

N-(2,6-二氯-4-三氟甲基)苯基乙酰胺的合成及其晶体结构分析

施月飞, 张小红, 钟平[†]

(温州大学化学与材料科学学院, 浙江温州 325035)

摘要: 2,6-二氯-4-三氟甲基苯胺溶于乙酸乙酯溶剂中, 在 POCl_3 催化下合成 N-(2,6-二氯-4-三氟甲基)苯基乙酰胺, 此反应条件温和, 易于控制, 产率达到 85%。通过 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、 ^{19}F NMR、IR 对其结构进行表征, 并利用单晶 X 射线衍射法测定其结构。该晶体属单斜晶系, 空间群为 $C2/c$, 晶体学参数为: $a=19.739(2)\text{\AA}$, $b=12.0183(14)\text{\AA}$, $c=9.6533(12)\text{\AA}$, $\alpha=90^\circ$, $\beta=106.364(2)$, $\gamma=90^\circ$; $Z=8$, $F(000)=1088$, $R_1=0.06$ 。

关键词: 2,6-二氯-4-三氟甲基苯胺; 乙酰胺; 晶体结构

中图分类号: O623.624 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-0375(2007)01-0005-04

酰胺类化合物是很多药物首选的合成中间体, 如对羟基苯乙酰胺是抗高血压首选药物阿替洛尔的重要中间体^[1,2]。同时许多药物本身就具有酰胺官能团, 如莫达非尼 2-(二苯甲基硫基)乙酰胺就是一种具有促进觉醒活性的合成乙酰胺衍生物, 已经被美国食品和药物管理局批准用于治疗与嗜眠发作有联系的过度的日间睡意^[3]。具有抗肿瘤活性的 2-(1H-吡啶-3-基)-2-氧代-乙酰胺^[4]、在预防或治疗类风湿性疾病(如类风湿性关节炎、Behcet 症、硬化脊椎炎等)及各种免疫炎症疾病和自体免疫疾病(如多发性硬化症、全身性红斑狼疮、Sjogren 综合症等)中有用的试剂[5-氯-6-苯基-2-(4-三氟甲基苯基)-4-嘧啶氨基]乙酰胺衍生物^[5]、除草剂杂环氧乙酰胺—2-(1,3-苯并噻唑-2-基氧)-N-(4-氟苯基)-N-(1-甲基乙基)乙酰胺等都具有乙酰胺的结构^[6]。文献^[7,8]指出 2,6-二氯-4-三氟甲基苯胺是一种重要的中间体, 由于其具有含氟芳香族化合物独特的生物活性, 所以受到人们越来越多的关注, 并被广泛用于医药及农药的制备。为了进一步提高乙酰胺类药物中间体的生理活性, 笔者对 2,6-二氯-4-三氟甲基苯胺进行了化学修饰, 通过氨基和温和试剂乙酸乙酯反应(在 POCl_3 催化下), 把乙酰基引入此化合物中, 合成了目标产物 2, 如图 1 所示, 并用单晶 X 射线衍射法测定

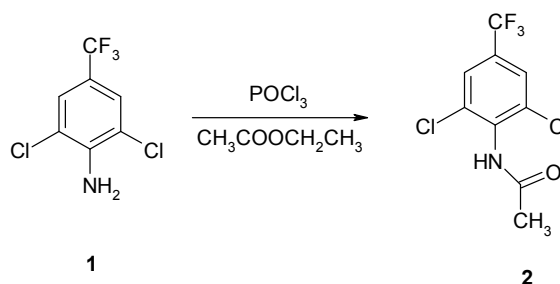


图 1 N-(2,6-二氯-4-三氟甲基)苯基乙酰胺的合成

收稿日期: 2006-06-16

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(20572079)

作者简介: 施月飞(1984-), 女, 浙江湖州人, 温州大学 2002 级本科生, 研究方向: 有机化学。[†] 通讯作者, zhongp@wzu.edu.cn

了此化合物的晶体结构.

1 实验部分

1.1 N-(2,6-二氯-4-三氟甲基)苯基乙酰胺 2 的合成及单晶培养

在 100 mL 烧瓶中加入 4 mL 乙酸乙酯, 先滴入 0.475 mL (约 5 mmol) 三氯氧磷, 搅拌 5 min, 再加入 2, 6-二氯-4-三氟甲基苯胺 1.3015 g (约 5 mmol), 磁力搅拌, 反应液呈微黄色, 反应温度为 60 °C, 反应 8 h 左右, 薄层色谱监测反应的进程, 待反应结束后, 将反应液减压蒸干, 得到固体物质, 加入适量的乙酸乙酯进行多次重结晶, 得白色固体 2 (1.16g). 熔点为 165 °C ~ 170 °C, 产率 85%. 该化合物再用乙醇/乙酸乙酯混合溶剂溶解, 溶剂自然挥发后即可得到白色颗粒状晶体.

1.2 晶体结构的测定

选取 0.38nm×0.24nm×0.22mm 的单晶置于 SiemensP4 四圆衍射仪上. 用石墨单色化的 MoK α ($\lambda=0.071073$ nm) 辐射为光源, 在 298(2) K 温度下, 以 ω -2 θ 扫描方式在 2.01° < θ < 25.22° 范围内, 极限指数为 -23 ≤ h ≤ 23, -12 ≤ k ≤ 14, -8 ≤ l ≤ 11, 共收集衍射 5738 个. 氢原子位置按理论模型计算, 对全部非氢原子坐标及其各向同性温度因子用全矩阵最小二乘法修正 (F^2), 晶体结构的解析使用 SHELXL-97 程序.

2 结果与讨论

2.1 目标化合物 2 合成方法的讨论

传统酰胺的合成都是采用胺化合物和强活性的酰氯、酸酐反应^[9-11], 由于酰氯、酸酐存在着易水解的缺点, 使得合成条件比较严格, 如需严格控制反应体系的无水环境, 同时酰氯, 酸酐的沸点相对较高, 使得反应需高温回流, 产物的稳定性降低. 为了使反应尽可能朝产物方向进行, 还需加入缚酸剂三乙胺, 吡啶等, 从而造成副产物的增加和提纯产物的困难. 为了避免以上缺点, 本文把酰化试剂换成常用溶剂乙酸乙酯, 在少量催化剂三氯氧磷的作用下回流, 即可得到酰胺化合物. 所采用的方法具有原料易得、反应温和、产率较高, 易于控制的优点.

2.2 目标化合物 2 的检测数据

¹H NMR (CD₃COCD₃, 300 MHz) δ : 7.85 (s, 2H), 9.20 (s, 1H), 2.1 (s, 3H); ¹³C NMR (CD₃COCD₃, 75 MHz) δ : 21.78 (1C), 125.3 (q, J = 270.4 Hz, 1C), 125.4 (1C), 129.7 (q, J = 33.9 Hz, 1C), 135.0 (2C), 137.5 (2C), 167.7 (1C); IR(KBr) ν (cm⁻¹): 3419 (NH), 1669 (CO), 1531(苯环), 1391, 884, 821; ¹⁹F NMR: -63.602.

2.3 晶体结构描述

标题化合物的非氢原子坐标和等效温度因子见表 1, 部分键长和键角见表 2, 分子结构见图 2.

从表 2 中数据可知: C(8) - C(5) - N(1), C(5)-C(4)-N(1), C(5)-C(6)-N(1)三个键角之和为 360°; 由此可见 N 和苯环上的碳原子基本处于同一平面. 晶体分子之间存在 N1-H1-O1 氢键, 其键长为 2.870(3)Å, 分子间氢键的存在使整个

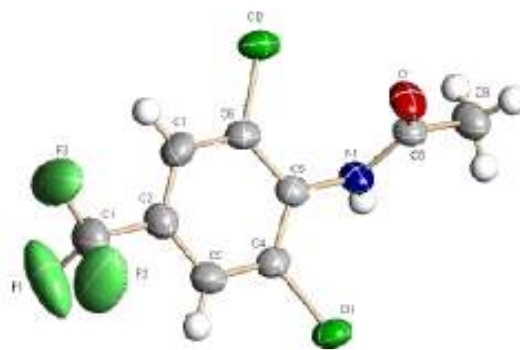


图 2 分子结构图

晶体具有较稳定的结构.

表 1 非氢原子坐标和等效温度因子

Table 1 Non-hydrogen atomic coordinates($\times 10^4$) and equivalent isotropic thermal parameters($\text{nm}^2 \times 10^5$)

原子	x	y	z	U(eq)	原子	x	y	z	U(eq)
Cl(1)	2509(1)	2997(1)	2256(1)	50(1)	C(2)	3746(2)	871(3)	985(4)	47(1)
Cl(2)	4867(1)	3506(1)	515(1)	56(1)	C(3)	3215(2)	1310(3)	1490(3)	43(1)
F(1)	3903(3)	-896(2)	2026(4)	145(2)	C(4)	3183(2)	2449(3)	1644(3)	38(1)
F(2)	3167(2)	-794(3)	70(5)	132(2)	C(5)	3674(2)	3170(2)	1331(3)	36(1)
F(3)	4207(2)	-685(2)	102(5)	130(2)	C(6)	4207(2)	2689(3)	844(3)	40(1)
O(1)	3520(1)	4860(2)	-704(2)	53(1)	C(7)	4241(2)	1554(3)	653(4)	48(1)
N(1)	3646(1)	4315(2)	1589(2)	39(1)	C(8)	3593(2)	5104(3)	557(3)	41(1)
C(1)	3785(2)	-366(3)	816(5)	64(1)	C(9)	3628(2)	6277(3)	1090(4)	56(1)

表 2 化合物的部分键长和键角

Table 2 Selected bond lengths (\AA) and angles ($^\circ$)

化学键	键长/ \AA	化学键	键长/ \AA	化学键	键角/ $^\circ$	化学键	键角/ $^\circ$
Cl(1)-C(4)	1.730(3)	C(1)-C(2)	1.499(5)	F(3)-C(1)-F(2)	103.2(4)	C(6)-C(5)-C(4)	116.9(3)
Cl(2)-C(6)	1.731(3)	C(2)-C(3)	1.379(5)	F(1)-C(1)-F(2)	101.6(4)	C(6)-C(5)-N(1)	122.5(3)
F(1)-C(1)	1.293(5)	C(2)-C(7)	1.381(5)	F(3)-C(1)-C(2)	114.7(4)	C(4)-C(5)-N(1)	120.5(3)
F(2)-C(1)	1.332(6)	C(3)-C(4)	1.380(5)	F(1)-C(1)-C(2)	113.1(4)	C(7)-C(6)-C(5)	121.6(3)
F(3)-C(1)	1.281(5)	C(4)-C(5)	1.395(4)	F(2)-C(1)-C(2)	112.0(4)	C(7)-C(6)-Cl(2)	118.0(2)
O(1)-C(8)	1.221(4)	C(5)-C(6)	1.394(4)	C(3)-C(2)-C(7)	120.8(3)	C(5)-C(6)-Cl(2)	120.4(2)
N(1)-C(8)	1.357(4)	C(6)-C(7)	1.381(5)	C(3)-C(2)-C(1)	119.1(3)	C(6)-C(7)-C(2)	119.5(3)
N(1)-C(5)	1.403(4)	C(8)-C(9)	1.495(5)	C(7)-C(2)-C(1)	120.2(3)	O(1)-C(8)-N(1)	121.8(3)
C(8)-N(1)-C(5)	123.6(2)	C(3)-C(4)-Cl(1)	118.6(2)	C(2)-C(3)-C(4)	118.8(3)	O(1)-C(8)-C(9)	123.4(3)
F(3)-C(1)-F(1)	111.1(4)	C(5)-C(4)-Cl(1)	119.0(2)	C(3)-C(4)-C(5)	122.4(3)	N(1)-C(8)-C(9)	114.8(3)

参考文献

- [1] 张淑英, 李勇, 郭燕文, 等. 乙醛酸衍生物的研究进展[J]. 化学研究与应用, 2000, 12(2): 125-131.
- [2] 申永存, 邹淑静. 4-羟基-4'-氯二苯甲酮合成工艺改进[J]. 中国医药工业杂志, 1995, 26(9): 416-417.
- [3] 丹尼斯, 拉尔若, 吉勒, 等. 亚磺酰乙酰胺的制备[P]. 中国, 03811838.6. 2005-08-17.
- [4] 诺威斯药物有限公司. 具有抗肿瘤活性的 2-(1H-咪唑-3-基)-2-氧代-乙酰胺[P]. 中国, 00817492.X, 2003-04-23.
- [5] 大日本制药株式会社. [5-氯-6-苯基-2-(4-三氟甲基苯基)-4-噻啶氨基]乙酰胺衍生物, 该衍生物、包含该衍生物的药物组合物以及这些化合物的中间体的制备方法[P]. 中国, 00815758.8, 2003-01-08.
- [6] 黑龙江大学化学化工学院, 沈阳化工研究院. 杂环氧乙酰胺——2-(1, 3-苯并噻唑-2-基氧)-N-(4-氟苯基)-N-(1-甲基乙基) 乙酰胺除草剂及其制备方法[P]. 中国, 01128279.7, 2003-04-23.
- [7] 吕咏梅. 值得关注的含氟精细中间体及化学品[J]. 精细化工原料及中间体, 2005, (6): 30-34.
- [8] 廖泽栋, 刘智凌, 徐满才, 等. 2-(4'-羟基苯氧基)-3-氯-5-三氟甲基吡啶的合成[J]. 精细化工, 2005, 22(12): 944-960.
- [9] 杜海军, 欧阳贵平, 杜海棠, 等. 含三氟甲基芳基吡啶甲酰胺的衍生物的合成与结构表征[J]. 化学试剂, 2006,

28(3): 177-179.

- [10] 杨芝萍, 钟平, 汤日元, 等. 1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-3-氰基-5-氨基吡唑及其酰胺、二酰亚胺合成及晶体结构[J]. 有机化学, 2005, 25(7): 810-814.
- [11] 罗长征. N、N-(1-甲基庚基)乙酰胺的生产方法[P]. 中国, 01128552.4, 2003-3-26.

Synthesis and Crystal Structure of N-(2,6-dichloro-4-trifluoromethylphenyl) Acetamide

SHI Yuefei, ZHANG Xiaohong, ZHONG Ping

(School of Chemistry and Material Science, Wenzhou University, Wenzhou, China 325035)

Abstract: N-(2,6-dichloro-4-trifluoromethylphenyl)acetamide was synthesized from the reaction of 2,6-dichloro-4-trifluoromethylaniline with POCl_3 in acetate. The structure of the title compound was determined by ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{19}F NMR, IR and X-ray diffraction analysis. Crystal data: monoclinic, space group $C 2/c$, $a = 19.739(2)\text{Å}$, $b = 12.0183(14)\text{Å}$, $c = 9.6533(12)\text{Å}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 106.364(2)$, $\gamma = 90^\circ$; $Z = 8$, $F(000) = 1088$, $R_1 = 0.06$.

Key words: 2,6-Dichloro-4-Trifluoromethylaniline; Acetamide; Crystal structure

(编辑: 王一芳)