

相对于固相合成来说，液相合成虽然操作步骤复杂些，但运用范围特别广，很多特殊的修饰基团或者药物分子都是通过液相合成方法连接到多肽上的，下面重点总结下液相合成酰胺的方法。

一) 碳二亚胺类缩合剂法

二) 混合酸酐法

三) 鎊盐类的缩合剂法

四) 有机磷类缩合剂

五) 酰卤法

六) 酰基叠氮法

七) 硫嚟唑啉法

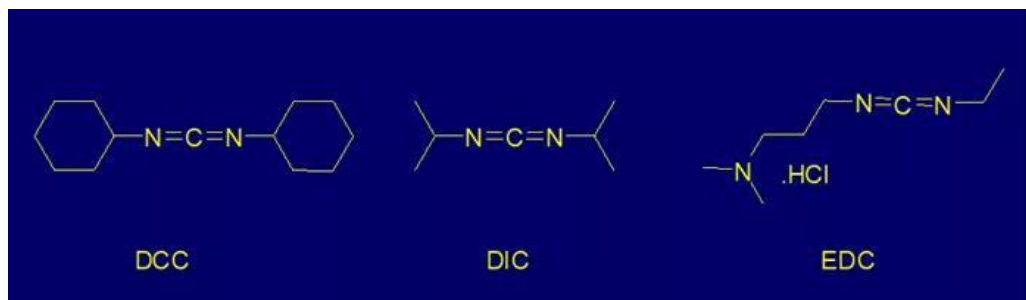
八) 酯交换为酰胺

九) 氰基水解

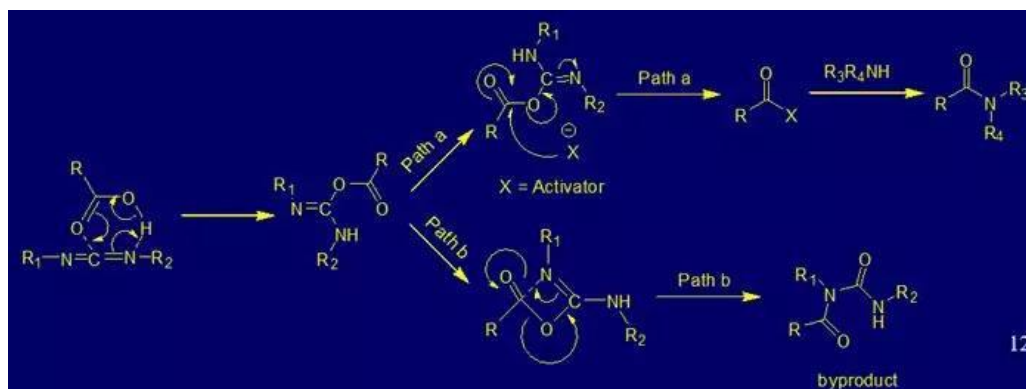
十) Ritter 反应

一) 碳二亚胺类缩合剂法

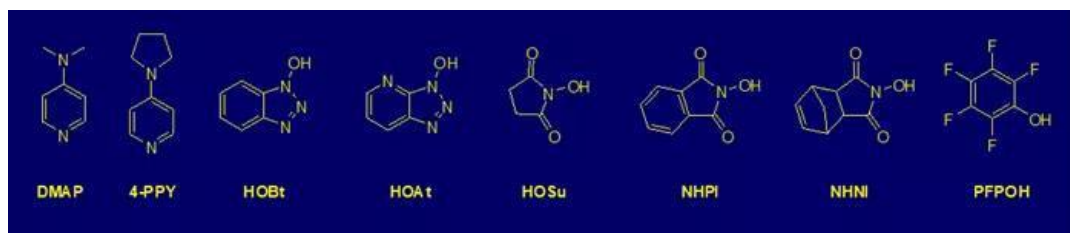
常用的缩合剂主要有 3 种:二环己基碳二亚胺(DCC)、二异丙基碳二亚胺(DIC)和 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亚胺(EDCI)。



使用该类的缩合剂一般需要加入酰化催化剂或活化剂, 如 DMAP、HOBT 等。由于在反应的第一阶段酸对碳二亚胺的加成中间体其并不稳定, 若不用酰化催化剂转化为相应的活性酯或活性酰胺, 其自身会通过重排成相应的稳定的脲的副产物(Path b)。



缩合活化剂: 常用的缩合活化剂有以下几种, 目前 4-N,N-二甲基吡啶 (DMAP) 已被广泛应用于催化各种酰化反应。有时在用 DMAP 催化效果不好时, 可采用 4-PPY, 据相关文献报道其催化能力要比 DMAP 高千倍左右。



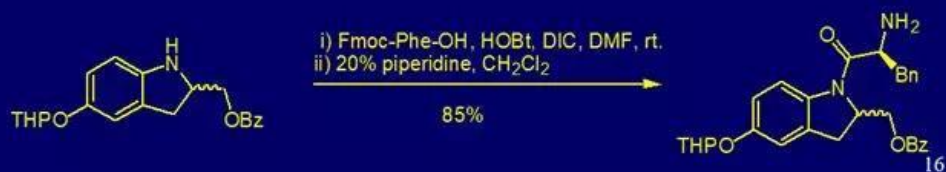
在三个常用的缩合剂中，DCC 和 DIC 的价格较为便宜。一般 DCC 和 DMAP 合用，使用 DCC 有一个最大的缺点就是反应的另一产物二环己基脲在一般的有机相溶解度很小但又都有一些微溶，因此通过一些常用的纯化方法，重结晶，柱层析等等很难将其除得很彻底；由于二环己基脲在乙醚中的溶解度相对要比其他溶剂小，因此处理这类反应一般蒸掉反应溶剂后加入乙醚，滤掉大部分的二环己基脲后再进一步处理。DIC 由于其产生的二异丙基脲在有一般的有机溶剂中溶解度较好，因此一般在组合化学的固相合成中用的较多。

目前在药物化学中用的最多的是 EDCI，其一个主要的特点就是其反应后生成的脲是水溶性的，很容易被洗掉，一般 EDCI 与 HOBt 合用（注意：这一反应 HOBt 一般是缺不了的，否则有可能导致缩合产率太低）。有时如果酸的 α -位位阻大或者连有吸电子基团，反应会停留在活性酯这一步（这一活性酯的质谱信号较强，可通过 MS 或 LC-MS 检测到）。

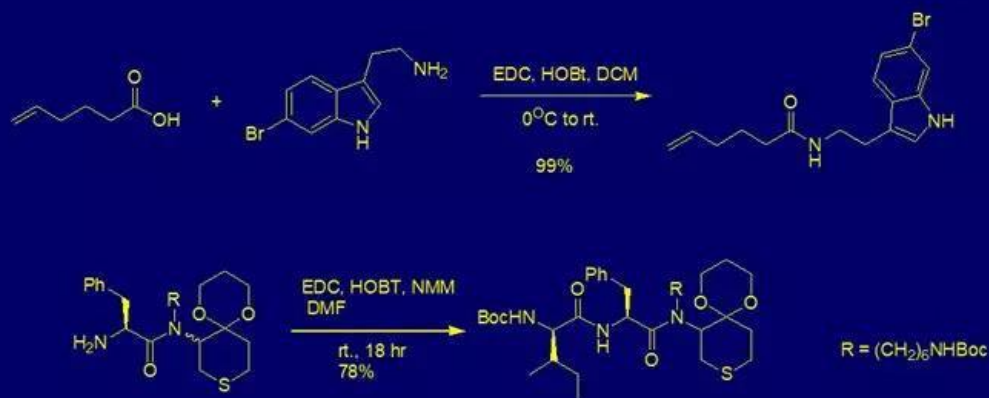
用DCC缩合法合成酰胺



用DIC缩合法合成酰胺

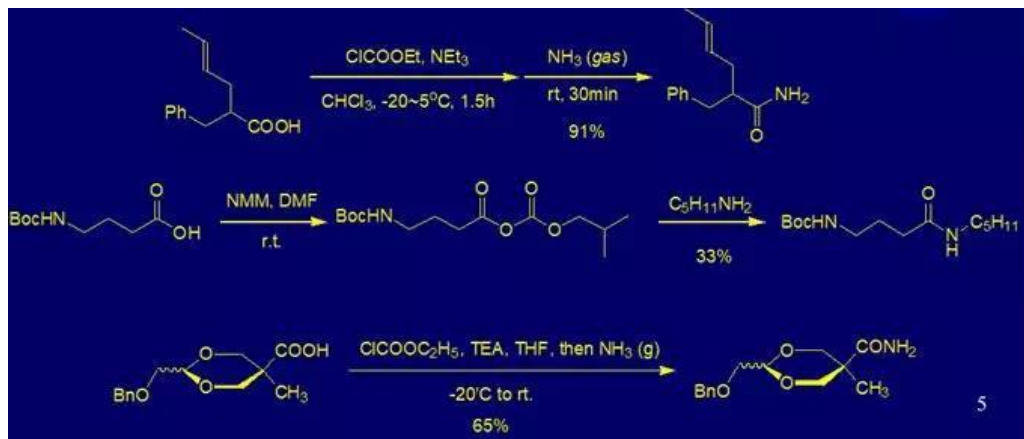


用EDC缩合法合成酰胺

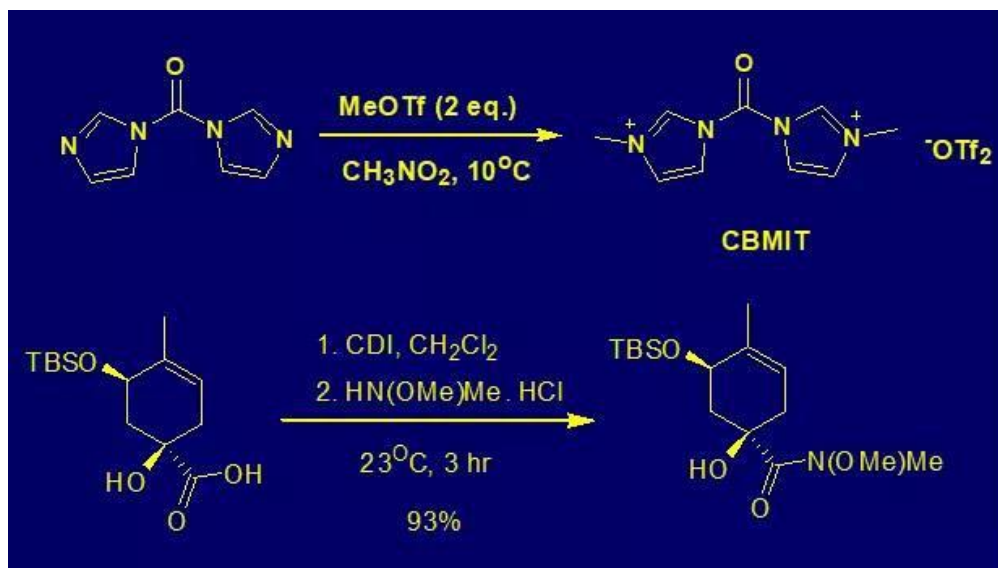


(二) 混合酸酐法

1) 氯甲酸酯法：主要应用羧酸与氯甲酸乙酯或异丁酯反应生成混合酸酐,而后再与胺反应得到相应的酰胺。这一反应如果酸的 α -位位阻大或者连有吸电子基团,有时会停留在混合酸酐这一步。但加热可以促使其反应; 这一反应也可用于无取代酰胺的合成。

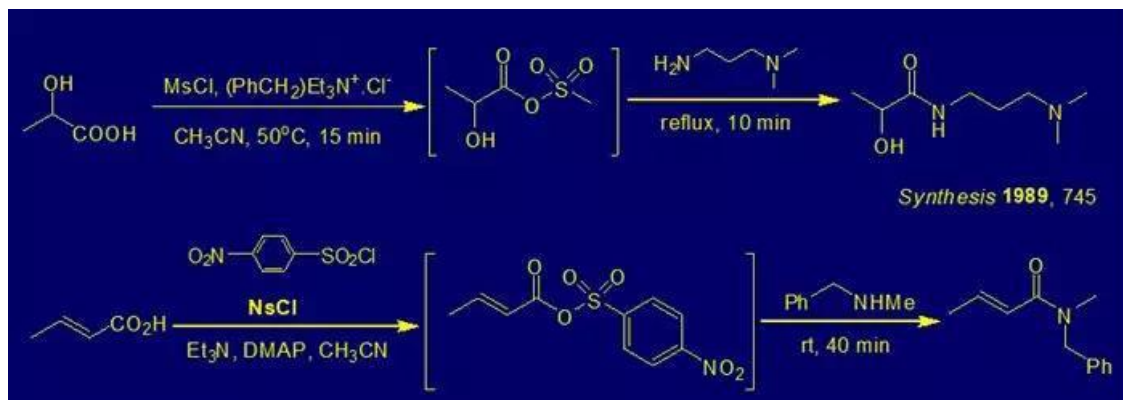


2) 羰基二咪唑：应用羰基二咪唑(CDI)与羧酸反应得到活性较高的酰基咪唑，许多酰基咪唑有一定的稳定性，有时可以分离出来。但一般来说其不用分离，反应液直接与胺一锅反应制备相应的酰胺；文献报道羰基二咪唑与三氟甲磺酸甲酯反应得到的二甲基化的三氟甲磺酸盐(CBMIT)的缩合性能更好。该类反应由于 CDI 或 CBMIT 会和过量的胺反应得到脲的副产物，因此其用量一定要严格控制在 1 当量。

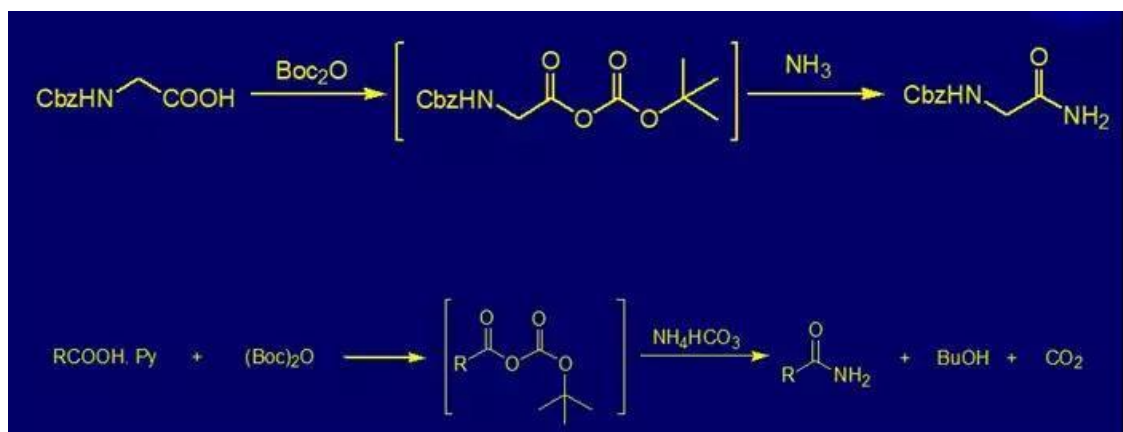


3) 磺酰氯：另一类常用的方法是羧酸和磺酰氯生成羧酸-磺酸的混合酸酐，其与胺反应得到相应的酰胺。常用的磺酰氯有甲烷磺酰氯 (MsCl)，对甲苯磺酰氯 (TsCl) 和对硝

基苯磺酰氯 (NsCl)，对硝基苯磺酰氯由于其吸电子性，其与酸反应生成活性更高的混合酸酐，一般二级胺和三级胺，甚至位阻很大的胺都能顺利反应。



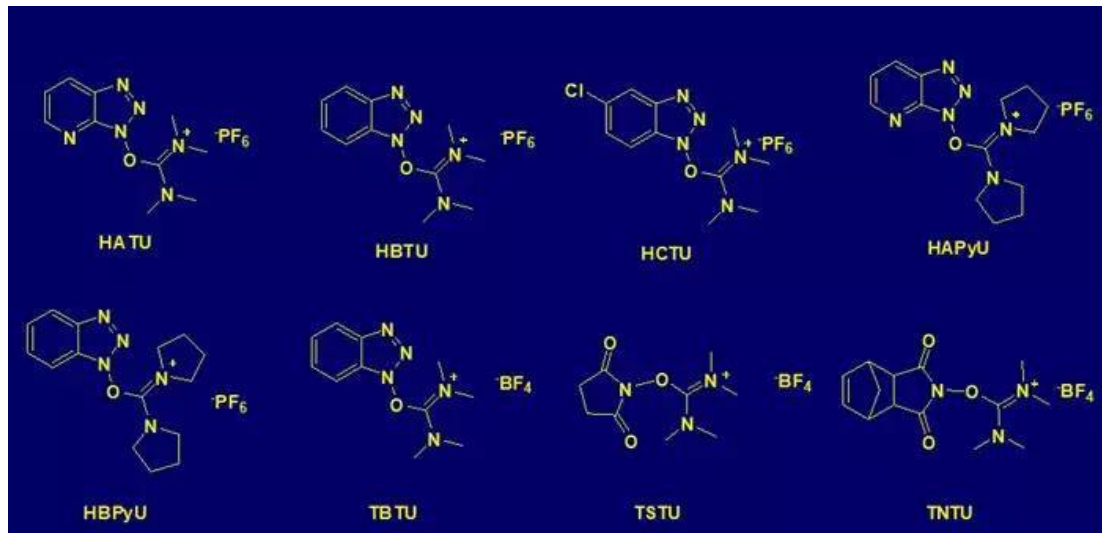
4) Boc 酸酐: 通过酸与 Boc 酸酐反应得到的混合酸酐与氨反应可得到相应的伯酰胺。



(三) 鎊盐类的缩合剂法

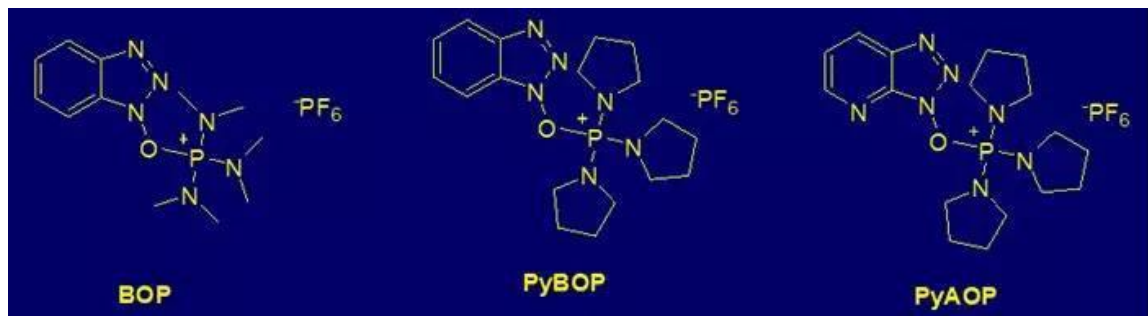
碳鎊盐类的缩合剂从盐的种类来分，主要有两类：

1) 碳鎊盐，目前常用的为 HATU、HBTU、HCTU、TBTU、TSTU、TNTU 等。



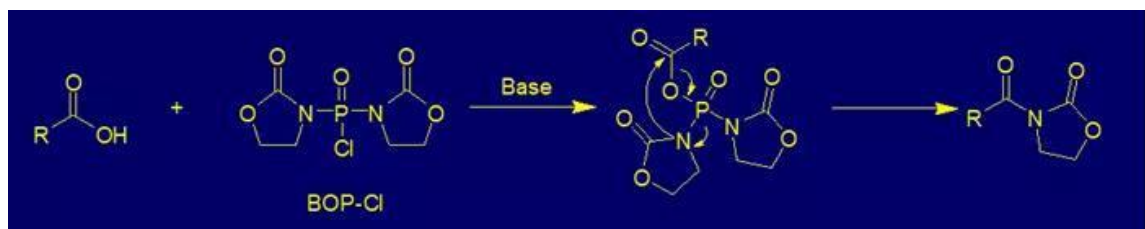
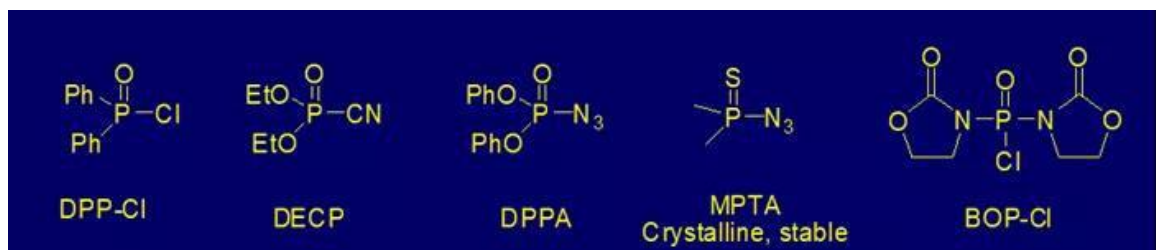
碳鎘盐试剂性能及应用的区别: HATU 是活性最高的碳鎘盐类缩合剂,但由于它价格昂贵很少用于工业化生产,而且经常是在其它缩合剂效果不好时才用到它。HBTU 相对来说要经济的多,而且可以用于大多数缩合反应,然而其利较低的收率是限制用于大量生产的主要原因。HCTU 活性较高,可以代替 HATU 用于工业化生产,其高活性要归功于有更好活性的 Cl-HOBt 中间体。TSTU 和 TNTU 可以用于含水溶剂的酰胺化反应。若将 HATU 和 HBTU 的二甲胺基变为四氢吡咯基可以得到活性比它们更高的 O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-二(四氢吡咯基)碳鎘六氟磷酸盐(HAPyU)、O-(苯并三氮唑-1-基)-二(四氢吡咯基)碳鎘六氟磷酸盐(HBPyU),但这些试剂的价格极其昂贵。

2) 磷鎘盐,最早的为 PyBOP 试剂,该试剂由于产生致癌的六甲基磷酰胺(HMPA)副产物,因而近年来被活性更好的,不产生致癌的副产物的 PyBOP 所代替。PyBOP 的是一个较为强的缩合剂,一般其他缩合剂缩合不好时常常用 PyBOP 可以得到更好的结果。比如 PyBOP 可用于将氨基酸与氯化铵缩合得到相应的氨基酰胺。最近有报道 PyAOP 的缩合剂具有更强的活性。

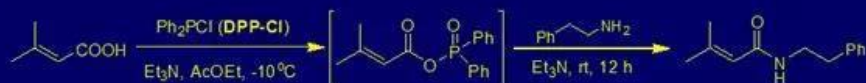


(四) 有机磷类缩合剂

多种磷酸酯和磷酰胺类缩合剂也被广泛应用于酰胺的缩合。如二苯基磷酰氯(DPP-Cl)、氰代磷酸二乙酯(DECIP)、叠氮化磷酸二苯酯(DPPA)、硫代二甲基磷酰基叠氮(MPTA)、二(2-氧-3-唑烷基)磷酰氯(BOP-Cl)。在这些磷酸酯和磷酰胺类缩合剂中, DECIP 常用于小量的多肽的合成, BOP-Cl 特别适合与氨基酸的合成, 其收率、消旋等都较好。但其缺点是, 当胺的反应活性低时, 常常得到酰化的唑烷。



应用DPP-Cl为缩合剂合成酰胺: 以下反应用DCC只有15%的收率, 但用DPP-Cl可以得到94%收率:



用DPPA为缩合剂合成酰胺：



用BOP-Cl为缩合剂合成酰胺：



(五) 酰卤法

酰卤(酰氯、酰溴和酰氟)与氨或胺作用是合成酰胺的最简便的方法。通过酰氯、酰溴与脂肪族、芳香族胺均可迅速酰化，以较高的产率生成酰胺。但酰氟对水和其他亲核试剂较为稳定。一般酰氯、酰溴与胺反应是放热的，有时甚至极为激烈，因此通常在冰冷却下进行反应，亦可使用一定量的溶剂以减缓反应速度。常用溶剂为二氯乙烷、乙醚、四氯化碳、甲苯等。由于反应中生成的卤化氢，因此需要用碱除去卤化氢，以防止其与胺成盐。有机碱和无机碱均可用于此类反应，常用的有机碱有三乙胺、吡啶等，常用的无机碱有 Na_2CO_3 , NaHCO_3 , K_2CO_3 , NaOH , KOH 等。在研究中我们发现，许多反应用无机碱反应更干净且容易处理。对于一些位阻较大活性很低的芳胺，往往即使用酰氯也有可能不发生反应，此时我们需要加入催化剂如 DMAP 等，有时也可不加任何碱直接由胺和酰氯高温回流反应得到酰胺。

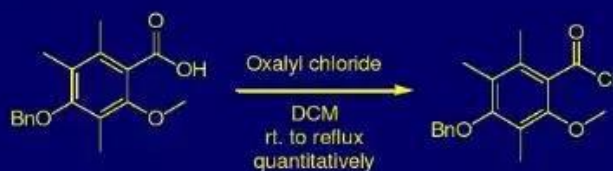
酰氯主要通过二氯亚砷和三氯氧磷的制备，高沸点的底物来说，二氯亚砷是最合适的试剂；一般的酸在二氯亚砷回流数小时后，蒸掉过量二氯亚砷及溶剂后，再用些甲苯带一下

残余的二氯亚砷即可用于下步反应。对低沸点的底物来说，则使用三氯氧磷较为方便，主要由于低沸点很容易蒸馏出来。对于 α -氨基酸，由于相应的酰氯在加热会分解，因而一般不通过二氯亚砷和三氯氧磷的制备。当分子中有对酸敏感的官能团存在时，无法使用二氯亚砷，一般采用等当量的草酰氯和碱(少量的 DMF 有较好的催化作用)，一锅发生酰氯再直接用于下步反应，最近也有文献报道应用三氯均三嗪在碱存在下可一锅将酸转化为酰氯。由于酰氯的活性太高，一般很难鉴定，有时为了判断酰氯是否生成，一般取出一点加入过量的苯胺或甲醇等，通过 TLC 确认反应进行的程度，也可以蒸干溶剂通过 HPLC, LC-MS 或 NMR 确认。 α -氨基酰氯一般也通过以上两种方法合成。芳香酰氯相对烷基酰氯要稳定的多，例如苯甲酰氯加入水中也要近半个小时才能分解完全。

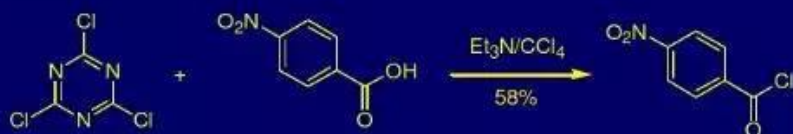
用二氯亚砷合成酰氯



用草酰氯合成酰氯



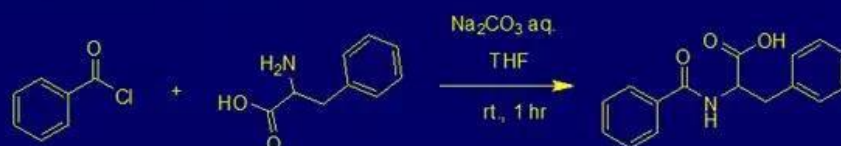
用三氯均三嗪合成酰氯



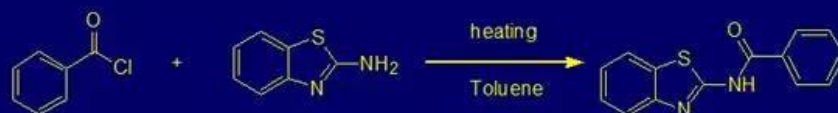
用酰氯合成酰胺（有机碱）



用酰氯合成酰胺（无机碱）

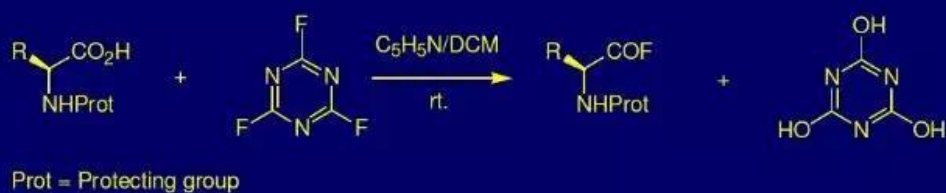


对于活性最弱的杂环胺:

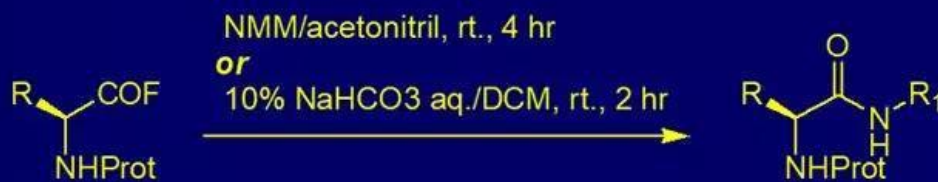


酰氟要比酰氯稳定，其对水和其他亲核试剂都较为稳定，其可通过三氟均三嗪在吡啶的存在下制备(Tetrahedron lett. 1991, 1303)。并可以通过层析分离出来。酰氟对水和其他亲核试剂，易于保存和使用方便，我们有时可以利用它进行酰胺类化合物库的合成。

用三氟均三嗪合成酰氟

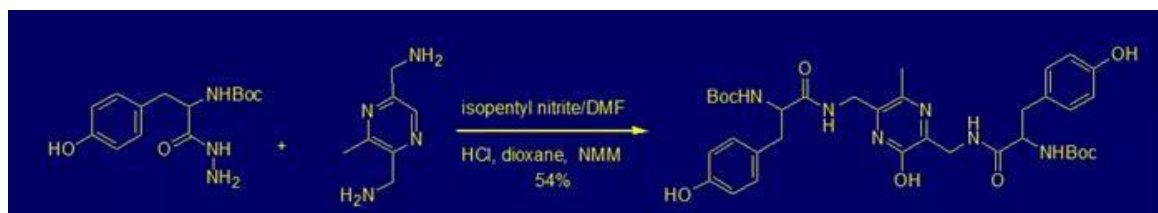


用酰氟合成酰胺

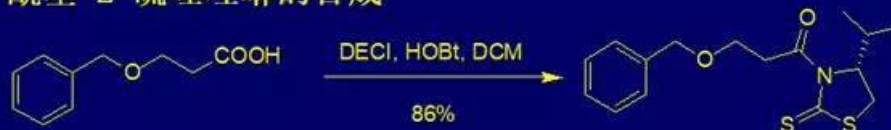


(六) 酰基叠氮法

酰基叠氮也是一个较为温和的酰化试剂, 由于在反应时其不会引起光学活性物质的消旋且对水及其他亲核试剂较为稳定, 因而常用于肽及化合物库的合成. 但酰基叠氮由于反应活性低, 对于位阻大且亲核性低的胺是不适用的。



3-酰基-2-噻唑啉的合成



3-酰基-2-噻唑啉的合成酰胺



3-酰基-2-噻唑啉是一个较为温和的酰化试剂，其对各类胺的反应选择性较好，同时反应可以用乙醇作溶剂。该反应的一个特点是一般 3-酰基-2-噻唑啉是黄色的，但反应完 2-噻唑啉为无色，因此可以通过黄色是否消失来跟踪反应。

(八) 酯交换为酰胺

酯和氨水反应可以很方便地得到酰胺。N-取代酰胺一般可以利用相应的胺与酯直接反应得到，在有些条件下，需要有 n-BuLi 等强碱或 AlMe₃ 存在反应才能够顺利进行。

1. 一般酯的氨解通过氨的醇溶液或氨水来进行：

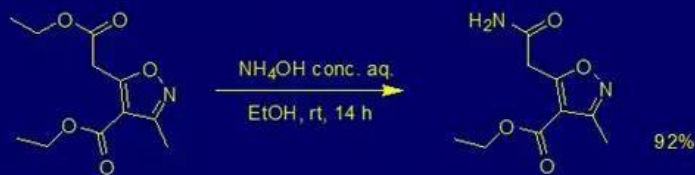
a). 氨的醇溶剂氨解反应可通过加入适量的甲醇钠和氰化钠来催化。

b). 用氨水直接氨解一般需要加热(当该反应温度到 100 度时,一定要用高压釜做这一反应), 这类反应一般可以通过硫酸铜来进行催化。反应的条件选择主要看酯的活性程度, 一般脂肪酸酯的交换要比芳香羧酸酯来得容易, 甲酯要比乙酯来得快。对脂肪酸酯, α 位的位阻大小也决定了反应的快慢。

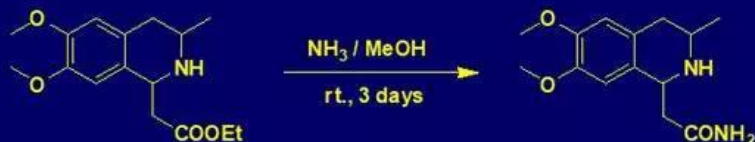
2. 酯通过甲酰胺在乙醇钠的存在下, 高温也可得到相应的酰胺。这一方法对各类的酯都比较有效, 只是产品的分离比直接氨解稍微麻烦一些, 但反应较快。

3. 另外近年来, AlMe₃-NH₄Cl 或 Me₂AlNH₂ 在多官能团及复杂化合物的合成中用的较多, 该方法条件较强, 各类酯都能很快的氨解。其缺点是 AlMe₃ 易自燃, 操作不是太方便。

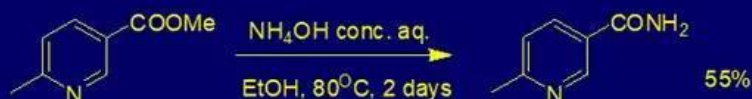
氨水用于脂肪酸酯氨解



氨甲醇氨解脂肪酸酯



氨水用于芳香酸酯氨解

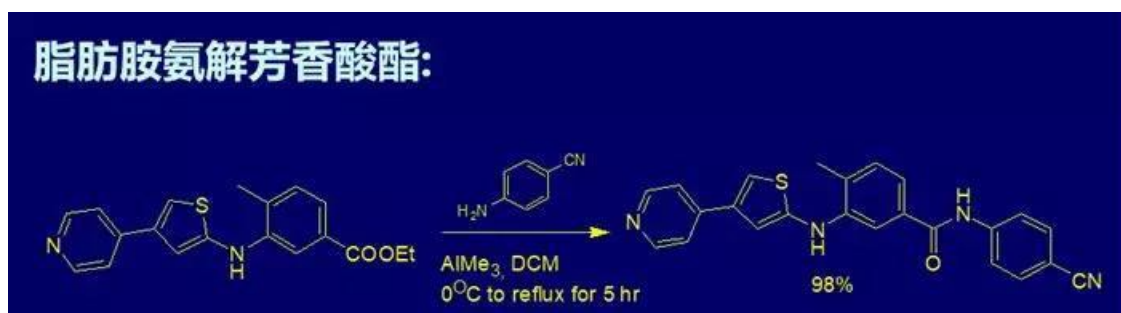


酯与脂肪伯胺的交换：1. 酯与脂肪伯胺的交换一般直接用无溶剂的方法加热进行，对于低沸点的伯胺直接用其作溶剂回流即可。2. 有时两个反应底物都是固体无法混溶时，将两者溶解到某一溶剂后再浓缩干即可混合均匀，一般的无溶剂加热反应最好一边抽真空一边反应。3. 有时胺的位阻较大时，也不好交换，一般也可仲胺交换反应条件来进行。

在此有一点需要指出的，当我们用 LAH 还原酰胺和腈到胺时，最后的产物为胺的铝盐，如果我们用酯去淬灭反应时常常得到的是相应的酰胺，如用乙酸乙酯淬灭即得到相应的乙酰胺。

酯与脂肪仲胺的交换：一般直接交换是不行的，但其可通过相应的氨的负离子来反应，如通过正丁基锂作碱，同样三甲基铝可用于这类交换反应。

酯与芳胺的交换：1. 由于芳香胺的亲核性不是太强，因而与酯直接交换不太容易，一般需要高温才能交换。如果通过强碱将芳胺变为相应的负离子，其亲核能力大大加强，可以发生相应的酯交换反应。目前常用的碱为 NaHMDS, NaOEt, BuLi, EtMgBr 等。2. 有文献报道在微波下，用 KOtBu 作碱在没溶剂的情况下可一分钟内完成胺交换反应。通过 AlMe₃ 也可顺利地将芳胺和酯进行交换。3. 以上多见于芳香的伯胺，很少有文献报道芳香的仲胺参与酯的交换反应的。但有文献报道二氢吡啶与三甲基铝的复合物也可与酯进行交换。



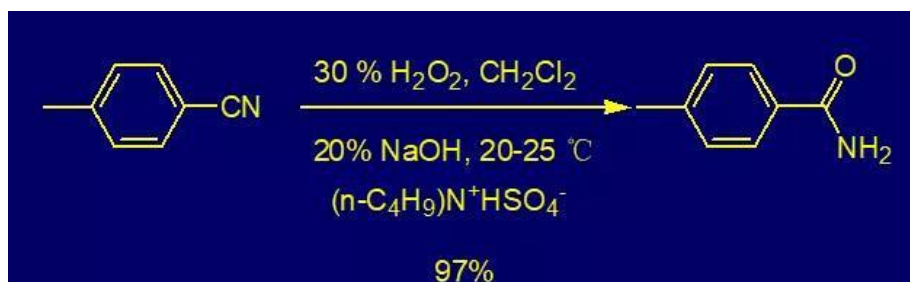
(九) 氰基水解

腈加水可以分解为伯酰胺。由于伯酰胺会继续水解为羧酸，一般要控制水解的条件。目前有许多方法报道，有时需要根据底物的特性选择酸性，碱性或中性的水解条件。作为中性的条件，也有文献报道使用镍或钯催化剂的方法。

酸性水解：在酸性条件下与饱和碳相连的氰基，可以在酸中很方便的水解转化为酰胺，并在条件较为剧烈时，很容易进一步水解成酸。但乙烯基或芳基腈的水解条件则要求剧烈得多，一般需要强酸条件，而且一般不会进一步水解。

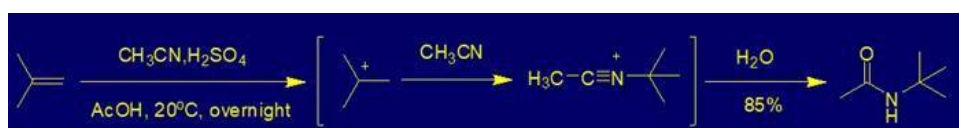


碱性水解:在碱性条件下,利用过氧化氢氧化化的方法可在室温下短时间内水解腈为伯酰胺,这是一个较为可靠的方法。利用 NaOH(aq.)-CH₂Cl₂ 相转移催化体系, DMSO-K₂CO₃ 体系可以用于各种腈水解为伯酰胺。



(十) Ritter 反应

叔碳正离子加成到腈基的氮原子上生成的腈盐加水分解得到相应的酰胺加水可以分解为酰胺。一般能产生碳正离子化合物都可以发生这类反应。由于醇或烯烃在浓硫酸或其他强酸加热条件下反应,一般在此条件下稳定的腈都可用于该类反应。这类反应通过腈和酸在溶剂中反应,但对于乙腈来说,直接用乙腈中反应即可,对于其他较为复杂,沸点较高的底物,一般用冰醋酸稀释。



通过卤素或有机硒等对烯烃加成，得到的碳正性的中间体也可用于对乙腈的加成。如果所用的是环状烯烃，则为反式加成。Ritter 反应是合成叔碳胺的一种重要方法!

