

苯基硼酸催化酰胺键构建方法研究

魏宇静¹, 杨毅华¹, 雍凯丽¹, 鹿 迁¹, 刘守信^{1,2}

(1.河北科技大学化学与制药工程学院,河北石家庄 050018;2.河北省药用分子化学重点实验室-省部共建国家重点实验室培育基地,河北石家庄 050018)

摘 要:酰胺键是一种可表现出高生理活性的特殊结构,形成酰胺最理想的途径是羧酸与胺直接反应,但必须要在强热的条件下才可生成。为了解决此问题,研究了一种通过利用简单的芳基硼酸催化,在较为缓和的条件下使脂肪酸与伯胺直接缩合构建酰胺的方法,以苯乙酸与苄胺的直接酰胺化建立反应体系,对反应催化剂种类、催化剂用量、反应溶剂、反应时间以及反应温度进行了优化。结果表明:以氟苯为溶剂,苯硼酸为催化剂,先在回流温度下处理有机酸 1 h 后,再加入脂肪胺继续反应 12 h,在此最佳反应条件下,可获得对应酰胺的收率在 80% 以上,采用¹H NMR和¹³C NMR对所产物的结构进行了表征。方法操作简单,产物易于纯化,是一种新的制备酰胺类化合物的有效方法。

关键词:有机合成化学;直接酰胺化;芳基硼酸;脂肪胺;脂肪酸;催化

中图分类号:O621.25 文献标志码:A

Study on the synthesis of amide compound by arylboronic acid-catalyzed

WEI Yujing¹, YANG Yihua¹, YONG Kaili¹, LU Qian¹, LIU Shouxin^{1,2}

(1.School of Chemical and Pharmaceutical Engineering, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang, Hebei 050018, China; 2.State Key Laboratory Breeding Base-Key Laboratory of Molecular Chemistry for Drug of Hebei Province, Shijiazhuang, Hebei 050018, China)

Abstract: Amide bond is a special structure that can exhibit high physiological activity. The most ideal way to form amide is the direct reaction between carboxylic acid and amine, but this reaction has to be under strong heat condition. A method is proposed for direct synthesis of amides by direct condensation of fatty acids and primary amines under milder conditions, namely catalyzed by simple arylboronic acids. The reaction system is established by direct amidation of phenylacetic acid and benzylamine. The type, amount of catalyst, reaction solvent, reaction time, and reaction temperature are optimized. The result shows that with fluorobenzene as solvent and phenylboronic acid as catalyst, organic acids are firstly treated for 1 h at reflux temperature, then the reaction continues for 12 h after adding fatty amines, and under the optimum reaction condition, the yield of the corresponding amide is above 80%. The product is characterized by ¹H NMR and ¹³C NMR. The method is a new simple effective

收稿日期:2018-05-30;修回日期:2018-06-13;责任编辑:张士莹

基金项目:河北省重点基础研究项目(12966737D)

第一作者简介:魏宇静(1993—),女,河北衡水人,硕士研究生,主要从事药物化学方面的研究。

通信作者:刘守信教授。E-mail: chlsx@263.net

魏宇静,杨毅华,雍凯丽,等.苯基硼酸催化酰胺键构建方法研究[J].河北科技大学学报,2018,39(4):337-342.

WEI Yujing, YANG Yihua, YONG Kaili, et al. Study on the synthesis of amide compound by arylboronic acid-catalyzed[J]. Journal of Hebei University of Science and Technology, 2018, 39(4): 337-342.

tive method for preparing amide compounds and the product is easy to purify.

Keywords: organic synthesis chemistry; direct amidation; arylboronic acid; fatty amines; fatty acids; catalysis

酰胺类化合物是一类重要的有机化合物,是指氨或胺的氮原子上的氢被酰基取代后生成的化合物。当化合物中含有酰胺结构时,往往表现出较高的生物活性^[1],临床上使用的药物中 25% 以上含有酰胺结构^[2]。在药物合成过程中,酰胺键的构建普遍采用先活化羧酸,而后再与胺发生缩合的途径来实现。羧酸的活化是通过形成活泼酯、酰卤和酸酐等达到目的的。虽然这种方法在酰胺的制备中得到了广泛应用,但却存在诸多不足,如活化羧酸需要消耗至少化学计量相等的活化剂,造成试剂的浪费,与当今提倡的“原子经济”原则相违背;此外,分离困难、操作繁琐,也与“绿色化学”^[3-6]的理念不相符。在羧酸转化为对应的酰胺化过程中,其反应活性强烈依赖于结构中羧基的亲电性^[7-11],亲电性越强活性越高,酰胺的合成越容易。将羧酸活化转化为对应的酰卤、混合酸酐、活化酯以及酰基叠氮化物等再与胺反应的原因正是基于此;羧酸与胺形成对应的盐后,通常不能进一步转化为酰胺的原因也是基于此。显然,实现羧酸与胺直接酰胺化的关键在于尽可能降低二者的成盐反应,同时尽可能增强羧基的亲电性,以使亲核加成- α 消除反应得以顺利进行。为了达到此效果,近年来报道了多种催化方法^[12-14]。以硼酸衍生物,特别是取代苯基硼酸催化的羧酸直接酰胺化最具代表性。研究结果显示,这些硼酸衍生物确实能较好地扰乱羧酸与胺的成盐反应,至少能够有效催化羧酸的直接酰胺化反应。然而,取代苯基硼酸不易获得,且价格也不菲。针对这些情况,寻找一种反应条件温和、操作简单^[15]、收率较高,而且经济易得、安全方便的直接酰胺化合成方法显得尤为重要。

为了能在较为缓和的条件下实现羧酸与胺直接酰胺化反应,前人从催化剂入手开发了不同方法,其中硼酸衍生物催化剂^[16-20]最为有效,但这些催化剂大多结构相对复杂,价格较贵。鉴于此,本文从简单硼酸衍生物筛选入手,在获得较佳催化剂的基础上,优化羧酸直接酰胺化的反应条件,并拓展到多种底物,验证反应体系的实用性。在优化反应条件下,苯硼酸催化脂肪酸与脂肪伯胺的直接酰胺化反应的收率能够达到 80% 以上。

1 主要仪器与试剂

Avance 500 MHz 型核磁共振波谱仪,瑞士 Bruker 公司生产;DF-101S 集热式恒温加热磁力搅拌器,河南巩义市予华仪器有限责任公司生产;101-2 型电热鼓风干燥箱,天津市泰斯特仪器有限公司生产。

氟苯、甲苯,均为分析纯;氮气,购自石家庄市西三教实用气体有限公司;苯乙酸、苄胺、 β -苄乙胺、正辛胺、月桂胺,购自安耐吉公司;其他试剂均由天津市永大化学试剂有限公司提供。

2 实验过程

2.1 N-苄基苯乙酰胺的合成

氮气保护下,向装有冷凝管、温度计的 250 mL 三口瓶中依次加入氟苯(70 mL)、苯乙酸(10 mmol, 1.36 g)、催化剂苯硼酸(2.5 mmol)及活化后的 4 Å 分子筛,加热至回流。1 h 后,再加入苄胺(12 mmol, 1.28 g),于油浴中反应 12 h,通过 TLC 跟踪反应进程。待反应完全后,抽滤浓缩,加入乙酸乙酯溶解,依次以饱和碳酸氢钠溶液、2% HCl(体积分数,下同)和饱和食盐水洗涤,将有机相用无水硫酸镁干燥。再次抽滤浓缩,得到白色固体,经真空干燥,得到产物 1.91 g,收率为 84.6%。

对目标化合物通过 ESI-MS, ¹H NMR, ¹³C NMR 进行表征。ESI-MS (m/z): 248.3 [M + Na]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 7.78~7.03(m, 1H), 4.06(s, 2H), 3.48(s, 2H)。¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 171.4, 138.1, 134.8, 133.8, 129.7, 129.6, 129.2, 128.8 (2), 127.7, 127.6, 127.4, 43.8, 41.3。

2.2 N-苄基乙基苯乙酰胺的合成

N-苄基乙基苯乙酰胺的合成步骤同“2.1”项,得到产物 1.99 g,收率为 83.1%。通过 ¹H NMR 和 ¹³C NMR 进行了表征。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 7.77(dd, $J = 5.3, 3.3$ Hz, 1H), 7.68~7.48(m, 1H), 7.47~7.39(m, 1H), 7.28(qd, $J = 7.8, 4.0$ Hz, 2H), 7.22~7.16(m, 1H), 3.74~3.53(m, 1H), 3.03~2.84(m, 1H)。¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 171.0, 138.8, 129.6, 129.2, 128.8, 128.7,

127.5, 126.6, 44.1, 40.8, 35.6。

2.3 N-正辛基苯乙酰胺的合成

N-正辛基苯乙酰胺的合成步骤同“2.1”项,得到产物 1.99 g,收率为 80.4%。通过¹H NMR 和¹³C NMR进行了表征。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) δ:7.84~7.00(m, 1H), 3.47(s, 1H), 3.15(t, J=7.1 Hz, 1H), 1.64~1.38(m, 1H), 1.36~1.16(m, 2H), 0.89(t, J=7.0 Hz, 1H)。¹³C NMR(125 MHz, CDCl₃): 171.0, 135.2, 129.6, 129.4, 129.2, 1, 128.4, 127.5, 126.2, 44.1, 39.8, 31.9(2), 29.6, 29.4, 29.3, 28.6, 26.9, 26.8, 22.8, 14.2。

2.4 N-月桂基苯乙酰胺的合成

N-月桂基苯乙酰胺的合成步骤同“2.1”项,得到产物 2.56 g,收率为 84.3%。通过¹H NMR 和¹³C NMR进行了表征。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) δ:7.77~6.97(m, 1H), 3.48(s, 1H), 3.17(t, J=7.0 Hz, 1H), 1.69~1.42(m, 1H), 1.38~1.17(m, 5H), 0.91(t, J=6.9 Hz, 1H)。¹³C NMR(125 MHz, CDCl₃): 171.0, 135.2, 129.6, 129.2, 127.5, 44.1, 39.8, 32.1, 29.8, 29.7, 29.6(2), 29.5, 29.4, 26.9, 22.8, 14.3。

2.5 N-苄基丁酰胺的合成

N-苄基丁酰胺的合成步骤同“2.1”项,得到产物 1.46 g,收率为 82.6%。通过¹H NMR 和¹³C NMR进行了表征。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) δ:7.39~7.20(m, 1H), 4.35(s, 1H), 2.21(t, J=7.4 Hz, 1H), 1.66(dd, J=14.8, 7.4 Hz, 1H), 0.94(t, J=7.4 Hz, 1H)。¹³C NMR(125 MHz, CD₃OD): 174.3, 138.8, 128.2, 127.3, 126.9, 42.8, 37.7, 19.2, 12.7。

2.6 N-苯乙基丁酰胺的合成

N-苯乙基丁酰胺的合成步骤同“2.1”项,得到产物 1.55 g,收率为 80.8%。通过¹H NMR 和¹³C NMR进行了表征。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) δ:7.30~7.23(m, 1H), 7.22~7.15(m, 1H), 3.46~3.35(m, 1H), 2.77(t, J=7.3 Hz, 1H), 2.12(t, J=7.4 Hz, 1H), 1.66~1.52(m, 1H), 0.90(t, J=7.4 Hz, 2H)。¹³C NMR(125 MHz, CD₃OD): 174.9, 139.2, 128.6, 128.2, 126.1, 40.7, 37.8, 19.1, 12.7。

2.7 N-正辛基丁酰胺的合成

N-正辛基丁酰胺的合成步骤同“2.1”项,得到产物 1.63 g,收率为 81.7%。通过¹H NMR 和¹³C NMR进行了表征。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) δ:3.15(t, J=7.1 Hz, 1H), 2.14(t, J=7.4 Hz, 1H), 1.70~1.56(m, 1H), 1.48(dd, J=13.9, 6.9 Hz, 1H), 1.32(dd, J=11.0, 7.3 Hz, 5H), 0.92(dt, J=14.0, 7.3 Hz, 3H)。¹³C NMR(125 MHz, CD₃OD): 174.8, 39.2, 39.1, 37.8(2), 31.7, 29.2, 29.1, 26.7, 22.4, 19.6, 19.2, 13.2, 12.7。

2.8 N-十二烷基丁酰胺的合成

N-十二烷基丁酰胺的合成步骤同“2.1”项,得到产物 2.10 g,收率为 82.3%。通过¹H NMR 和¹³C NMR进行了表征。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) δ:3.15(t, J=7.2 Hz, 1H), 2.15(t, J=7.3 Hz, 1H), 1.63(dd, J=14.9, 7.4 Hz, 1H), 1.54~1.43(m, 1H), 1.38~1.25(m, 3H), 0.92(dt, J=13.9, 7.3 Hz, 1H)。¹³C NMR(125 MHz, CDCl₃): 173.0, 39.6, 39.0, 32.0, 29.8(2), 29.7(2), 29.5, 29.4, 27.1, 22.8, 19.4, 14.3, 13.9。

3 结果与讨论

以苯乙酸与苄胺的直接酰胺化反应(见图1)为模型建立反应体系,筛选了3种非取代的芳基硼酸,考察催化剂用量、反应温度、反应时间及溶剂等因素对反应的影响。



图1 苯乙酸与苄胺的直接酰胺化反应

Fig. 1 Direct amidation reaction of phenylacetic acid and benzylamine

3.1 催化剂的筛选

根据文献报道所使用的复杂芳基硼酸的结构特点,选择苯硼酸、1,4-苯二硼酸和4,4'-联苯基二硼酸为催化剂,在特定的溶剂、反应温度和相关条件下催化苯乙酸与苄胺的直接酰胺化反应。反应结果见表1。

表1 催化剂种类对收率的影响
Tab.1 Effect of catalyst kinds on yield

催化剂种类	预反应时间/h	反应时间/h	收率/%
苯硼酸	1	12	84.6
1,4-苯二硼酸	1	12	20.5
4,4'-联苯基二硼酸	1	12	16.0

由表1可以看出,用相同化学计量的催化剂催化,苯硼酸具有良好的催化活性,产物的收率较高,为84.6%。

3.2 催化剂用量对反应的影响

在催化剂筛选的基础上,以优选出的苯硼酸为催化剂,考察催化剂用量对直接酰胺化反应收率的影响,设置了苯硼酸体积分数为5%,10%,15%,20%和25%等不同的量时分别进行催化反应,结果见表2。

表2 催化剂用量对收率的影响
Tab.2 Effect of catalyst amount on yield

苯硼酸体积分数/%	预反应时间/h	反应时间/h	收率/%
5	1	12	63.8
10	1	12	79.1
15	1	12	80.2
20	1	12	82.9
25	1	12	84.6

由表2可以看出,在其他相关条件相同的前提下,随着催化剂用量的增加,反应收率也在提高,其中苯硼酸体积分数为10%时的收率较5%时的收率增加幅度较大,而其余则较小。显然,催化剂苯硼酸的体积分数控制在10%时较为理想。

3.3 反应溶剂对收率的影响

溶剂是影响反应的重要因素,其不仅涉及到底物的溶解性,更重要的是可能涉及到多相而影响传质,影响反应能否进行或进行速度的快慢。选择强极性溶剂乙腈、非极性的甲苯和二氯甲烷以及极性小的氟苯等4种溶剂进行了研究,结果如表3所示。

表3 溶剂对收率的影响
Tab.3 Effect of solvent on yield

溶剂	预反应时间/h	反应时间/h	收率/%
二氯甲烷	1	12	30.1
乙腈	1	12	34.2
甲苯	1	12	65.1
氟苯	1	12	79.1

由表3可以看出,在其他条件相同的情况下,以氟苯为溶剂时,苯乙酸与苄胺直接酰胺化反应的收率最高,接近80%。

3.4 反应时间对收率的影响

为了有效控制羧酸与胺的成盐反应,在实施反应的过程中,首先将羧酸与催化剂苯硼酸混合,反应一定的时间(这里称为预反应时间),然后再加入胺进行反应。直接酰胺化反应的收率对反应时间的依赖关系见表4。

由表4可以看出,预反应对收率的影响非常明显。在没有预反应的条件下,反应收率只有约47%;增加预反应后,哪怕预反应只有1 h,收率也能提高约20%。但是预反应时间再增加,收率的增加并不明显。可见,预处理1 h即可达到预期的目的。反应时间虽然对反应有影响,但超过12 h后,收率变化并不大。由实验可知,将反应时间控制在12 h,预处理时间定为1 h,可使苯乙酸与苄胺的直接酰胺化反应收率接近80%。

3.5 反应温度对收率的影响

在没有活化剂的存在下,羧酸直接酰胺化反应往往需要在强热条件下才能实现,可见温度对羧酸直接酰胺化反应的影响很大^[21-22]。为此,在已优化条件的前提下,选取6个反应温度点,考察反应温度对收率的影响,结果见表5。由表5可以看出,从室温到溶剂氟苯的回流温度,反应收率随温度的升高而升高,最高可达到79.1%。

综上所述,苯乙酸的直接酰胺化反应的优化条件如下:以苯硼酸为催化剂,氟苯为溶剂,回流温度下预反应1 h,加入有机胺后持续反应12 h,收率约为80%。为了进一步验证优化出来的直接酰胺化反应的应用范围,扩展了羧酸和不同的胺为底物,其结果见图2。由图2可知,该方法具有通用性,反应收率高于80%。

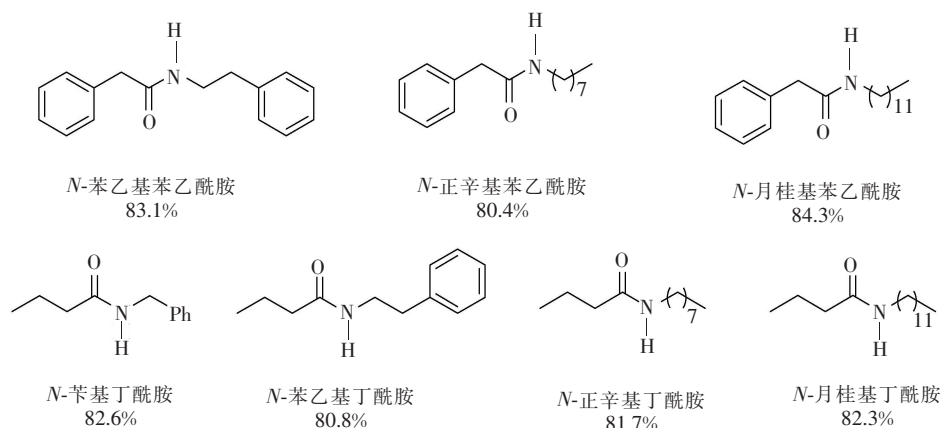


图2 直接酰胺化反应的应用

Fig.2 Application of direct acylation reaction

4 结 语

1)从简单硼酸衍生物的筛选入手,在获得较佳催化剂苯硼酸的基础上,通过优化羧酸直接酰胺化的反应条件,并扩展到多种底物,验证了反应体系的实用性。

2)确定的最佳反应条件:以氟苯为溶剂,苯硼酸为催化剂,于回流温度下处理有机酸1 h后,再加入脂肪胺继续反应12 h。在此优化条件下,苯硼酸催化脂肪酸与伯胺的直接酰胺化反应的收率能够达到80%以上。

3)以苯硼酸为催化剂,实现了苯乙酸与几种有机胺的直接酰胺化反应,找到了一种可以提高产率且环境友好的合成酰胺类化合物的新方法。

4)在以氨基酸为原料进行研究时,发现氨基酸的活性偏低,在后续研究中有待进一步提高其活性,并应用到芳香酸与有机胺的反应中。

表4 预反应时间和反应时间对收率的影响

Tab.4 Effect of pre-reaction time and reaction time on yield

预反应时间/h	反应时间/h	收率/%
2	16	77.3
3	16	76.9
1	16	79.5
0	16	46.9
1	14	79.3
1	12	79.1
1	10	64.6

表5 温度对收率的影响

Tab.5 Effect of temperature on yield

温度/°C	收率/%
室温	6.0
45	35.2
55	52.9
60	61.5
65	64.7
回流温度	79.1

参考文献/References:

- [1] 吴记勇, 方浩, 徐文方. 有机硼酸类催化剂在有机合成中的应用[J]. 有机化学, 2009, 29(8):1175-1181.
WU Jiyong, FANG Hao, XU Wenfang. Application progress of boronic acid catalyst in organic synthesis [J]. Chinese Journal of Organic Chemistry, 2009, 29(8): 1175-1181.
- [2] 许艳茹. 醇类化合物一锅法合成酰胺的研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2015.
XU Yanru. Study on the One-pot Reaction from Alcohols to Amides[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2015.
- [3] 王睿. 硼酸催化酰胺合成研究[D]. 沈阳: 辽宁大学, 2011.
WANG Rui. Boric Acid as Catalysts for Amide Synthesis [D]. Shenyang: Liaoning University, 2011.
- [4] 李志成, 王辉辉, 艾文鹏, 等. 酰胺的合成方法综述[J]. 广东化工, 2013, 40(3):62-63.
LI Zhicheng, WANG Huihui, AI Wenpeng, et al. Synthetic methods of the amide [J]. Guangdong Chemical Industry, 2013, 40(3): 62-63.
- [5] KONDAIAH G C M, AMAMATH R L, SRIHARI B K, et al. Boric acid: An efficient and environmentally benign catalyst for transesterification of ethyl acetoacetate[J]. Tetrahedron Letters, 2008, 49(1):106-109.
- [6] SEGANISH W M, DESHONG P. Efforts Directed toward the synthesis of colchicine: Application of palladium-catalyzed siloxane cross-coupling methodology[J]. Journal of Organic Chemistry, 2005, 70(22):8948.
- [7] 蒋欢妹. 对位取代基苯硼酸的合成研究[D]. 长沙: 湖南工业大学, 2007.
JIANG Huanmei. Study on the Synthesis of Para Substituted Phenyl Boronic Acid [D]. Changsha: Hunan University of Technology, 2007.
- [8] SHIN J S, KIM B G, LIESEE A, et al. Kinetic resolution of chiral amines with omega-transaminase using an enzyme-membrane reactor [J]. Biotechnology & Bioengineering, 2001, 73(3):179-183.
- [9] BUTENAND A, KARLSON P. The Isolation in crystalline form of ametamorphosis hormone of insects[J]. Naturforsch, 1954; 36(4) 359-365.
- [10] FAHAM A, AIBERICIOI F. Morpholine-based immonium and halogenoamidinium salts as coupling reagents in peptide synthesis I [J]. Journal of Organic Chemistry, 2008, 73(7):2731-2739.
- [11] HUMPHREY J M, CHAMBER A R. Cooper-catalyzed three-component reaction of 1-kly kynes, sulfonylazides, and water: *N*-(4-acetamidophenylsulfonyl)-2-phenylacetamide [J]. Chem Rev, 1997, 97(4):2234-2266.
- [12] 郭敬. 取代芳基硼酸的合成研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江大学, 2010.
- [13] 沙文彬, 黄文华. 硼化合物催化的直接酰胺化反应研究进展[J]. 化学与生物工程, 2013, 30(6):11-16.
SHA Wenbin, HUANG Wenhua. Research progress of direct amide formation catalyzed by boron compounds [J]. Chemistry and Bioengineering, 2013, 30(6): 11-16.
- [14] KATRIZKY A R, SUZUKI R, SINGHS K. *N*-acylation in combinatorial chemistry [J]. Cheminform, 2005, 36(17):12-35.
- [15] LIU S, YANG Y, LIU X, et al. Direct amidation of amino acid derivatives catalyzed by arylboronic acids: Applications in dipeptide synthesis [J]. European Journal of Organic Chemistry, 2013, 2013(25):5692-5700.
- [16] BOGER D, MCKIE L J A. An efficient synthesis of 1,2,9,9a-tetrahydro cyclopropa[c]benz[e]indol-4-one CBI: An enhanced and simplified analog of the CC-1065 and duocarmycin alkylation subunits [J]. Journal of Organic Chemistry, 2002, 60(5):1271-1275.
- [17] PARK J W, EDIGER M D, GREEN M. Chiral studies in amorphous solids: The effect of the polymeric glassy state on the racemization kinetics of bridged paddled binaphthyls [J]. Journal of the American Chemical Society, 2001, 123(1):49-56.
- [18] HESSEL V, HOFMANN C, LOWE H, et al. Selectivity gains and energy savings for the industrial phenyl boronic acid process using micromixer tubular reactors [J]. Organic Process Research Development, 2004, 8(3):511-523.
- [19] SLEVELAND D, BJORSVIK H R. Synthesis of phenylboronic acids in continuous flow by means of a multijet oscillating disc reactor system operating at cryogenic temperatures [J]. Organic Process Research Development, 2012, 16(5):1121-1130.
- [20] TSUBAKI K, TANAKA H, MORIKAWA H, et al. Synthesis and recognition of amino acids by binaphthyl-crown receptors [J]. Tetrahedron, 2003, 59(18):3195-3199.
- [21] BRADCOCK D C, LICKISS P D, POWLEY B C, et al. Tetramethyl orthosilicate (TMOS) as a reagent for direct amidation of carboxylic acids [J]. Organic Letters, 2008, 20(4):950-973.
- [22] 张勇, 张俏艳, 刘甜甜. 氟吡菌酰胺的合成工艺改进 [J]. 河北科技大学学报, 2017, 38(3): 263-268.
ZHANG Yong, ZHANG Qiaoyan, LIU Tiantian. Improvement of the synthetic process of fluopyram [J]. Journal of Hebei University of Science and Technology, 2017, 38(3): 263-268.