有机化学

Youji Huaxue

Chinese Journal of Organic Chemistry

第33卷 第11期 Vol. 33 No. 11 2013

ISSN 0253-2786

11>

9 770253 278136

中国化学会主办
中国科学院上海有机化学研究所

Born to find out

Anton Paar

安东帕 (中国) 有限公司
电话: 021-6485 5000
传真: 021-6485 5668
Email: Info.cn@anton-paar.com
www.anton-paar.com.cn

安东帕创新分析测试解决方案

创新赢得喝彩

分析成就未来

单模微波反应器
Monowave 300+ MAS 24

- 最高微波反应条件: 300°C@30bar
- 特殊的碳化硅反应管可用于微波机理研究
- 实际反应温度和红外温度可同时监控
- 叠加式自动进样 - 节省实验室空间

新药研发、金属催化、固相合成及纳米材料合成等合成反应的方法开发 (mg to g)

高性能多模微波反应系统
Multiwave PRO

- 可靠的温度和压力传感器 - 最佳反应控制
- 最高微波反应条件 (300°C和 80bar) - 拓展了微波合成的应用范围
- 专业的充气装置 - 轻松实现惰性气体保护
- 模块化扩展功能 - 同一主机适用所有类型转子

新药研发、生物医学科学、纳米材料研究、法医鉴定学等合成的放大反应 (g to ≤ 100g)

公斤级微波反应器
Masterwave BTR

- 最高微波反应条件: 250°C@30bar
- 无可比拟的生产力: 公斤级产量
- 磁力驱动桨式搅拌装置可自动调整搅拌速度
- 独特冷却安全系统保证公斤级反应安全

新药研发、有机杂环合成、金属催化、固相合成及纳米材料合成等合成反应的公斤级放大 (50-300 g)

作为全球高品质测量和分析仪器的领导厂商, 安东帕公司的微波消解与合成设备、旋光仪、折光仪、密度计、粘度测量仪、流变仪、固体表面 Zeta 电位分析仪、SAXSess 小角 X 光散射仪、闪点测量仪等产品已广泛应用于制药、药检、石油、化工、商检、质检、啤酒饮料等诸多领域和研究机构, 并且已作为许多国家行业标准及计量校正仪器。

酰胺官能团构建方法研究新进展

盛国柱 张 炜*

(青岛农业大学化学与药学院 青岛 266109)

摘要 酰胺是广泛存在于天然产物及合成药物中的一种重要的功能基团, 对其合成方法的研究具有重要意义, 也是现在合成方法研究的一个热点. 就近几年关于酰胺合成方法做简要总结, 以期对以后的研究具有一定意义.

关键词 酰胺; 合成方法; 研究进展

New Advances of the Methods of Amide Function Group for Construction

Sheng, Guozhu Zhang, Wei*

(College of Chemistry and Drug, Qingdao Agricultural University, Qingdao 266109)

Abstract Amides are one of the most ubiquitous and important functional groups in natural products and synthetic drugs. The research of forming methods for amide is of great significance, also it is now a hotspot in the research of the synthetic method. Herein, the synthetic methods of amides in recent years are reviewed, which is of great significance for future research.

Keywords amide; synthetic methods; research progress

在有机化学和生物化学中酰胺键是最重要最基础的官能团之一, 广泛存在于天然产物和合成药物中, 据统计, 约有 25% 的药物中含有酰胺基团, 而且酰胺键是肽及蛋白质的基本组成单元, 也是某些生物系统的关键结构单元, 对其合成方法的研究具有重要意义.

传统酰胺的合成主要是由羧酸及其衍生物与氨(胺)发生亲核取代反应生成酰胺类物质(Eq. 1). 但由于羧酸的活性较低, 一般现将其转化成活化的羧酸衍生物, 再与胺反应生成酰胺.

除此之外, 酰胺的合成还可由 Staudinger ligation 反应、腈基部分水解、Beckmann 重排、Schmidt 反应得到. 传统酰胺键合成方法虽被大众接受, 但仍存在不足之处, 例如, 反应条件的苛刻, 对环境的不友好性等. 所以对于酰胺键合成方法的研究依然是广大化学工作者

不懈追求的目标, 以期找到安全、简捷、高效、绿色的酰胺键形成方法. 下面就近几年酰胺键合成的新方法做简要总结, 以期对以后酰胺键合成的研究具有一定的意义.

酰胺新型成键方法的研究主要包括两种类型: (1) 依旧按照传统酰胺合成方式, 开发新型催化剂, 催化酰胺键的形成; (2) 放弃传统反应方式, 研究新的合成方式, 选择新的基团在催化剂的作用下, 形成酰胺键. 对于上述两种成键的方式其中最重要的一点就是催化剂的开发研究, 下面就以上两类成键方式作进一步介绍.

1 传统方法, 新催化剂

改变传统低酰化活性羧酸及其衍生物先生成活性物质再胺化的两步法策略, 开发新的催化剂, 一步高效合成酰胺类物质. 在这里主要有有机硼化合物的催化、金属参与的催化、碱的催化等做简要介绍. 这些物质具有容易得到, 价格低廉等特点, 是对酰胺化合物合成的一个重要补充.

* E-mail: zw197673101@sina.com

Received May 29, 2013; revised July 2, 2013; published online July 26, 2013.

Project supported by the Natural Science Foundation of Shandong Province (No. ZR2012CL15).

山东省自然科学基金(No. ZR2012CL15)资助项目.

1.1 有机硼化合物催化

硼酸类催化剂是近些年来研究的热点之一,具有高效、环保、反应条件温和、良好的选择性等特点.有机硼化合物,包括硼酸、硼酸酯等,可高效催化羧酸及其衍生物与胺缩合得到酰胺.

早在 1996 年,中性芳香硼酸就被发现是一种高效催化剂,以羧酸和胺作为反应底物,催化缩合,合成酰胺.该反应收率高,适应性广泛.研究发现,该类苯基硼酸催化剂不影响手性羧酸在反应中的光学活性.该反应的催化机理是有机硼酸先自身脱水,生成环状三聚体后再与羧酸成酯,最后与胺反应得到产物.而且该方法也可用醇替代胺,可得酯^[1].由此开启了有机硼化合物催化酰胺化的反应.

催化量硼酸也可催化酰胺与胺反应生成酰胺^[2].该反应具有非常广泛的底物适用范围,酰胺中既可以是一级酰胺、二级酰胺、三级酰胺,也可是邻苯二甲酰亚胺;胺可以是脂肪胺、芳香胺、伯胺、仲胺、杂环胺等.在该反应中硼酸既可起到 Lewis 酸的作用,也参与氢键的形成.反应的机理和上述反应具有相似之处,硼酸通过氢键作用先与酰胺络合,另一分子的胺进攻羰基,在水的作用下脱去硼酸和胺,即得酰胺(Scheme 1).

硼酸酯经研究发现也是一种良好的酰胺化催化剂. Whiting 小组^[3]、Sheppard 小组^[4]分别以硼酸酯作为催化剂,实现了羧酸及其衍生物酰胺化的反应.其反应机理与硼酸催化相似.

1.2 金属催化

金属催化可提高化学反应速率,加快达到化学平衡,实现常态下难以进行的反应,具有非常优良的催化特性,尤其是过渡金属催化与稀土金属催化成为现在研究的热点之一.同时,模拟生物体内高效的金属酶催化反应,设计体外有效金属催化,实现酰胺化反应或其他化学反应,对于酰胺合成及化学合成具有重要价值.

1.2.1 硫酸铜催化硫代酸与胺的酰胺化

Gopi 等^[5]受辅酶乙酰化反应硫酯策略(Eq. 1)的启发,设计了通过硫酸铜催化实现了温和条件下硫代酸与胺的酰胺化反应.该反应具有反应快速、条件温和、可计量等特点,反应以甲醇作为溶剂,但并没有酯的生成,这也是该反应的一个重要特点.该反应可用于多肽的合成,且收率不低于 60%.

反应机理如 Scheme 2,铜在反应过程中可循环使用,达到少量高效的效果.

1.2.2 铂纳米线催化羧酸与硝基反应

硝基化合物一锅法直接还原生成酰胺,是一种很有意义的方法,这种方法避免的胺基化合物的分离纯化,简单高效,易于操作.顾宏伟等^[6]研究合成了一种铂纳米线,一种高效的催化硝基化合物还原及与羧酸酰胺化的催化剂.在无羧酸的加入下,该反应将硝基化合物直接还原为胺,既适用于芳香族硝基化合物,也适用于脂肪族硝基化合物,脂肪族硝基化合物的收率相对较低;在有羧酸存在下,生成酰胺.一锅法将硝基化合物转换为酰胺,无需胺的分离纯化(Eq. 2).

Scheme 1

Scheme 2

1.2.3 EtSiH/Zn 催化亚胺与酸酐反应生成酰胺

EtSiH/Zn 在 THF 中可催化亚胺与酸酐反应合成出酰胺。该方法操作简单、反应时间短、收率较高^[7] (Scheme 3)。

Scheme 3

1.2.4 钪的催化

钪金属参与催化的反应研究越来越多, 其对酰胺合成的研究也有很多。祝春兰等^[8]利用 SmI₂ 在 THF 中生成高反应活性的氮负离子中间体, 与酰化能力较弱的酯一锅法反应生成酰胺。该反应条件温和、操作简捷 (Eq. 3)。贾学顺小组^[9]也实现了金属钪催化酰氯的酰胺化反应。

1.2.5 钬的催化

Jang 小组^[10]研究以钬为催化剂, 可使酰氯与胺在温和条件下实现酰胺化。该反应可用于多肽的合成, 而且无差向异构体的产生。

1.3 碱的催化

在酰胺键合成中酯基也是一种惰性的酰胺化基团, 出于高原子利用率的考虑, Ohshima 等^[11]研究发现甲醇钠是一种催化酯与胺发生酰胺化的高效催化剂 (Eq. 4)。5 mol% 的 NaOMe 催化, 50 °C 下反应即可高收率的得到酰胺类物质, 反应简单; 如果再向体系中加入 10~30 mol% 的对三氟甲基苯酚还可实现氨基酸衍生物间肽键的形成, 对于多肽类物质的合成具有重要意义, 而且该反应具有较高的对映选择性。

1.4 其它

Hamann 等^[12]利用锌粉和冰乙酸作为还原剂, 酰氯作为酰化试剂, 三乙胺作为缚酸剂, 在 DMF 中以较好收率“一锅法”将硝基化合物还原得到酰胺类物质。研究发现该方法也可用于结构复杂的天然产物的酰胺化。将硝基化合物与羧酸及其衍生物“一锅法”直接得到酰胺, 改变传统先还原在缩合的两步法, 这对于酰胺类化合物的合成也是非常有意义的。

此外, 刘俊义小组^[13]、Bhattacharya 小组^[14]也分别实现了在 Na₂S₂O₄ 催化、Triton-X(405)催化下硝基化合物与酯或硫代乙酸反应酰胺化。

Clark 课题组^[15]通过研究发现了一种环保、高效、可重复使用的异相硅胶催化剂, 催化羧酸与胺生成酰胺 (Scheme 4)。该反应具有无毒、成本低、后处理简单的特点。对于该反应的机理并未太深入的介绍, 但推测其可能是羧酸与硅胶表面生成羧酸硅脂, 然后胺进攻羰基碳, 得到酰胺。

Scheme 4

2 新方法

酰胺的合成越来越趋向于简单化、绿色化, 由新的官能团一步法合成酰胺越来越受到人们的重视。其中

醛、醇、炔、 α -溴代硝基化合物等是重要的酰胺合成的反应底物。

2.1 由醛生成酰胺

醛的 C—H 键活化形成酰胺键是一种非常有吸引力的酰胺键形成方法。该类反应时现在研究比较多的一类反应, 通过选择不同的催化剂和氧化剂、碱或其他的添加物质实现酰胺键的形成。在催化剂的选择中, 其中以过渡金属和稀土金属配合物的催化最为常见, 也是研究最多的; 随着绿色环保理念的深入, 一些非金属催化的方法逐渐被开发, 下面就其做简要介绍。

2.1.1 非金属催化氧化反应

在非金属的催化下由醛生成酰胺是酰胺合成研究的一个重要方面, 此类方法避免了过渡金属、稀土金属等金属的使用, 具有绿色环保等特点。从反应的机理上讲, 此类反应的机理有自由基的反应, 也有醛胺的亲核反应, 然后催化氧化得酰胺。

Marko 等^[16]以醛作为反应底物, 以偶氮二异丁腈(AIBN)作为自由基引发剂, 在 *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)的作用下, 生成酰溴; 但若反应中有胺的参与则会生成酰胺类物质。由此开发了在自由基引发剂的存在下, 通过自由基机理生成酰胺的反应。万小兵等^[17]用 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)与苯乙醛在四丁基碘化胺和叔丁基过氧化氢(TBHP)催化氧化得酰胺, 提供了一种新型的无金属催化的酰胺合成方法(Eq. 5)。该方法具有无金属催化、底物适用范围广、操作简单等特点, 但仅适用于叔酰胺的合成。研究该反应的机理为自由基机理, 如 Scheme 5。

醛与胺发生亲核反应, 得到氨基醇, 在氧化剂的作用下生成酰胺。TBHP 和 DIB(二乙酸碘苯)均是一种很好的氧化剂。TBHP 可氧化芳香醛与二级胺得到二级芳香酰胺, 该反应无金属催化, 仅需要 TBHP 作氧化剂, 反应副产物仅为叔丁醇和水, 绿色环保, 且以脯氨酸作胺源结果并无外消旋现象产生; 但仅适用于二级酰胺的合成^[18](Scheme 6)。温和条件下, DIB 在离子液中将醛与胺反应得到酰胺, 收率在 78%~96%。反应中一级胺比二级胺更有利于反应进行, 且反应物中的缩酮结构不影响反应的发生。该方法底物适用范围广泛, 可适用于脂肪醛、芳香醛、芳香杂环醛及糖醛, 离子液体的引入也是

Scheme 5

该反应的一个亮点, 该反应机理如 Scheme 7^[19]。

R = Me, F, Cl, Br, NO₂, MeO, CN

Scheme 6

此外, NaH/O₂ 也是一种绿色的氧化系统, 既可以氧化二级醇为酮, 也可使醛和胺直接氧化酰胺化得到酰胺^[20]。SeO₂ 也可作为一种很好氧化剂, 在微波的作用下实现醛的酰胺化, 微波技术使反应时间大大减少^[21]。

用盐酸羟胺替换上述反应中的胺, 实现酰胺化, 对于酰胺的合成也是具有很重要的意义。Nageswar 小组^[22]提出一种有效的醛与盐酸羟胺酰胺化的方法——以羟氯扎胺为催化剂, 以 Cs₂CO₃ 为碱, 在乙腈中 60~65 °C 下反应即可得到酰胺。催化剂绿色环保、可重复使用。但在此类方法中, 胺的可使用范围大大减小, 仅适用于一级酰胺的生成。对于这类反应, 碱是必须的, 将羟胺从其盐酸盐中游离出来。

Scheme 7

糖的吡喃环式结构中存在一个半缩醛的结构, 具有类似于醛的性质, 因此, 将酰胺合成方法比较好的应用于糖, 将对于糖衍生物的合成具有重要意义. Compain 等^[23]研究了还原性糖的酰胺化反应. 在反应中, 水的存在有利于反应的进行; 还原性糖和胺基醇或胺在碘氧化形成酰胺, 反应物胺基醇中的羟基对于酰胺键的形成是必需的基团(Eq. 6).

胺基醇与胺做反应底物的机理有一定区别, 如 Schemes 8 和 9, 在此反应中水的参与有利于酰胺的生成.

2.1.2 过渡金属催化

由醛作为酰化试剂, 在过渡金属的催化下, 与胺等反应生成酰胺. 其中过渡金属涉及钨、铁、铜、钼、金、钨等. 此类反应一步直接将醛得到酰胺, 简单易得, 收率较高, 是酰胺类化合物合成的一类重要方法. 该类反应机理多数为胺与醛发生亲核加成生成胺基醇, 再催化氧化得酰胺.

2.1.2.1 钼催化

钼催化反应研究很多, 也具有很重要的意义, 如 Heck 反应、Suzuki 反应、Sille 反应、Sonogashira 反应

Scheme 8

Scheme 9

等, 对于钼催化的醛酰胺化也有研究. Yoshida 课题组^[24]首先研究发现, 以碳酸钾为碱, 在钼和芳基溴的催化下醛和胺反应生成酰胺. 研究中多数醛可与吗啉在该条件下缩合得酰胺. 醛与胺亲核加成生成胺基醇, 后催化氧化得到酰胺, 而芳基溴和钼循环可再次起到催化作用, 具体的反应历程如 Scheme 10.

Torisawa 等^[25]以氯化钼为催化剂, 过氧化氢-尿素为氧化剂, 在甲醇和乙酸中可使醛与胺转化为酰胺. 反应机理 Scheme 11.

2.1.2.2 铁催化

以 $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ 为催化剂, 碳酸钙为碱, TBHP 为氧化剂, 在乙腈中 $60\text{ }^\circ\text{C}$ 合成酰胺. 该反应不仅适用于芳香醛也适用于脂肪醛, 即适用于一级胺也适用于二级胺, 但对空间位阻较大的胺的收率较低^[26]. 反应中的碱将盐酸盐中和使胺游离出来, 进而与醛反应得到胺基醇, 再在催化剂与氧化剂的催化氧化下得到酰胺. 该催化剂价格低廉、易得.

Scheme 10

Scheme 11

2.1.2.3 铜催化

铜参与催化醛与胺的缩合是一类研究比较多的反应, 该类催化多为铜盐, 价格低廉, 容易得到, 而且具有较好的催化效果, 反应后容易分离。

李朝军等^[27]研究发现在碘化铜和碘酸银的催化下, 碳酸氢钠为碱, TBHP 为氧化剂, 同样实现了醛与胺的盐酸盐的酰胺化反应, 该方法原料价格低廉, 效率较高, 绿色, 是一种很有吸引力的酰胺合成方法。但需双催化剂系统, 底物适用范围较窄, 仅适用于二级酰胺的合成。

Chen 等^[28]在铜催化的基础上对上述反应进一步发展, 开发了一种单催化剂系统、可催化醛与一级胺, 二级胺, 三级胺酰胺化的绿色合成方法。该方法以硫酸铜或氧化亚铜作为催化剂, 以 TBHP 为氧化剂, 碳酸钙或碳酸钾为碱, 实现醛的酰胺化反应(Scheme 12)。该反应具有非常广的底物适用范围, 氨、伯胺、仲胺的盐酸盐都可参加反应。

在一些生物氧化酶系统中通过金属铜酶的作用使分子氧活化, 并且分子氧是一种环保绿色的氧化剂, 受此启发, 焦宁等发展了一种新型作用机制下生成 α -酮酰胺的酰胺化方法。该方法以溴化亚铜为催化剂, 以分子

Scheme 12

氧为氧化剂, 可顺利实现醛的酰胺化。反应中, 醛与胺先生成亚胺, 接着分子氧加在 α -C 上, 生成过氧自由基, 再在铜的作用下生成 α -酮酰胺。反应的最高收率达 90%, 是一种很好的酰胺合成方法。反应的醛需含有两个 α -H (C_{sp^2} -H)。研究发现碱的存在可以促进反应的转化, 以吡啶最理想; 4 Å 分子筛的存在也可增加反应的收率。且醛所附带的吸电基团或供电基团均能使醛顺利酰胺化^[29](Scheme 13)。同样以铜为催化剂, 以分子氧作为氧化剂和引发剂, 采用交叉脱氢偶联的策略成功的将 α -酮醛与胺转化为酰胺^[30]。该反应的机理与上述反应却存在区别, 具体如 Scheme 14。Yamaguchi 等^[31]对上述方法进一步发展, 使其朝着环境友好、安全和高原子利用率的方向发展, 提出了 CuI/2-pyridonate 的催化系统。在该催化系统下, 以空气作为氧化剂, 在甲苯中回流即可实现醛的酰胺化, 且收率较为理想。而且该反应的副产物只有水, 实现了绿色的目标(Eq. 7)。

醛与氯代胺在乙酸铜和 TBHP 的催化氧化下也可生成酰胺^[32]。该方法既适用于脂肪醛也适用于芳香醛, 既适用于一级胺也适用于二级胺, 反应底物适用范围较为广泛。该反应机理为自由基机理。叔丁基过氧化氢与二价铜作用得到一价铜和叔丁基过氧自由基和一价铜; 叔丁基过氧自由基与醛反应得羰基自由基; 氯代胺首先质子化, 再在一价铜的作用下生成胺自由基, 进而与羰基自由基结合得酰胺(Scheme 15)。该反应具有简单方便、经济、底物适用范围广等特点。

Chan 等^[33]以 $TsN=IPh$ 或 $TsNCINa \cdot 3H_2O$ 作为氮烯转移试剂, 一价铜盐为催化剂, 在吡啶和 4 Å 分子筛作用下, 与醛反应生成酰胺。该方法一价的卤代铜作为催化剂, 易得, 弥补了稀有金属钌配合物催化剂的不足。

Scheme 13

Scheme 14

Scheme 15

反应的机理如 Scheme 16.

彭强等^[34]研究 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 催化醛和偶氮化合物生成酰胺类物质. 该反应简单经济, 是构筑 C—N 键的

Scheme 16

有效方法(Eq. 8).

2.1.2.4 金催化

Wong 等^[35]实现了温和条件下在乙腈/水介质中在金的催化下使醛与二级胺反应生成酰胺. 该法既适用于脂肪醛、芳香醛, 也适用于多羟基的寡糖醛. 在反应中, 金与氧气作用使胺生成胺自由基, 在与醛反应, 失去氢自由基得到酰胺(Scheme 17).

2.1.2.5 钪催化

Singh 等^[36]以 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 为催化剂, 碳酸钠为碱, 在微波作用下, 醛与盐酸羟胺反应生成酰胺. 该反应取得较高收率, 以绿色环保的水作为溶剂, 反应时间 15~35

Scheme 17

min, 一锅法合成一级酰胺类物质(Eq. 9).

2.1.3 稀土金属催化

不仅过渡金属能催化醛的酰胺化反应, 稀土金属也可催化其酰胺化. 稀土金属具有很好的催化活性, 一般在温和条件下, 即可实现醛的酰胺化, 而且反应体系中

R = aryl, allyl, alkyl

(8)

也无需氧化剂等物质的加入. 王绍武小组^[37]首先研究发现醛与 $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ 在 LnCl_3 的催化下或醛直接与 $[(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{N}]_3\text{Ln}(\mu\text{-Cl})\text{Li}(\text{THF})_3$ 反应即可发生类似于 Cannizzaro 歧化反应的反应, 一分子的醛生成酰胺, 一分子的醛还原为醇, 这也是一个计量反应, 也是首次发现稀土金属参与催化酰胺合成, 由此也开始了稀土金属参与酰胺形成的研究. 该反应的机理如 Scheme 18.

Marks 等^[38]研究发现在 $\text{La}[\text{N}(\text{TMS})_2]_3$ 的催化下, 用氘代苯为溶剂, 室温下反应即可得到酰胺类物质. 在研究中发现, 稀土金属镧的催化效果优于钐, 而且反应中无氧化剂和碱的加入, 最高收率可达到 98%, 是一种绿色环保高原子利用率的酰胺化的方法(Eq. 10).

反应机理如 Scheme 19.

Scheme 18

Scheme 19

此外, Schafer 小组^[39]也研究了稀土金属参与的醛的酰胺化反应。

沈琪等^[41]合成了一系列的胍基稀土配合物, 这些配合物可以在 THF 中相溶, 并且研究发现, 这些配合物就为催化醛与胺酰胺化的有效试剂, 且反应条件温和, 底物的适用范围较广, 包括吡咯、哌啶、吗啉等。而且在该反应中分离得到一个反应中间体 $\{[(i\text{-PrN})\text{CNHi-Pr}(\text{NC}_6\text{H}_4p\text{-Cl})_2\text{La}(\text{NHC}_6\text{H}_5)_2\bullet\text{C}_7\text{H}_8\}$, 这对探索和解释稀土配合物催化醛酰胺化类反应的机理研究具有重要意义^[40]。对于稀土金属配合物催化酰胺化做进一步研究, 改变单金属催化的策略, 提出异双金属催化的方式, 并且取得了成功。在该反应中, 利用 $\text{Ln}(\text{OAr})_4$ 和 $\text{Na}(\text{DME})_3$ 的双金属催化醛和胺的酰胺化发现, 相对于单金属催化的方法, 该方法显示更高的催化活性, 且更宽泛的底物选择范围, 钠和镧系金属显示协同的催化活性; 不同的镧系金属也显示不同的催化活性, $\text{Nd} < \text{Y} < \text{Sm}$; 对于配体酚的选择也显示不同催化活性, $2,6\text{-Me}_2\text{-C}_6\text{H}_3\text{O} < 2,6\text{-(}i\text{-Pr)}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{O} < 2,6\text{-(}t\text{-Bu)}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{O}$ (Eq. 11)。其反应的机理和上述单金属催化系统相似。

沈琪等^[43]进一步研究, 又开发了 $\text{Na}_8\text{Ln}(\text{Ot-Bu})_{10}\text{-(OH)}$ 作为双金属催化剂, 同样在温和条件下对醛与胺的酰胺化反应有很好的催化效果。该反应中, 加入稀土金属的催化效果明显优于不加, 且稀土金属催化活性的顺序为 $\text{Nd} > \text{Sm} > \text{Yb}$ ^[42]。进一步研究, 合成了镧系金

属与金属钾的双金属催化剂, 也可实现醛与胺的直接生成酰胺。

2.2 由醇生成酰胺

醇是一种广泛的反应物质, 将醇与胺等直接催化缩合得到酰胺是一种非常好的酰胺生成方式。从反应机理上说, 此类反应多是醇首先氧化为醛; 然后与胺缩合得酰胺, 该步反应与上述由醛得酰胺的反应相同。

汪志勇等^[44]利用氮位取代的甲酰胺与醇在碘和 TBHP 下生成酰胺(Eq. 12)。

此类反应中以过渡金属钌和金的催化最为常见。Murahashi^[45], Madsen^[46], Hong^[47,48], Scheidt^[49], Milstein 小组^[50]分别用不同配体与 Ru 配位得到配合物, 实现了催化醇与胺的酰胺化反应。此类反应发生的机理一般认为醇首先氧化为醛, 胺再与其发生亲核反应, 金属 Ru 配位与醛基氧上, 脱氢得到酰胺。在这类反应中即可发生分子间的酰胺化, 也可实现分子内的酰胺化。石峰小组^[51]研究了 Au/HT 催化下醇与胺的酰胺化。在该反应中, 醇的存在可促使反应生成酯的结构, 再与胺反应得到酰胺(Scheme 20)。

Hong 等^[52]以 3-烷氧基-1-丙醇为反应物, 在钌催化作用下与胺反应, 不仅实现了醇的酰胺化, 也实现了醚 C—O 键的断裂及酰胺化(Eq. 13)。其反应的机理如 Scheme 21 所示。

Scheme 20

Scheme 21

邓国军等^[53]利用醇氧化为醛释放的氢作为硝基化合物还原为氧化偶氮的还原剂, 进一步在 TBHP 的氧化下, 以中等到好的收率生成酰胺类物质. 该反应无需过渡金属或稀土金属催化(Eq. 14). 推测该反应的机理为: 硝基化合物在醇的作用下还原为氧化偶氮, 而醇本身氧化为醛, 醛与氧化偶氮在 TBHP 的作用下即得到酰胺.

Chakraborty 小组^[54]发展 I₂-TEMPO 作为高效氧化剂, 在 FeCl₃ 的催化下, 实现醇与盐酸羟胺的缩合反应, 得到酰胺. 该反应也需要 K₂CO₃ 作为碱, 将胺游离出来, 进而与醇反应. 该反应同醛与盐酸羟胺的反应相似.

2.3 炔与胺反应生成酰胺

炔也可以直接实现酰胺化, 此类方法原子利用率高, 绿色环保, 经济, 是一类很有潜力的酰胺化方法.

Che 等^[55]发现利用锰金属配合物和氧化剂催化氧

化苯乙炔和胺反应生成酰胺, 收率较高; 且脂肪炔也可参与反应, 但该反应却只能用于一级酰胺的合成; 若反应以碳酸氢钠代替碳酸氢铵则会有酸生成(Eq. 15); 该方法炔首先在锰金属配合物和氧化剂的催化氧化作用下生成烯酮, 进一步反应得到酰胺(Scheme 22).

Scheme 22

Chang 等^[56]在室温三乙胺作碱的条件下利用碘化铜催化端基炔与磺酰叠氮、水反应生成酰胺. 该反应仅适用于氮磺酰基取代的酰胺(Eq. 16).

基于绿色环保的理念, 姬建新等^[57]第一次利用分子氧作氧化剂, DBU 作添加剂, 在过渡金属铜的催化下, 端基炔和胺反应生成酰胺. 该反应即适用于一级胺也适用于二级胺, 大大弥补了上面两种方法合成底物范围的缺陷 (Eq. 17). 其反应的机理如 Scheme 24.

2.4 由 α -溴代硝基化合物生成酰胺

Johnston 等^[58]以 α -溴代硝基化合物和胺为反应底物, 在 NIS、碳酸钾和水的作用下, 生成酰胺. 该反应也可适用于氨基酸反应生成多肽. 该反应实现了 α -溴代硝基化合物作为酰化试剂生成酰胺的模式, 对于酰胺键的形成具有重要意义 (Scheme 24).

3 结论

近几年酰胺的合成方法研究取得了众多成果. 酰胺的合成方法不再局限于原有方法、原有基团. 新型催化剂的开发研究使用, 使传统酰胺合成方法越来越趋于简单化、绿色化. 由醛或半缩醛、醇、醚、炔、 α -溴代硝基等新的官能团直接转化为酰胺的方法得到很好的发展, 使酰胺的合成越来越简捷高效. 在这些方法中, 过渡金属、稀土金属盐或配合物的催化起到重要作用. 而且有机小分子的催化在酰胺键形成方法中也崭露头角, 在以后的研究中必将取得更大的突破. 从生理生化角度出发, 模拟生化反应, 设计新型酰胺合成反应也将会对酰胺的合成方法研究具有一定意义. 微波、超声等现代技术的使用也促使酰胺的合成, 并能大大缩短成键的反应时间.

Scheme 23

Scheme 24

References

- [1] Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4196.
- [2] Nguyen, T. B.; Sorres, J.; Tran, M. Q.; Ermolenko, L.; Al-Mourabit, A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3202.
- [3] Charville, H.; Jackson, D.; Hodges, G.; Whiting, A. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1813.
- [4] Starkov, P.; Sheppard, T. D. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1320.
- [5] Mali, S. M.; Jadhav, S. V.; Gopi, H. N. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7085.
- [6] Li, M.; Hu, L.; Cao, X. Q.; Hong, H. Y.; Lu, J. M.; Gu, H. W. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2763.
- [7] Ghaffarzadeh, M.; Joghian, S. S.; Faraji, F. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 203.
- [8] Zhu, C. L.; Zou, X. F. *J. Zhejiang Normal Univ. (Nat. Sci.)* **2004**, *27*, 261 (in Chinese).
(祝春兰, 邹雪飞, 浙江师范大学学报(自然科学版), **2004**, *27*, 261.)
- [9] Shi, F.; Li, J.; Li, C. J.; Jia, X. S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6049.
- [10] Cho, D. H.; Jang, D. O. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2285.
- [11] Ohshima, T.; Hayashi, Y.; Agura, K.; Fujii, Y.; Yoshiyama, A.; Mashima, K. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5434.
- [12] Wahba, A. E.; Peng, J. N.; Hamann, M. T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3901.
- [13] Li, G.; Wang, X. W.; Tian, C.; Zhang, T. B.; Zhang, Z. L.; Liu, J. Y. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5193.
- [14] Bhattacharya, A.; Suarez, V.; Jr., V. T.; Wu, J. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3221.
- [15] Comerford, J. W.; Clark, J. H.; Macquarrie, D. G.; Breeden, S. W. *Chem. Commun.* **2009**, *18*, 2562.
- [16] Markó, I. E.; Mekhaffia, A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7237.
- [17] Liu, Z. J.; Zhang, J.; Chen, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 3231.
- [18] Kekeli E. K.; Wolf, C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3429.
- [19] Prasad, V.; Kale, R. R.; Mishra, B. B.; Kumar, D.; Tiwari, V. K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2936.
- [20] Wang, X. B.; David, Wang, Z. G. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3406.
- [21] Shaw, A. Y.; Denning, C. R.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4151.
- [22] Ramesh, K.; Murthy, S. N.; Karnakar, K.; Reddy, K. H. V.; Nageswar, Y. V. D.; Vijay, M.; Devi, B. P.; Prasad, R. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2636.
- [23] Colombeau, L.; Traoré, T.; Compain P.; Martin, O. R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8647.
- [24] Tamaru, Y.; Yamada, Y.; Yoshida, Z. *Synthesis* **1983**, 474.
- [25] Suto, Y.; Yamagiwa, N.; Torisawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5732.
- [26] Ghosh, S. C.; Ngiam, J. S. Y.; Chai, C. L. L.; Seayad, A. M.; Dang, T. T.; Chen, A. Q. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1407.
- [27] Yoo, W. J.; Li, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13064.
- [28] Ghosh, S. C.; Ngiam, J. S. Y.; Seayad, A. M.; Tuan, D. T.; Chai, C. L. L.; Chen, A. Q. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8007.
- [29] Zhang, C.; Xu, Z. J.; Zhang, L. R.; Jiao, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 11088.
- [30] Zhang, C.; Zong, X. L.; Zhang, L. R.; Jiao, N. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3280.
- [31] Zhu, M. W.; Fujita, K.; Yamaguchi, R. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9102.
- [32] Cadoni, R.; Porcheddu, A.; Giacomelli, G.; Luca, L. D. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5014.
- [33] Chang, J. W. W.; Ton, T. M. U.; Tania, S.; Taylor, P. C.; Chan, P. W. H. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 922.
- [34] Qin, Y. C.; Peng, Q.; Song, J. S.; Zhou, D. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5880.
- [35] Gai, L. L.; Kung K. K. Y.; Wong, M. K. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4112.
- [36] Allam, B. K.; Singh, K. N. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5851.
- [37] Zhang, L. J.; Wang, S. W.; Zhou, S. L.; Yang, G. S.; Sheng, E. H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3149.
- [38] Seo, S. Y.; Marks, T. J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 317.
- [39] Thomson, J. A.; Schafer, L. L. *Dalton Trans.* **2012**, 7897.
- [40] Qian, C. W.; Zhang, X. M.; Li, J. M.; Xu, F.; Zhang, Y.; Shen, Q. *Organometallics* **2009**, *28*, 3856.
- [41] Li, J. M.; Xu, F.; Zhang, Y.; Shen, Q. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2575.
- [42] CAI C. Y.; Li, L.; Xu, F.; Shen, Q. *Chin. Sci. Bull.* **2010**, *55*, 3641.
- [43] Xu, B.; Huang, L. L.; Yang, Z. J.; Yao, Y. M.; Zhang, Y.; Shen, Q. *Organometallics* **2011**, *30*, 3588.
- [44] Xu, K.; Hu, Y. B.; Zhang, S.; Zha, Z. G.; Wang, Z. Y. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9793.
- [45] Naota, T.; Murahashi, S. I. *Synlett* **1991**, 693.
- [46] Nordström, L. U.; Vogt, H.; Madsen, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17672.
- [47] Ghosh, S. C.; Muthaiah, S.; Zhang, Y.; Xu, X. Y.; Hong, S. H. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2643.
- [48] Zhang, Y.; Chen, C.; Ghosh, S. C.; Li, Y. X.; Hong, S. H. *Organometallics* **2010**, *29*, 1374.
- [49] Maki, B. E.; Scheidt, K. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1651.
- [50] Gunanathan, C.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *Science* **2007**, *317*, 790.
- [51] Zhu, J. L.; Zhang, Y.; Shi, F.; Deng, Y. Q. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3178.
- [52] Chen C.; Hong, S. H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2992.
- [53] Xiao, F. H.; Liu, Y.; Tang, C. L.; Deng, G. J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 984.
- [54] Das, R.; Chakraborty, D. *Catal. Commun.* **2012**, *26*, 48.
- [55] Chan, W. K.; Ho, C. M.; Wong, M. K.; Che, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14796.
- [56] Cho, S. H.; Yoo, E. J.; Bae, I.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16046.
- [57] Wei, W.; Hu, X. Y.; Yan, X. W.; Zhang, Q.; Cheng, M.; Ji, J. X. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 305.
- [58] Shen, B.; Makley, D. M.; Johnston, J. N. *Nature* **2010**, *465*, 1027.

(Qin, X.)