

N, N' -羰基二咪唑作为活化剂在分子合成中的研究进展

许小聪, 刘美华, 卢彦兵, 徐伟箭*

(湖南大学 化学 化工学院, 长沙 410082)

摘要: 本文综述 N, N' -羰基二咪唑作为活化剂制备脎、酯、碳酸酯、氨酯及酰胺类化合物的反应机理, 并对其在分子领域的应用进行了总结。

关键词: N, N' -羰基二咪唑; 活化剂; 分子

N, N' -羰基二咪唑(简称 CDI)是咪唑的衍生物, 由结构分析可知, 其咪唑结构中具有一闭合的大 π 键, 且其中一个氮原子未成键的 sp^2 轨道上有一对孤对电子。这些决定了 CDI 具有较强的化学反应活性, 能与氨、醇、酸等官能团反应, 合成许多用一般化学方法难以得到的化合物。

CDI 广泛用作酶和蛋白质粘合剂, 抗生素类合成药物中间体, 特别是作为合成多肽化合物的键合剂^[1,2]。近年来, 通过对 CDI 作为活化剂的研究发现, 它具有较强的反应活性, 适用面广, 反应过程低毒、产物纯化简单, 特别是对不同的官能团具有高度选择性, 在有机合成和分子领域中具有非常重要的意义。

1 CDI 作为活化剂的反应机理

CDI 可与氨(胺)、醇、羧酸等官能团进行反应, 得到一系列具有不同结构的中间体, 即: 氨基甲酰咪唑(氨基甲酰咪唑盐)、酯基咪唑、羧基咪唑等。这些中间体具有一定的反应活性, 可与氨(胺)、醇、羧酸等官能团进一步反应, 制备脎、氨酯、碳酸酯、酰胺及酯等结构的化合物。

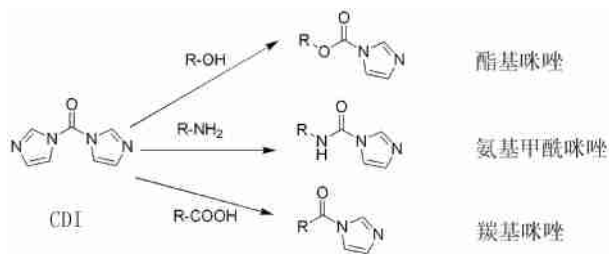


图 1 具有反应活性的中间体的合成

Figure 1 Synthesis of activating intermediate

1.1 脎

脎的制备主要是通过氨基甲酰咪唑和氨基甲酰咪唑盐与氨(胺)类化合物进一步反应制得。CDI 与伯胺反应形成的中间产物(一取代氨基甲酰咪唑)可与脂肪族伯胺进一步反应, 得到脎^[3]; 而与其仲胺反应得到的 N, N' -二取代氨基甲酰咪唑活性明显下降, 不能与伯胺、仲胺反应^[4]。

为提高二取代氨基甲酰咪唑的反应活性, Robert 等利用碘甲烷作为亲核试剂进攻氨基甲酰咪唑, 得到了具有高反应活性的氨基甲酰咪唑盐^[5]。采用该咪唑盐可在极为温和的条件下制备非对称的三取代脎和四取代脎。由于它具有很高的反应活性, 可应用于液相、准液相以及固相反应体系中^[9,10]。

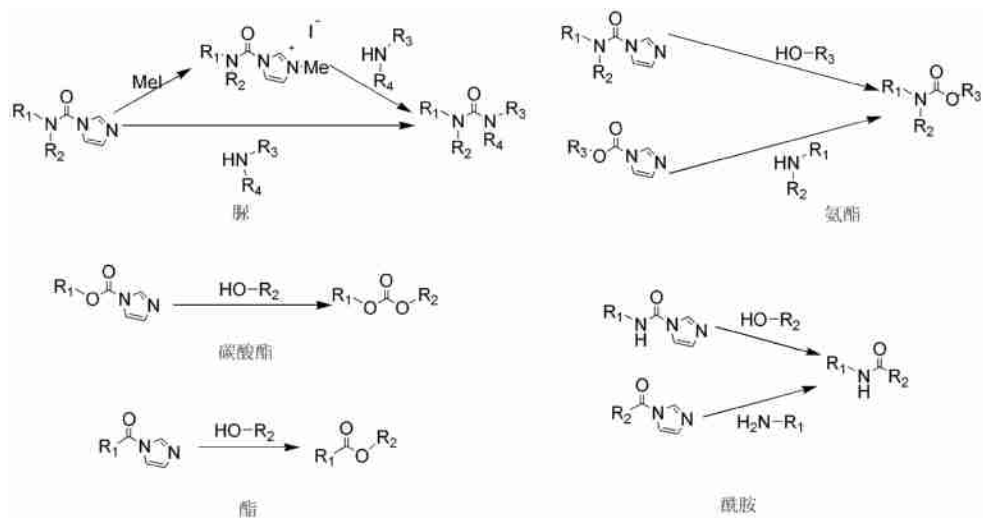


图 2 脲、氨基酯、碳酸酯、酯以及酰胺的合成
Figure 2 Synthesis of ureas, carbamates, carbonates, ester, and amides

1.2 氨基酯

氨基酯的制备有两条途径: 氨基甲酰咪唑(盐)与醇(酚)进一步反应; 酯基咪唑与氨(胺)进一步反应。氨基甲酰咪唑盐与酚反应时, 三乙胺的存在对反应起决定性作用; 而当参加反应的羟基为脂肪醇时, 则需将其转化为醇钠, 反应方能顺利进行。这是因为醇的弱酸性阻止醇盐(或氢氧根)离子的形成, 只有当氢化钠加入时, 形成的醇钠才能保证单体具有足够的反应活性。

此外, 硫酚、硫醇在极为温和的条件下也可与咪唑盐发生反应, 得到相应的硫代氨基酯, 这为侧基上带有硫醇基团的肽类物质的功能化提供了有效途径。

1.3 碳酸酯

碳酸酯的形成主要通过酯基咪唑与醇反应得到。值得注意的是, 邻位取代的二元醇在中间产物的作用下, 可发生分子内的环化^[11, 12]。

1.4 酰胺

酰胺的制备可分别通过氨基甲酰咪唑(盐)和羧基咪唑实现。应用氨基甲酰咪唑盐制备酰胺时, 体系加入适量的碱可促进反应进行。

传统理论认为, CDI 活化羧酸形成的二氧化碳与氨作用形成氨基酯盐, 从而阻止酰胺键的形成。Rajappa 等则提出不同的观点^[14]。他们认为, 当体系位阻不是很大时, 二氧化碳与氨基作用, 可形成氧酰离子^[15]和氮酰离子^[16], 从而提高氨的反应活性, 加速反应进行。

1.5 酯

羧基咪唑与醇反应即可生成酯。与传统方法相比, 采用该反应所需条件相当温和, 这为合成该类化合物开辟了一条新途径。

1.6 其它结构

CDI 除了能合成上述物质外, 还可通过与其它试剂相互作用, 合成酮、醛、烯烃等结构的物质。

2 CDI 作为活化剂的选择性

CDI 在与不同官能团的反应过程中表现出不同的活性, 而通过 CDI 得到的咪唑中间体对不同官能团也有活性差异。当反应活性差异足够大时, 即表现为反应的高度选择性。

2.1 CDI 的选择性活化

对脂肪族化合物而言, 当体系中伯胺/仲胺(或伯胺/伯醇)同时存在时, 常温条件下, CDI 可活化伯胺而保留仲胺^[7](或伯醇^[8]); 改变反应条件, 则二者可被 CDI 同时活化。

2.2 咪唑中间体的选择性

Batey 等通过对一系列官能团与咪唑盐反应研究表明, 氨基甲酰咪唑盐对不同官能团有着不同的反应活性^[5,7]。在一系列官能团中, 硫酚活性最强, 硫醇次之, 脂肪醇与芳香胺则几乎不与咪唑盐反应。其反应活性具体如下:



由于反应活性的不同, 因而咪唑盐对 AB 型单体可进行选择性反应。如咪唑盐在温和的反应条件下与对氨基苯甲酸、对氨基苯酚等实现选择性反应, 保留氨基。

不同位置的醇通过 CDI 活化所得酯基咪唑也有不同的反应活性^[11]。其中, 一取代酯基咪唑可与多取代的氨基和羟基反应; 而多取代的酯基咪唑只能与伯胺、一取代醇进行反应。

此外, 不同位阻的羧酸形成的羰基咪唑对氨的反应具有不同的反应活性^[39]。一取代羰基咪唑能与伯胺、仲胺反应; 而二取代脂肪酸通过 CDI 活化得到的中间体只与伯胺反应。

CDI 对不同官能团的选择性, 为不采用保护/去保护方法制备功能化合物提供了一条有效途径。

3 CDI 作为活化剂在高分子领域的应用

总体说来, CDI 作为活化剂表现出快速、简便的特点, 因而在有机合成中应用广泛, 在生化、制药方面有较多的报道。如采用 CDI 作为活化剂, 可快速合成具有良好抗菌性能的两亲性脲类低聚体^[9]; 可合成具有酰胺结构的可在固相条件下进行自组装的羟基喹啉衍生物^[20]; 可通过单体自身环化, 制备出具有脲结构的杂环类有机化合物^[21]。

近年来, CDI 在高分子领域的应用有了长足的发展, 在合成树枝形聚合物、超支化聚合物、线性聚合物及聚合物的化学改性等方面均有文献报道。

3.1 树枝状聚合物

传统的树枝状聚合物制备需要采用保护/去保护的方法, 产物分离手段要求高, 因而其应用受到一定限制。由于 CDI 的高选择性反应特点, 决定它在反应中可不采用保护/去保护的方法即能保证官能团的存在, 同时通过它活化得到的中间产物和终产物所需纯化手段简单, 人们开始利用它来制备高度支化的树枝状聚合物。

Voit 等尝试用 AB₂ 型单体通过使用保护/去保护的方法, 采用 CDI 作为活化剂制备高度完整支化的树枝状聚酰胺^[2]。实验表明, 通过优化工艺条件和采用高活性的缩合剂, 可克服位阻带来的影响。该方法可用于制备更高代数的树枝状聚酰胺, 且合成产物通过简单手段纯化即可, 因而适合大规模制备。

Rannard 等首先提出将 CDI 的选择性活化技术应用到树枝状聚合物的合成^[23]。通过 CDI 与胺、醇以及酸的选择性反应特点, 可较大规模地制备一系列高度功能化的树枝状聚合物(一次合成数百克产品)。他们还描述了理想的具有共聚结构的树枝状聚合物(Co-Dendrimers)的合成, 该类共聚产物结构完整, 具有一定的分子量及结构分布, 可通过一步反应实现^[24]。

Rannard 等利用 CDI 与醇活化形成的酯基咪唑对不同位置的醇具有的高选择性反应特点, 通过多步加料的方法制备树枝状聚碳酸酯(见图 3)^[12]。该反应中, 酯基咪唑对同时带有一取代醇和二取代醇的 AA'₂ 型单体进行选择反应, 得到的产物保留了一个二取代醇。该二取代醇通过 CDI 活化得到的咪唑中间体又具有高度选择性, 可与 AA'₂ 型单体中的一取代醇进行下一步反应, 从而得到带有一个二取代醇的树枝状聚碳酸酯。

与此同时, 由三取代醇通过 CDI 活化得到的中间体对伯胺/仲胺也具有高度选择性, 这类酯基咪唑在一定条件下仅与伯胺反应而保留仲胺。利用该反应原理, Rannard 等采用二乙烯三胺和环氧化合物为原料, 合成了带有伯胺和仲醇的 AB₂ 型单体, 并通过逐步加料的方法, 制备了第一代至第四代树枝状脂肪族聚氨酯, 且第四代树状聚合物分子量超过 7000^[25]。采用该方法时, 中间产物不需进行分离, 极大地简化了合成工艺。

此外, 具有非线性结构的脂肪族羰基咪唑对于脂肪胺具有独特的选择性, 在伯胺/仲胺体系中, 它只与

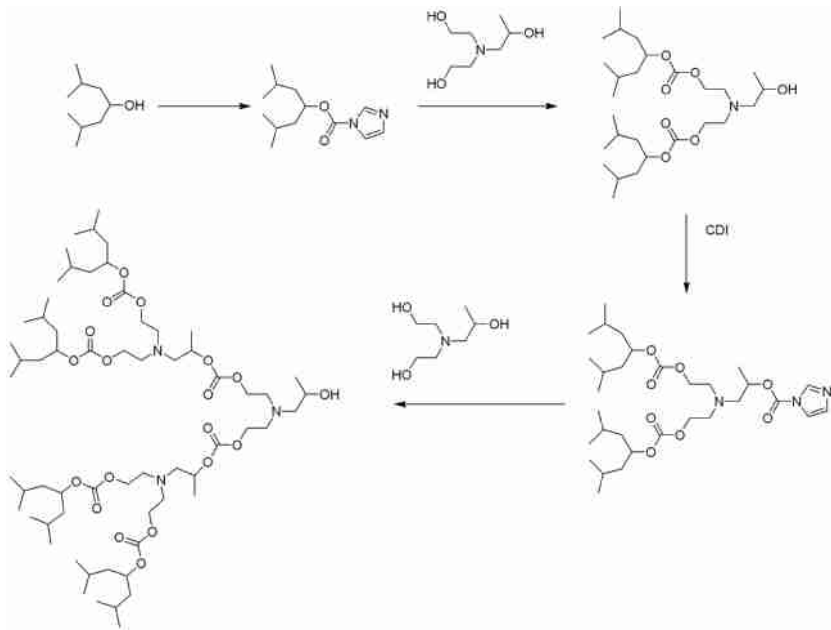


图 3 树枝状聚碳酸酯的合成
Figure 3 Synthesis of Polycarbonate Dendrimers

伯胺反应，即使调整羧基与二取代基之间的链长，其选择性仍无变化^[13]。Rannard 等利用脂肪族羧咪唑中间体的上述反应特点，合成了具有完整枝化单元的树枝状聚酰胺^[26]。该反应体系中，单单位阻对反应的影响极大，当体系采用二乙烯三胺反应时，即使制备第一代树状大分子，其产率也很低。选择具有更长烷烃链的三胺单体（二丙烯三胺）和更长链的双官能团的核分子，即可克服反应位阻，制备分子量高达 3999 的道尔顿第三代树枝状聚酰胺。

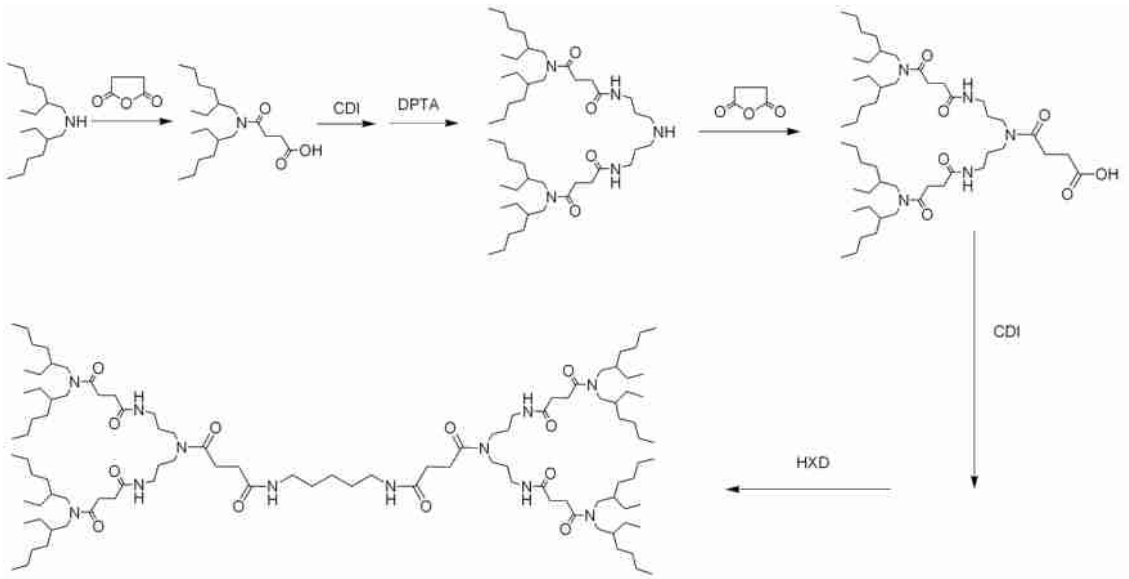


图 4 树枝状聚酰胺的合成
Figure 4 Synthesis of Polyamide Dendrimers

3.2 超支化聚合物

超支化聚合物可通过 AB_x (或 AA_x')型单体自缩聚获得，也可通过两种官能团的缩聚制备。应用 CDI 作为活化剂同样可实现上述反应。

对于 AB_x (或 AA_x')型单体，利用 CDI 对不同官能团的选择性活化特点，可制备出超支化聚合物

Rannard 等通过利用 CDI 对伯胺与仲胺的不同反应活性, 制备出末端含有氨基的水溶性超支化聚脲^[17]。CDI 在常温下活化伯胺, 得到带有仲胺的氨基甲酰咪唑中间体; 提高反应温度, 该中间体上的氨基甲酰咪唑即可与相邻分子上的仲胺反应。采用该方法得到的脂肪族超支化聚合物分子量超过 5000, 聚合度高达 35。

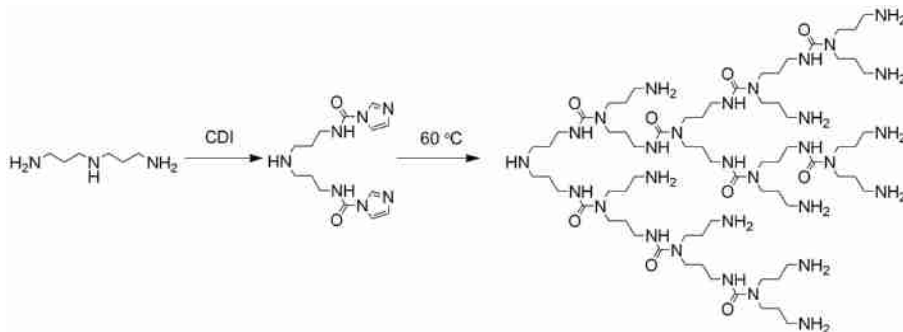


图 5 超支化聚脲的合成

Figure 5 Synthesis of Polyurea Dendrimers

与此同时, Rannard 等利用 CDI 对伯胺/伯醇以及羧酸/醇(酚)的选择性反应特点, 通过分步改变反应条件, 以醇胺为原料, 成功合成出分子量高达 11000、支化度约 0.6 的超支化聚氨酯^[18]。此外, Rannard 等还采用醇酸和酚酸等 AB₂ 型单体为原料, 得到了超支化聚酯^[27]。Bolton 和 Wooley 选择带有一个保护基团的三元酚, 在 CDI 活化两个未保护的酚羟基后, 对第三个酚羟基实行去保护, 成功制备出超支化聚酯^[28]。

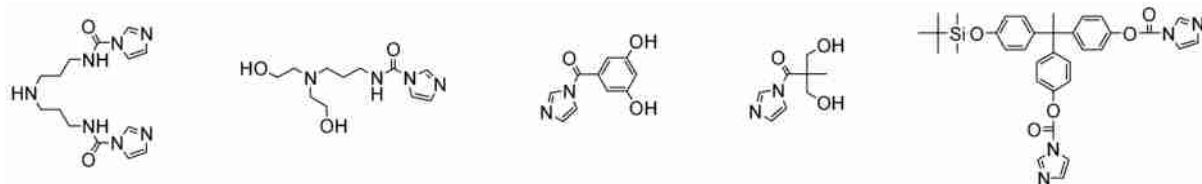


图 6 可采用 CDI 为活化剂制备超支化聚合物的单体

Figure 6 Monomers for the synthesis of hyperbranched polymers using CDI as condensing agent

此外, 对 A₂ + B₃ 双单体反应体系, 利用 CDI 的活化机理, 通过分步加料的方法, 也可得到水溶性超支化聚碳酸酯和聚氨酯^[17]。由于 A₂ + B₃ 双单体体系中单体的选择性更广, CDI 的存在何使反应通过分步加料进行, 反应更可控, 因而 CDI 作为活化剂在该反应体系的应用前景将十分广泛。

3.3 线性聚合物及其化学改性

由于 CDI 可对二元酸、醇、氨等化合物顺利实现活化, 应用它制备线性聚合物不存在困难。如: Frechet 等先用 CDI 活化二醇, 再使活化单体与二醇单体发生聚合, 制得线性聚碳酸酯^[29]; Gabriel 等利用 CDI 作为活化剂, 采用二胺和二醇为原料, 合成了线性聚氨酯^[30]。

随着高分子发展趋向于三维结构的聚合物的合成及其功能化, CDI 应用于聚合物化学改性的报道日益增多。

CDI 在化学改性方面的应用比较早, 主要是由不同官能团之间通过 CDI 偶合来实现。1975 年, Ferruti 等使用 CDI 作为偶合剂, 对聚丙烯酸和聚甲基丙烯酸进行功能化^[31]。实验表明, 聚丙烯酸与醇和氨的反应可完全, 而带有甲基的聚丙烯酸则不能与上述单体完全反应。此后, 该技术也被用于右旋糖苷的酯化反应, 合成具有生物活性的聚合物及接枝共聚物^[32]。Heinze 等以 CDI 作为活化剂, 用带有不饱和键的羧酸对纤维素侧基进行修饰, 合成了带有复杂和敏感结构的纤维素酯的均聚物^[33]。Hussain 等探索用 DMSO / TBAF 作溶剂, CDI 作活化剂得到可溶性纤维素类化合物^[34]。Arical 等应用 CDI 将酶固定在聚 HEMA-EGDMA 的微球上, 通过该方法使得酶的活性增强, 适用温度范围变宽^[35]。

随着生物技术的不断发展, CDI 作为活化剂在生物领域的研究日益广泛。XXX 等应用 CDI 合成了可用于吸液净化的蛋白 A 免疫吸附材料^[36]。他们用 CDI 在室温下活化琼脂糖凝胶, 然后与二氨基二丙基胺反应, 再与戊二醛交联, 最终与蛋白 A 进行偶联反应得到蛋白 A 免疫吸附材料。采用该方法克服了传统的溴化氰活化法的毒性和不稳定性, 使吸附材料对抗体和免疫复合物的吸附能力提高, 降低了生产和使用成本, 提高了安全性和可靠性。由于该方法可保证产物结构稳定, CDI 也被用来对聚乙二醇活化后修饰蛋白质^[37]。与此同时, Pathak 等应用 CDI 偶合技术, 采用树枝状聚合物对 Si Glass, Wafer 表面进行改性, 将其应用于蛋白质固定^[38]; 夏承建等以 CDI 为活化剂, 用聚乙二醇(PEG)-10000-二酸来修饰 2-羟甲基-3, 5, 6-三甲基吡嗪, 并对其体外降解性能进行研究^[39]; Matthias 等应用 CDI 将带有胺类有机物偶合到侧链上带有醇羟基的聚乙烯上, 并对改性聚合物进行基因传递研究^[40]。

近年来, 随着两亲性聚合物在膜分离等领域应用日益广泛, 应用 CDI 制备两亲性共聚物的研究也越来越受到关注。Antoniet 等通过 CDI 活化脂肪酸与超支化聚乙烯亚胺进行酰胺化反应, 制备两亲性大分子^[41]。研究表明, CDI 作为活化剂在一定条件下仅与体系中的伯氨反应, 从而保留了亚胺基团(仲胺); 与此同时, CDI 的用量影响产物的最终结构。Eastmond 等用 CDI 合成了两类两亲性共聚酰亚胺, 即梳型共聚酰亚胺和嵌段共聚酰亚胺^[42]。作者通过先合成侧链带羧基的聚酰亚胺, 再利用 CDI 将羧基活化后, 加入单氨基封端的 PEO, 从而可得到两亲性梳型聚合物。采用相同的原理, 作者合成了带 PEO 链段的嵌段共聚酰亚胺, 并将其应用于膜研究。Gref 等则利用聚糖与聚酯两种物质的不同化学特性, 通过 CDI 活化聚酯的端羧基, 与聚糖上的羟基偶合, 制备出具有可控结构的两亲性聚糖^[43]。

4 结论

总体说来, CDI 作为活化剂与氨、醇、酸的反应具有独特的优势: 低毒, 反应条件温和, 产物分离简单, 反应生成的咪唑可回收利用, 有望发展成为“绿色化工”。更重要的是, 由于 CDI 作为活化剂具有高度的选择性, 因而在聚合物的合成与改性中具有明显的优势, 特别是制备规整的树枝状聚合物。随着高分子领域的不断发展, 它在聚合物的合成研究及其工业化领域有望得到更进一步的发展。

参考文献:

- [1] Paul R, Anderson G W. *J Org Chem*, 1962, 27(6): 2094.
- [2] Rolf P, George W, Anderson. *J Am Chem Soc*, 82: 4596~4600.
- [3] Staab H A. *Liebigs Ann Chem*, 1957, 609: 75~83.
- [4] Staab H A, Berz W. *Liebigs Ann Chem*, 1961, 648: 72~82.
- [5] Batey R A, Santhakumar V, Yoshina-Ishii C, Taylor S D. *Tetrahedron Lett*, 1998, 39: 6267~6270.
- [6] Batey R A, Taylor S D, Santhakumar V. *Tetrahedron Lett*, 1999, 40: 2669~2672.
- [7] Batey R A, Grzyb J A. *Tetrahedron Lett*, 2003, 44: 7485~7488.
- [8] Batey R A, Yoshina-Ishii C. *Tetrahedron*, 2005, 61: 7153~7175.
- [9] Batey R A, Shen M, Santhakumar V, Yoshina-Ishii C. *Comb Chem. High Throughput Screening* 2002, 5: 219~232.
- [10] Zheng C, Combs A P. *J Comb Chem*, 2002, 4: 38~43.
- [11] Rannard S, Davis N. *Org Lett*, 1999, 1(6): 933~936.
- [12] Rannard S, Davis N. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 11729~11730.
- [13] Rannard S, Davis N. *Org Lett*, 2000, 2: 2117~2120.
- [14] Vaidyanathan R, Kalthod V G, Ngo D P, Manley J M, et al. *J Org Chem*, 2004, 69(7): 2565~2568.
- [15] Aresta M, Quaranta E. *Tetrahedron*, 1992, 48: 1515.
- [16] Yoshida Y, Ishii S, Watanabe M, Yamashita T. *Bull Chem Soc Jpn*, 1989, 62: 1534.
- [17] Rannard S, Davis N. *Polym Mater Sci Eng*, 2001, 84: 2.
- [18] Rannard S, Davis N, Herbert I. *Macromolecules*, 2004, 37: 9418~9430.
- [19] Tang H, Robert J, Doerksen, Gregory N T. *Chem Commun*, 2005: 1537~1539.
- [20] Markus A, Karen W, Elina W, et al. *Tetrahedron*, 2000, 56: 591~594.
- [21] McReynolds M D, Spratt K T, Hanson P R. *Org Lett*, 2002, 4: 4673.
- [22] Voit B I, Wolf D. *Tetrahedron*, 1997, 53: 15535~15551.

- [23] Davis N, Rannard S. In proceedings of the American Chemical Society, Division of Polymeric Materials; Science and Engineering, Las Vegas, Nevada. ACS, 1997, 77: 63~64.
- [24] Davis N, Rannard S. In proceedings of the American Chemical Society, Division of Polymeric Materials; Science and Engineering, Las Vegas, Nevada. ACS, 1997, 77: 160~161.
- [25] Rannard S, Feast W J, Stoddart A. *Macromolecules*, 2003, 36: 9704~9706.
- [26] Steve R, Nicola D, Heather M F. *Polym Int*, 2000, 49: 1002~1006.
- [27] Davis N, Rannard S. In proceedings of the American Chemical Society, Division of Polymeric Materials; Science and Engineering, Las Vegas, Nevada. ACS, 1997, 77: 158~159.
- [28] Bolton D H, Wooley K L. *Macromolecules*, 1997, 30: 1890~1896.
- [29] Houlihan F M, Bouchard F, Frechet J M J. *Macromolecules*, 1986, 19: 13~19.
- [30] Gabriel R, Anna P. *Polymer*, 2002, 43: 2927~2935.
- [31] Ferruti P, Vaccaroni F. *J Polym Sci Polym Chem Ed*, 1975, 13: 2859~2862.
- [32] Clement H B, Ian P M, Kadem G A. *Polymer*, 1986, 27(12): 1981~1985.
- [33] Liebert T F, Heinze T. *Biomacromolecules*, 2005, 6: 333~340.
- [34] Muhammad A H, Tim L, Thomas H. *Macromol Rapid Commun*, 2004, 25: 916~920.
- [35] Arica M Y, Handan Y, Adil D. *J Appl Sci*, 2001, 81: 2702.
- [36] 大连理工大学. 中国, CN 1367181A. 2002 9 4.
- [37] 张津辉, 蒋中华. 生物分子固定化技术及应用. 北京: 化学工业出版社, 1998, 7.
- [38] Pathak S, Singh A K, McElhanon J R, et al. *Langmuir*, 2004, 20(15): 6075~6079.
- [39] 夏承建, 王松, 朱鹤孙. 精细化工, 2004, 21(9): 676~678.
- [40] Wittmar M, Ellis J S, Morell F, et al. *Bioconjugate Chem*, 2005, 16(6): 1390~1398.
- [41] Antonietti L, Aymonier C, Mecking S, et al. *Macromolecules*, 2005, 38: 594~5920.
- [42] Eastmond C, Gibas M, Pacynko W F, et al. *J Membrane Sci*, 2002, 207: 29~34.
- [43] Gref R, Rodrigues J, Couvreur P. *Macromolecules*, 2002, 35: 9861~9867.

The Research of N, N' -Carbonyldiimidazole as Activating Agent in Polymer Science

XU Xiao-cong, LIU Mei-hua, LU Yan-bing, XU Wei-jian

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan University, Changsha, 410082, China)

Abstract: In this paper, we describe the reaction mechanism of N, N' -carbonyldiimidazole reacting with amines, thiols, phenols/alcohols, and carboxylic acids to produce ureas, ester, carbamates, carbonates, and amides, respectively. In addition, the research of N, N' -carbonyldiimidazole as activating agent in Polymer Science were reviewed.

Key words: N, N' -Carbonyldiimidazole; Activating agent; Polymer science