要的化工原料^[15-17], 被广泛地用于化学品、医药品的合成, 日益受到高度重视。我们在这里主要报道氯乙酰芳胺类化合物的合成(图 1), 该类化合物是合成取代酰胺类化合物的重要中间体。

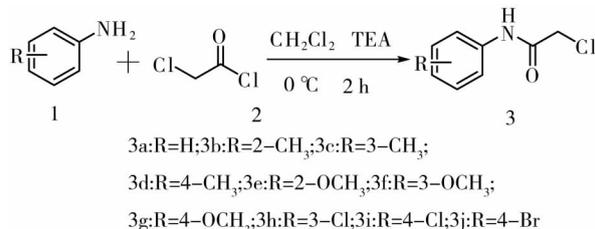


图 1 合成路线

Fig. 1 Synthesis route

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

WRS-1B 数字式熔点仪(温度计未校正); PE-2000 型傅里叶变换红外光谱仪(KBr 压片); Bruker AV-II 500 MHz 核磁共振光谱仪(CDCl₃ 做溶剂, TMS 为内标), 所用试剂均为分析纯。

1.2 氯乙酰芳胺类化合物的合成

在冰浴条件下, 将取代苯胺(0.044 mol, 1.1 eq)缓慢加入到三乙胺(0.040 mol)的二氯甲烷(10 mL)溶液中, 然后用恒压滴液漏斗将氯乙酰氯(0.048 mol)的二氯甲烷(10 mL)溶液滴加到反应瓶

收稿日期: 2013-05-02

基金项目: 国家科技支撑计划项目子课题(2011BAE06B01); 湖南省科学基金课题(11JJ3016)

通信作者: 唐子龙(1967-), 男, 湖南洞口人, 博士, 教授, 主要从事有机合成、功能材料和药物分子设计与合成方面的研究。E-mail: zltang67@aliyun.com

中,在冰浴条件下反应 2.5 h(TLC 检测),待反应缓慢升至室温后减压脱溶,残留物后用热水洗涤数次,抽滤后用无水乙醇重结晶即得产物。

2-氯乙酰苯胺(3a),白色固体,产率 90%,熔点(mp): 131.8 ~ 133.6 °C, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 8.24(s, 1H), 7.54 ~ 7.56(d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.36(t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.18(t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.19(br, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 163.85, 136.69, 129.15(2C), 125.27, 120.16(2C), 42.90; IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3 267, 3 207, 3 144, 3 099, 1 672, 1 608, 1 560, 1 499, 1 444, 1 404, 1 344, 1 292, 1 193, 960, 857, 789, 753.

2-氯乙酰-(2-甲基苯胺)(3b),产率 98%,白色固体,熔点(mp): 109.2 ~ 109.5 °C, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8.22(s, 1H), 7.86 ~ 7.88(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.21 ~ 7.24(t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.11 ~ 7.14(t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.23(s, 2H), 2.30(s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 163.81, 134.66, 130.62, 129.05, 126.95, 125.81, 122.43, 43.19, 17.54. IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3 269, 3 053, 2 961, 1 664, 1 589, 1 542, 1 459, 1 406, 1 253, 1 201, 804, 762, 747, 715.

2-氯乙酰-(3-甲基苯胺)(3c),产率 90%,白色固体,熔点(mp): 77.8 ~ 79.1 °C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8.21(s, 1H), 7.33 ~ 7.38(m, 2H), 7.23 ~ 7.24(m, 1H), 6.98 ~ 6.70(d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.18(s, 2H), 2.36(s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 163.90, 139.14, 136.60, 128.96, 126.09, 120.81, 117.28, 42.94, 21.49. IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3 295, 1 686, 1 667, 1 616, 1 561, 1 492, 1 400, 879, 868, 789, 779, 698.

2-氯乙酰-(4-甲基苯胺)(3d),产率 83%,灰色固体,熔点(mp): 162.0 ~ 162.6 °C, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8.19(s, 1H), 7.41 ~ 7.43(d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.15 ~ 7.16(d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.17(s, 2H), 2.33(s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 163.78, 134.99, 134.14, 129.62(2C), 120.27(2C), 42.90, 20.91. IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3 273, 3 205, 3 156, 3 091, 1 675, 1 618, 1 555, 1 512, 1 402, 1 345, 1 307, 1 293, 1 252, 1 194, 820, 798, 504.

2-氯乙酰-(2-甲氧基苯胺)(3e),产率

87%,红棕色液体. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8.95(s, 1H), 8.33(dd, $J_1 = 1.5$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H), 7.10(td, $J_1 = 1.5$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H), 6.96 ~ 7.00(m, 1H), 6.91(dd, $J_1 = 1.0$ Hz, $J_2 = 8.5$ Hz, 1H), 4.20(s, 2H), 3.91(s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 163.72, 148.34, 126.57, 124.73, 121.04, 119.66, 110.09, 55.87, 43.17. IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3 387, 3 011, 2 945, 1 683, 1 603, 1 535, 1 488, 1 462, 1 435, 1 410, 1 336, 1 290, 1 255, 1 220, 1 176, 1 117, 1 047, 1 026, 784, 751.

2-氯乙酰-(3-甲氧基苯胺)(3f),产率 96%,黄色固体,熔点(mp): 99.0 ~ 99.1 °C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8.25(s, 1H), 7.28(m, 1H), 7.24 ~ 7.25(m, 1H), 7.03 ~ 7.04(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.73(dd, $J_1 = 1.5$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H), 4.19(s, 2H), 3.81(s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 163.84, 160.20, 137.83, 129.86, 112.24, 110.02, 105.87, 55.38, 42.91. IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3 279, 3 210, 3 150, 3 107, 1 677, 1 618, 1 602, 1 565, 1 496, 1 425, 1 405, 1 287, 1 230, 1 214, 1 152, 1 048, 855, 776, 689.

2-氯乙酰-(4-甲氧基苯胺)(3g),产率 80%,淡紫色固体,熔点(mp): 118.8 ~ 119.2 °C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8.18(s, 1H), 7.44 ~ 7.45(d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 6.88 ~ 6.90(d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.19(s, 2H), 3.81(s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 163.74, 157.07, 129.66, 122.10(2C), 114.26(2C), 55.50, 42.86. IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3 294, 3 199, 3 136, 3 074, 2 958, 1 664, 1 603, 1 550, 1 511, 1 466, 1 444, 1 414, 1 300, 1 249, 1 180, 1 153, 1 031, 831, 789, 713, 689.

2-氯乙酰-(3-氯苯胺)(3h),产率 99%,淡黄色固体,熔点(mp): 96.9 ~ 98.4 °C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8.27(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.39 ~ 7.41(d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.28 ~ 7.30(m, 1H), 7.15 ~ 7.16(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.20(s, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 164.01, 137.78, 134.80, 130.14, 125.33, 120.23, 118.10, 42.85. IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3 270, 3 198, 3 132, 3 089, 1 680, 1 614, 1 595, 1 549, 1 430, 1 407, 1 266, 1 253, 877, 781, 681.

2-氯乙酰-(4-氯苯胺)(3i),产率 98%,白色固体,熔点(mp): 168.8 ~ 169.2 °C. $^1\text{H NMR}$

(CDCl₃, 500 MHz) δ : 8.23 (s, 1H), 7.50 ~ 7.52 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.32 ~ 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 163.82, 135.24, 130.37, 129.20 (2C), 121.34, 42.81. IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3 264, 3 199, 3 131, 3 083, 1 670, 1 615, 1 553, 1 491, 1 401, 1 249, 836, 777.

2-氯乙酰-(4-溴苯胺)(3j), 产率 96%, 白色固体, 熔点 (mp): 179.0 ~ 181.2 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 8.24 (s, 1H), 7.45 ~ 7.49 (m, 4H), 4.19 (s, 2H). ¹³C NMR (DMSO-d₆, 125 MHz) δ : 164.75, 137.82, 131.63 (2C), 121.19 (2C), 115.44, 43.49. IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3 263, 3 195, 3 126, 3 077, 1 699, 1 670, 1 608, 1 590, 1 550, 1 488, 1 396, 1 337, 1 282, 1 248, 822, 812, 733.

2 结果与讨论

2.1 合成

目标化合物 3a(3j 以取代苯胺与氯乙酰氯的反应来制备. 反应以二氯甲烷为溶剂, 三乙胺为缚酸剂, 在冰浴条件下进行. 但是由于反应非常剧烈, 产生大量的氯化氢气体, 因此需缓慢地向取代苯胺溶液中滴加氯乙酰氯, 速度宜控制在 0.5 滴/s. 我们对反应的后处理方法进行了改进, 除化合物 3e (液体) 外, 采用热水洗涤反应混合物数次, 然后将所得粗产物用乙醇重结晶, 即可得到高纯度的产物. 与文献 [16] 相比, 此法操作简单, 特别是不需用有机溶剂来萃取反应产物, 符合绿色化学的要求. 对于生成化合物 3e 反应的后处理, 则用稀盐酸溶液 (2 mol/L) 洗涤, 然后用乙酸乙酯萃取进行分离. 化合物 3a(3j) 的产率如表 1 所示. 当取代苯胺的苯环上带有吸电子基团 (如 Cl, Br) 时, 与氯乙酰氯反应的产率普遍很高, 而且高于苯环上带有供电子基团 (CH₃, OCH₃) 的产率.

2.2 化合物的波谱分析

目标化合物氯乙酰芳胺的结构用 ¹H NMR, ¹³C NMR 和 IR 进行了表征, 现以氯乙酰苯胺 3a 为例子以说明. 在 ¹H NMR 中, 在 δ 8.24 处出现一个单峰, 为氮上活泼氢的质子峰, 在 δ 7.16 ~ 7.56 处出现多重峰, 为苯环区的质子吸收峰, 在 δ 4.19 处出现一个强的单峰, 为亚甲基质子峰; 在 ¹³C NMR 中, δ 163.85 处为羰基碳的峰, δ 120.16 ~ 156.69 的为苯环上碳的峰, δ 12.90 为亚甲基碳的峰; 在 IR 中, 3 267 cm⁻¹ 处出现的谱带为 ν (NH) 吸收带, 3 099

cm⁻¹ 处的谱带是 N-H 平面内弯曲振动的倍频带, 1 672 cm⁻¹ 处的强吸收式 ν (C=O) 吸收带, 1 560 cm⁻¹ 处的吸收是 δ (NH) 吸收带. 1 608 cm⁻¹ 和 1 499 cm⁻¹ 处的吸收带是苯环骨架振动吸收带, 753 cm⁻¹ 处的吸收为单取代苯的特征吸收峰.

表 1 化合物 3 的产率

Tab.1 The yield of compound 3

序号	化合物	R	产率/%
1	3a	H	90
2	3b	2-CH ₃	98
3	3c	3-CH ₃	90
4	3d	4-CH ₃	83
5	3e	2-OCH ₃	87
6	3f	3-OCH ₃	96
7	3g	4-OCH ₃	80
8	3h	3-Cl	99
9	3i	4-Cl	98
10	3j	4-Br	96

3 结论

以取代苯胺和氯乙酰氯为原料高产率地合成了一系列芳香酰胺类化合物, 并用 IR, ¹H NMR 和 ¹³C NMR 对产物的结构进行了分析与表征. 在反应后处理阶段改用热水洗涤反应混合物, 不需要有机溶剂对反应混合物进行萃取, 因而简化了后处理步骤, 减少了有机溶剂的使用, 更加符合绿色化学的要求.

参考文献:

- [1] 孙家隆. 农药化学合成基础[M]. 北京: 化学工业出版社, 2008. Sun J L. Pesticide chemical synthesis [M]. Beijing: Chemical Industry Press. 2008.
- [2] 刘学东, 柴生勇, 鲁鸣久. 甲霜灵及其旋光体的合成进展[J]. 农药, 2000, 39(12): 4-7. Liu X D, Chai S Y, Lu M J. A frost spirit and the progress in synthesis of optically active body[J]. Pesticide, 2000, 39(12), 4-7.
- [3] Zadra C, Marucchini C, Zazzerini A. Behavior of metalaxyl and its pure R-enantiomer in sunflower plants (helianthus annuus) [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2002. 50 (19): 5373-5377.
- [4] 张一宾. 芳酰胺类杀菌剂的演变——从萎锈灵、灭锈胺、氟酰胺到吡噻菌胺、啶酰菌胺[J]. 世界农药, 2007, 29(1): 1-7. Zhang Y B. The change of aromatic amide fungicides - fluoride from carboxin rust amine amides to actos thiamethoxam bacteria amine organism acyl amine[J]. World Pesticide, 2007, 29(1): 1-7.
- [5] Chin W, Kucharczyk N, Smith A E. Nature of carboxin (vitavax) - derived bound residues in barley plants [J]. Journal of

- Agricultural and Food Chemistry, 1973, 21(3): 506-507.
- [6] 杨吉春, 张金波, 柴宝山, 等. 新型邻苯二甲酰胺类杀虫剂的研究进展[J]. 农药, 2005, 44(1): 6-9.
Yang J C, Zhang J B, Chai B S, et al. The research progress of new pesticide phthalic amide class[J]. Pesticide, 2005, 44(1): 6-9.
- [7] 江忠萍, 谷文喆. 酰胺类除草剂研究进展[J]. 山东农药信息, 2010(3): 27-28.
Jiang Z P, Gu W J. Review of Amide herbicide[J]. Shandong Pesticide Information, 2010(3): 27-28.
- [8] 徐宏宾. 乙草胺在农药领域的应用及合成路线的优缺点[J]. 黑龙江生态工程职业学院学报, 2010, 23(6): 27-29.
Xu H B. Acetochlor in the field of pesticide application and the advantages and disadvantages of synthetic route[J]. Journal of Heilongjiang Vocational Institute of Ecological Engineering, 2010, 23(6): 27-29.
- [9] 刘安昌, 沈乔, 周青, 等. 新型除草剂氟丁酰胺的合成研究[J]. 现代农药, 2012, 11(2): 21-27.
Liu A C, Shen Q, Zhou Q, et al. The study of Herbicide fluorine butyryl grass amine[J]. Modern Agrochemicals, 2012, 11(2): 21-27.
- [10] 丁丽, 付颖, 叶非. 酰胺类除草剂的研究和应用进展[J]. 农药科学与管理, 2011, 32(9): 22-26.
Ding L, Fu Y, Ye F. Research and application progress of amide herbicide[J]. Pesticide Science and Administration, 2011, 32(9): 22-26.
- [11] Cantrell C L, Dayan F E, Duke S O. Natural products as sources for new pesticides[J]. Journal of Natural Products, 2012, 75(6): 1231-1242.
- [12] 李洋, 李森, 柴宝山, 等. 新型杀虫剂氟虫酰胺[J]. 农药, 2006, 45(10): 697-699.
Li Y, Li M, Cai B S, et al. New insecticides fluorine amide[J]. Pesticide, 2006, 45(10): 697-699.
- [13] Feng M L, Li Y F, Zhu H J, et al. Synthesis, insecticidal activity, and structure-activity relationship of trifluoromethyl-containing phthalic acid diamide structures[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2010, 58(20): 10999-11006.
- [14] 柴宝山, 彭永武, 李慧超, 等. 氯虫酰胺的合成与杀虫活性[J]. 农药, 2009, 48(1): 13-16.
Chai B S, Pen Y W, Li H C, et al. Chlorine worm amide synthesis and insecticidal activity[J]. Pesticide, 2009, 48(1): 13-16.
- [15] 戴红, 刘建兵, 苗文科, 等. 新型含2-取代-1,3-噻唑烷环的噻唑酰胺类化合物的合成与生物活性研究[J]. 有机化学, 2011, 31(11): 1943-1948.
Dai H, Liu J B, Miao W K, et al. Synthesis and bioactivities of novel thiazole amide derivatives containing a 2-substituted-1,3-thiazolidine ring[J]. Chinese Journal of Organic Chemistry, 2011, 31(11): 1943-1948.
- [16] Liao C, Chan K T, Zeng J Y, et al. Nonchelate and chelate complexes of palladium(II) with n-heterocyclic carbene ligands of amido functionality[J]. Organometallics, 2007, 26: 1692-1702.
- [17] 江镇海. 酰氯在农药合成中的应用和市场前景[J]. 今日农药, 2012(3): 30.
Jiang Z H. Chloride in pesticide synthesis application and market prospect[J]. Agrochemicals Today, 2012(3): 30.

Synthesis and characterization of chloroacetyl aromatic amines

LIU Han-wen, ZOU Ya-li, TANG Zi-long

(Key Laboratory of Theoretical Chemistry and Molecular Simulation of Ministry of Education of China,

School of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan University of Science and Technology, Xiangtan 411201, China)

Abstract: A series of aromatic amides were synthesized in yields of 80% ~ 99% using substituted aniline and chloroacetyl chloride as materials. The structures of the products were characterized by IR, ¹H NMR and ¹³C NMR. The post-treatment of the reactions were simplified only by washing the reaction mixtures with hot water, need not use organic solvent to extract the product from the mixture. The reduction use of organic solvent in post-treatment is in line with the requirements of the green chemistry.

Key words: chloroacetyl chloride; substituted aniline; amide; synthesis