一种切断酰胺 C—N 键的简便方法

魏莹菲 史大昕 魏真 徐娟 李加荣*

(北京理工大学化工与环境学院 北京 100081)

摘要 研究了一种质子酸和 Lewis 酸共同催化酰胺 C—N 键断裂的新方法, 讨论了温度, CuCl_2 量以及 Lewis 酸种类对 C—N 键断裂率的影响, 并提出了在此条件下酰胺 C—N 键断裂的可能机理. 新方法反应温度低、耗酸量少、条件温和.

关键词 酰胺; 催化; Lewis 酸; C—N 键断裂

A Convenient Method for Cleavage of Amide C—N Bond

Wei, Yingfei Shi, Daxing Wei, Zhen Xu, Juan Li, Jiarong*

(School of Chemical Engineering and Environment, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081)

Abstract A new method for the cleavage of amide C—N bond was studied in this paper. Some factors such as reaction temperature, quantity of CuCl_2 and kind of Lewis acid affected the cleavage of amide C—N bond are discussed. And the possible mechanism of C—N bond broken is proposed. This new method possesses lower temperature, less acid and milder conditions.

Keywords amide; catalysis; Lewis acid; cleavage of C—N bond

酰胺 C—N 键是有机化合物的重要结构基元, 广泛存在于多肽、蛋白质等生物活性分子中^[1]. 酰胺 C—N 键的断裂在生物化学和有机合成中有广泛应用, 而酰胺 C—N 键断裂的常规方法需要高温、强酸、强碱等苛刻条件^[2,3], 例如, 氨基的常用保护基——苄氧羰基(Cbz)的脱去需要在强酸条件下完成^[4-7]; 催化氢解是条件温和的酰胺 C—N 键断裂方法, 但这类反应需要贵金属钯、铂^[8-10]作催化剂, 成本较高.

近年来, 利用廉价金属如 Cu ^[11], Mo ^[12]和 Co ^[13]等的络合物催化酰胺中的 C—N 键断裂已逐渐成为该领域的研究热点^[14]. 如 Groves 等^[15]报道了 Cu 的三环配合物(图 1a)能促进肽键中的酰胺 C—N 键断裂; Suh 等^[16]发现 Co(III) 环多胺络合物(图 1b)能够与氨基酸羧基上的 O 络合, 进而促进酰胺 C—N 键断裂; Erxleben^[17]也研究指出 Cp_2MoCl_2 (图 1c)能促进多肽 -Glu-Cys-Gly(GSH) 中的 C—N 键断裂. 但这些金属络合物结构复杂、合成困难, 应用有限.

前期研究发现, 微酸条件下 CuCl_2 能促进 DMF (N,N -二甲基甲酰胺)中的 C—N 键断裂, 而 DMF 的酰胺键稳定, 通常在强酸高温的条件下才能水解断裂, 而我们发现的方法十分温和、高效. 因此, 推测 Lewis 酸的

图 1 促进多肽酰胺 C—N 键断裂的金属络合物

Figure 1 Metal complex for cleavage of C—N bond in peptide amide

催化是一种温和、高效切断酰胺 C—N 键的新方法. 本文系统研究了多种酰胺在不同 Lewis 酸(如 CuCl_2 , ZnCl_2 等)作用下的 C—N 键断裂情况(Eq. 1), 发现采用质子酸和 Lewis 酸共同催化是一种可适用于多种酰胺 C—N 键断裂的温和方法.

* E-mail: jrli@bit.edu.cn

Received November 2, 2011; revised December 20, 2011; published online February 27, 2012.

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

高效液相色谱泵(k-501, Lumiere Tech. Ltd.), 紫外检测仪(k-2501 Lumiere Tech. Ltd), 高效液相色谱(Lumiere Tech. Ltd), 微量移液枪(K09417101, Nichiryo Co., Ltd), 平行反应器(ADS-HP1, Asynt Ltd), 注射器(SGE Pty Ltd). 芳胺、酰胺、Lewis 酸等试剂为市售分析纯, HPLC 所用甲醇、乙腈、超纯水为色谱纯.

1.2 实验

取 0.20 mol 酰胺, 0.20 mol 盐酸, 40 mL 蒸馏水置于烧瓶, 振荡溶解成透明溶液. 等量分为两份, 一份加入 0.05 mol Lewis 酸, 一份直接加热到 80 °C 进行反应, 定时取两烧瓶中的反应液, 检测反应产物的含量.

2 结果与讨论

2.1 不同条件下 *N*-苯基甲酰胺的 C—N 键断裂比较

首先考察了水介质中 *N*-苯基甲酰胺分别在盐酸、CuCl₂ 和盐酸/CuCl₂ 等条件下的 C—N 键断裂行为(Eqs. 2~4). 实验方法为室温下搅拌反应 3 h, 然后用高效液相色谱(HPLC)检测反应液中的原料 *N*-甲酰苯胺和产物苯胺的含量. 结果如图 2 所示.

从图 2 可知, HCl 作用下 *N*-苯基甲酰胺的断键率为 58%; Lewis 酸自身催化下 *N*-苯基甲酰胺的断键率为 43%; 而质子酸、Lewis 酸共同作用时, *N*-苯基甲酰胺的断键率高达 98%. 由此可知, 在微酸的条件下、Lewis 酸 CuCl₂ 对 *N*-苯基甲酰胺的 C—N 键断裂有明显促进作用.

2.2 不同 Lewis 酸作用下的酰胺 C—N 键断裂研究

为了研究不同 Lewis 酸对酰胺 C—N 键断裂的影响, 本文选用 ZnCl₂, CuCl₂, PrCl₃, FeCl₃, AlCl₃ 等 Lewis 酸分别与 *N*-苯基甲酰胺、*N*-苯基乙酰胺、*N*-苯基脒、*N*-苯基丙酰反应, 并检测在同一时刻体系中酰胺 C—N 键断键产物的含量. 得到(图 3)研究结果, 在以下五种参与反应

图 2 Lewis 酸对 *N*-苯基甲酰胺 C—N 键断裂的影响

Figure 2 Impact of CuCl₂ on the cleavage of C—N bond in *N*-phenyl-formamide

Amide 0.10 mol, HCl 0.10 mol, CuCl₂ 0.05 mol, *T* = 25 °C. (A) HCl, (B) CuCl₂, (C) CuCl₂ and HCl. (a) *N*-Formanilide; (b) aniline

的 Lewis 酸中, CuCl₂ 参与反应时酰胺 C—N 断键率最高. 因此, 我们认为 CuCl₂ 是酰胺 C—N 键断裂最有效的 Lewis 酸催化剂, 本文在随后的研究中均采用 CuCl₂ 作为 Lewis 酸催化酰胺 C—N 键断裂.

2.3 温度、CuCl₂ 量对酰胺 C—N 键断裂的影响

以 *N*-苯基脒的 C—N 键断裂为例, 研究了温度、

图3 不同 Lewis 酸对酰胺中 C—N 键断裂产率影响

Figure 3 Influence of different kinds of Lewis acid on the yield of C—N bond cleavage

Amide 0.10 mol, HCl 0.10 mol, Lewis acid 0.05 mol, $T=80\text{ }^{\circ}\text{C}$

CuCl_2 用量对酰胺 C—N 键断裂的影响(图 4)。从图 4 中发现: (1)当反应温度低于 $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时, 断键产率随着温度的升高而显著增加; 而当反应温度达到 $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, 温度再升高对反应产率影响也不大; (2)当 CuCl_2 量较少时, 酰胺的 C—N 键断裂产率随 CuCl_2 量增加而增加; 当 CuCl_2 量为 0.5 倍酰胺量时, 反应产率可以达到 70% 以上, 之后再增加 CuCl_2 量对反应产率无影响。因此 Lewis 酸催化酰胺中 C—N 键断裂的较优条件是: CuCl_2 的量为酰胺一半、温度 $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

图4 不同温度、不同用量 CuCl_2 下 N -苯基脲中 C—N 键水解产物的影响

Figure 4 Impact of different equivalent of CuCl_2 and temperatures on the yield of C—N bond cleavage

Amide 0.10 mol, HCl 0.10 mol

2.4 CuCl_2 对多种酰胺 C—N 键断裂的促进作用

为了研究新方法的普适性, 论文进一步探讨了多种酰胺在前述优化条件下的断键行为。各种酰胺的水解产物的产率-时间曲线见图 5。

图 5 表明, 尽管底物酰胺的结构有所不同, 但它们的 C—N 键断裂反应都遵循相似的规律, 即微酸条件下 CuCl_2 能够促进的酰胺 C—N 键断。

2.5 可能的机理

结合 Sayre^[18] 的相关研究, 我们认为 Lewis 酸催化酰胺中 C—N 键断裂的可能机理为: Lewis 酸 CuCl_2 中的 Cu^{2+} 先与 N -苯基甲酰胺的羰基 O 原子结合形成配合物 **I**; 配合物 **I** 中的羰基 C 受到羟基的进攻、质子酸中的 H 使酰胺 NH 质子化, 从而形成中间体 **II**, 弱化了酰胺 C—N 键, 进而得到断键产物(Scheme 1)。我们还利用 ChemBio 3D 软件的 MM2 计算方法计算了底物 N -苯基甲酰胺及其过渡态 **I**, **II** 中的 C—N 键的键长, 发现底物 N -苯基甲酰胺的 C—N 键长为 $1.361\text{ }\text{\AA}$, 而中间态 **I** 中 C—N 键的键长 $1.480\text{ }\text{\AA}$, **II** 中 C—N 键的键长 $1.507\text{ }\text{\AA}$, 即底物中的 C—N 键键长比 **I**, **II** 中的 C—N 键都短、即最稳固, 而 **II** 的 C—N 键最长、容易断裂。

3 结论

研究表明, 酰胺 C—N 键在微酸、 CuCl_2 共同作用下经由 Cu 配位的过渡态活化可以方便地切断。该方法条件温和、快捷、实用。新方法的拓展研究, 特别是该方法在肽键的酰胺 C—N 键之断裂行为的研究正在进行之中。

References

- [1] Loutfy, R. O.; Hsiao, C. K.; Kazmaier, P. M. *Photogr. Sci. Eng.* **1983**, 27, 5.
- [2] Mujika, J. I.; Mercero, J. M.; Lopez, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4445.
- [3] Zhang, Y. H.; Zhu, X. T.; Zhang, Q. P. *Spec. Petrochem.* **2009**, 26, 15 (in Chinese).
(张跃华, 朱西挺, 张其平, 精细石油化工, **2009**, 26, 15.)

图5 不同酰胺在相应 CuCl_2 参与下反应的产率-时间曲线图

Figure 5 Yield-time curves of different kinds of amide in the presence of CuCl_2

Amide 0.10 mol, HCl 0.10 mol, Lewis acid 0.05 mol, $T = 80^\circ\text{C}$. (a) *N*-phenyl-formamide, (b) *N*-phenylacetamide, (c) *N*-phenylurea, (d) *N*-(4-methylphenyl)acetamide, (e) *N*-phenylpropionamide, (f) *N*-(4-methylphenyl)-formamide, (g) *N*-(4-nitrophenyl)acetamide

- [4] Anderson, G. W.; Blodinger, J.; Welcher, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5309.
- [5] Ishai, D. B.; Berger, A. *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1564.
- [6] (a) Fasman, G. D.; Blout, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2262.
(b) Fujiwara, S.; Moerinaga, S.; Narita, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1962**, *35*, 438.
(c) Albertson, N. F.; McKay, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *73*, 5323.
(d) Guttmann, S.; Boissonnas, R. A. *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 1257.
- [7] Meienhofer, J.; Schnabel, E. *Z. Naturforsch.* **1965**, *20B*, 661.
- [8] Jaume, C.; Santiago, G. G.; Vicente, G.; Angel, G. F.; Amparo, L.; Marcial, M. M.; Adelina, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4549.
- [9] Pierfrancesco, B.; Silvia, C. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3025.
- [10] Coleman, D. R.; Royer, G. P. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2268.
- [11] Hendry, P.; Sargeson, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2521.
- [12] Erxleben, A. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 1082.
- [13] Reddy, K. V.; Jacobson, A. R.; Kung, J. I. *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 3520.
- [14] (a) Zhang, X. X.; Li, W. D. *Chin. J. Org. Chem.* **2003**, *23*, 1185 (in Chinese).
(张兴贤, 李卫东, 有机化学, **2003**, *23*, 1185.)
(b) Qi, X. Y.; Wu, L.; Wang, J. G. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 1944 (in Chinese).
(齐小燕, 伍林, 王建国, 有机化学, **2010**, *30*, 1944.)
- [15] (a) Groves, J. T.; Baron, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5442.
(b) Deng, W.; Liu, L.; Guo, Q. X. *Chin. J. Org. Chem.* **2004**, *24*, 150 (in Chinese).
(邓维, 刘磊, 郭庆祥, 有机化学, **2004**, *24*, 150.)
- [16] (a) Suh, J. H.; Chei W. S. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12*, 207.
(b) Li, L. S.; Wu, Y. L. *Chin. J. Org. Chem.* **2000**, *20*, 689 (in Chinese).
(李连生, 吴毓林, 有机化学, **2000**, *20*, 689.)
- [17] Erxleben, A. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 1082.
- [18] Sayre, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1632.

(Li, L.; Fan, Y.)