“一锅法”合成 2-氨基-*N*,3-二甲基-5-卤代苯甲酰胺

秦伟艳* 刘波 由君 马静 李香 吕程程

(哈尔滨理工大学化学与环境工程学院 绿色化工技术黑龙江省高校重点实验室 哈尔滨 150040)

摘要 报道了从 3-甲基-2-氨基苯甲酸出发一锅三步合成 2-氨基-*N*,3-二甲基-5-卤代苯甲酰胺的方法. 3-甲基-2-氨基苯甲酸(**1**)与固体光气反应生成中间体 8-甲基-2*H*-3,1-苯并噁嗪-2,4(1*H*)-二酮(**2**), 化合物 **2** 与甲胺水溶液发生胺解反应生成 2-氨基-*N*,3-二甲基苯甲酰胺(**3**), **3** 再与氯代丁二酰亚胺(NCS)、溴代丁二酰亚胺(NBS)或碘代丁二酰亚胺(NIS)发生芳香亲电取代反应生成目标产物 2-氨基-*N*,3-二甲基-5-卤代苯甲酰胺(**4~6**). 整个反应过程不需分离中间产品, 最终产物经减压浓缩除去有机溶剂后, 直接从水中析出针状晶体, 总收率达到 87%~94%, 较文献报道的分步法收率提高 30%以上. 该方法工艺操作简单、反应条件温和、反应时间短、收率高, 是一条环境友好的绿色合成路线.

关键词 3-甲基-2-氨基苯甲酸; 固体光气; 邻甲酰氨基苯甲酰胺

One-Pot Synthesis of 2-Amino-5-halogenated-*N*,3-dimethylbenzamides

Qin, Weiyan* Liu, Bo You, Jun Ma, Jing Li, Xiang Lü, Chengcheng

(Key Laboratory of Green Chemical Engineering and Technology of College of Heilongjiang Province, College of Chemical and Environmental Engineering, Harbin University of Science and Technology, Harbin 150040)

Abstract The synthetic method of 2-amino-5-halogenated-*N*,3-dimethylbenzamides is reported from 2-amino-3-methylbenzoic acid by three steps in one pot. Firstly, 8-methyl-2*H*-3,1-benzoxazine-2,4(1*H*)-dione (**2**) was synthesized by using 2-amino-3-methylbenzoic acid (**1**) and bis(trichloromethyl) carbonate. Secondly, 2-amino-*N*,3-dimethylbenzamide (**3**) was prepared through the aminolysis of compounds **2** and aqueous methylamine. Lastly the target products 2-amino-5-halogenated-*N*,3-dimethylbenzamides (**4~6**) were obtained by using **3** and *N*-chlorosuccinimide (NCS), *N*-bromosuccinimide (NBS) or *N*-iodosuccinimide (NIS) through electrophilic aromatic substitution. This whole process does not need to separate the middle products, and the needlelike crystals of the target product can be directly separated from water after evaporating the organic solvent under reduced pressure. The overall yield was 87%~94%, at least 30% higher than using the substep methods which reported by early literatures. This method gets the advantages of simple work-up procedure, milder conditions, shorter reaction time, higher yield and environmental friendliness, which is a green synthetic route.

Keywords 2-amino-3-methylbenzoic acid; bis(trichloromethyl) carbonate; anthranilic diamides

邻甲酰氨基苯甲酰胺类农药^[1~3]是一类新型广谱杀虫剂, 以杜邦公司创制并开发的氯虫苯甲酰胺和氰虫酰胺是这类农药的主要代表^[4]. 其中氯虫酰胺具有极高的杀虫活性(如对小菜蛾的 LC_{50} 为 0.01 mg/L), 同时因其广谱、残效期长、低毒、对环境友好, 2008 年度美国的《研究与发展杂志》从 100 多个新品中评选出此产品为“最具创新性产品奖”. 氰虫酰胺是杜邦公司开发的第二代鱼尼丁受体抑制剂类杀虫剂^[5,6], 该杀虫剂与氯虫酰

胺相比, 适用作物更为广泛, 活性更高, 可有效防治鳞翅目、半翅目和鞘翅目害虫, 预计于 2012 年上市. 这类化合物优异的杀虫性能引起了各国研究人员的浓厚兴趣, 不少研究机构纷纷致力于这类化合物的合成工艺研究^[7~9].

2-氨基-*N*,3-二甲基-5-卤代苯甲酰胺是合成邻甲酰氨基苯甲酰胺类农药包括氯虫苯甲酰胺和氰虫酰胺的主要中间体, 文献^[10~12]中报道了多种合成方法, 一

* E-mail: qinweiyan@hrbust.edu.cn

Received January 12, 2012; revised February 28, 2012; published online March 31, 2012.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21101045).

国家自然科学基金(No. 21101045)资助项目.

般的合成方法分为环化、氨解、卤代三步, 其中氯代反应可以在氨解前, 也可以在氨解后. 这些合成研究的主要缺点是每一步反应后均需经过复杂的分离过程才能进行下一步反应, 这就导致产品的最终收率仅有 40%~63%. 这也是目前这类农药市场价格过高的一个重要因素.

本文报道了一种新的一锅法合成 2-氨基-*N*,3-二甲基-5-卤代苯甲酰胺的方法, 此方法通过选择合适的溶剂, 使合成反应不需经过任何中间分离过程, 直接得到最终产品, 反应副产物少, 产品精制容易, 收率很高, 是一种高效、绿色的合成方法. 合成路线见 Scheme 1.

Scheme 1

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

^1H 和 ^{13}C 核磁共振谱用 Bruker AVANCE-300MZ 核磁共振谱仪测定, 溶剂为 CDCl_3 ; 红外光谱用 Avatar 370 FT-IR 型红外光谱仪(KBr 压片法)测得; 元素分析数据在 EA1112 型全自动元素分析仪上获得; 质谱用 Agilent 公司的 1100 Series LC/MSD Trap 测定.

本实验所需 3-甲基-2-氨基苯甲酸由常州市金硕化工提供, 纯度 >99%; 二(三氯甲基)碳酸酯(固体光气)由 Aladin 试剂公司提供; 所用氯代丁二酰亚胺(NCS)、溴代丁二酰亚胺(NBS)、碘代丁二酰亚胺(NIS)为市售分析纯试剂.

1.2 2-氨基-*N*,3-二甲基-5-卤代苯甲酰胺(4~6)的合成

向 3000 mL 三颈瓶中加入 3-甲基-2-氨基苯甲酸 100 g (0.66 mol), 700 mL 四氢呋喃(THF), 搅拌, 待原料全部溶解后缓慢加入固体光气 70 g (0.23 mol), 体系放热, 生成的 HCl 气体用碱液吸收, TLC 监控反应. 待反应完全后, 用饱和碳酸钠水溶液调节 pH 至 8~9, 持续搅拌并加入 120 g 质量分数为 25% 甲胺水溶液进行甲胺化, 此时体系由浑浊逐渐变为透明状, 薄层色谱监测反应, 20 min 甲胺化反应完成. 氮气保护下再向体系中加入

0.66 mol NCS, NBS 或 NIS, 反应 10 min, 即可分别得到 2-氨基-*N*,3-二甲基-5-氯苯甲酰胺、2-氨基-*N*,3-二甲基-5-溴苯甲酰胺、2-氨基-*N*,3-二甲基-5-碘苯甲酰胺. 减压浓缩除去大部分四氢呋喃, 淡黄色产品不断从水相中以针状晶体析出, 冷却后抽滤, 冷水洗涤 3 次, 得纯品.

2-氨基-*N*,3-二甲基-5-氯苯甲酰胺(4): 收率 87%~90%. m.p. 144~145 °C (文献值^[12] 141~143 °C); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.15 (s, 3H, PhCH_3), 2.97 (d, $J=4.8$ Hz, 3H, CH_3), 5.53 (s, 2H, NH_2), 6.01 (s, 1H, NH), 7.09~7.10 (m, 1H, PhH), 7.17 (d, $J=1.8$ Hz, 1H, PhH); IR (KBr) ν : 3468, 3352, 3298, 3064, 2929, 1629, 1568, 1469, 1384 cm^{-1} ; MS m/z : 221.5 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$: C 54.42; H 5.58, N 14.10, found C 54.31, H 5.42, N 14.29.

2-氨基-*N*,3-二甲基-5-溴苯甲酰胺(5): 收率 90%~93%. m.p. 135~137 °C (文献值^[5,6] 133~135 °C); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.14 (s, 3H, PhCH_3), 2.97 (d, $J=4.8$ Hz, 3H, CH_3), 5.53 (br, 2H, NH_2), 6.05 (br, 1H, NH), 7.22 (s, 1H, PhH), 7.31 (s, 1H, PhH); IR (KBr) ν : 3467, 3352, 3300, 1626, 1611, 1561, 1544, 1466, 1384 cm^{-1} ; MS m/z : 266.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}$: C 44.47, H 4.56, N 11.52, found C 44.21, H 4.32, N 11.29.

2-氨基-*N*,3-二甲基-5-碘苯甲酰胺(6): 收率 92%~94%. m.p. 126~127 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.13 (s, 3H, PhCH_3), 2.95 (d, $J=5.1$ Hz, 3H, CH_3), 5.56 (s, 2H, NH_2), 6.04 (s, 1H, NH), 7.21~7.22 (m, 1H, PhH), 7.46 (d, $J=1.8$ Hz, 1H, PhH); IR (KBr) ν : 3469, 3351, 3293, 3066, 2931, 1628, 1611, 1560, 1466, 1384 cm^{-1} ; MS m/z : 313.0 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$). Anal. calcd for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{IN}_2\text{O}$: C 37.26, H 3.82, N 9.66, found C 37.51, H 3.55, N 9.32.

3,8-二甲基喹啉-2,4-(1*H*,3*H*)-二酮(7): m.p. 263~264 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.44 (s, 3H, PhCH_3), 3.47 (s, 3H, NCH_3), 7.14 (tr, $J=7.7$ Hz, 1H, ArH), 7.46 (d, $J=7.7$ Hz, 1H, ArH), 8.01 (d, $J=7.7$ Hz, 1H, ArH), 9.58 (s, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3223, 3190, 3063, 2949, 1710, 1659, 1605, 1504, 1458 cm^{-1} ; MS m/z : 190 ($[\text{M}]^+$), 105 ($[\text{M}-\text{M}_{\text{二酮}}]^{2+}$). Anal. calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$: C 63.15, H 5.30, N 14.73, found C 63.31, H 5.42, N 14.39.

2 结果与讨论

实验结果表明, 从 3-甲基-2-氨基苯甲酸出发, 经成环、氨解、卤代一锅反应可以顺利地合成 2-氨基-*N*,3-二甲基-5-卤代苯甲酰胺. 三种产物的收率为 87%~94%, 其中 2-氨基-*N*,3-二甲基-5-碘苯甲酰胺收率达到

94%左右, 2-氨基-*N*,3-二甲基-5-溴苯甲酰胺为 90%~93%, 2-氨基-*N*,3-二甲基-5-氯苯甲酰胺为 87%~90%。

陈一芬等报道了由 3-甲基-2-硝基苯甲酸甲酯出发, 经还原、氯化、甲胺化三步得 2-氨基-*N*,3-二甲基-5-氯苯甲酰胺(Scheme 2)。其不足之处在于, 使用刺激性及腐蚀性较强的磺酰氯作氯化试剂, 不利于工业化生产。在氯化反应结束后, 得到的中间体须经中和、有机溶剂萃取、干燥后方能进行下一步反应, 胺化反应中使用甲胺气体作甲胺化试剂, 反应时间为 72 h, 总收率以 3-甲基-2-氨基苯甲酸甲酯计算为 63%^[13]。

Scheme 2

另一条合成路线是由杜邦公司报道的卤化→成环→氨解或成环→氨解→卤化三个步骤^[12], 由于每一步反应中间体均经过中和、萃取、干燥等后处理步骤, 使其总收率仅为 40%~60%。根据文献报道可知, 一般情况下卤代反应以 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)为溶剂, 环化反应以 THF 为溶剂, 胺解反应以水为溶剂。由此我们设想, 由于 DMF 或 THF 和水是可以互溶的, 所以只要将必须在干燥有机溶剂中反应的环化反应首先进行, 然后选择可以在水溶液中的卤化反应条件, 就有可能实现三步反应一锅法进行。

研究中选用了 DMF、丙酮、THF 等不同的水溶性溶剂, 按照环化、甲胺化、卤化的顺序进行反应, 得到的结果见表 1。

研究表明, 以 DMF 为溶剂时, 由于 DMF 的沸点较高, 在反应结束后难以从水中去除, 导致最后从水-DMF 溶液中析出的产品量只有 70%左右。另外, 卤代反应在 DMF 为溶剂时, 需要加热至 50~100 °C 才能

完成(表 1, Entry 1)。

在以丙酮或乙腈为溶剂时, 由于原料 3-甲基-2-氨基苯甲酸在丙酮和乙腈中的溶解性较小, 所以溶剂的加入量要达到 10:1 以上才能使原料完全溶解。最终产品的总收率只有 60%~65% (表 1, Entries 2, 3)。

THF 对原料 3-甲基-2-氨基苯甲酸具有很好的溶解性, 当溶剂的体积: 原料的质量为 7:1 时, 原料在室温下即可充分溶解。加入固体光气后, 生成的 8-甲基-2*H*-3,1-苯并噁嗪-2,4(1*H*)-二酮(2)可立即以固体形式析出。TLC 检测原料反应完全后(约 30 min), 室温下直接向体系中滴加饱和碳酸钠溶液中和反应生成的盐酸, 同时除掉未反应的固体光气。中和至体系 pH 值为 8~9 时为终点, 此时体系为固-液两相。缓慢向体系中加入与反应原料等摩尔的 25%甲胺水溶液。随着甲胺水溶液的加入, 体系中固体逐渐溶解至完全透明。继续搅拌 10 min, TLC 检测胺化反应结束, 得到纯度很高的 2-氨基-*N*,3-二甲基苯甲酰胺(3)。

反应体系不经任何处理直接在室温下加入卤化试剂 NCS (NBS 或 NIS), 卤化试剂溶解后继续搅拌 10 min, TLC 检测表明卤化反应完成。真空蒸馏回收大部分 THF, 大量固体从体系中直接析出, 即为产品 2-氨基-*N*,3-二甲基-5-卤代苯甲酰胺(4~6), 总收率为 87%~94% (表 1, Entry 4)。

除工艺流程简单、产物总收率高之外, 一锅法合成路线的另一个优点是反应时间明显缩短, 三步反应可以在 1 h 左右完成。其原因主要有两个: (1)卤化反应在 THF 中的反应速率明显高于在溶剂 DMF 中的, 用 DMF 作溶剂时, 卤化过程一般要反应 1 h 左右^[3,12,14], 然后再静置过夜, 而在 THF 中卤化反应几乎是瞬间完成的; (2)文献中报道的甲胺化一步是在甲胺水溶液中完成的, 由于中间体 8-甲基-2*H*-3,1-苯并噁嗪-2,4(1*H*)-二酮(2)在甲胺水溶液中不溶解, 同时生成的产物 2-氨基-*N*,3-二甲基苯甲酰胺(3)也不溶于水, 也就是说反应是非均相的, 所以反应速率很慢, 一般需要 3 h 左右方能结束。而一锅法中, 由于体系是水-THF 的混合溶剂, 尽管原料不溶于混合溶剂中, 但甲胺化产物可以很好地溶于水-THF

表 1 不同溶剂对反应收率的影响^a

Table 1 The effects of different solvents on the reaction yield

编号	溶剂	溶剂: 原料/(mL : g)	氯化温度 ^b /°C	环化时间/min	甲胺化时间/min	氯化时间/min	总收率 ^d /%
1	DMF	5 : 1	50~100	30	25	60 ^c	70
2	丙酮	12 : 1	室温	30	25	30	60
3	乙腈	10 : 1	室温	30	25	30	65
4	THF	7 : 1	室温	30	25	10	89

^a 反应步骤见实验部分, 用 TLC 法监控反应; ^b 成环及甲胺化的反应温度为室温; ^c 60 min 反应结束后, 需静置过夜, 才能进行后处理, 否则产品成棕黑色油状粘稠物; ^d 指成环、甲胺化、氯化反应结束后从水中析出产品的总收率。

的混合溶剂中,大大加快了胺化反应速度.

在探索合成工艺时,曾试图在环化反应后直接加入过量的甲胺水溶液中和盐酸,同时进行胺化反应,省去碳酸钠中和的后处理过程.然而结果发现有明显的副产物 **7** 生成(收率 4%~5%),通过鉴定副产物 **7** 的结构,推测出其生成原因可能有两种,一种是中间体 **2** 与甲胺水溶液在固体光气催化下发生氨解反应;一种是中间体 **3** 与固体光气发生反应(Scheme 3).显然,要抑制副反应,必须在甲胺化前除去未反应的固体光气,所以碳酸钠中和的后处理过程是不能省略的.

Scheme 3

3 结论

研究表明,以 3-甲基-2-氨基苯甲酸为原料,在同一反应器内经固体光气环化、碳酸钠水溶液中和后甲胺水溶液的胺化、NCS (NBS 或 NIS) 卤化三步反应合成目标产物 2-氨基-N,3-二甲基-5-卤代苯甲酰胺.整个合成过程不需分离中间产品,最终产物经减压浓缩除去有机溶剂后,直接从水中析出针状晶体,总收率达到 87%~94%,较文献报道的分步法收率提高 30%以上.该方法工艺操作简单、反应条件温和、反应时间短,收率高,是一条环境友好的绿色合成路线.

References

- [1] Lahm, G. P.; Stevenson, T. M.; Selby, T. P.; Freudenberger, J. H.; Cordova, D.; Flexner, L.; Bellin, C. A.; Dubas, C. M.; Smith, B. K.; Hughes, K. A.; Hollingshaus, J. G.; Clark, C. E.; Benner, E. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 6274.
- [2] Chai, B.-S.; Peng, Y.-W.; Li, H.-C.; Zhang, H.; Liu, C.-L. *Agrochemicals* **2009**, 48(1), 13 (in Chinese). (柴宝山, 彭永武, 李慧超, 张弘, 刘长令, 农药, **2009**, 48(1), 13.)
- [3] Chai, B.-S.; He, X.-M.; Wang, J.-F.; Li, Z.-N.; Liu, C.-L. *Agrochemicals* **2010**, 49(3), 167 (in Chinese). (柴宝山, 何晓敏, 王军锋, 李志念, 刘长令, 农药, **2010**, 49(3), 167.)
- [4] Ge, Q.-J.; Chen, L.-Z.; Du, X.-H. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, 31(9), 1510 (in Chinese). (葛前建, 陈列忠, 杜晓华, 有机化学, **2011**, 31(9), 1510)
- [5] Bruening, J.; Casalnuovo, A. L.; Grushin, V. *WO 2008070158*, **2008** [*Chem. Abstr.* **2008**, 149, 53719].
- [6] Annis, G. D.; Bruening, J.; Currie, M. J.; Dumas, D. J. *WO 2008082502*, **2008** [*Chem. Abstr.* **2008**, 149, 152831].
- [7] Feng, Q.; Liu, Z.-L.; Xiong, L.-X.; Wang, M.-Z.; Li, Y.-Q.; Li, Z.-M. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, 58(23), 12327.
- [8] Chai, B.-S.; Lin, D.; Liu, W.-Y.; Liu, C.-L. *Agrochemicals* **2007**, 46(3), 148 (in Chinese). (柴宝山, 林丹, 刘远维, 刘长令, 农药, **2007**, 46(3), 148.)
- [9] Tan, H.-J.; Zhang, X.-N.; Zhu, H.-J.; Liu, L.; Zhou, Y.-L. *Modern Agrochem.* **2010**, 9(2), 7 (in Chinese). (谭海军, 张湘宁, 朱红军, 刘丽, 周亚玲, 现代农药, **2010**, 9(2), 7.)
- [10] Lahm, G. P.; Selby, T. P.; Stevenson, T. M. *WO 03015519*, **2003** [*Chem. Abstr.* **2003**, 138, 200332].
- [11] Lahm, G. P.; Selby, T. P.; Stevenson, T. M. *WO 2004033468*, **2004** [*Chem. Abstr.* **2004**, 140, 339324].
- [12] Shapiro, R.; Taylor, E. D.; Zimmerman, W. T. *WO 2006062978*, **2006** [*Chem. Abstr.* **2006**, 145, 62887].
- [13] Chen, Y.-F.; Liu, A.-X.; Ji, Y.-F. *Chem. Reag.* **2010**, 32(10), 937 (in Chinese). (陈一芬, 刘爱霞, 冀亚飞, 化学试剂, **2010**, 32(10), 937.)
- [14] Liu, A.-P.; Hu, Z.-B.; Wang, Y.-J.; Wang, X.-G.; Huang, M.-Z.; Ou, X.-M.; Mao, C.-H.; Pang, H.-L.; Huang, L. *CN 101337959*, **2009** [*Chem. Abstr.* **2009**, 150, 168342].

(Li, L.; Lu, Z.)