DOI:10.19789/j.1004-9398.2015.03.010

N-(4-羟基苯基)-乙酰胺的合成及表征

周石洋[1] 陈 玲[2]

(1. 重庆牧哥食品有限公司,重庆 401520; 2. 重庆市垫江第二中学,重庆 408318)

摘 要

以 4-甲氧基苯胺为原料,经乙酰化、去甲基化两步反应合成得到了目标产物 N-(4-羟基苯基)-乙酰胺,并采用 IR、^{1}H NMR 和 ^{13}C NMR 对产物结构进行了表征. 探讨了乙酰化反应时催化剂 $AlCl_3$ 用量、反应温度及反应时间对 N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺产率的影响,以及去甲基化反应中催化剂 TBAB 用量、溴化氢用量、反应温度及反应时间对产物 N-(4-羟基苯基)-乙酰胺产率的影响. 在最佳合成条件下,N-(4-羟基苯基)-乙酰胺的产率可达 94.1%.

关键词: 4-甲氧基苯胺,乙酰化,去甲基化,N-(4-羟基苯基)-乙酰胺.

中图分类号: R914.4

N-(4-羟基苯基)-乙酰胺又名醋氨酚,为无气味、味苦,棱柱体结晶[1-3],能溶于甲醇、乙醇、丙酮,微溶于乙醚和热水,几乎不溶于冷水,也不溶于石油醚及苯. N-(4-羟基苯基)-乙酰胺是最常用非抗炎解热镇痛药(扑热息痛),解热作用与阿司匹林相似,镇痛作用较弱,是乙酰苯胺类药物中最好的种类之一[4-6]. 它特别适用于不能应用羧酸类药物的病人,可用于感冒、牙痛等症. N-(4-羟基苯基)-乙酰胺也是重要的有机合成中间体,可用于制造偶氮燃料和过氧化氢的稳定剂,也可用于照相化学药品等[7-12]. 目前国内外关于合成 N-(4-羟基苯基)-乙酰胺的方法大致以苯酚、硝基苯、对硝基苯酚为原料,先合成中间体对氨基苯酚,然后中间体通过乙酰化合成目标产物 N-(4-羟基苯基)-乙酰胺,其产率在 80%~90%,且合成过程中容易产生很多副产物,不利于产物提纯等操作. 参考相关 N-(4-羟基苯基)-乙酰胺合成国内外文献[1-6],并加以深入研究,得到一种新的合成方法. 该合成方法以 4-甲氧基苯胺为原料,经乙酰化,去甲基化两步反应合成 N-(4-羟基苯基)-乙酰胺. 该合成方法简单,产率达 94.1%,纯度 99.7%,适用于大规模工业化生产. 其目标产物合成路线如图 1 所示.

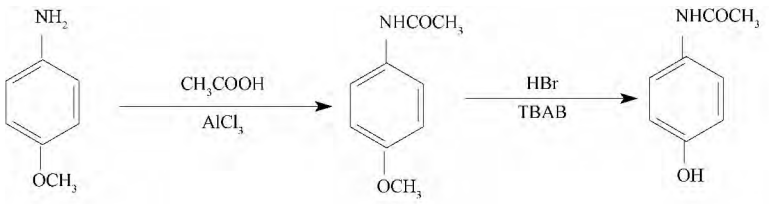


图 1 N-(4-羟基苯基)-乙酰胺合成示意图

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

ZRD-1 全自动熔点仪(天津瑞来特公司); LC10AT 高效液相色谱仪(日本岛津公司); IR200 傅立叶红外光谱仪(美国赛默飞世尔公司); AVANCE-II 500MHz 核磁共振仪(德国 Bruker 公司).

无水 $AlCl_3$、4-甲氧基苯胺、乙酸、无水乙醇、TBAB、氢溴酸、NaOH 等试剂均为分析纯.

1.2 N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺的合成

在 250 mL 三颈瓶中,分别安装搅拌器、滴液漏斗及球形冷凝管. 在冷凝管上端装上 $CaCl_2$ 干燥管,

收稿日期: 2014-06-23

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

并连接气体吸收装置,用 5% 的氢氧化钠溶液作吸收液. 迅速称取 16.0 g 经研细的无水 $AlCl_3$,放入三口烧瓶中,并立即加入 12.3 g 4-甲氧基苯胺和 30 mL无水乙醇. 在滴液漏斗中加入 7.27 mL 乙酸. 一边滴加一般搅拌反应液,滴完后关闭滴液漏斗旋塞,在石棉网上小火加热,在一定温度下保持缓缓回流 30 min. 直到不再有 HCl 气体逸出为止. 然后将三口烧瓶浸入冷水中,静置冷却,有灰白色晶体析出,在常温条件下抽滤,所得到的过滤物用 30 mL 蒸馏水洗涤三次,将粗产物烘干,保留约 16.3 g 粗产物. 将粗产物置于蒸馏瓶中,常压蒸馏,收集 215 ~ 217 ℃的分馏产物. 得到纯 N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺 16.0 g,产率 96.8%,熔点 131 ~ 133 ℃(参考文献值 130 ~ 132 ℃[2]). IR(KBr,ν/cm^{-1}):3243(亚氨基中的—NH—),3073(苯环中的═C—H),3005(甲氧基中的甲基—CH_3),1649(羰基中的—C═O),1514(苯环中的 C═C),1441(甲基中的—CH_3),1248(醚键中的—O—);^{1}H NMR($CDCl_3$),δ:8.20(d,1H),7.37(d,2H),6.80(d,2H),3.75(s,3H),2.09(s,3H);^{13}C NMR(CD_3OD),δ:198.9,156.4,131.3,122.2,114.0,55.4,24.1.

1.3　N-(4-羟基苯基)-乙酰胺的合成

在 250mL 两口瓶中,装搅拌器和球形冷凝管. 在冷凝管上端装上 $CaCl_2$ 干燥管,并连接气体吸收装置,用乙醇溶液作吸收液. 瓶中加入 16.0g N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺和过量(1 + 1)氢溴酸溶液,摇动下慢慢加入一定量的 TBAB(四叔丁基溴化铵)作为催化剂,使其混合均匀,并加入 3 ~ 4 粒沸石. 加热进行回流 4h,直到不再有溴甲烷气体逸出为止. 趁热过滤出催化剂(TBAB),将滤液迅速倒入冷水中. 有棱柱体粗产品从水中析出,在常温条件下抽滤,所得到的过滤物用 30 mL 蒸馏水洗涤三次,将粗产物烘干,保留约 14.5 g 粗产物. 将将粗产物置于蒸馏瓶中,常压蒸馏,收集 208 ~ 210℃的分馏产物. 得纯产品 N-(4-羟基苯基)-乙酰胺 14.2g,产率 97.2%(整体产率 94.1%),熔点 168 ~ 170℃(文献 169 ~ 170℃[2]). IR(KBr,ν/cm^{-1}:3326(羟基中的—OH),3165(亚氨基中的—NH—),3036((苯环中的═C—H),1667(羰基中的—C═O),1567(苯环中的 C═C),1444(甲基中的—CH_3);^{1}H NMR($CDCl_3$),δ:9.66(d,1H),9.14(s,1H),7.35(d,2H),6.69(d,2H) 1.99(s,3H);^{13}C NMR(CD_3OD),δ:167.4,156.1,131.0,120.9,115.0,23.6.

2　结果与讨论

2.1　N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺合成

2.1.1　催化剂 $AlCl_3$ 用量对 N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺产率的影响

催化剂 $AlCl_3$ 的用量关系到 N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺合成反应的产率,实验中选用n($AlCl_3$):n(乙酸)(摩尔比)分别为 1.0∶1、1.1∶1、1.2∶1、1.3∶1、1.4∶1进行了一系列合成实验反应,其他反应条件不变,得到了不同催化剂 $AlCl_3$ 用量对 N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺产率的影响,结果见表 1.

表 1　催化剂 $AlCl_3$ 用量对 N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺产率的影响

n($AlCl_3$)∶n(乙酸)	收率(%)
1.0∶1.0	85.3
1.1∶1.0	90.5
1.2∶1.0	96.8
1.3∶1.0	90.1
1.4∶1.0	82.3

由表 1 可知,当 n($AlCl_3$)∶n(乙酸) = 1.2∶1.0 时,N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺的产率最高. 其反应过程中催化剂 $AlCl_3$ 先与乙酸反应生成乙酰氯和 $AlCl_3$ 的复合体,复合体在跟苯胺反应最终生成 N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺. 当增加 $AlCl_3$ 用量,N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺的产率下降,这是因为过量的催化剂会增加 N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺的吸附并促进其他杂质的生成. 催化剂 $AlCl_3$ 具有很强的吸附性,过量的 $AlCl_3$ 会对乙酸进行包裹,阻止其反应,并且还能吸附 N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺等,从而降低了 N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺的产率. 但反应中催化剂 $AlCl_3$ 用量不足时,其实际参加反应的乙酰基减少,这是因为催化剂少,形成的复合体也少,导致反应不能彻底完成,降低 N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺的产率.

2.1.2　反应温度对 N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺产率的影响

实验中探讨了不同温度对 N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺产率的影响. 分别选用了 50 ℃、60 ℃、70 ℃、80 ℃、90 ℃、100 ℃、110 ℃、120 ℃作为反应温度,其他条件不变进行,得到反应温度对 N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺产率的影响,见图 2.

由图 1 可知,反应温度控制在 80 ℃时 N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺的产率最高. 温度能使反应活化分子数增加,N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺合成是个吸

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

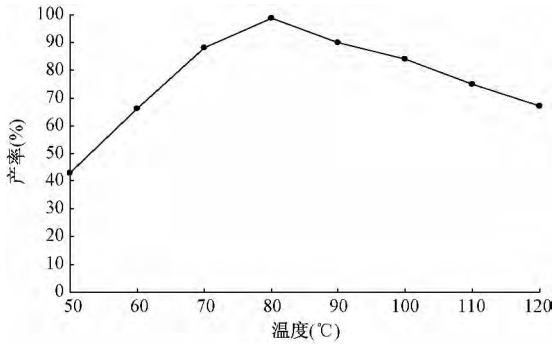


图 2 反应温度对 N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺合成产率的影响

热反应,理论上讲温度越高,越有利于合成 N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺. 但现实合成中,并不是温度越高越利于合成反应,过高的温度会使反应产生一系列副反应,如生成邻位取代物等,进而导致产物产率下降; 温度过低又不能提供足够反应活化能,同样导致产物产率低. 因此在合成 N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺时一定要控制好反应温度,一般控制在 80 ℃时的反应温度最宜.

2.1.3 反应时间对 N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺产率的影响

实验中分别选用 15 min、20 min、25 min、30 min、35 min、40 min、45 min 作为反应时间,其他条件不变,探讨反应时间对 N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺收率的影响. 其反应温度对 N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺产率的影响,见图 3.

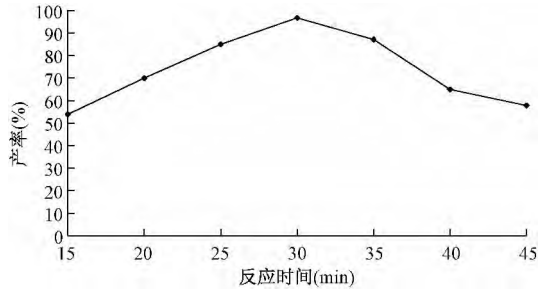


图 3 反应时间对 N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺产率的影响

由图 3 可知,当反应时间为 30 min 时,产物 N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺产率最高. 在合成 N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺时,考察了一系列反应时间,最后确定 30 min 时反应产率最高. 这是因为在 30 min 时其反应最完全,所有物质都参加了反应并生成了 N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺. 当反应时间过长时,合成反应的相应副产物增加,导致合成 N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺产率的下降; 当反应时间过短时,合成反应不能来得及反应完全,导致合成 N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺产率下降. 在反应中一般控制在 30 min 完成反应最宜.

2.2 N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺合成

2.2.1 催化剂 TBAB 用量对 N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺合成合成的影响

催化剂 TBAB(四叔丁基溴化铵)的用量关系到 N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺合成反应的产率. 实验中以反应物的摩尔比 1% ~10% 的催化剂用量来考察其对合成反应影响,其他反应条件不变. 催化剂 TBAB 用量对 N-(4-羟基苯基)-乙酰胺合成的影响见图 4.

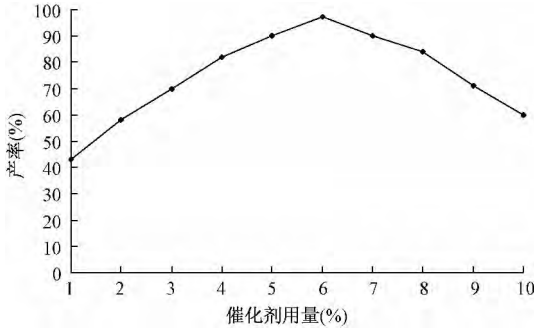


图 4 催化剂 TBAB 用量对 N-(4-羟基苯基)-乙酰胺合成的影响

由图 4 可以看出,当催化剂 TBAB 用量为反应物的 6% 时,其 N-(4-羟基苯基)-乙酰胺合成的产率最高. 催化剂用量不足,降低了反应速率,反应物不能完全发生反应,N-(4-羟基苯基)-乙酰胺合成的产率低; 当催化剂过量,催化剂跟产物结合在一起,不易分离开来,到底合成产率慢慢下降. 因此在合成 N-(4-羟基苯基)-乙酰胺时要控制好催化剂 TBAB 的用量,控制在反应物的 6% 最宜.

2.2.2 溴化氢用量对 N-(4-羟基苯基)-乙酰胺合成合成的影响

实验中选取了溴化氢与反应底物的摩尔比分别为: 2∶1、4∶1、6∶1、8∶1、10∶1、12∶1、14∶1 进行实验,其他反应条件不变. 其溴化氢用量对 N-(4-羟基苯基)-乙酰胺合成的影响见表 2.

表 2 溴化氢用量对 N-(4-羟基苯基)-乙酰胺合成的影响

n(溴化氢)∶n(反应底物)	收率(%)
2∶1	60.5
4∶1	70.2
6∶1	85.0
8∶1	97.2
10∶1	97.1
12∶1	97.2
14∶1	97.1

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

由表 2 可以看出,随着溴化氢用量增加其目标产物产率增,当溴化氢与反应底物摩尔比为 8∶1后,其合成 N-(4-羟基苯基)-乙酰胺产率几乎不增长. 为了尽可能控制好合成成本,提高经济效益,避免溴化氢的浪费,在反应过程中,溴化氢用量控制在摩尔比为 8∶1即可.

2.2.3　反应温度对 N-(4-羟基苯基)-乙酰胺合成的影响

实验中分别选取了 60 ℃、70 ℃、80 ℃、90 ℃、100 ℃、110 ℃、120 ℃作为反应温度进行探讨,其他反应条件不变. 得出反应温度对 N-(4-羟基苯基)-乙酰胺合成的影响见图 5.

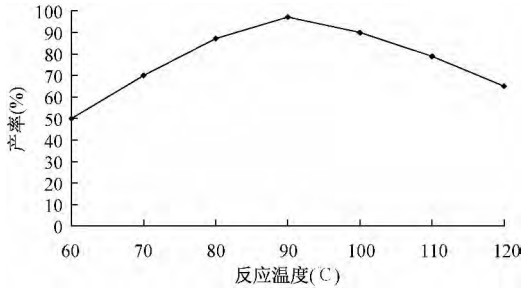


图 5　反应温度对 N-(4-羟基苯基)-乙酰胺合成的影响

由图 5 可以看出,随着反应温度升高,N-(4-羟基苯基)-乙酰胺产率不断提高,当反应温度达到 90 ℃时产物到达最高值,之后反应温度升高,其产率降低. 因为随温度的升高,催化剂活性不断提高,反应中活化分子不断增加,温度过高能使催化剂效果降低,高温还能发生脱羧等一系列副反应,温度过低又不利于反应进行,温度过高过低都会降低产率. 在合成 N-(4-羟基苯基)-乙酰胺控制反应温度在 90 ℃.

2.2.4　反应时间对 N-(4-羟基苯基)-乙酰胺合成的影响

考察反应时间对 N-(4-羟基苯基)-乙酰胺合成的影响时,选取了 1 h、2 h、3 h、4 h、5 h、6 h、7 h 作为反应时间进行研究,其他反应条件不变,反应时间对 N-(4-羟基苯基)-乙酰胺合成的影响见图 6.

由图 6 可以看出,随着反应时间的增加,N-(4-羟基苯基)-乙酰胺产率不断提高,当反应进行到 4 h后,反应产率几乎不增长. 反应进行到 4 h 时,其反应物已经反应得比较充分了,进行延长反应时间对其产率没有什么影响. 故在合成 N-(4-羟基苯基)-乙酰胺时控制合成时间在 4 h 左右.

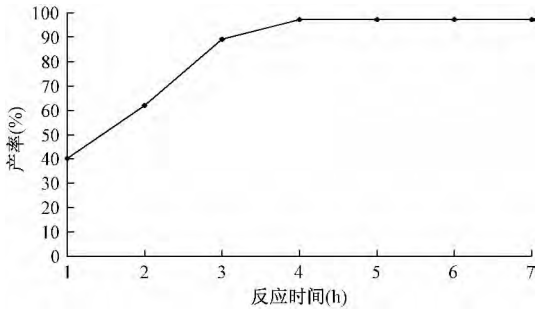


图 6　反应时间对 N-(4-羟基苯基)-乙酰胺合成的影响

2.3　N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺和 N-(4-羟基苯基)-乙酰胺的红外谱图分析

采用 IR200 傅立叶红外光谱仪,通过 KBr 压片法对中间产物和目标产物进行红外光谱表征. 其中间产物 N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺在 500 ~ 4 000 cm^{-1}区间的红外光谱图如图 7 所示; 目标产物 N-(4-羟基苯基)-乙酰胺在 500 ~ 4 000 cm^{-1}区间的红外光谱图如图 8 所示.

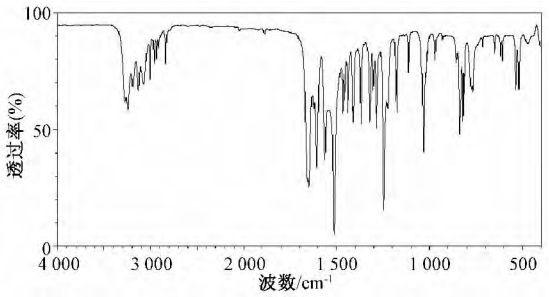


图 7　N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺的红外光谱

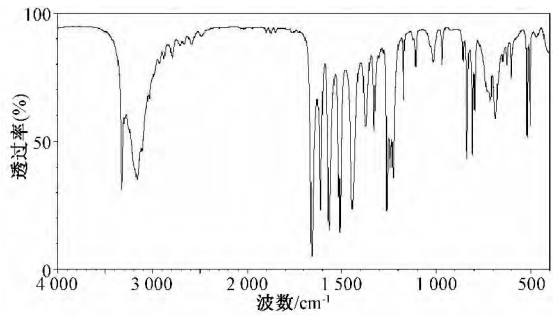


图 8　N-(4-羟基苯基)-乙酰胺的红外光谱

由图 7 可知,中间产物在 3 243 cm^{-1}处的吸收峰是亚氨基—NH—的特性吸收峰; 3 073 cm^{-1}处吸收峰是苯环中的氢═C—H 的特征吸收峰,表明中间产物里有苯环结构存在; 3 005 cm^{-1}处吸收峰是甲氧基中甲基—CH_3 的特征吸收峰; 1 649 cm^{-1}处吸收峰是羰基—C ═O 的特性吸收峰; 1 514 cm^{-1}处吸收峰是苯环 C ═C 的特性吸收峰; 1 441 cm^{-1}处

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

吸收峰是甲基中—CH_3 的弯曲振动特征吸收峰;1 248 cm^{-1}处吸收峰是醚键中—O—的特征吸收峰.中间产物的红外光谱表征结果与 N-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺.由图 8 可知,目标产物在 3 326 cm^{-1}处的吸收峰是羟基中—OH 的特征吸收峰;3 165 cm^{-1}处的吸收峰是亚氨基—NH—的特征吸收峰;3 036 cm^{-1}处的吸收峰是苯环中的氢═C—H,同样也表明目标产物中有苯环结构的存在;1 667 cm^{-1}处吸收峰是羰基—C═O 的特性吸收峰;1 567 cm^{-1}处的吸收峰是苯环 C═C 的特征吸收峰;1 444 cm^{-1}处吸收峰是甲基—CH_3 的弯曲振动特征吸收峰.目标产物的红外光谱表征结果与 N-(4-羟基苯基)-乙酰胺结构一致.

3 结 论

以 4-甲氧基苯胺为原料,经乙酰化、去甲基化两步反应合成得到了目标产物 N-(4-羟基苯基)-乙酰胺.乙酰化化反应的最佳条件为:催化剂 $AlCl_3$ 与乙酸摩尔比为 1.2∶1.0、反应温度为 80 ℃、反应时间为 30 min.去甲基化反应的最佳条件为:催化剂 TBAB 用量为反应物摩尔比的 6%、溴化氢与反应物摩尔比为 8∶1、反应温度为 90 ℃、反应时间为 4h.在最佳条件下,N-(4-羟基苯基)-乙酰胺的产率可达 94.1%.

参 考 文 献

[1] 徐克勋.精细有机化工原料及中间体手册 [M].北京,化学工业出版社,1998:113-114.

[2] 北京化学试剂公司.化学试剂,精细化学品产品目录 [M].北京:化学工业出版社,1999:699.

[3] 章思规,章伟.精细化学品及中间体手册 [M].北京,化学工业出版社,2004:550-552.

[4] 周石洋,陈玲,冯豫川.4-氨基苯甲酸的合成工艺研究 [J].化学试剂,2013,35(7):665-669.

[5] Anastas P T,Bartlett L B,Kirchhoff M M,et al. The role of catalysis in the design,development,and implementation of Green Chemistry [J]. Catalysis Today,2000,55:11-22.

[6] 周石洋,陈玲,冯豫川. 2,4,6-三溴-3-羟基苯甲酸的合成 [J].西南民族大学自然科学版,2012,38(5): 797-802.

[7] Menegheli P,Rezende M C,Zucco C. Marcos caroli rezende and cesar zucco caboxylation of arenes [J]. Synthenetic Communications,1987,17(4): 457-464.

[8] 周石洋,陈玲. 2-甲基-6-硝基苯胺的合成及表征 [J]. 井冈山大学学报自然科学版,2014,35(1): 33-38.

[9] William S,Emerson W, Heyd,et al. The use of liquid phase oxidation for the preparation of nuclearly substituded styene [J]. J Am Chem Soc, 1947,26(69): 1904-1906.

[10] Pizzio L,Vazquez P. Tungstophosphoric and molybdo-phosphoric acids supported on zirconia as esterification catalysts [J]. CatalLett,2001,77(4):233-239.

[11] 周石洋,黄坤林,陈玲. 3,4-二羟基苯甲酸乙酯合成工艺研究 [J].黑龙江大学工程学报,2013,4(2):27-32.

[12] 周石洋,陈玲.对苯二胺的合成工艺研究 [J].精细化工中间体,2013,43(3):57-60.

Synthesis and Characterization of N-(4-Hydroxyphenyl)-acetamide

Zhou Shiyang[1] Chen Ling[2]

(1. Chong Qing Mu Ge Food Co. Ltd., Chongqing 401520; 2. Chongqing City, the Second Middle School of Dianjiang, Chongqing 408318)

Abstract

The target compound N-(4-hydroxyphenyl)-acetamide was synthesized in two steps from 4-methoxyaniline by acetylation and demethylation. The structures of products were characterized by IR, ^1H NMR and ^{13}C NMR. The influences of dosage of catalysts, reaction temperature and reaction time on the yields of N-(4-methoxyphenyl)-acetamide and N-(4-hydroxyphenyl)-acetamide were investigated. Under the optimum conditions, the yield of N-(4-hydroxyphenyl)-acetamide was 94.1%.

Key words: 4-methoxyaniline, acetylation, demethylation, N-(4-hydroxyphenyl)-acetamide.

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net