N-氯代丁二酰亚胺与异腈的双氯化反应制备 *N*-苯基二氯亚胺类化合物

任少波 张海峰 张 剑 张 巍 刘运奎*

(浙江工业大学绿色化学与技术国家重点实验室培育基地 化学工程学院 杭州 310014)

摘要 以 *N*-氯代丁二酰亚胺为氯源, 在温和、简便的条件下实现了异腈的双氯化反应, 合成了 *N*-苯基二氯亚胺类化合物. 通过研究溶剂、温度、时间、氯源种类及其用量等因素对反应的影响, 获得了最优反应条件. 该反应底物普适性较好, 不同官能团取代的异腈皆能成功地得到双氯化产物, 最高收率可达 93%.

关键词 异腈; *N*-氯代丁二酰亚胺; *N*-苯基二氯亚胺; 双氯化

Dichlorinating Reaction of *N*-Chlorosuccinimide with Isonitriles for the Synthesis of *N*-Phenyldichloroimides

Ren, Shaobo Zhang, Haifeng Zhang, Jian Zhang, Wei Liu, Yunkui*

(State Key Laboratory Breeding Base of Green Chemistry-Synthesis Technology, College of Chemical Engineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014)

Abstract With *N*-chlorosuccinimide as the chlorinating source, the dichlorination of isonitriles has been achieved to afford *N*-phenyldichloroimide compounds under mild and convenient conditions. The optimized reaction conditions were established through systematic investigations of the effect of solvents, temperature, time, chlorinating sources and their dosages in the reaction. The reaction exhibits good compatibility of various substrates, and a variety of isonitriles with different substituted patterns can undergo the dichlorination smoothly and furnish products with high yields of up to 93%.

Keywords isonitrile; *N*-chlorosuccinimide; *N*-phenyldichloroimide; dichlorination

碳-卤键广泛存在于生物、医药和材料分子中, 因此有关碳-卤键构建的研究备受化学工作者的关注^[1]. 例如, 碳-卤键的构建在抗生素药物、氯霉素^[2]和氟甲砜霉素^[3]等药物合成中起着至关重要的作用^[4]. 2013 年, 刘卫兵课题组^[1]报道了氯化铜提供氯源实现 β -二羰基类化合物的 α,α -双氯化反应, 该反应需要醋酸钯催化来实现. 随后, 马军营课题组^[4]报道以 PhICl_2 作为氯源也成功实现了 β -二羰基类化合物的 α,α -双氯化反应, 但是该过程需要用到过量的氯源. 同样地, Murphy 等^[5]以 PhICl_2 作为氯源, 用 α -重氮苯乙酸甲酯合成 α,α -二氯苯乙酸甲酯, 此反应伴有单氯化副产物, 选择性较差.

N-苯基二氯亚胺类化合物不仅可以保护异腈, 还可作为构建其他复杂分子提供框架^[6]. *N*-苯基二氯亚胺类化合物通常用 Cl_2 加成到异腈合成^[7], 也有报道使用二氯亚砷参与反应得到目标产物^[8]. 但这些方法要使用到剧

毒的氯源, 不符合绿色化学的宗旨. 因此, 寻求一种原子经济性高、反应条件简单温和且选择性高的方法来合成 *N*-苯基二氯亚胺类化合物显得尤为必要.

基于近年来频繁报道的 2-苯基苯异腈类化合物经由自由基过程环化官能化反应的研究^[9~13]. 我们试图用 *N*-氯代丁二酰亚胺作为氯源与 2-苯基苯异腈反应合成 6-氯菲啶, 意料之外的是我们得到了 *N*-苯基二氯亚胺类化合物. 基于此方法合成 *N*-苯基二氯亚胺类化合物具有安全、高效、绿色等特点, 我们在此报道一种 *N*-氯代丁二酰亚胺参与的异腈的双氯化反应.

1 结果与讨论

1.1 反应条件的优化

我们首先以 2-苯基苯异腈(**1a**)为底物对反应条件进行了优化(表 1). 以 2.0 equiv. *N*-氯代丁二酰亚胺为氯源,

* E-mail: ykuiliu@zjut.edu.cn

Received January 25, 2016; revised March 30, 2016; published online April 7, 2016.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21172197 and 21372201) and the Opening Foundation of Zhejiang Key Course of Chemical Engineering and Technology, Zhejiang University of Technology.

国家自然科学基金(Nos. 21172197 和 21372201)及浙江工业大学“省重中之重一级学科”开放基金资助项目.

普通四氢呋喃(THF)为溶剂, 室温条件下反应 45 min 可以顺利地以 50% 收率得到 *N*-苯基二氯亚胺类化合物 **2a**(表 1, Entry 1). 反应过程中没有检测到 6-氯菲啉 **3a** 生成. 当更换不同溶剂时发现普通 CH₃CN 作为溶剂能得到 85% 收率的 **2a**(表 1, Entries 2~5). 我们尝试延长或缩短反应时间发现收率都有所下降(表 1, Entries 6, 7). 同样地, 考察了温度对反应影响. 结果表明升温或者降温对反应都有一定程度的抑制作用(表 1, Entries 8, 9). 将氯源 *N*-氯代丁二酰亚胺提高到 2.2 equiv. 对收率无明显提升(表 1, Entry 10). 当氯源换成三氯异氰尿酸(TCCA)时, 未得到双氯化产物 **2a** 和 6-氯菲啉(**3a**)(表 1, Entry 11).

表 1 2-苯基苯异腈(**1a**)双氯化化反应的条件优化^a

Table 1 Optimization of the reaction conditions for the dichlorination of isonitrile (**1a**)

Entry	Chlorinating source	Dosage/ equiv.	Solvent	Time/ min	Temp./ °C	Yield ^b / %
1	NCS ^c	2.0	THF	45	25	50
2	NCS	2.0	1,4-Dioxane	45	25	79
3	NCS	2.0	CH ₂ Cl ₂	45	25	65
4	NCS	2.0	CH ₃ CN	45	25	85
5	NCS	2.0	DCE	45	25	48
6	NCS	2.0	CH ₃ CN	60	25	82
7	NCS	2.0	CH ₃ CN	30	25	76
8	NCS	2.0	CH ₃ CN	45	40	55
9	NCS	2.0	CH ₃ CN	45	0	70
10	NCS	2.2	CH ₃ CN	45	25	80
11	TCCA ^d	0.7	CH ₃ CN	45	25	Trace

^a All reactions were carried out with **1a** (0.2 mmol), chlorinating source (2.0 equiv.) in solvent (2 mL) at room temperature for 45 min. ^b Isolated yields.

^c NCS = *N*-chlorosuccinimide. ^d TCCA = trichloroisocyanuric acid.

1.2 底物的拓展

以最优的反应条件(表 1, Entry 4), 我们考察了各种底物对反应的普适性(表 2). 从表 2 可以看出, 一系列具有多种取代模式(邻、间、对)和不同电子效应(给电子和吸电子)的异腈 **1** 都能成功地发生双氯化反应, 以较高的收率获得目标产物 *N*-苯基二氯亚胺类化合物(**2a**~**2m**, 59%~93%, 表 2). 从表 2 可以看出, 邻位具有较大芳基的异腈也能得到出色的产率(**2a**~**2e**). 研究发现与异腈基相连芳环上取代基的电子效应对反应的产率影响不明显(**2f**~**2m**), 各种不同的取代基如甲基、乙基、苯基、卤素(氯、溴、碘)对最优反应条件兼容性良好.

表 2 异腈 **1** 的双氯化反应底物的拓展^a

Table 2 Scope of the dichlorination of isonitriles **1**

Entry	R	Product	Yield ^b / %
1	2-Ph	2a	85
2	2-Ph-4-Me	2b	91
3	2-Ph-5-Cl	2c	93
4	2-(4-MeOC ₆ H ₄)	2d	88
5	2-(2-ClC ₆ H ₄)	2e	80
6	2-Me-4-I	2f	59
7	2-Cl	2g	60
8	3-Et	2h	70
9	4- <i>t</i> -Bu	2i	83
10	4-Et	2j	65
11	4-Ph	2k	76
12	4-Br	2l	71
13	3-Cl-4-Cl	2m	90

^a Reaction conditions: **1** (0.5 mmol), NCS (1.0 mmol) in CH₃CN (5.0 mL) at room temperature for 45 min unless otherwise noted. ^b Isolated yields.

1.3 反应机理的验证

为了推测上述反应机理, 我们开展了初步的机理实验. 当我们在标准反应条件的基础上加入 0.5 equiv. 的自由基捕获剂 2,2,6,6-四甲基哌啶氮氧化物(TEMPO)时, 结果发现反应的收率大幅降至 28%. 进一步增加 TEMPO 的用量至 2.0 equiv. 时, 反应无法正常进行(Eq. 1).

基于上述机理验证实验, 我们推测该反应过程涉及自由基反应过程. 首先, NCS 在反应体系内产生氯自由基, 然后氯自由基与异腈 **1a** 偶联得自由基 **I**, **I** 进一步与氯自由基作用的双氯化产物 **2a** (Scheme 1).

图式 1 可能的反应机理
Scheme 1 Proposed mechanism

2 结论

我们以异腈为底物, *N*-氯代丁二酰亚胺为氯源, 成功制备了 *N*-苯基二氯亚胺类化合物. 该反应具有反应条件温和、底物和官能团兼容性好、反应选择性高、操作安全环保等优点.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

实验所用试剂均购于 Aladdin 试剂公司. ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 在德国 Bruker 公司 500 MHz 和 400 MHz 核磁共振仪上测定, 溶剂 CDCl_3 , 内标 TMS. 质谱数据的测定采用美国 Water 公司 GCT Premier 气相色谱-飞行时间质谱仪. 柱层析使用 100~200 目硅胶, 以石油醚和乙酸乙酯为展开剂.

异腈类化合物的制备按照文献[14]合成.

3.2 实验方法

3.2.1 *N*-氯代丁二酰亚胺参与异腈的双氯化反应合成方法

将 0.5 mmol 异腈、5.0 mL 普通乙腈、1.0 mmol *N*-氯代丁二酰亚胺依次加入 15 mL 反应管中, 封管后混合物在室温下搅拌反应 45 min. 反应停止后, 反应液中加入 10 mL 水, 再用二氯甲烷(10 mL $\times$ 3)萃取, 有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 减压抽滤后脱除溶剂, 粗产品经柱层析提纯, 展开剂为石油醚和乙酸乙酯($V:V=100:1$).

N-2-(1,1'-联苯基)二氯亚胺(**2a**)^[15]: 无色油状液体, 产率 85%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.41~7.31 (m, 7H), 7.28~7.24 (m, 1H), 6.91 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 143.3, 138.6, 133.0, 130.6, 129.1, 128.3, 128.1, 127.5, 127.2, 126.3 119.9; IR ν : 1661 (N=C) cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z : 249 [M^+].

N-(2-苯基-4-甲基苯基)二氯亚胺(**2b**): 无色油状液体, 产率 91%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.49~7.38 (m, 5H), 7.30 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J=8.0, 1.5$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 140.8, 138.7, 136.0, 133.0, 131.2, 129.0, 128.6, 128.2, 127.3, 126.3, 119.7, 20.9; IR ν : 1649 (N=C) cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}$ 263.0269, found 263.0275.

N-(5-氯-2-苯基)苯基二氯亚胺(**2c**): 白色固体, 产率 93%. m.p. 44~46 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.47~7.43 (m, 2H), 7.41~7.36 (m, 4H), 7.30 (dd, $J=8.5, 2.0$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=2.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 144.0, 137.4, 133.6, 131.6, 131.5, 128.8, 128.6, 128.4, 127.7, 126.3, 119.9; IR ν : 1656 (N=C), 903 (Cl)

cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Cl}_3\text{N}$ 282.9722, found 282.9730.

N-2-(4-甲氧基苯基)苯基二氯亚胺(**2d**): 白色固体, 产率 88%. m.p. 38~40 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.44 (dd, $J=7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.39~7.35 (m, 3H), 7.33~7.29 (m, 1H), 7.01~6.98 (m, 2H), 6.96 (dd, $J=7.5$ Hz, 1.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 159.1, 143.2, 132.8, 130.9, 130.4, 130.1, 127.6, 126.8, 126.2, 119.8, 113.8, 55.2; IR ν : 1648 (N=C) cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}$ 279.0218, found 279.0210.

N-2-(2-氯-苯基)苯基二氯亚胺(**2e**): 无色油状液体, 产率 80%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.53~7.49 (m, 1H), 7.48~7.45 (m, 1H), 7.39 (dd, $J=8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.36~7.33 (m, 3H), 7.32~7.30 (m, 1H), 7.05 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 143.6, 137.3, 133.6, 131.4, 131.1, 130.0, 129.6, 129.0, 128.7, 127.2, 126.4, 125.8, 119.8; IR ν : 1646 (N=C), 898 (Cl) cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Cl}_3\text{N}$ 282.9722, found 282.9731.

N-(4-碘-2-甲基)苯基二氯亚胺(**2f**): 黄色油状液体, 产率 59%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.57 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J=8.4, 1.6$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.12 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 144.2, 139.4, 135.5, 131.0, 127.5, 120.8, 90.3, 17.3; IR ν : 1652 (N=C) cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_8\text{H}_6\text{Cl}_2\text{IN}$ 312.8922, found 312.8912.

N-2-氯苯基二氯亚胺(**2g**)^[16]: 无色油状液体, 产率 60%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.43 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.29~7.25 (m, 1H), 7.17~7.13 (m, 1H), 6.92 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 143.0, 130.4, 130.1, 127.4, 126.8, 124.8, 120.7; IR ν : 1659 (N=C) cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z : 207 [M^+].

N-3-乙基苯基二氯亚胺(**2h**): 黄色油状液体, 产率 70%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.20~7.05 (m, 3H), 6.73 (dd, $J=7.6, 1.2$ Hz, 1H), 2.47~2.41 (m, 2H), 1.09 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 142.9, 133.8, 127.9, 125.4, 125.3, 125.1, 118.0, 23.8, 13.2; IR ν : 1655 (N=C) cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}$ 201.0112, found 201.0118.

N-4-叔丁基苯基二氯亚胺(**2i**): 无色油状液体, 产率 83%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.41~7.37 (m, 2H), 6.96~6.92 (m, 2H), 1.32 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 149.4, 142.3, 125.9, 125.5, 120.3, 34.6, 31.3; IR ν : 1653 (N=C) cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}$ 229.0425, found 229.0418.

N-4-乙基苯基二氯亚胺(**2j**): 黄色油状液体, 产率

65%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.20 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.94~6.91 (m, 2H), 2.67~2.62 (m, 2H), 1.24 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 142.8, 142.4, 129.1, 128.5, 120.5, 28.4, 15.4; IR ν : 1651 ($\text{N}=\text{C}$) cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}$ 201.0112, found 201.0119.

N-4-(1,1'-联苯基)二氯亚胺(**2k**): 黄色固体, 产率 76%. m.p. 118~120 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.67~7.62 (m, 4H), 7.50~7.47 (m, 2H), 7.42~7.38 (m, 1H), 7.13~7.10 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 144.1, 140.2, 139.3, 128.8, 127.8, 127.4, 126.9, 126.6, 120.9; IR ν : 1655 ($\text{N}=\text{C}$) cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}$ 249.0112, found 249.0124.

N-4-溴苯基-二氯亚胺(**2l**)^[15]: 黄色油状液体, 产率 71%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.53~7.49 (m, 2H), 6.88~6.84 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 144.0, 132.3, 127.7, 122.2, 119.6; IR ν : 1486 ($\text{N}=\text{C}$) cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z : 251 [M^+].

N-3,4-二氯苯基二氯亚胺(**2m**)^[15]: 黄色固体, 产率 90%. m.p. 41~45 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.46~7.44 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.10~7.10 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.85~6.82 (dd, $J=8.8, 8.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 144.2, 133.2, 130.9, 130.1, 129.3, 122.4, 119.9; IR ν : 1653 ($\text{N}=\text{C}$), 909 (Cl) cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV): m/z : 243 [M^+].

辅助材料(Supporting Information) 产物 **2a**~**2m** 的核磁表征图谱. 这些材料可以免费从本刊网站([http://sioc-](http://sioc-journal.cn/)

[journal.cn/](http://sioc-journal.cn/))上下载.

References

- [1] Liu, W.; Tan, L.; Zhou, P.; Chen, C.; Zhang Q. *Synthesis* **2013**, 45, 2600.
- [2] (a) Park, J. N.; Ko, S. Y.; Koh, H. Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5553.
(b) Loncaric, C.; Wulff, W. D. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3675.
- [3] (a) Wang, Z.-H.; Zheng, C.; Li, F.; Zhao, L.; Chen, F.-E.; He, Q.-Q. *Synthesis* **2012**, 44, 699.
(b) Wu, G.; Schumacher, D. P.; Tormos, W.; Clark, J. E.; Murphy, B. L. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2996.
(c) Wang, Z.; Li, F.; Zhao, L.; He, Q.; Chen, F.; Zheng, C. *Tetrahedron* **2011**, 67, 9199.
(d) Lu, W.; Chen, P.; Lin, G. *Tetrahedron* **2008**, 64, 7822.
- [4] Duan, X.; Zhou, H.; Tian, X.; Liu, J.; Ma, J. *Synthesis* **2015**, 47, 777.
- [5] Jason, T.; Richard, T.; Graham, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 16312.
- [6] Kaim, L.; Grimaud, L.; Patil, P. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1261.
- [7] Nef, U. *Liebigs Ann. Chem.* **1892**, 270, 267.
- [8] Claire, M.; Gober, H.; Le, B. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 4536.
- [9] Wang, Q.; Dong, X.; Xiao, T.; Zhou, L. *Org. Lett.* **2013**, 15, 4846.
- [10] Xia, Z.; Huang, J.; He, Y.; Zhao, J.; Lei, J.; Zhu, Q. *Org. Lett.* **2014**, 16, 2546.
- [11] Wang, L.; Sha, W.; Dai, Q.; Feng, X.; Wu, W.; Peng, H.; Chen, B.; Cheng, J. *Org. Lett.* **2014**, 16, 2088.
- [12] Leifert, D.; Daniliuc, C.; Studer, A. *Org. Lett.* **2013**, 15, 6286.
- [13] Zhang, B.; Studer, A. *Org. Lett.* **2014**, 16, 3990.
- [14] Liu, J.; Fan, C.; Yin, H.; Qin, C.; Zhang, G.; Zhang, X.; Yi, H.; Lei, A. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 2145.
- [15] Kühle, E.; Anders, B.; Zumach, G. *Angew. Chem.* **1967**, 79, 663.
- [16] Tadeusz, T.; Janusz, S.; Dariusz, M. *Acta Pol. Pharm.* **1988**, 45, 387.

(Zhao, C.)