三氯异氰尿酸促进下脞的氯化反应研究

宗吴中 胡雨来* 王小平 刘佳欣 黄丹凤 王克虎

(西北师范大学化学化工学院 兰州 730070)

摘要 以三氯异氰尿酸为氯源,探索了脞和三氟乙醛芳脞的氯化反应,高产率地得到了一系列氯代芳脞和三氟乙酰氯芳脞化合物.该方法具有反应条件温和,反应时间短,易于操作,氯源稳定、价格低廉等特点,提供了一种高效合成氯代芳脞及三氟乙酰氯芳脞的新方法.

关键词 三氯异氰尿酸;氯化反应;氯代芳脞;三氟乙酰氯芳脞;合成

Study on the Chlorination Reaction of Hydrazones by Using of Trichloroisocyanuric Acid as Chloride Source

Zong, Wuzhong Hu, Yulai* Wang, Xiaoping Liu, Jiaxin

Huang, Danfeng Wang, Kehu

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Northwest Normal University, Lanzhou 730070)

Abstract The chlorination reaction of hydrazones with *N*-aryltrifluoroacetohydrazones by using trichloroisocyanuric acid as chlorine source was investigated, and a series of *N*-arylhydrazonyl chlorides and *N*-aryltrifluoroacetohydrazonyl chlorides were obtained in high yields. This method had advantages of easy operation, short reaction time, mild conditions and the use of stable and cheap chlorine source, which provides an efficient method for the synthesis of *N*-arylhydrazonyl chlorides and *N*-aryltrifluoroacetohydrazonyl chlorides.

Keywords trichloroisocyanuric acid; chlorination reaction; hydrazonyl chlorides; trifluoroacetohydrazonyl chlorides; synthesis

卤代脞在碱的作用下生成 1,3-偶极子脞亚胺^[1],可与碳碳双键、碳碳叁键、碳氧双键、碳氮双键以及碳氮叁键等发生[3+2]^[2]、[3+3]^[3]和[3+4]^[4]环加成反应,生成各种含氮的五元、六元及七元杂环化合物等.此外,卤代脞也能与有机金属试剂发生偶联反应生成结构复杂的酮脞类化合物,而这些酮脞又是合成具有生物活性的杂环化合物的重要原料^[5].因此,卤代脞在杂环化合物的合成中占有重要地位.目前,卤代脞的合成通常是通过脞、酰脞、酰肼或重氮盐的卤化反应而获得^[5].在氯代芳脞的制备中,常用的氯化试剂有氯气、五氯化磷、二氯亚砷、四氯化碳、*N*-氯代琥珀酰亚胺(NCS)^[1c]等.其中,*N*-氯代琥珀酰亚胺是较好的氯源,其他氯源都存在反应选择性差,副反应多,反应条件苛刻等缺陷^[6].因此,探索一种更为简便、高效的合成氯代芳脞的方法仍

然十分必要.

三氯异氰尿酸(简称 TCCA)已被广泛应用于饮用水处理、游泳池消毒、食品防腐和羊毛的非缩水处理等家庭生活和工业生产中^[7],具有安全性好、易于操作、耐储存及价格低廉等优点.在全球范围内,三氯异氰尿酸的生产规模年产可达十万吨左右.在有机合成中,三氯异氰尿酸主要作为高效、稳定的氯化试剂^[8]和氧化剂^[9].在三氯异氰尿酸作为氯源的氯化反应中,其分子中的高氯含量(45.8%)使反应具有很好的原子经济性;副产物异氰尿酸易于分离,又可用于重新生产三氯异氰尿酸,符合绿色化学的原理.因此,三氯异氰尿酸在有机合成中有广泛的应用.本文报道以三氯异氰尿酸为固体氯源,通过脞与三氯异氰尿酸的反应合成氯代脞的新方法.由于含三氟甲基的有机物在医药、农药和材料科学

* Corresponding author. E-mail: huyi@nwnu.edu.cn

Received November 30, 2018; revised January 17, 2019; published online January 31, 2019.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21662030).

国家自然科学基金(No. 21662030)资助项目.

领域中有广泛应用, 通过三氟乙醛芳胺与三氯异氰尿酸的反应也合成了三氟乙酰氯芳胺化合物, 期望为合成含三氟甲基的化合物提供一种三氟甲基合成砌块。

1 结果与讨论

1.1 TCCA 促进下胺的氯化反应研究

首先, 尝试了苯甲醛苯胺(**1a**) (1.0 equiv.)、TCCA **2** (0.4 equiv.)与二甲硫醚(**3**) (1.2 equiv.)的反应^[6]。结果发现, 在二氯甲烷溶剂中, 0 °C条件下, 反应 170 min 后以 51%的收率得到了目标产物 **4a**。为了进一步提高目标产物 **4a** 的产率, 该反应的物料比进行了优化(表 1, Entries 1~3)。研究表明, 苯甲醛苯胺(**1a**)、TCCA (**2**)和二甲硫醚(**3**)的物质的量的比为 1 : 0.8 : 2.4 时, 目标产物 **4a** 的产率可达到 75%, 且反应时间大大缩短, 仅在 50 min 内即可完成(表 1, Entry 3)。然后, 在此条件下对该反应的温度进行了考察(表 1, Entries 4~6)。当降低反应温度为 -15 °C 时, 对目标产物 **4a** 的产率影响不大, 但是反应时间增加; 当提高反应温度到室温时, 反应时间虽然缩短为 30 min, 但是目标产物 **4a** 的产率也没有提高。值得高兴的是: 当反应在 0~25 °C 进行时, 目标产物 **4a** 的产率可以提高到 82%, 反应仅需 40 min (表 1, Entry 6)。最后, 考察了溶剂对反应的影响(表 1, Entries 7~12)。结果发现, 氯代溶剂 1,2-二氯乙烷和三氯甲烷对该反应也是有利的(表 1, Entries 7~8); 其他溶剂如乙腈、乙酸乙酯、四氢呋喃、丙酮等对该反应不利。为了探索该氯

化反应的反应机理, 做了一个对照试验, 即在不添加二甲硫醚 **3** 的情况下, 尝试了苯甲醛苯胺 **1a** 与 TCCA **2** 的反应, 没有得到目标产物 **4a** (表 1, Entry 13), 说明在 TCCA 促进下胺的氯化反应中, 二甲硫醚是必不可少的。因为在该反应中, TCCA 首先与二甲硫醚形成盐^[6]之后才能与苯胺发生氯化反应(详见第 1.3 节反应机理部分)。综上所述, 合成目标产物 **4a** 的最佳反应条件为: 苯甲醛苯胺(**1a**)、TCCA (**2**)和二甲硫醚(**3**)的物质的量的比为 1 : 0.8 : 2.4, 溶剂为二氯甲烷, 反应温度为 0~25 °C, 反应时间为 40 min。

为了探索该反应的适应性, 在上述最佳反应条件下, 对各种胺的氯化反应情况进行了考察, 结果列于表 2。首先对各种取代的苯甲醛与苯胺形成的苯胺进行了拓展, 发现苯甲醛的苯环上的取代基的电子性质对该反应的影响不大, 不管取代基是供电子的还是吸电子的, 所得氯代芳胺的产率都在 62%以上(**4b**~**4j**)。但是取代基在苯环上的位置对反应有较大影响。例如, 当 4-甲基苯甲醛和 3-甲基苯甲醛形成的苯胺反应时, 所得氯代芳胺 **4b** 和 **4c** 的产率分别为 80%和 79%, 而 2-甲基苯甲醛形成的苯胺却不发生反应, 没有得到目标产物; 当 4-氯苯甲醛和 3-氯苯甲醛形成的苯胺反应时, 所得氯代芳胺 **4f** 和 **4g** 的产率分别为 83%和 77%, 但是 2-氯苯甲醛形成的苯胺反应时, **4h** 的产率降低为 64%。当 2-萘甲醛和 2-呋喃甲醛形成的苯胺作为底物反应时, **4k** 和 **4l** 的产率分别为 78%和 74%。对于苯甲醛和各种取代的苯胺形

表 1 氯化反应的条件优化^a
Table 1 Optimization of chlorination reaction conditions

Entry	Molar ratio of 1a /2/3	Solvent	Temp./°C	Time/min	Isolated yield/% of 4a
1	1.0/0.4/1.2	CH ₂ Cl ₂	0	170	51 (80 ^b)
2	1.0/0.6/1.8	CH ₂ Cl ₂	0	170	77
3	1.0/0.8/2.4	CH ₂ Cl ₂	0	50	75
4	1.0/0.8/2.4	CH ₂ Cl ₂	0~-15	80	73
5	1.0/0.8/2.4	CH ₂ Cl ₂	0~25	30	74
6	1.0/0.8/2.4	CH ₂ Cl ₂	0~25	40	82
7	1.0/0.8/2.4	DCE	0~25	40	78
8	1.0/0.8/2.4	CHCl ₃	0~25	40	80
9	1.0/0.8/2.4	THF	0~25	40	Trace
10	1.0/0.8/2.4	CH ₃ CN	0~25	40	38 (77 ^c)
11	1.0/0.8/2.4	Acetone	0~25	40	Trace
12	1.0/0.8/2.4	Ethyl acetate	0~25	40	14 (72 ^d)
13	1.0/0.8/0	CH ₂ Cl ₂	0~25	40	0

^a All reactions were carried out by using 0.5 mmol of **1a**, and 4 mL of solvent; ^b Based on 64% conversion of **1a**; ^c Based on 50% conversion of **1a**; ^d Based on 19% conversion of **1a**.

成的芳腙, 反应都能顺利进行, 并以良好产率得到目标产物(4m~4p). 对于各种取代的苯甲醛和取代的苯肼形成的芳腙来说, 反应也能发生, 但是产物产率有所降低(4q~4t). 最后, 对脂肪族醛与苯肼形成的苯腙也尝试了该反应. 例如当肉桂醛和苯丙醛形成的苯腙反应时, 4u和4v的产率分别为74%和76%. 环戊基甲醛和环己基甲醛形成的苯腙也能顺利进行反应, 所得产物4w和4x的产率依次为58%和64%. 然而, 开链脂肪醛, 如乙醛和2,2-二甲基丙醛形成的苯腙作为底物时, 反应体系复杂, 没有得到相应的氯代腙. 此外, 乙肼、叔丁基肼和环己基肼分别与苯甲醛形成的苯甲醛乙腙、苯甲醛叔丁腙和苯甲醛环己基腙也尝试了该氯化反应, 遗憾的是反应都没有发生.

1.2 TCCA 促进下三氟乙醛芳腙的氯化反应研究

在上述研究结果及文献报道基础上^[10], 我们又探索了TCCA促进下三氟乙醛芳腙的氯化反应, 得到了一些三氟乙酰氯芳腙化合物. 从表3可以看出, 不论三氟乙醛芳腙的苯环上连有吸电子基团还是供电子基团, 氯化反应都能顺利进行, 并且以较好产率得到了目标化合物6, 但是苯环上连有吸电子基的三氟乙醛芳腙比连有供电子基的反应产率高. 例如苯环上连有氟原子和硝基的三氟乙醛芳腙作为底物反应时, 所得产物6g和6h的产率分别可达86%和82%; 而苯环上连有甲基和甲氧基的三氟乙醛芳腙作为底物反应时, 所得产物6b和6c的产率分别只有71%和65%.

表2 腙的适用范围^a

Table 2 Substrate scope of hydrazones

^a All reactions were carried out by using 0.5 mmol of 1, 0.4 mmol of TCCA, 1.2 mmol of Me₂S, 4 mL of CH₂Cl₂ as solvent, 0 °C ~ r.t., 40 min.

表 3 三氟乙醛芳腙的适用范围^aTable 3 Substrate scope of *N*-aryltrifluoroacetohydrazones

^a All reactions were carried out by using 0.5 mmol of 5, 0.2 mmol of TCCA, 3 mL of DMF as solvent, room temperature, 20 min.

1.3 反应机理探讨

在文献报道^[6,11]和实验结果基础上,我们认为

TCCA 促进下芳腙的氯化反应的反应机理如 Scheme 1 所示. 以苯甲醛苯腙(**1a**)的反应为例. 首先, TCCA (**2**)与二甲硫醚(**3**)作用生成 TCCA 的铊盐 **7**, 铊盐 **7** 与苯甲醛苯腙(**1a**)发生反应生成 TCCA 的铊盐 **8** 和苯甲醛苯腙的铊盐 **9**. TCCA 的铊盐 **8** 继续与苯甲醛苯腙(**1a**)反应生成铊盐 **9**, 同时铊盐 **8** 变成铊盐 **10**, 铊盐 **10** 再与苯甲醛苯腙(**1a**)反应生成铊盐 **9** 和异氰尿酸 **11**. 然后, 生成的苯甲醛苯腙的铊盐 **9** 脱去二甲硫醚(**3**)变成苄基碳正离子 **12**, 氯负离子与此碳正离子结合生成偶氮化合物 **13**, **13** 再经过互变异构生成苯甲酰氯苯腙 **4a**.

2 结论

综上所述, 本文以安全、高效的三氯异氰尿酸作为固体氯源, 实现了芳腙和三氟乙醛芳腙的氯化反应, 以较好产率得到了一系列氯代芳腙和三氟乙酰氯芳腙化合物. 该方法与文献报道^[6,10]的方法相比, 具有反应条件温和、反应时间短、易于操作、氯源稳定、价格低廉等特点, 提供了一种合成氯代芳腙及三氟乙酰氯芳腙的新方法. 同时, 该方法也扩大了三氯异氰尿酸作为氯化试剂在有机合成中的应用范围.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

NMR 用 BRUKER PT jxf790425AM 400 MHz 或 Agilent DD₂ 600 MHz 型核磁共振仪测定, 以氘代氯仿作为溶剂, TMS 为内标; 高分辨质谱用 Bruker APEXII 傅里叶变换离子回旋共振质谱仪测定, ESI 源; 质谱用 Thermo Trace-DSQ 气相色谱质谱联用仪测定, EI 源; 熔点测定用显微熔点测定仪测定, 温度未校正.

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

实验中所用起始原料化合物 **1a**~**1x** 均是根据文献自制^[12], **5a**~**5h** 均是根据文献自制^[13]; 所用试剂均是国产分析纯级试剂。

3.2 实验方法

3.2.1 化合物 **4** 的合成

在 25 mL 的圆底烧瓶中, 冰浴下依次加入 TCCA (0.4 mmol, 93 mg)、二氯甲烷(2 mL)、二甲硫醚(**3**) (1.2 mmol, 74 mg)并搅拌 20 min, 出现大量白色乳浊物。然后将苯甲醛苯腙(**1a**) (0.5 mmol, 98 mg)溶于二氯甲烷(2 mL)并加入到上述混合物中, 搅拌反应 5 min 后, 再将圆底烧瓶移至室温下反应 15 min, 薄层色谱(TLC)监测反应完全。向反应体系中加蒸馏水(10 mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取(10 mL×3), 分出有机相, 再用饱和氯化钠水溶液(10 mL)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 抽滤, 减压除去溶剂。残留物进行柱层析[*V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=30:1]分离得苯甲酰氯苯腙(**4a**): 白色晶体, 94 mg, 产率 82%。m.p. 127~129 °C(文献值^[11]: 127~128 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ : 8.03 (s, 1H), 7.92 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.29~7.41 (m, 5H), 7.17 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 6.94 (t, *J*=6.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ : 143.5, 134.6, 129.5, 129.3, 128.5, 126.5, 124.8, 121.3, 113.6; HRMS (ESI) calcd for C₁₃H₁₁ClN₂Na [M+Na]⁺ 253.0503, found 253.0502。

化合物 **4b**~**4x** 的合成方法同 **4a**。

(4-甲基苯基)甲酰氯苯腙(**4b**): 白色晶体, 98 mg, 产率 80%。m.p. 134~136 °C(文献值^[14]: 133~134 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ : 7.98 (s, 1H), 7.80 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.30 (t, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.16~7.21 (m, 4H), 6.93 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ : 143.6, 139.5, 131.9, 129.5, 129.3, 126.5, 125.1, 121.1, 113.5, 21.4; HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₄ClN₂ [M+H]⁺ 245.0846, found 245.0838。

(3-甲基苯基)甲酰氯苯腙(**4c**): 白色晶体, 96 mg, 产率 79%。m.p. 73~75 °C(文献值^[2e]: 74~76 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.01 (s, 1H), 7.71 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 7.26~7.32 (m, 3H), 7.15~7.17 (m, 3H), 6.93 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ : 143.6, 138.2, 134.6, 130.2, 129.5, 128.4, 127.1, 125.1, 123.9, 121.3, 113.6, 21.6; HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₄ClN₂ [M+H]⁺ 245.0840, found 245.0833。

(4-甲氧基苯基)甲酰氯苯腙(**4e**): 白色晶体, 80 mg, 产率 62%。m.p. 116~117 °C(文献值^[2e]: 116~118 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ : 7.93 (s, 1H), 7.85 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 7.30 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.15 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.91~6.93 (m, 3H), 3.84 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150

MHz) δ : 160.7, 143.7, 129.5, 128.1, 127.3, 124.9, 121.0, 113.9, 113.4, 55.6; HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₄ClN₂O [M+H]⁺ 261.0795, found 261.0794。

(4-氯苯基)甲酰氯苯腙(**4f**): 黄色晶体, 110 mg, 产率 83%。m.p. 143~145 °C(文献值^[2e]: 142~144 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ : 8.03 (s, 1H), 7.84 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 7.37 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 7.31 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.16 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 6.95 (t, *J*=7.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ : 143.3, 135.3, 133.2, 129.6, 128.8, 127.7, 123.7, 121.6, 113.7; HRMS (ESI) calcd for C₁₃H₁₁Cl₂N₂ [M+H]⁺ 265.0299, found 265.0305。

(3-氯苯基)甲酰氯苯腙(**4g**): 粉红色晶体, 102 mg, 产率 77%。m.p. 66~68 °C(文献值^[2e]: 66~68 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.06 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (t, *J*=3.6 Hz, 1H), 7.30~7.34 (m, 4H), 7.17 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.96 (t, *J*=7.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ : 143.1, 136.3, 134.7, 129.7, 129.6, 129.2, 126.4, 124.6, 123.1, 121.7, 113.7; HRMS (ESI) calcd for C₁₃H₁₀Cl₂N₂Na [M+Na]⁺ 287.0113, found 287.0118。

(2-氯苯基)甲酰氯苯腙(**4h**): 白色晶体, 84 mg, 产率 64%。m.p. 63~65 °C(文献值^[2e]: 62~64 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ : 8.05 (s, 1H), 7.58~7.59 (m, 1H), 7.43~7.45 (m, 1H), 7.27~7.31 (m, 4H), 7.14 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 6.93 (t, *J*=7.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ : 143.2, 134.3, 133.0, 131.4, 130.7, 130.4, 129.5, 126.8, 121.5, 120.5, 113.6; HRMS (ESI) calcd for C₁₃H₁₁Cl₂N₂ [M+H]⁺ 265.0299, found 265.0301。

(4-溴苯基)甲酰氯苯腙(**4i**): 黄色晶体, 118 mg, 产率 76%。m.p. 147~148 °C(文献值^[2e]: 146~148 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ : 8.03 (s, 1H), 7.77 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 7.31 (t, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 6.95 (t, *J*=7.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ : 143.2, 133.6, 131.7, 129.6, 127.9, 123.7, 123.5, 121.6, 113.6。HRMS (ESI) calcd for C₁₃H₁₀ClN₂ [M-Br]⁺ 229.0527, found 229.0527。

(4-三氟甲基苯基)甲酰氯苯腙(**4j**): 黄色晶体, 120 mg, 产率 80%。m.p. 122~124 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ : 8.13 (s, 1H), 8.01 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.33 (t, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.18 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 6.98 (t, *J*=7.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ : 143.0, 137.8, 130.8 (q, *J*_{C-F}=32.3 Hz), 129.6, 126.6, 125.5 (q, *J*_{C-F}=3.8 Hz), 124.1 (q, *J*_{C-F}=270.6 Hz), 123.1, 121.9, 113.8; ¹⁹F NMR (MHz, CDCl₃) δ : 63.1。

2-萘甲酰氯苯腙(**4k**): 白色晶体, 109 mg, 产率 78%。m.p. 136~138 °C(文献值^[2e]: 136~138 °C); ¹H

NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ : 8.25 (s, 1H), 8.10~8.12 (m, 2H), 7.87~7.89 (m, 1H), 7.80~7.82 (m, 2H), 7.47~7.51 (m, 2H), 7.32 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.95 (t, $J=7.2$ Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ : 143.4, 133.7, 133.2, 132.0, 129.5, 128.7, 128.2, 127.8, 127.0, 126.7, 126.5, 125.1, 123.6, 121.4, 113.6; HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₁₃ClN₂Na [M+Na]⁺ 303.0659, found 303.0646.

2-呋喃甲酰氯苯胺(**4l**): 棕褐色晶体, 81 mg, 产率 74%. m.p. 78~80 °C(文献值^[2e]: 76~78 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ : 7.92 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.30 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.94 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.47~6.48 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ : 148.0, 144.0, 143.2, 129.5, 121.4, 116.1, 113.6, 111.8, 110.9; HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₀ClN₂O [M+H]⁺ 221.0482, found 221.0476.

苯甲酰氯-(4-甲基)苯胺(**4m**): 白色晶体, 97 mg, 产率 79%. m.p. 83~85 °C(文献值^[2e]: 84~86 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ : 7.96 (s, 1H), 7.90~7.92 (m, 2H), 7.33~7.40 (m, 3H), 7.07~7.11 (m, 4H), 2.30 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ : 141.3, 134.7, 130.6, 130.0, 129.2, 128.5, 126.5, 124.2, 113.6, 20.8.

苯甲酰氯-(2-甲基)苯胺(**4n**): 白色晶体, 85 mg, 产率 69%. m.p. 66~68 °C(文献值^[6]: 65~66 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ : 7.93~7.96 (m, 3H), 7.53 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.35~7.42 (m, 3H), 7.22 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.87 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ : 141.4, 134.6, 130.7, 129.4, 128.6, 127.5, 126.6, 125.7, 121.3, 120.9, 113.4, 17.0.

苯甲酰氯-(4-溴)苯胺(**4o**): 白色晶体, 113 mg, 产率 73%. m.p. 107~108 °C(文献值^[2e]: 108~110 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ : 8.02 (s, 1H), 7.90~7.91 (m, 2H), 7.36~7.42 (m, 5H), 7.05 (d, $J=9.0$ Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ : 142.6, 134.3, 132.3, 129.6, 128.6, 126.6, 125.8, 115.2, 113.3.

苯甲酰氯-(3-溴)苯胺(**4p**): 白色晶体, 121 mg, 产率 78%. m.p. 92~94 °C(文献值^[15]: 90~93 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.03 (s, 1H), 7.90~7.93 (m, 2H), 7.38~7.44 (m, 4H), 7.15 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.03~7.06 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ : 144.7, 134.3, 130.8, 129.7, 128.6, 126.7, 126.2, 124.1, 123.5, 116.6, 112.2.

(4-氯苯基)甲酰氯-(3'-甲基)苯胺(**4q**): 白色晶体, 78 mg, 产率 56%. m.p. 81~83 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ : 7.98 (s, 1H), 7.83 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J=$

8.4 Hz, 2H), 7.19 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.96 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ : 143.2, 139.5, 135.2, 133.1, 129.4, 128.7, 127.6, 123.4, 122.4, 114.2, 110.8, 21.8; HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₃Cl₂N₂ [M+H]⁺ 279.0450, found 279.0443.

(4-氯苯基)甲酰氯-(3'-溴)苯胺(**4r**): 白色晶体, 91 mg, 产率 53%. m.p. 118~120 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ : 7.98 (s, 1H), 7.81 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.33~7.36 (m, 3H), 7.13 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.04~7.05 (m, 1H), 6.99~7.01 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ : 144.4, 135.6, 132.7, 130.8, 128.8, 127.8, 124.9, 124.3, 123.5, 116.5, 112.2; GC-MS (EI 70 eV) m/z (%): 344 (64, [M+2]⁺), 342 (42, M⁺), 306 (37, [M-Cl-H]⁺), 227 (37, [M-Br-Cl-H]⁺), 169 (65, C₆H₄BrN⁺), 90 (100, C₆H₄N⁺).

(4-甲氧基苯基)甲酰氯-(3'-甲基)苯胺(**4s**): 白色晶体, 65 mg, 产率 47%. m.p. 119~121 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ : 7.83~7.88 (m, 3H), 7.10 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ : 160.9, 137.5, 130.7, 129.7, 128.7, 128.2, 117.7, 114.6, 114.0, 55.6, 20.5; HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₅ClN₂ONa [M+Na]⁺ 297.0765, found 297.0768.

(4-甲氧基苯基)甲酰氯-(3'-溴)苯胺(**4t**): 白色晶体, 70 mg, 产率 41%. m.p. 125~127 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.93 (s, 1H), 7.85 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.36 (t, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.00~7.04 (m, 2H), 6.93 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ : 161.0, 145.0, 130.7, 128.2, 126.9, 126.2, 123.8, 123.5, 116.4, 114.0, 112.1, 55.6; HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₂BrClN₂ONa [M+Na]⁺ 360.9714, found 360.9710.

肉桂基甲酰氯苯胺(**4u**): 黄色晶体, 95 mg, 产率 74%. m.p. 151~153 °C(文献值^[6]: 149~151 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.04 (s, 1H), 7.50 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.28~7.38 (m, 5H), 7.08~7.14 (m, 3H), 6.92~7.00 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ : 143.1, 136.2, 133.5, 129.5, 129.0, 128.6, 127.1, 126.2, 123.5, 121.5, 113.6; HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₄ClN₂ [M+H]⁺ 257.0840, found 257.0834.

苯乙基甲酰氯苯胺(**4v**): 无色油状液体, 99 mg, 产率 76%. ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ : 7.61 (s, 1H), 7.29 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.19~7.26 (m, 5H), 7.01 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.88 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.04 (t, $J=7.2$ Hz,

2H), 2.91~2.93 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 143.9, 140.4, 129.4, 128.6, 128.6, 126.6, 126.4, 120.8, 113.3, 40.7, 33.1.

环戊基甲酰氯苯胺(**4w**): 淡黄色油状液体, 64 mg, 产率 58%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.60 (s, 1H), 7.25 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.87 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.02~3.08 (m, 1H), 1.85~1.96 (m, 4H), 1.72~1.79 (m, 2H), 1.59~1.66 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 144.2, 131.6, 129.4, 120.6, 113.2, 48.5, 30.9, 25.4.

环己基甲酰氯苯胺(**4x**): 淡黄色油状液体, 75 mg, 产率 64%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.60 (s, 1H), 7.24 (t, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 6.86 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.48~2.53 (m, 1H), 2.02 (d, $J=13.2$ Hz, 2H), 1.80~1.83 (m, 2H), 1.67~1.70 (m, 1H), 1.48~1.54 (m, 2H), 1.19~1.36 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 144.2, 132.1, 129.4, 120.5, 113.2, 47.2, 30.9, 26.1, 25.8.

3.2.2 化合物 6 的合成

在 25 mL 的圆底烧瓶中, 依次加入三分之一的 TCCA (0.2 mmol, 47 mg)、*N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL)、三氟乙醛苯胺(**5a**) (0.5 mmol, 94 mg), 室温下搅拌上述反应混合物 5 min 后, 再加入剩余的 TCCA, 继续搅拌. TLC 监测 15 min 反应完全. 此时, 向反应体系中加水 (10 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取(10 mL $\times$ 3), 有机相依次用蒸馏水洗涤(10 mL $\times$ 3), 饱和氯化钠水溶液(10 mL)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 抽滤, 减压除去溶剂. 残留物进行柱层析 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=20:1] 分离得三氟乙酰氯苯胺(**6a**). 淡黄色油状液体, 94 mg, 产率 84%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 8.02 (s, 1H), 7.32 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.03 (t, $J=7.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 141.5, 129.7, 123.2, 118.5 (q, $J_{\text{C-F}}=268.5$ Hz), 114.3, 104.0 (q, $J_{\text{C-F}}=43.5$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : 68.2.

化合物 **6b**~**6h** 的合成方法同 **6a**.

三氟乙酰氯-(4-甲基)苯胺(**6b**): 淡红色油状液体, 84 mg, 产率 71%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.95 (s, 1H), 7.12 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 139.5, 132.6, 130.1, 118.7 (q, $J_{\text{C-F}}=270$ Hz), 114.1, 110.9 (q, $J_{\text{C-F}}=43.5$ Hz), 20.8; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : 68.1; GC-MS (EI 70 eV) m/z (%): 238 (28, $[\text{M}+2]^+$), 236 (92, M^+), 106 (100, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{NH}^+$), 91 (7, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3^+$), 69 (6, CF_3^+).

三氟乙酰氯-(4-甲氧基)苯胺(**6c**): 淡红色油状液

体, 82 mg, 产率 65%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.90 (s, 1H), 7.06~7.08 (m, 2H), 6.86~6.89 (m, 2H), 3.79 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 155.8, 135.6, 118.7 (q, $J_{\text{C-F}}=268.5$ Hz), 115.5, 114.9, 110.6 (q, $J_{\text{C-F}}=43.5$ Hz), 55.8; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : 68.0.

三氟乙酰氯-(4-溴)苯胺(**6d**): 淡黄色油状液体, 127 mg, 产率 84%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.99 (s, 1H), 7.42~7.44 (m, 2H), 7.01~7.04 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 140.9, 132.6, 118.5 (q, $J_{\text{C-F}}=270.0$ Hz), 115.8, 115.4, 112.6 (q, $J_{\text{C-F}}=43.5$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : 68.3.

三氟乙酰氯-(3-溴)苯胺(**6e**): 淡红色油状液体, 116 mg, 产率 77%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.97 (s, 1H), 7.32 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.13~7.18 (m, 2H), 7.03 (dt, $J=7.8$, 1.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 Hz) δ : 142.8, 130.8, 125.8, 123.3, 118.3 (q, $J_{\text{C-F}}=270.0$ Hz), 117.0, 112.9 (q, $J_{\text{C-F}}=42.0$ Hz), 112.6; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : 68.4; GC-MS (EI 70 eV) m/z (%): 304 (24, $[\text{M}+4]^+$), 302 (100, $[\text{M}+2]^+$), 300 (77, M^+), 186 (24, $[\text{M}-\text{Br}-\text{Cl}]^+$), 170 (30, $\text{C}_6\text{H}_4\text{BrNH}^+$), 91 (60, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}^+$).

三氟乙酰氯-(2-溴)苯胺(**6f**): 淡黄色油状液体, 110 mg, 产率 73%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 8.55 (s, 1H), 7.48 (td, $J=8.4$, 1.2 Hz, 2H), 7.30 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.89 (td, $J=7.8$, 1.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 138.8, 132.7, 129.0, 123.7, 118.5 (q, $J_{\text{C-F}}=271.5$ Hz), 115.7, 114.2 (q, $J_{\text{C-F}}=43.5$ Hz), 108.5; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : 68.4; GC-MS (EI 70 eV) m/z (%): 304 (25, $[\text{M}+4]^+$), 302 (100, $[\text{M}+2]^+$), 300 (85, M^+), 186 (9, $[\text{M}-\text{Br}-\text{Cl}]^+$), 170 (44, $\text{C}_6\text{H}_4\text{BrNH}^+$), 91 (71, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}^+$).

三氟乙酰氯-(4-氟)苯胺(**6g**): 淡红色油状液体, 103 mg, 产率 86%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.96 (s, 1H), 7.08~7.11 (m, 2H), 7.01~7.05 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 158.9 (d, $J_{\text{C-F}}=240.0$ Hz), 138.0 (d, $J_{\text{C-F}}=1.5$ Hz), 118.6 (q, $J_{\text{C-F}}=270.0$ Hz), 116.3 (d, $J_{\text{C-F}}=22.5$ Hz), 115.4 (d, $J_{\text{C-F}}=7.5$ Hz), 111.8 (q, $J_{\text{C-F}}=46.5$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : 68.3, 121.3; GC-MS (EI 70 eV) m/z (%): 242 (25, $[\text{M}+2]^+$), 240 (67, M^+), 185 (6, $[\text{M}-\text{Br}-\text{Cl}-\text{H}]^+$), 110 (100, $\text{C}_6\text{H}_4\text{FNH}^+$), 95 (7, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}^+$), 69 (7, CF_3^+).

三氟乙酰氯-(4-硝基)苯胺(**6h**): 淡黄色固体, 110 mg, 产率 82%. m.p. 131~133 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 8.44 (s, 1H), 8.22~8.25 (m, 2H), 7.25~7.27 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 146.9, 142.9, 126.0,

118.2 (q, $J_{\text{C-F}}=270.0$ Hz), 115.8 (q, $J_{\text{C-F}}=43.5$ Hz), 113.9; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : 68.7; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_8\text{H}_5\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 289.9915, found 289.9915.

辅助材料(Supporting Information) 所合成产物的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Singh, M. S.; Chowdhury, S.; Koley, S. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 1603.
(b) Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 5366.
(c) Shawali, A. S. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2731.
- (d) Hu, X.; Liu, B.; Liu, H.; Li, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 1583 (in Chinese).
(胡小莲, 刘彬, 刘浩冲, 李筱芳, 有机化学, **2013**, *33*, 1583.)
- [2] For selected recent articles see:
(a) Sharma, P.; Bhat, S. V.; Prabhath, M. R. R.; Molino, A.; Nauha, E.; Wilson, D. J. D.; Moses, J. E. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4263.
(b) Guo, C.-X.; Zhang, W.-Z.; Zhang, N.; Lu, X.-B. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7637.
(c) Liu, H.; Jia, H.; Wang, B.; Xiao, Y.; Guo, H. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4714.
(d) Tsai, S.-E.; Yen, W.-P.; Li, Y.-T.; Hu, Y.-T.; Tseng, C.-C.; Wong, F. F. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 1470.
(e) Wang, G.; Liu, X.; Huang, T.; Kuang, Y.; Lin, L.; Feng, X. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 76.
(f) Fuchi, N.; Doi, T.; Takahashi, T. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 438.
- [3] (a) Zhao, H.-W.; Zhao, Y.-D.; Liu, Y.-Y.; Zhao, L.-J.; Song, X.-Q.; Chen, X.-Q.; Pang, H.-L.; Du, J.; Feng, N.-N. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 55106.
(b) Garve, L. K. B.; Petzold, M.; Jones, P. G.; Werz, D. B. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 564.
- [4] Guo, Z.; Jia, H.; Liu, H.; Wang, Q.; Huang, J.; Guo, H. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2939.
- [5] Ulrich, H. *The Chemistry of Imidoyl Halides*, Plenum Press, New York, **1968**; Chapter 7, p. 173.
- [6] Patel, H. V.; Vyas, K. A.; Pandey, S. P.; Fernandes, P. S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 661.
- [7] (a) Pinto, G.; Rohrig, B. *J. Chem. Educ.* **2003**, *80*, 41.
(b) Tilstam, U.; Weinmann, H. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 384.
- [8] (a) Su, Y.; Shi, Y.; Chang, B.; Wu, L.; Chong, S.; Zhang, W.; Huang, D.; Wang, K.-H.; Hu, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 1454 (in Chinese).
(苏瀛鹏, 石娅, 常兵兵, 吴丽丽, 种思颖, 张为钢, 黄丹凤, 王克虎, 胡雨来, 有机化学, **2018**, *38*, 1454.)
(b) Motati, D. R.; Uredi, D.; Watkins, E. B. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 1782.
(c) Combe, S. H.; Hosseini, A.; Parra, A.; Schreiner, P. R. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2407.
(d) Zhao, N.; Xuan, S.; Fronczek, F. R.; Smith, K. M.; Vicente, M. G. H. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8377.
(e) D'Oyley, J. M.; Aliev, A. E.; Sheppard, T. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10747.
(f) Vo, T. T.; Zhang, J.; Parrish, D. A.; Twamley, B.; Shreeve, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11787.
- [9] (a) Gaspa, S.; Porcheddu, A.; Luca, L. D. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 154.
(b) Gaspa, S.; Porcheddu, A.; Luca, L. D. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3666.
(c) Jing, Y.; Daniliuc, C. G.; Studer, A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4932.
- [10] Tanaka, K.; Maeno, S.; Mitsuhashi, K. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 565.
- [11] Corey, E. J.; Kim, C. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7586.
- [12] Yatham, V. R.; Harnying, W.; Kootz, D.; Neudorfl, J.-M.; Schlörer, N. E.; Berkessel, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2670.
- [13] Wojciechowska, A.; Jasinski, M.; Kaszynski, P. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 2349.
- [14] Giustiniano, M.; Meneghetti, F.; Mercalli, V.; Varese, M.; Giustiniano, F.; Novellino, E.; Tron, G. C. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5332.
- [15] Palazzino, G.; Cecchi, H.; Melani, F.; Colotta, V.; Filacchioni, G.; Martini, C.; Lucacchini, A. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1737.
- [16] Ellsworth, B. A.; Shi, J.; Ewing, W. R.; Jurica, E. A.; Hernandez, A. S.; Wu, X. *US 0142139*, **2014** [*Chem. Abstr.* **2014**, *161*, 830876].

(Li, L.; Fan, Y.)