二氧化硅负载高氯酸催化合成对称 N,N' -亚烷基双酰胺

王宏社* 赵卫星

(宝鸡文理学院化学化工学院 陕西省植物化学重点实验室 宝鸡 721013)

摘要 以二氧化硅负载高氯酸($\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$)为催化剂, 醛与酰胺发生缩合反应得到了一系列 N,N' -亚烷基双酰胺. 该法操作简便、反应时间短、产率高和催化剂可重复使用.

关键词 $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$; 醛; 酰胺; 双酰胺

An Efficient Synthesis of Symmetrical N,N' -Alkylidene Bisamides Catalyzed by Silica Supported Perchloric Acid

Wang, Hongshe* Zhao, Weixing

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Baoji University of Arts and Sciences, Shaanxi Key Laboratory for Phytochemistry, Baoji 721013)

Abstract An efficient approach to the synthesis of symmetrical N,N' -alkylidene bisamides from various aldehydes and amides in the presence of silica supported perchloric acid ($\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$) has been described. The advantages of this method are easy work-up, short reaction times, excellent yields and the catalyst exhibited remarkable reusable activity.

Keywords $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$; aldehyde; amide; bisamide

酰胺是一类重要的有机化合物, 不仅在自然界中广泛分存在, 并在材料、医药和生物等多个领域也有广泛的应用. 医药中的抗生素青霉素(Penicillin)及其类似物阿莫西林(Amoxicillin)是重要的双酰胺化合物, 具有较强的抑菌、抗炎作用, 对维护人类的生命健康起着重大的作用. 近年来双酰胺类化合物在农药中也得到越来越多重视, 自日本农药公司^[1]、拜耳公司^[2]和杜邦公司^[3]分别发现了作用于鱼尼丁受体的双酰胺类杀虫剂后, 双酰胺类化合物已成为农用化学品工业中合成工作的焦点. N,N' -亚烷基双酰胺作为一类特殊的酰胺化合物, 是合成具有广泛生理活性的类肽类化合物脑啡肽胺^[4], 生长激素抑制剂^[5]和胃炎治疗药物^[6]等的重要片断. 通常对称 N,N' -亚烷基双酰胺是由醛和相应的酰胺合成. 一些催化剂如乙酸^[7]、盐酸^[8]、硫酸^[9]、三氟甲烷磺酸^[10,11]、对甲基苯磺酸^[12]和磷钨酸^[13]等已被用来催化此类反应. 另外, 在 $\text{BaCl}_2\text{-SiO}_2$ 催化下, 由 1-己炔或苯基乙炔、醛和乙酰胺或苯甲酰胺三组份一锅法也可以合成 N,N' -亚烷基双酰胺^[14]. 但所有这些方法都有一定的不足之处,

例如有的催化剂腐蚀严重、有的反应时间长、有的产率较低.

随着人们环境意识的加强以及环境保护要求的日益严格, 以传统液体酸为催化剂的有机合成反应不符合绿色化学发展的要求. 因此, 开发固体酸催化剂已成为有机合成化学的一个研究热点. 发展环境友好型催化剂是推动绿色有机合成化学向前发展的主要动力之一. $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$ 是一种易于制备和催化性良好的非均相固体酸催化剂. 非均相固体酸催化剂在环境保护和降低成本等方面都具有优势. $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$ 很容易从反应混合物中分离, 具有不易腐蚀设备、环境友好和可循环利用等优点, 已被广泛应用于有机合成, 例如催化醇、酚、硫醇和胺的乙酰化反应^[15], 酯化反应^[16], Ferrier 反应^[17,18], Dakin-West 反应^[19], N -甲酰化反应^[20], Hantzsch 反应^[21], 糖苷化反应^[22], Michael 反应^[23,24], Winkler 反应^[25], Hosomi-Sakurai 反应^[26]和官能团的保护反应^[27,28]等. 本文以 $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$ 为催化剂, 研究了醛与酰胺反应合成 N,N' -亚烷基双酰胺(Eq. 1).

* E-mail: hongshewang@126.com

Received March 17, 2013; revised April 15, 2013; published online April 24, 2013.

Project supported by the Scientific Research Program of Shaanxi Provincial Education Department (No. 12JK0615) and the Key Project of Baoji University of Arts and Sciences (No. ZK1053).

陕西省教育厅科研计划(No. 12JK0615)和宝鸡文理学院重点(No. ZK1053)资助项目.

1 结果与讨论

以苯甲醛和乙酰胺的反应为例, 首先考察了不同催化剂对反应的影响(表1)。从表1可以看出, 当以LiNTf₂, InCl₃, BiCl₃, ZrCl₄, CuCl₂·2H₂O, Yb(OTf)₃和NaHSO₄/SiO₂为催化剂时, 产率都较低; 当以Mg(NTf₂)₂和ZnCl₂为催化剂时, 虽然产率较高, 但是反应时较长。将高氯酸负载在不同载体(二氧化硅、中性氧化铝、蒙脱土K10和二氧化钛)上时, 其催化效果不同。与HClO₄-Al₂O₃(中性)、HClO₄-K10和HClO₄-TiO₂相比, 以HClO₄-SiO₂为催化剂时, 反应在20 min内可以进行完毕且产率高达92%。所以从反应速度和产率来看, HClO₄-SiO₂是催化苯甲醛和乙酰胺反应的高效催化剂。同时, 考察了HClO₄-SiO₂的用量对反应的影响。当HClO₄-SiO₂的用量为10 mg/mmol(以苯甲醛的物质的量为基准)时, 反应速度较慢, 产率较低。增加催化剂的用量, 产品产率会提高。当催化剂用量为50 mg/mmol时, 产率达到92%, 进一步增加催化剂用量产率并没有提高, 因此, 催化剂的较佳用量为50 mg/mmol。

表1 不同催化剂对苯甲醛和乙酰胺反应的影响^a

Table 1 Effect of different catalysts on the reaction of benzaldehyde with acetamide

Entry	Catalyst	Time/min	Yield ^c /%
1	Mg(NTf ₂) ₂ /10 mol%	240	82
2	LiNTf ₂ /10 mol%	240	68
3	InCl ₃ /10 mol%	480	61
4	BiCl ₃ /10 mol%	480	52
5	ZnCl ₂ /10 mol%	240	81
6	ZrCl ₄ /10 mol%	240	71
7	CuCl ₂ ·2H ₂ O/10 mol%	240	60
8	Yb(OTf) ₃ /10 mol%	480	47
9	NaHSO ₄ -SiO ₂ /50 mg/mmol ^b	240	53
10	HClO ₄ -Al ₂ O ₃ (neutral)/50 mg/mmol ^b	20	78
11	HClO ₄ -K10/50 mg/mmol ^b	20	83
12	HClO ₄ -TiO ₂ /50 mg/mmol ^b	20	74
13	HClO ₄ -SiO ₂ /10 mg/mmol ^b	60	42
14	HClO ₄ -SiO ₂ /30 mg/mmol ^b	20	76
15	HClO ₄ -SiO ₂ /50 mg/mmol ^b	20	92
16	HClO ₄ -SiO ₂ /70 mg/mmol ^b	20	92
17	HClO ₄ -SiO ₂ /100 mg/mmol ^b	20	92

^a The reaction was performed with 1 mmol of benzaldehyde and 2 mmol of acetamide in toluene (5 mL) under reflux. ^b The weight of HClO₄-SiO₂, HClO₄-Al₂O₃(neutral), HClO₄-K10, HClO₄-TiO₂ and NaHSO₄-SiO₂ was based on benzaldehyde. ^c Isolated yield.

然后考察了不同溶剂(CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, MeCN, 1,2-二氯乙烷和甲苯)对反应的影响(表2)。由表2可以看

出, 在回流条件下, 以CH₂Cl₂和CHCl₃为溶剂时产率最低。当以甲苯为溶剂时, 反应可以在较短的时间内完成且产率最高。因此, 甲苯是HClO₄-SiO₂催化合成双酰胺的首选溶剂。

表2 不同溶剂对苯甲醛和乙酰胺反应的影响^a

Table 2 Effect of different solvents on the reaction of benzaldehyde with acetamide

Entry	Solvent	Time/min	Yield ^b /%
1	CH ₂ Cl ₂	90	55
2	CHCl ₃	90	47
3	1,2-Dichloroethane	60	80
4	MeCN	60	72
5	THF	60	64
6	Toluene	20	92

^a The reaction was performed with 1 mmol of benzaldehyde and 2 mmol of acetamide with 50 mg of HClO₄-SiO₂ under reflux. ^b Isolated yield.

确定了较佳反应条件后, 以甲苯为溶剂, 在回流条件下, 研究了HClO₄-SiO₂催化不同醛和酰胺的缩合反应(表3)。由表3可以看出, HClO₄-SiO₂对芳香醛、脂肪醛、杂环醛和 α,β -不饱和醛都有很好的催化活性, 所有反应都可以在25 min内完成, 产率均在90%以上。对于芳香醛和芳香酰胺来说, 苯环上的吸电子基和供电子基

表3 HClO₄-SiO₂催化醛和酰胺反应合成双酰胺^a

Table 3 Synthesis of bisamides from aldehydes and amides catalyzed by HClO₄-SiO₂

Entry	R	R ¹	Product	Time/min	Yield ^b /%
1	Ph	Me	3a	20	92
2	4-CH ₃ C ₆ H ₄	Me	3b	20	92
3	2-CH ₃ OC ₆ H ₄	Me	3c	25	90
4	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	Me	3d	25	91
5	4-BrC ₆ H ₄	Me	3e	20	97
6	4-ClC ₆ H ₄	Me	3f	20	95
7	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Me	3g	15	98
8	2-NO ₂ C ₆ H ₄	Me	3h	20	95
9	2-Furyl	Me	3i	20	90
10	3-Pyridyl	Me	3j	20	98
11	4-ClC ₆ H ₄	Et	3k	20	91
12	4-BrC ₆ H ₄	Et	3l	20	95
13	3-NO ₂ C ₆ H ₄	Et	3m	20	94
14	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Et	3n	15	95
15	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	Et	3o	20	91
16	Ph	Ph	3p	20	98
17	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	Ph	3q	25	94
18	2-ClC ₆ H ₄	Ph	3r	20	97
19	PhCH=CH	Me	3s	20	93
20	CH ₃ (CH ₂) ₅	Ph	3t	5	97
21	PhCH ₂ CH ₂	Me	3u	5	96
22	PhCH ₂ CH ₂	Et	3v	5	94
23	Ph	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	3w	10	97
24	Ph	2-ClC ₆ H ₄	3x	25	91

^a All the reactions were carried out in the presence of HClO₄-SiO₂ in toluene under reflux. ^b Isolated yield.

对反应无明显影响. 2-呋喃甲醛和 3-吡啶甲醛的产率分别是 90%和 98%(表 3, Entries 9, 10). α,β -不饱和醛的产率为 93%(表 3, Entry 19). 与芳香族醛相比, 脂肪醛更容易发生反应, 在 5 min 内反应可以结束, 且产率高(表 3, Entries 20~22).

另外, 考察了催化剂的重复使用情况. 由于 $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$ 不溶于反应混合物, 所以每次实验完毕, 通过过滤使催化剂与反应混合物分离, 然后用乙醚洗涤催化剂, 回收的催化剂在 100 °C 干燥 2 h 后, 冷却, 再重复使用. 仍以苯甲醛与乙酰胺的反应为例, 研究了 $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$ 重复使用时的催化活性. 实验结果表明(表 4), $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$ 重复使用五次, 其催化活性仍然较高, 只是反应时间有所增长. 如果每次实验完毕, 将回收的催化剂重新用 70%的高氯酸浸泡后, 在 100 °C 下抽真空 72 h, 再重复使用时, 苯甲醛与乙酰胺反应 20 min, 产品产率仍为 92%. 可见, 将催化剂重新用高氯酸浸泡后再重复使用, 可以解决反应时间延长和产品产率降低的问题.

表 4 $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$ 在苯甲醛与乙酰胺的反应中的重复使用
Table 4 The reuse of $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$ for the reaction of benzaldehyde with acetamide

Cycle	Time/min	Yield ^a /%
0	20	92
1	25	90
2	25	88
3	25	87
4	30	86
5	35	82

^a Isolated yield.

参考文献[13, 19], $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$ 催化醛和酰胺反应合成对称 N,N' -亚烷基双酰胺的可能反应机理如 Scheme 1 所示. 首先 H^+ 进攻羰基氧形成氧正离子, 进而羰基碳受到亲核试剂(酰胺)的进攻, 生成中间体 **4**, 然后 **4** 再与酰胺反应, 失去 H_2O 和 H^+ 后, 生成目标化合物 **3**.

Scheme 1

2 结论

在 $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$ 催化下, 醛和酰胺可以高效的合成对称 N,N' -亚烷基双酰胺. 该法具有操作简单, 产率高,

反应时间短和催化剂可重复使用等优点. 这为合成对称 N,N' -亚烷基双酰胺提供了一种新的高效的方法. $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$ 是一种易于制备、腐蚀性小、性质稳定、容易从反应混合物中分离和可循环利用的环境友好型非均相固体酸催化剂, 在室温下保存几个月, 其催化活性都不会降低. 开展环境友好型非均相高效固体催化剂在有机合成中的应用研究, 是实现绿色化学目标的重要方法之一, 具有广阔的应用前景.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

X-4 型数字熔点仪, 温度未经校正; Nicolet FTIR-750 型红外光谱仪; Bruker 400 核磁共振仪, $\text{DMSO-}d_6$ 为溶剂, TMS 为内标; HP5989 质谱仪; Perkin-Elmer 2400II 型元素分析仪. 所有试剂均为市售化学纯或分析纯.

3.2 $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$ 的制备

在 250 mL 圆底瓶中加入 23.8 g 硅胶(230~400 目)和 50 mL 乙醚, 然后在搅拌下加入 70%的 HClO_4 水溶液 1.8 mL, 滴加完毕后, 再于室温下搅拌 30 min. 减压旋除乙醚, 在 100 °C 下抽真空 72 h 即可^[15,16].

3.3 实验方法

在圆底烧瓶中加入醛(**1**, 1 mmol), 酰胺(**2**, 2 mmol), $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$ (50 mg)和甲苯(5 mL), 在回流条件下反应, TLC 检测反应终点. 反应结束后, 冷却到室温, 过滤得粗产物, 粗产物通过乙醇重结晶即得纯品 **3**.

N -[乙酰氨基(苯基)甲基]乙酰胺(**3a**): 白色固体. m.p. 240~242 °C (文献值^[10] 239~240 °C); ^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz) δ : 1.86 (s, 6H, 2CH_3), 6.50 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, CH), 7.28~7.35 (m, 5H, ArH), 8.53 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, 2NH); ^{13}C NMR ($\text{DMSO-}d_6$, 100 MHz) δ : 23.0, 58.3, 127.2, 128.6, 129.0, 141.1, 169.6; IR (KBr) ν : 3276 (N—H), 1665 (C=O) cm^{-1} ; EI-MS m/z (%): 206 (M^+ , 10), 148 (34), 163 (100), 77 (37). Anal. calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$: C 64.06, H 6.84, N 13.58; found C 64.15, H 6.91, N 13.50.

N -[乙酰氨基(4-甲基苯基)甲基]乙酰胺(**3b**): 白色固体. m.p. 268~270 °C (文献值^[10] 269~270 °C); ^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz) δ : 1.85 (s, 6H, 2CH_3), 2.34 (s, 3H, ArCH_3), 6.49 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, CH), 7.18 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.24 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 8.46 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, 2NH); ^{13}C NMR ($\text{DMSO-}d_6$, 100 MHz) δ : 21.7, 23.1, 57.8, 127.4, 129.1, 137.6, 138.6, 169.6; IR (KBr) ν : 3265 (N—H), 1668 (C=O) cm^{-1} ; EI-MS m/z (%): 220

(M^+ , 11), 205 (10), 177 (100), 118 (70), 91 (68). Anal. calcd for $C_{12}H_{16}N_2O_2$: C 65.45, H 7.27, N 12.72; found C 65.55, H 7.22, N 12.68.

N-[乙酰氨基(2-甲氧基苯基)甲基]乙酰胺(**3c**): 白色固体. m.p. 226~228 °C(文献值^[12] 225~228 °C); 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.82 (s, 6H, 2CH₃), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 6.64 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, CH), 6.92~7.31 (m, 4H, ArH), 8.34 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, 2NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 21.6, 52.7, 55.4, 110.3, 119.5, 126.1, 127.8, 128.7, 156.1, 167.9; IR (KBr) ν : 3286 (N—H), 1681 (C=O) cm^{-1} ; EI-MS m/z (%): 236 (M^+ , 8), 193 (100), 107 (70). Anal. calcd for $C_{12}H_{16}N_2O_3$: C 61.00, H 6.83, N 11.86; found C 61.09, H 6.89, N 11.77.

N-[乙酰氨基(4-甲氧基苯基)甲基]乙酰胺(**3d**): 白色固体. m.p. 222~224 °C(文献值^[10] 221~222 °C); 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.85 (s, 6H, 2CH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 6.47 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, CH), 6.91 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.27 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 8.48 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, 2NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 21.8, 54.1, 56.0, 113.3, 127.2, 132.4, 158.1, 167.8; IR (KBr) ν : 3273 (N—H), 1685 (C=O) cm^{-1} ; EI-MS m/z (%): 236 (M^+ , 9), 193 (100), 134 (11). Anal. calcd for $C_{12}H_{16}N_2O_3$: C 61.00, H 6.83, N 11.86; found C 61.07, H 6.92, N 11.81.

N-[乙酰氨基(4-溴苯基)甲基]乙酰胺(**3e**): 白色固体. m.p. 247~249 °C(文献值^[12] 244~246 °C); 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.84 (s, 6H, 2CH₃), 6.47 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, CH), 7.27 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.60 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 8.77 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, 2NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 23.4, 57.9, 121.6, 129.3, 132.1, 140.8, 169.9; IR (KBr) ν : 3267 (N—H), 1669 (C=O) cm^{-1} ; EI-MS m/z (%): 284 (M^+ , 7), 241 (100), 182 (70). Anal. calcd for $C_{11}H_{13}N_2O_2Br$: C 46.33, H 4.56, N 9.83; found C 46.42, H 4.61, N 9.73.

N-[乙酰氨基(4-氯苯基)甲基]乙酰胺(**3f**): 白色固体. m.p. 259~261 °C(文献值^[10] 258~259 °C); 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.86 (s, 6H, 2CH₃), 6.49 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, CH), 7.36 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.45 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 8.58 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, 2NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 23.4, 57.8, 128.8, 129.3, 132.5, 140.0, 169.9; IR (KBr) ν : 3267 (N—H), 1670 (C=O) cm^{-1} ; EI-MS m/z (%): 240 (M^+ , 6), 197 (100), 138 (72). Anal. calcd for $C_{11}H_{13}N_2O_2Cl$: C 54.89, H 5.41, N 11.64; found C 54.86, H 5.50, N 11.59.

N-[乙酰氨基(4-硝基苯基)甲基]乙酰胺(**3g**): 白色固体. m.p. 271~272 °C(文献值^[10] 270~272 °C); 1H NMR

(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.91 (s, 6H, 2CH₃), 6.59 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, CH), 7.62 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 8.25 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 8.72 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, 2NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 23.2, 57.9, 124.5, 128.7, 147.5, 148.8, 169.6; IR (KBr) ν : 3267 (N—H), 1668 (C=O) cm^{-1} ; EI-MS m/z (%): 251 (M^+ , 7), 208 (100), 149 (14). Anal. calcd for $C_{11}H_{13}N_3O_4$: C 52.59, H 5.22, N 16.73; found C 52.51, H 5.12, N 16.79.

N-[乙酰氨基(2-硝基苯基)甲基]乙酰胺(**3h**): 白色固体. m.p. 237~239 °C(文献值^[12] 238~240 °C); 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.83 (s, 6H, 2CH₃), 6.85 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, CH), 7.56~7.95 (m, 4H, ArH), 8.60 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, 2NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 23.1, 55.0, 125.4, 129.3, 129.8, 133.6, 134.9, 149.5, 169.3; IR (KBr) ν : 3271 (N—H), 1663 (C=O) cm^{-1} ; EI-MS m/z (%): 251 (M^+ , 6), 208 (100), 149 (13). Anal. calcd for $C_{11}H_{13}N_3O_4$: C 52.59, H 5.22, N 16.73; found C 52.52, H 5.16, N 16.82.

N-乙酰氨基(2-呋喃基)甲基]乙酰胺(**3i**): 白色固体. m.p. 203~205 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.84 (s, 6H, 2CH₃), 6.33 (dd, $J=1.8, 2.0$ Hz, 1H, ArH), 6.45 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, CH), 6.58 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, ArH), 7.42 (d, $J=1.8$ Hz, 1H, ArH), 8.46 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, 2NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 23.2, 58.1, 109.5, 110.6, 143.3, 148.5, 169.1; IR (KBr) ν : 3274 (N—H), 1661 (C=O) cm^{-1} ; EI-MS m/z (%): 196 (M^+ , 9), 153 (100), 94 (74). Anal. calcd for $C_9H_{12}N_2O_3$: C 55.10, H 6.12, N 14.29; found C 55.17, H 6.16, N 14.21.

N-[乙酰氨基(3-吡啶基)甲基]乙酰胺(**3j**): 白色固体. m.p. 238~240 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.88 (s, 6H, 2CH₃), 6.46 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, CH), 7.35 (dd, $J=1.5, 7.8$ Hz, 1H, ArH), 7.80 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, ArH), 8.55 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, 2NH), 8.63 (d, $J=1.5$ Hz, 1H, ArH), 8.69 (s, 1H, ArH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 23.1, 58.6, 124.3, 132.4, 134.6, 147.5, 149.8, 169.9; IR (KBr) ν : 3277 (NH), 1669 (C=O) cm^{-1} ; EI-MS m/z (%): 207 (M^+ , 7), 164 (100), 105 (70). Anal. calcd for $C_{10}H_{13}N_3O_2$: C 57.97, H 6.28, N 20.29; found C 57.88, H 6.34, N 20.37.

N-[丙酰氨基(4-氯苯基)甲基]丙酰胺(**3k**): 白色固体. m.p. 142~144 °C(文献值^[12] 145~147 °C); 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.02 (t, $J=7.8$ Hz, 6H, 2CH₃), 2.06~2.19 (m, 4H, 2CH₂), 6.55 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, CH), 7.30 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.42 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 8.42 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, 2NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 ,

100 MHz) δ : 10.7, 29.2, 57.6, 129.1, 129.3, 132.8, 140.4, 173.4; IR (KBr) ν : 3281 (N—H), 1699 (C=O) cm^{-1} ; EI-MS m/z (%): 268 (M^+ , 9), 211 (100), 138 (71). Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$: C 58.10, H 6.38, N 10.42; found C 58.17, H 6.30, N 10.34.

N-[丙酰氨基(4-溴苯基)甲基]丙酰胺(**3l**): 白色固体. m.p. 160~162 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[12] 160~162 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.03 (t, $J=7.8$ Hz, 6H), 2.15~2.21 (m, 4H, 2CH₂), 6.52 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, CH), 7.28 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.57 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 8.45 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, 2NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 10.6, 29.3, 57.7, 121.6, 129.4, 132.0, 141.3, 173.4; IR (KBr) ν : 3270 (N—H), 1692 (C=O) cm^{-1} ; EI-MS m/z (%): 312 (M^+ , 7), 255 (100), 182 (73). Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$: C 49.85, H 5.47, N 8.94; found C 49.92, H 5.41, N 8.90.

N-[丙酰氨基(3-硝基苯基)甲基]丙酰胺(**3m**): 白色固体. m.p. 155~156 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[12] 157~159 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.03 (t, $J=7.8$ Hz, 6H, 2CH₃), 2.15~2.25 (m, 4H, 2CH₂), 6.61 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, CH), 7.69~8.16 (m, 4H, ArH), 8.63 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, 2NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 10.7, 29.1, 57.8, 121.9, 123.6, 130.7, 134.0, 143.6, 148.7, 173.6; IR (KBr) ν : 3277 (NH), 1662 (C=O) cm^{-1} ; EI-MS m/z (%): 279 (M^+ , 7), 222 (100), 149 (70). Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$: C 55.91, H 6.14, N 15.05; found C 55.87, H 6.03, N 15.13.

N-[丙酰氨基(4-硝基苯基)甲基]丙酰胺(**3n**): 白色固体. m.p. 247~249 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[12] 245~247 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.03 (t, $J=7.8$ Hz, 6H, 2CH₃), 2.16~2.26 (m, 4H, 2CH₂), 6.63 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, CH), 7.60 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 8.21 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 8.60 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, 2NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 10.3, 29.1, 57.7, 124.4, 128.7, 147.9, 149.1, 173.6; IR (KBr) ν : 3281 (N—H), 1664 (C=O) cm^{-1} ; EI-MS m/z (%): 279 (M^+ , 9), 222 (100), 149(73). Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$: C 55.91, H 6.14, N 15.05; found C 55.84, H 6.18, N 15.10.

N-[丙酰氨基(3-甲氧苯基)甲基]丙酰胺(**3o**): 白色固体. m.p. 177~179 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[12] 178~180 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.01 (t, $J=7.8$ Hz, 6H, 2CH₃), 2.10~2.15 (m, 4H, 2CH₂), 6.50 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, CH), 6.89~7.26 (m, 4H, ArH), 8.35 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, 2NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 9.4, 28.3, 54.9, 58.3, 112.0, 112.5, 119.3, 128.7, 132.6, 158.5, 170.3; IR (KBr) ν : 3279 (NH), 1660 (C=O) cm^{-1} ; EI-MS m/z (%): 264

(M^+ , 8), 207 (100), 134 (12). Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$: C 63.62, H 7.63, N 10.60; found C 63.70, H 7.69, N 10.53.

N-[苯甲酰氨基(苯基)甲基]苯甲酰胺(**3p**): 白色固体. m.p. 235~236 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[10] 237~238 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.02 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, CH), 7.40~7.66 (m, 11H, ArH), 7.90 (d, $J=7.2$ Hz, 4H, ArH), 9.02 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, 2NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 59.7, 127.6, 128.2, 128.7, 129.0, 132.3, 134.8, 140.9, 166.6; IR (KBr) ν : 3280 (N—H), 1651 (C=O) cm^{-1} ; EI-MS m/z (%): 330 (M^+ , 3), 225 (100), 105 (90), 104 (13). Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$: C 76.34, H 5.49, N 8.48; found C 76.27, H 5.60, N 8.41.

N-[苯甲酰氨基(3-甲氧苯基)甲基]苯甲酰胺(**3q**): 白色固体. m.p. 187~189 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[12] 188~190 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.72 (s, 3H, CH₃), 6.95 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, CH), 6.94~6.97 (m, 2H, ArH), 7.38~7.52 (m, 8H, ArH), 7.91 (d, $J=7.2$ Hz, 4H, ArH), 8.99 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, 2NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 56.3, 59.3, 114.7, 128.7, 128.9, 129.3, 132.4, 133.7, 134.9, 159.3, 166.6; IR (KBr) ν : 3272 (N—H), 1649 (C=O) cm^{-1} ; EI-MS m/z (%): 360 (M^+ , 5), 255 (30), 105 (100), 134 (12). Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$: C 73.32, H 5.59, N 7.77; found C 73.22, H 5.51, N 7.85.

N-[苯甲酰氨基(2-氯苯基)甲基]苯甲酰胺(**3r**): 白色固体. m.p. 240~242 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.03 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, CH), 7.16~7.22 (m, 2H, ArH), 7.44~7.56 (m, 8H, ArH), 7.91 (d, $J=7.2$ Hz, 4H, ArH), 9.04 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, 2NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 58.4, 117.0, 117.6, 128.5, 129.2, 129.6, 129.9, 132.4, 134.6, 137.7, 164.5, 166.7; IR (KBr) ν : 3281 (N—H), 1650 (C=O) cm^{-1} ; EI-MS m/z (%): 364 (M^+ , 4), 259 (28), 105 (100). Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$: C 69.14, H 4.66, N 7.68; found C 69.23, H 4.56, N 7.61.

N-(1-乙酰氨基-3-苯基烯丙基)乙酰胺(**3s**): 白色固体. m.p. 197~199 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[12] 195~197 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.85 (s, 6H, 2CH₃), 6.06 (m, 1H, CH), 6.22 (dd, $J=6.0, 16.0$ Hz, 1H, CH=CH), 6.77 (d, $J=16.0$ Hz, 1H, CH=CHPh), 7.30~7.43 (m, 5H, ArH), 8.33 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, 2NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 22.4, 55.1, 125.8, 127.0, 128.2, 129.0, 135.1, 167.8; IR (KBr) ν : 3272 (NH), 1667 (C=O) cm^{-1} ; EI-MS m/z (%): 232 (M^+ , 7), 189 (100), 174 (33). Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$: C 67.22, H 6.94, N 12.06; found C 67.11, H 6.90, N 12.15.

N-(1-苯甲酰氨基庚基)苯甲酰胺(**3t**): 白色固体.

m.p. 235~236 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 0.89 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.26~1.38 (m, 6H, 3CH_2), 1.43~1.49 (m, 2H, CH_2), 1.63~1.78 (m, 2H, CH_2), 5.91 (m, 1H, CH), 7.41~7.50 (m, 6H, ArH), 7.83 (d, $J=7.2$ Hz, 4H, ArH), 8.60 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, 2NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 14.3, 22.5, 24.5, 28.8, 31.3, 36.7, 57.8, 129.4, 129.6, 132.3, 132.8, 133.4, 134.1, 135.5, 140.6, 168.2; IR (KBr) ν : 3232 (NH), 1645 (C=O) cm^{-1} ; EI-MS m/z (%): 338 (M^+ , 2), 233 (66), 105 (100), 77 (11). Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$: C 74.52, H 7.74, N 8.28; found C 74.63, H 7.61, N 8.33.

N-(1-乙酰氨基-3-苯基丙基)乙酰胺(**3u**): 白色固体. m.p. 202~204 °C(文献值^[10] 202~203 °C); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.82 (s, 6H, 2CH_3), 1.97 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.70 (t, $J=7.7$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2), 5.36 (m, $J=7.8$ Hz, 1H, CH), 7.20~7.31 (m, 5H, ArH), 8.38 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, 2NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 23.1, 35.5, 42.6, 57.1, 125.9, 128.4, 128.5, 140.4, 165.7; IR (KBr) ν : 3296 (NH), 1665 (C=O) cm^{-1} ; EI-MS m/z (%): 234 (M^+ , 1), 175 (21), 116 (100), 91 (52), 77 (24). Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$: C 66.67, H 7.69, N 11.97; found C 66.61, H 7.62, N 12.06.

N-(1-丙酰氨基-3-苯基丙基)丙酰胺(**3v**): 白色固体. m.p. 180~182 °C(文献值^[10] 178~179 °C); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 0.99 (t, $J=7.8$ Hz, 6H, 2CH_3), 1.99 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.09~2.20 (m, 4H, 2CH_2), 2.71 (t, $J=7.7$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2), 5.38 (m, 1H, CH), 7.19~7.35 (m, 5H, ArH), 8.36 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, 2NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 10.3, 29.2, 35.1, 42.7, 57.4, 125.7, 128.5, 128.7, 140.6, 171.6; IR (KBr) ν : 3301 (NH), 1661 (C=O) cm^{-1} ; EI-MS m/z (%): 262 (M^+ , 1), 116 (100), 91 (56), 77 (28). Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$: C 68.67, H 8.45, N 10.68; found C 68.74, H 8.55, N 10.60.

N-[对甲氧基苯甲酰氨基(苯基)甲基]对甲氧基苯甲酰胺(**3w**): 白色固体. m.p. 211~213 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.79 (s, 6H, $2\text{CH}_3\text{O}$), 6.99 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, CH), 7.31~7.38 (m, 5H, ArH), 7.41 (d, $J=7.6$ Hz, 2H, ArH), 7.50 (d, $J=7.6$ Hz, 2H, ArH), 7.79 (d, $J=7.8$ Hz, 4H, ArH), 8.97 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, 2NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 55.1, 58.2, 126.6, 127.8, 128.0, 128.5, 128.8, 131.4, 140.9, 141.4, 165.7; IR (KBr) ν : 3297 (NH), 1641 (C=O) cm^{-1} ; EI-MS m/z (%): 390 (M^+ , 3), 255 (66), 240 (48), 135 (100), 104 (14). Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$: C 70.77, H 5.64, N 7.18; found C 70.86, H 5.72, N 7.07.

N-[邻氯苯甲酰氨基(苯基)甲基]邻氯苯甲酰胺(**3x**): 白色固体. m.p. 230~232 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.06 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, CH), 7.33~7.39 (m, 5H, ArH), 7.87~7.91 (m, 8H, ArH), 9.06 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, 2NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 58.3, 128.2, 128.3, 129.2, 129.3, 129.4, 132.1, 132.6, 133.2, 134.8, 135.2, 140.4, 166.6; IR (KBr) ν : 3249 (NH), 1655 (C=O) cm^{-1} ; EI-MS m/z (%): 398 (M^+ , 2), 259 (100), 244 (46), 139 (87), 104 (18). Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$: C 63.16, H 4.01, N 7.02; found C 63.09, H 4.11, N 6.93.

References

- [1] Tohnishi, M.; Nakao, H.; Kohno, E. *EP* 919542, 1999 [*Chem. Abstr.* 1999, 131, 351739].
- [2] Konze, J.; Andersch, W.; Stabler, D. *WO* 2004034786, 2004 [*Chem. Abstr.* 2004, 140, 334108].
- [3] Lahm, G. P.; Myers, B. J.; Selby, T. P. *WO* 2001070671, 2001 [*Chem. Abstr.* 2001, 135, 272754].
- [4] Chorev, M.; Shavitz, R.; Goodman, M.; Minick, S.; Guillemin, R. *Science* 1979, 204, 1210.
- [5] Pallai, P.; Struthers, S.; Goodman, M.; Vale, W. *Biopolymers* 1983, 22, 2523.
- [6] Rodriguez, M.; Dubreuil, P.; Bali, J. P.; Martinez, J. J. *Med. Chem.* 1987, 30, 758.
- [7] Noyes, W. A.; Forman, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1933, 55, 3493.
- [8] Brace, N. O.; Mantell, G. J. *J. Org. Chem.* 1961, 26, 5176.
- [9] Magat, E. E.; Faris, B. F.; Reith, J. E.; Salisbury, L. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1951, 73, 1028.
- [10] Fernandez, A. H.; Alvarez, R. M.; Abajo, T. M. *Synthesis* 1996, 1299.
- [11] Zhu, S.; Xu, G.; Chu, Q.; Xu, Y.; Qui, C. *J. Fluorine Chem.* 1999, 93, 69.
- [12] Anary-Abbasinejad, M.; Mosslemin, M. H.; Hassanabadi, A.; Safa, S. T. *Synth. Commun.* 2010, 40, 2209.
- [13] Harichandran, G.; Amalraj, S. D.; Shanmugam, P. *Indian J. Chem.* 2011, 50B, 77.
- [14] Shafiee, M. R. M. *Can. J. Chem.* 2011, 89, 555.
- [15] Chakraborti, A. K.; Gulhane, R. *Chem. Commun.* 2003, 1896.
- [16] Chakraborti, A. K.; Singh, B.; Chankeshwara, S. V.; Patel, A. R. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 5967.
- [17] Misra, A. K.; Tiwari, P.; Agnihotri, G. *Synthesis* 2005, 260.
- [18] Agarwal, A.; Rani, S.; Vankar, Y. D. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 6137.
- [19] Nasr-Esfahani, M.; Montazerzohori, M.; Gholampour, T. *Chin. J. Chem.* 2011, 29, 123.
- [20] Ansari, M. I.; Hussain, M. K.; Yadav, N.; Gupta, P. K.; Hajela, K. *Tetrahedron Lett.* 2012, 53, 2063.
- [21] Maheswara, M.; Siddaiah, V.; Rao, Y. K.; Tzeng, Y. M.; Sridhar, C. *J. Mol. Catal. A: Chem.* 2006, 260, 179.
- [22] Chun, Y.; Yan, S.; Li, X.; Ding, N.; Zhang, W.; Wang, P.; Li, M.; Li, Y. *Tetrahedron Lett.* 2011, 52, 6196.
- [23] Khatik, G. L.; Sharma, G.; Kumar, R.; Chakraborti, A. K. *Tetrahedron* 2007, 63, 1200.
- [24] Sobhani, S.; Rezazadeh, S. *Synlett* 2010, 1485.
- [25] Heydari, A.; MaMani, L. *Appl. Organomet. Chem.* 2008, 22, 12.
- [26] Murugan, K.; Chen, C. *Tetrahedron Lett.* 2011, 52, 5827.
- [27] Khan, A. T.; Khan, M. M.; Das, D. K.; Lal, M. *J. Heterocycl. Chem.* 2012, 49, 1362.
- [28] Chakraborti, A. K.; Chankeshwara, S. V. *Org. Biomol. Chem.* 2006, 4, 2769.

(Zhao, X.)