

化 学

二苯甲酮酰胺衍生物的合成与表征

刘彩娥 韩 强

(同济大学化学系, 上海 200092)

摘 要 以邻苯二甲酸酐和不同的取代苯为原料, 经过傅克反应得到邻芳酰基苯甲酸, 再与不同的胺类化合物合成一系列二苯甲酮酰胺衍生物, 总反应收率为 71.2% ~ 91.7%。通过在二苯甲酮上引入酰胺羧酸类活性基团, 不仅其可以作为光化学前体用于提高光反应的立体选择性, 而且还可直接应用于其他化学领域。其结构已经核磁和质谱表征。

关键词 邻苯二甲酸酐 傅克 酰胺衍生物 合成

中图法分类号 O626.4 **文献标志码** B

二苯甲酮类系列衍生物已被广泛应用于医药、农药、染料、塑料、涂料、日用化工、电子化学品等领域。二苯甲酮胺在抗生素如 β -内酰胺抑制剂他唑巴坦的合成中作为羧基保护基而广泛使用^[1]; 20 世纪末, 二苯甲酮衍生物作为非甾体抗炎药效基团的特性被人们所发现, 成为一类用途广泛的药物中间体^[2]。二苯甲酮类氢转移性光引发剂由于其引发的量子效率高等优点, 成为目前产量最大的光引发剂^[3,4]。此外, 随着人们对紫外线防护意识的加强, 羟基二苯甲酮作为一种紫外线吸收剂, 能够强烈地吸收高能量的紫外线, 广泛地应用于高分子材料中, 如含紫外吸收剂的染料^[5], 还常用来生产高防晒指数产品^[6]。在电子工业中, 氨基二苯甲酮类具有良好的半导体倍频功能。本文通过在二苯甲酮苯环上引入酰胺羧酸类活性基团, 不仅可以作为光反应的前体广泛应用到不对称光化学中, 是一种提高立体选择性的有效方法^[7], 还可直接应用于其它化学领域。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Varian AM-300 型核磁共振仪 (CDCl₃、DMSO-d₆ 为溶剂, TMS 为内标); Waters Q-Tof Micro 型四极杆-飞行时间串联质谱仪; Waters Autospec Premier 型磁质谱仪; Kruss KSP II 型全自动数字熔点仪。

脯氨酸、2-哌啶甲酸为化学纯, 其余试剂均为分析纯。

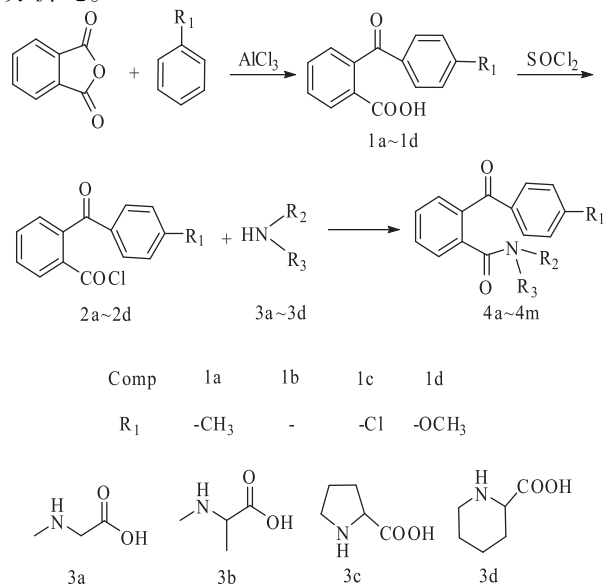


图1 二苯甲酮酰胺衍生物(4)的反应式

2010年3月12日收到

第一作者简介: 刘彩娥 (1986—), 女, 汉族, 山东烟台人, 硕士生, 研究方向: 有机合成。E-mail: happy_lce@126.com。

表 1 二苯甲酮酰胺衍生物(4)的合成

序号	1	3	产物 4	收率/%
1	1a	3a	4a	87.1
2	1a	3b	4b	74.6
3	1a	3c	4c	78.4
4	1a	3d	4d	79.3
5	1b	3a	4e	87.7
6	1b	3b	4f	76.1
7	1b	3c	4g	78.3
8	1b	3d	4h	76.7
9	1c	3a	4i	91.7
10	1c	3b	4j	71.2
11	1c	3c	4k	72.3
12	1c	3d	4l	78.5
13	1d	3a	4m	76.3

1.2 合成

合成反应式见图 1。

1.2.1 1 的合成(以 1a 为例)

在 100 mL 的三颈烧瓶中加入 1.48 g(10 mmol)邻苯二甲酸酐和 20 mL(188 mmol)甲苯,冰浴搅拌条件下分批加入 2.9 g (21.7 mmol)无水 AlCl₃,缓慢升温至 90 ℃反应 3 h;先冷水浴后冰浴,向反应液加入适量的碎冰猝灭反应,加约 3 mL 浓盐酸,析出固体,酸洗碱洗,得到白色晶体(1a)。

分别用苯、氯苯和甲氧基苯代替甲苯,同法制得 1b,1c 和 1d。

1a:¹H NMR(300 MHz ,CDCl₃):δ8.20 – 7.18 (m,8H) , 2.40(s, 3H),m. p. 137℃ – 139℃。

1b:¹H NMR(300 MHz ,CDCl₃):δ8.08 – 7.36 (m,9H), m. p. 131℃ – 132℃。

1c:¹H NMR(300 MHz ,CDCl₃):δ7.79 – 7.44 (m,8H), m. p. 142℃ – 143℃。

1d:¹H NMR(300 MHz ,CDCl₃):δ7.78 – 7.43 (m, 8H) , 3.86 (s,3H), m. p. 135℃ – 138℃。

1.2.2 2 的合成(以 2a 为例)

在 50 mL 的单颈烧瓶中加入 2.40 g(10 mmol)化合物 1a 和 10 mL(160 mmol)氯化亚砷,80 ℃回流

5 h,反应结束后加入适量的正己烷减压除去氯化亚砷得到油状产物 2a,直接用于下一步反应。

1.2.3 4 的合成(以 4a 为例)

在 100 mL 三颈烧瓶中依次加入 1.45 g(12 mmol)3a,15 mL 二氯甲烷和 5 mL 三乙胺,搅拌使其溶解。0 ℃下用恒压滴定漏斗缓慢滴入 20 mL (10 mmol)溶有化合物 2a 的二氯甲烷溶液,TLC 检测 3 h 后反应结束。用稀盐酸调 pH 值至 3 ~ 4,无水 NaSO₄ 干燥后减压浓缩,用柱层析(石油醚:乙酸乙酯 = 1 : 1)分离得白色固体 4a。

分别更换 1 和 3,同法制得 4b ~ 4m。

4a:¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ:7.78 – 7.28 (m,8H),4.24(s,2H),3.07(s,1H),2.99(s,2H),2.40(s,3H);MS(ESI⁺)m/z(%) 312.1[M + 1]⁺, m. p. 125℃ – 126℃。

4b:¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ:7.79 – 7.70 (m,2H),7.62 – 7.39(m,4H),7.30 – 7.25(m,2H),5.20 – 5.17(q,1H),2.99(s,1H),2.85(s,2H),2.44(s,3H),1.50 – 1.43(m,3H);MS(ESI⁺)m/z(%) 326.1[M + 1]⁺, m. p. 142℃ – 143℃。

4c:¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ:7.72 – 7.69 (m,2H),7.60 – 7.49(m,4H),7.28 – 7.25(m,2H),4.61(t,J = 6.4Hz,1H),3.43 – 3.39(t,J = 6.2Hz,2H),2.42(s,3H),2.36 – 2.18(m,2H),2.01 – 1.90(m,2H);MS(ESI⁺)m/z(%) 338.1[M + 1]⁺, m. p. 173℃ – 174℃。

4d:¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ:7.74 – 7.71 (m,2H),7.55 – 7.46(m,4H),7.27 – 7.25(m,2H),4.56 – 4.16(m,1H),3.58 – 3.19(m,2H),2.42(s,3H),1.81 – 1.22(m,6H);MS(ESI⁺)m/z(%) 374.1[M + 23]⁺, m. p. 121℃ – 123℃。

4e:¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ:7.78 – 7.28 (m,8H),4.21(s,2H),3.04(s,1H),2.99(s,2H);MS(ESI⁺)m/z(%) 298.1[M + 1]⁺, m. p. 130℃ – 132℃。

4f:¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ:7.79 – 7.75 (m,3H),7.64 – 7.49(m,4H),7.30 – 7.29(m,2H),5.20 – 5.17(q,1H),2.99(s,1H),2.85(s,

2H), 1.50 – 1.43 (m, 3H); MS (ESI⁺) m/z (%) 312.1 [M + 1]⁺, m. p. 137°C – 139°C。

4g: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.82 – 7.79 (m, 2H), 7.65 – 7.59 (m, 3H), 7.54 – 7.43 (m, 4H), 4.66 – 4.62 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.43 – 3.39 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.46 – 2.15 (m, 2H), 2.02 – 1.92 (m, 2H); MS (ESI⁺) m/z (%) 324.1 [M + 1]⁺, m. p. 168°C – 170°C。

4h: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.84 – 7.81 (m, 2H), 7.58 – 7.45 (m, 7H), 4.63 – 4.49 (m, 1H), 3.79 – 3.56 (m, 1H), 3.16 – 3.25 (m, 1H), 2.42 – 1.31 (m, 6H); MS (ESI⁺) m/z (%) 360.1 [M + 23]⁺, m. p. 117°C – 118°C。

4i: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.78 – 7.43 (m, 8H), 4.24 (s, 2H), 3.08 (s, 1H), 3.00 (s, 2H); MS (ESI⁺) m/z (%) 354 [M + 23]⁺, m. p. 136°C – 138°C。

4j: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.80 – 7.74 (m, 2H), 7.60 – 7.42 (m, 6H), 5.16 – 5.13 (q, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.87 (s, 2H), 1.51 – 1.43 (m, 3H); MS (ESI⁺) m/z (%) 368.1 [M + 23]⁺, m. p. 146°C – 149°C。

4k: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.78 – 7.73 (m, 2H), 7.64 – 7.59 (m, 4H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 4.64 – 4.60 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.45 – 3.41 (m, 2H), 2.32 – 2.22 (m, 2H), 2.01 – 1.91 (m, 2H); MS (ESI⁺) m/z (%) 358.1 [M + 1]⁺, m. p. 177°C – 179°C。

4l: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.79 – 7.77 (m, 2H), 7.61 – 7.42 (m, 6H), 4.26 – 4.06 (m, 1H), 3.53 – 3.19 (m, 2H), 1.81 – 1.42 (m, 6H); MS (ESI⁺) m/z (%) 394.1 [M + 23]⁺, m. p. 126°C – 127°C。

4m: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.78 – 7.43 (m, 8H), 4.21 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.06 (s, 1H), 2.98 (s, 2H); MS (ESI⁺) m/z (%) 328.1 [M + 1]⁺, m. p. 124°C – 126°C。

2 实验讨论

2.1 邻芳酰基苯甲酸(1)的合成

无水 AlCl₃ 的称量要迅速,防止 AlCl₃ 遇水分解;并且猝灭反应一定要保证冰浴搅拌状态下,防止体系太过剧烈而冲出。在合成 1c 时,由于氯原子的吸电子效应不利于反应进行,需要将温度提高至 125 °C,且反应时间延长 2 h。

2.2 邻芳酰基苯甲酰氯(2)的合成

化合物 2 的合成前仪器应该保证绝对干燥,防止二氯亚砷遇水变质。在加热回流时,温度控制在 75 °C—85 °C 为宜,反应时间控制在反应物变为澄清液后再反应 5 h。

2.3 二苯甲酮酰胺衍生物(4)的合成

(1) 温度及 pH 值对反应的影响

酰氯的活性比较强,反应剧烈,一般控制在 0 °C 左右有利于反应的进行,得到单一高收率的目标产物。反应必须在弱碱性条件下进行,高活性的酰氯非常容易与体系中的水发生反应,生成相应的羧酸产物,因此酰氯参与反应前一定要除尽 SOCl₂,且加入足量的三乙胺。

(2) 不同反应体系对反应的影响

由于 3a ~ 3d 溶于水,几乎不溶于有机溶剂,酰氯遇水又极易水解,本文设计了 3 种不同的反应体系,并进行对比,结果表明二氯甲烷 – 三乙胺体系反应时间短,收率高且适用性较广,二氧六环 – 水 – 三乙胺体系,反应时间长且收率不高,乙醚 – 水 – 氢氧化钠体系对某些强碱性条件下不稳定的氨基酸不适用。

3 结论

二苯甲酮酰胺衍生物以较高的产率被合成,合成方法简单易行,并且产物可广泛应用于各化学领域,提高光化学反应的立体选择性。

参 考 文 献

- 1 Ronald G, Micetich S, Amarendra N, *et al.* Synthesis of 2β-azidomethylpenicillin-1,1-dioxides and 3β-azido-3α-methycephamyl, 1-diox-

- ides. *Synthesis*,1986;(4):292—296
- 2 Wang H Y, Li C, Wang N, *et al.* Two-step enzymatic selective synthesis of water-soluble ketoprofen-saccharide conjugates in organic media. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*,2009;17(5):1905—1910
 - 3 Breslow R. Photoreactions of benzophenone having quaternary ammonium. *J Am Chem Soc*,1978;100:8156—8160
 - 4 Jiang X S, Luo X W, Yin J. Polymeric photoinitiator containing in-chain benzophenone and coinitiators amine;Effect of the structure of coinitiator amine on photopolymerization. *Journal of Photobiology A: Chemistry*,2005;174(2):165—170
 - 5 Freeman H S, Emason M, Lye J. Disperse dyes containing a built-in oxalanilide stabilizer. *Dyes and Pigments*,1999;42(1):53—63
 - 6 Nishihama S, Fukui H. Sunscreen formulation and testing. *Cosmetics&Toiletries*,2001;116(9):49—60
 - 7 Jone I A, Michael F G. Photocycloaddition in natural product synthesis. *Eur J Org Chem*,2007;29:4801—4815

Synthesis and Characterization of Benzophenone Acylamide Derivatives

LIU Cai-e, HAN Qiang

(Department of Chemistry, Tongji University, Shanghai 200092, P. R. China)

[Abstract] 2-benzoyl-Benzoic acid was prepared from phthalic anhydride and different substituted benzene through Friedel-Crafts reaction, which reacted with various amine compounds to afford Benzophenone acylamide derivatives in total yields of 71.2% ~ 91.7%. The induction of acylamide group can enhance the stereoselectivity of photochemistry and be used in other chemistry fields. The structures are characterized by ^1H NMR and MS.

[Key words] phthalic anhydride Friedel-Crafts acylamide derivatives synthesis

(上接第 3674 页)

- 4 伍思敏. 一类复合型积分因子的存在定理及应用. *茂名学院学报*, 2008;(03):71—73

The New Existence Theorem Complex Integrating Factor and Its Application

YAO Hong-mei

(Department of Basis, Shaanxi Post and Telecommunication College, Xianyang 721013, P. R. China)

[Abstract] The definition of $P(x, y)dx + Q(x, y)dy = 0$ complex integrating factor about differential equation is given. Then the necessary and sufficient condition of the existence of complex integrating factor and its calculating formula are obtained. A new method for solving one-order linear ordinary differential equation by using the integrating factor method is introduced.

[Key words] complex integrating factor general integral fully differential equation

(上接第 3678 页)

- 4 Lakshmikantham V, Bainov D, Simeonov P. Theory of impulsive differential equations. Singapore: World Scientific, 1989
- 5 Rachunkova I, Tvrdy M. Existence results for impulsive second-order periodic problems. *Nonlinear Anal*, 2004;59:133—146
- 6 Rachunkova I, Tomecek J. Impulsive BVPS with nonlinear boundary conditions for the second order differential equations without growth restrictions. *J Math Anal Appl*, 2004;292:525—539

The Existence of Solutions of a Class Second-order Impulsive Differential Equation with a Derivative

ZHU Huan-tao

(Hunan College of Information, Changsha 410200, P. R. China)

[Abstract] In the view of the existence of upper and lower solutions, by using Schauder fixed point theorem and the method of a priori estimates, the existence of solutions about two-point boundary value problems is obtained.

[Key words] impulsive differential equation two-point boundary value problems the existence of solutions.