

无催化的一锅法合成 α -酮酰胺的反应研究

李建辉, 唐敏, 陈新, 孙中亮, 王博

(海南大学 材料与化工学院, 海口 570228)

摘要:介绍了一种以芳基酮酸为原料、无催化剂、以高活性 2,2-二氯-1,3-二异丙基咪唑烷-4,5-二酮作为交联剂一锅法合成 α -酮酰胺的简便方法.该方法反应条件温和,产率高.在室温下,绝大多数的芳基酮酸和胺反应都能够很好的转化为对应的 α -酮酰胺.通过柱层析对粗产物进行纯化以及采用 ^1H NMR(核磁共振氢谱)和 ^{13}C NMR(核磁共振碳谱)对产物结构进行表征. α -酮酰胺类化合物在有机合成上具有很好的潜在应用价值.

关键词:芳基酮酸;胺;2,2-二氯-1,3-二异丙基咪唑烷-4,5-二酮; α -酮酰胺

中图分类号:O621.3

文献标志码:A

α -酮酰胺是生物活性物质、合成药物和天然药物的核心骨架结构,同时也是合成一些重要化合物的关键中间体^[1-3].由于其广泛的应用^[4-6], α -酮酰胺的合成引起了相当多的关注.目前,合成 α -酮酰胺的方法得到充分发展,传统合成该类化合物所采用的底物有乙基苯^[7]、苯乙烯^[8]、苯乙炔^[9]、芳甲基酮^[10]、芳基乙醛^[11]、2-氧代醛^[12]、2-氧代醇^[13]、1-芳基乙醇^[14]等.近些年,关于酮酸和胺反应生成 α -酮酰胺的方法也已相继报道^[6,15].酸和胺直接反应时会变成盐,会阻碍酰胺的生成.通常解决这个问题可以归纳为 3 种途径:第一,采用高温的方式^[16-17];第二,采用加入催化剂,包括酶^[18]、硼酸^[19]、Lewis 酸性金属盐如 ZrCl_4 ^[20]、非均相催化剂如疏水二氧化硅^[21]等;第三,采取引入交联剂,如碳化二亚胺或磷盐^[22-23]等.不过,大部分采用多步反应,通常存在底物范围受限,反应条件苛刻,产率低等问题.因此,发展原子效率高、环境友好、适用于可持续工业应用的合成方法是非常需要的.本文提出了一种新的 α -酮酰胺的合成方法(见图 1),即在 2,2-二氯-1,3-二异丙基咪唑烷-4,5-二酮(DCDD)作用下,由原料芳基甲基酮和胺直接反应生成相应的 α -酮酰胺.该方法无需加入催化剂、过氧化试剂,在室温下即可快速反应得到相应的 α -酮酰胺,产率较高.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

真空泵 RS-1(上海博尔康真空电子有限公司);磁力加热搅拌器 HJ-4A(金坛市白塔新宝仪器厂);暗箱式紫外分析仪 ZF-20D(巩义市予华仪器有限责任公司);液相色谱仪 SPD-16[岛津仪器(苏州)有限公司];旋转蒸发仪 RE-501(上海越众仪器设备有限公司).氮气(海南佳腾化工气体有限公司).实验试剂为分析纯或者化学纯.

1.2 实验方法

1.2.1 2,2-二氯-1,3-二异丙基咪唑烷-4,5-二酮(DCDD)的合成^[24]

将 1.1 mmol $\text{N,N}'$ -二异丙基碳二亚胺(DIC)、10 mL CH_2Cl_2 和搅拌子投入到 50 mL 三颈烧瓶,并采用

收稿日期:2017-10-23;修回日期:2018-03-30.

基金项目:国家自然科学基金(21502036;31360105;31660128);海南省自然科学基金团队研究项目(2016CXTD006);海南省自然科学基金面上项目(217041).

作者简介:李建辉(1991-),男,河南信阳人,海南大学硕士研究生,研究方向为有机合成、生物催化,E-mail:jianhui.li@hainu.edu.cn.

通信作者:唐敏(1972-),女,甘肃天水人,海南大学副教授,博士,主要研究方向为水生生物、生物化工,E-mail:1251054716@qq.com.

N_2 保护,同时用冰浴将溶液温度冷却至 $0\text{ }^\circ\text{C}$,然后将 1.1 mmol 草酰氯(溶于 $3\text{ mL CH}_2\text{Cl}_2$ 中)逐滴加入.完全滴入后除去冰浴,将反应体系在环境温度下再搅拌 1 h .通过配备 C18 柱的高效液相色谱(HPLC)分析确定 DCDD 的产率为 95% ,储存以备后用.

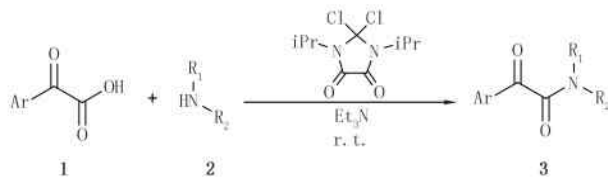


图 1 α -酮酰胺合成路线图

1.2.2 α -酮酰胺的合成

在 N_2 保护下,将 1.0 mmol 芳基酮酸、 1.1 mmol 胺、 3.0 mmol 三乙胺加入到上述制得的 1.05 mmol 的 DCDD 溶液中,室温下搅拌 2 h .反应后,减压蒸馏除去溶剂 CH_2Cl_2 .将 15 mL 水加入到残余物中,并用碳酸钾将溶液的 pH 值调至 8.0 .接着,将混合物用 25 mL 的乙酸乙酯萃取 3 次,分离有机层并合并.有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥.最后,除去溶剂,残余物用硅胶柱色谱分离,使用己烷/乙酸乙酯作为洗脱剂,得到最终纯产物.

1.3 产物表征

1-吗啉代-2-苯基乙烷-1,2-二酮(**3a**)^[25],黄色油状,熔点 $89\sim 91\text{ }^\circ\text{C}$,收率 96% (210.5 mg),柱层析所用的淋洗液为乙酸乙酯/正己烷(体积比为 $1:4$). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : $7.92(\text{d}, J = 7.2\text{ Hz}, 2\text{H}), 7.62(\text{t}, J = 7.6\text{ Hz}, 1\text{H}), 7.49(\text{t}, J = 8.0\text{ Hz}, 1\text{H}), 3.75(\text{s}, 4\text{H}), 3.61(\text{t}, J = 5.2\text{ Hz}, 2\text{H}), 3.34(\text{t}, J = 5.2\text{ Hz}, 2\text{H})$; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : $191.19, 165.46, 134.95, 133.03, 129.62, 129.11, 66.67, 66.59, 46.23, 41.59$.

1-吗啉代-2-(4-硝基苯基)乙烷-1,2-二酮(**3b**)^[25],黄色固体,熔点 $142\sim 144\text{ }^\circ\text{C}$,收率 91% (240.4 mg),柱层析所用的淋洗液为乙酸乙酯/正己烷(体积比为 $1:3$). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : $8.37(\text{d}, J = 8.8\text{ Hz}, 2\text{H}), 8.185\sim 8.163(\text{m}, 2\text{H}), 3.83(\text{s}, 4\text{H}), 3.72\sim 3.70(\text{m}, 2\text{H}), 3.44(\text{t}, J = 4.8\text{ Hz}, 2\text{H})$; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : $188.70, 164.04, 151.19, 137.49, 130.83, 124.16, 66.73, 66.61, 46.35, 41.95$.

1-吗啉代-2-(对甲苯基)乙烷-1,2-二酮(**3c**)^[25],黄色固体,熔点 $71\sim 73\text{ }^\circ\text{C}$,收率 97% (226.3 mg),柱层析所用的淋洗液为乙酸乙酯/正己烷(体积比为 $1:5$). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : $7.90\sim 7.88(\text{m}, 2\text{H}), 7.35(\text{t}, J = 7.6\text{ Hz}, 2\text{H}), 3.84\sim 3.83(\text{m}, 4\text{H}), 3.69(\text{t}, J = 4.8\text{ Hz}, 2\text{H}), 3.41(\text{t}, J = 4.4\text{ Hz}, 2\text{H}), 2.45(\text{s}, 3\text{H})$; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : $190.96, 165.74, 146.38, 130.65, 129.89, 129.84, 66.78, 66.72, 46.31, 41.62, 21.98$.

1-吗啉代-2-(邻甲苯基)乙烷-1,2-二酮(**3d**)^[25],黄色油状,熔点 $80\sim 81\text{ }^\circ\text{C}$,收率 80% (186.6 mg),柱层析所用的淋洗液为乙酸乙酯/正己烷(体积比为 $1:5$). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : $7.60(\text{d}, J = 8.0\text{ Hz}, 1\text{H}), 7.35(\text{t}, J = 8.0\text{ Hz}, 1\text{H}), 7.21\sim 7.15(\text{m}, 2\text{H}), 3.61(\text{s}, 4\text{H}), 3.50(\text{t}, J = 4.0\text{ Hz}, 2\text{H}), 3.24(\text{d}, J = 4.4\text{ Hz}, 2\text{H}), 2.51(\text{s}, 3\text{H})$; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : $193.13, 166.04, 141.28, 133.81, 132.58, 131.43, 126.20, 66.47, 66.42, 46.12, 41.45, 21.66$.

1-吗啉代-2-(噻吩-2-基)乙烷-1,2-二酮(**3e**)^[25],黄色油状,熔点 $93\sim 95\text{ }^\circ\text{C}$,收率 92% (207.2 mg),柱层析所用的淋洗液为乙酸乙酯/正己烷(体积比为 $2:5$). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : $7.88\sim 7.84(\text{m}, 2\text{H}), 7.24\sim 7.22(\text{m}, 1\text{H}), 3.82\sim 3.79(\text{m}, 4\text{H}), 3.71(\text{t}, J = 4.8\text{ Hz}, 2\text{H}), 3.52(\text{t}, J = 4.8\text{ Hz}, 2\text{H})$; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : $182.87, 164.40, 140.28, 136.91, 136.39, 128.82, 66.84, 66.66, 46.49, 41.99, 27.74$.

1-苯基-2-(哌啶-1-基)乙烷-1,2-二酮(**3f**)^[25],黄色油状,熔点 $94\sim 96\text{ }^\circ\text{C}$,收率 99% (215.1 mg),柱层析所用的淋洗液为乙酸乙酯/正己烷(体积比为 $1:5$). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : $7.95(\text{d}, J = 8.4\text{ Hz}, 2\text{H}), 7.66\sim 7.62(\text{m}, 1\text{H}), 7.52(\text{t}, J = 7.6\text{ Hz}, 2\text{H}), 3.71(\text{s}, 2\text{H}), 3.29(\text{t}, J = 5.6\text{ Hz}, 2\text{H}), 1.70(\text{t}, J = 2.8\text{ Hz}, 4\text{H}), 1.55(\text{d}, J = 5.2\text{ Hz}, 2\text{H})$; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : $191.97, 165.47, 134.66, 133.29, 129.55, 129.01, 47.03, 42.15, 26.19, 25.45, 24.36$.

N,N-二乙基-2-氧代-2-苯乙酰胺(**3g**)^[7],黄色油状,熔点 62~64℃,收率 88%(180.6 mg),柱层析所用的淋洗液为乙酸乙酯/正己烷(体积比为 2 : 5).¹H NMR (400 MHz,CDCl₃) δ : 7.97(d, J = 7.6 Hz,2H),7.67(t, J = 7.6 Hz,1H),7.54(t, J = 7.2 Hz,2H),3.60(q, J = 7.2 Hz,2H),3.28(q, J = 7.2 Hz,2H),1.32(t, J = 7.2 Hz,3H),1.19(t, J = 7.2 Hz,3H);¹³C NMR (100 MHz,CDCl₃) δ : 191.61,166.76,134.58,133.28,129.63,128.97,42.13,38.82,14.12,12.86.

N-环己基-2-氧代-2-苯乙酰胺(**3h**)^[25],浅黄色固体,熔点 112~113℃,收率 79%(182.7 mg),柱层析所用的淋洗液为乙酸乙酯/正己烷(体积比为 1 : 5).¹H NMR (400 MHz,DMSO-*d*₆) δ : 8.85(d, J = 3.8 Hz,1H),7.97(d, J = 3.4 Hz,2H),7.74~7.70(m,1H),7.59(t, J = 8.4 Hz,2H),3.77(s,1H),1.87~1.13(m,10H);¹³C NMR (100 MHz,DMSO-*d*₆) δ : 191.18,164.93,134.90,133.47,130.07,129.40,48.20,32.53,25.54,25.00.

N-乙基-2-氧代-2-苯乙酰胺(**3i**)^[26],黄色油状,熔点 51~53℃,收率 85%(150.6 mg),柱层析所用的淋洗液为乙酸乙酯/正己烷(体积比为 1 : 5).¹H NMR (400 MHz,CDCl₃) δ : 8.22(d, J = 4.0 Hz,2H),7.52(d, J = 4.0 Hz,1H),7.38(t, J = 4.0 Hz,2H),3.36~3.31(m,2H),1.15(t, J = 4.0 Hz,3H);¹³C NMR (100 MHz,CDCl₃) δ : 188.31,162.25,134.26,133.33,130.96,128.41,34.31,14.36.

2 结果与讨论

采用苯甲酰甲酸(**1a**)和吗啡啉(**2a**)作为反应基底去筛选反应的最佳条件,见(1)式.针对不同的变量,如:交联剂 DCDD 的用量、溶剂、碱试剂种类及其用量、反应温度进行了筛选,如表 1 所示.

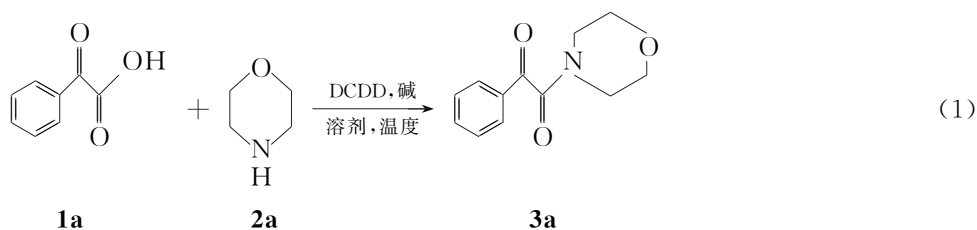


表 1 合成 α -酮酰胺反应条件的优化^a

条目	$n(1a) : n(\text{DCDD})$	溶剂	$n(\text{碱}) : n(1a)$	$t/^\circ\text{C}$	产率 ^b /%
1	1 : 1	二氯甲烷	三乙胺(2 : 1)	r.t.	93
2	1 : 1	乙腈	三乙胺(2 : 1)	r.t.	56
3	1 : 1	四氢呋喃	三乙胺(2 : 1)	r.t.	35
4	1 : 1	甲苯	三乙胺(2 : 1)	r.t.	71
5	1 : 1	甲醇	三乙胺(2 : 1)	r.t.	12
6	1 : 1	二氯甲烷	碳酸钾(2 : 1)	r.t.	56
7	1 : 1	二氯甲烷	磷酸钾(2 : 1)	r.t.	70
8	1 : 1	二氯甲烷	碳酸铯(2 : 1)	r.t.	76
9	1 : 1	二氯甲烷	乙醇钠(2 : 1)	r.t.	39
10	1 : 1	二氯甲烷	--	r.t.	18
11	1 : 1	二氯甲烷	三乙胺(3 : 1)	r.t.	96
12	1 : 1	二氯甲烷	三乙胺(4 : 1)	r.t.	94
13	1 : 1	甲苯	三乙胺(3 : 1)	50	55
14	1 : 1	甲苯	三乙胺(3 : 1)	75	微量
15	1 : 1.05	二氯甲烷	三乙胺(3 : 1)	r.t.	94
16	1 : 1.45	二氯甲烷	三乙胺(3 : 1)	r.t.	94

注:^a 2-氧代-2-苯基乙酸 2-氧代-2-苯基乙酸 **1a**, 1.0 mmol, 吗啡啉 **2a**, 1.1 mmol; ^b 分离产率.

反应结果表明用 DCDD 作交联剂,三乙胺作碱剂,二氯甲烷作溶剂,在室温条件下得到目标产物的产率为 93% (条目 1,表 1)。有机溶剂在有机合成中对产物产率的影响也是非常的大,为此对大量有机溶剂进行了筛选,如:二氯甲烷(DCM)、四氢呋喃(THF)、乙腈(acetonitrile)、甲醇(MeOH)、甲苯(toluene) (条目 1-5,表 1),结果表明当二氯甲烷作为溶剂,得到相应产物产率为最高,达到 93%。该反应过程会产生 HCl,因此对作为缚酸剂的碱的种类进行实验探讨,结果表明三乙胺是该反应体系最合适的缚酸剂。然而,当没有碱存在的情况下做的空白实验, α -酮酰胺产率只有 18%。接下来对碱剂的用量进行探究, $n(\text{三乙胺}):n(\text{底物苯甲酰甲酸})=3:1$ 是最适合的。另外,温度也是制约有机合成的一个重要因素,我们对反应温度进行了探究,温度过高抑制反应进行,过高的温度导致交联剂 DCDD 的分解,影响了苯甲酰甲酸与吗啡啉的交联。因此,从表 1 中我们可以看出当温度在室温下产物的收率达到最大,而在 75 °C 时几乎没有相应的产物生成(条目 4、13 和 14)。从表 1 得到的结果中,我们还可以看到交联剂的用量为 1.05 mmol,相应产物的产率很高(条目 11、15 和 16)。综上我们得到最佳的反应条件,即:苯甲酰甲酸(1 mmol)、吗啡啉(1.1 mmol)、DCDD(1.05 mmol)和三乙胺(3 mmol)在二氯甲烷作溶剂,室温条件下反应得到的 α -酮酰胺产物(3a)产率高达 96% (条目 11,表 1)。

在得到最佳反应条件的基础上,分别对不同取代基的芳基酮酸以及不同类型的底物胺进行实验探究(见表 2)。实验表明,芳环的取代基对收率有一定的影响:当底物芳环上含有供电子基时,其产品的收率高于含有吸电子基的底物(3b,3c,表 2);空间位阻对于目标产物的收率也有明显的影响(3c,3d,表 2)。对于含有杂环的底物芳香酮酸,在该反应条件下,可以得到相应产物 3e,产率高达 92%。对不同仲胺进行探索,发现以环状仲胺为反应物时,其收率略高于非环状的仲胺(3a,3f,3g,表 2);当采用伯胺进行反应时,也能得到很好的收率(3h,3i,表 2)。

基于结果,并参考了一些相关的文献报道^[27-28],在图 2 中提出了一种可能的反应机制。由 DCDD 分子中的两个酰胺氮原子作用下,初始步骤是 DCDD 分子中 C-Cl 键的异解裂解形成中间体 A^[24]。随后产生的碳阳离子 A 被芳基酮酸攻击形成中间体 B^[29-30]。同时,中间体 B 再失去第二个氯原子形成中间体 C^[31],接下来,由于氯化物的存在对中间体 C 进行亲核攻击,促进 C 的分解形成芳基酮酰氯 D^[27],并产生稳定结构的脲 4。最后,芳基酮酰氯和加入的胺反应生成对应的 α -酮酰胺 3^[28,32]。该方法在合成反应中的应用研究仍在进行。

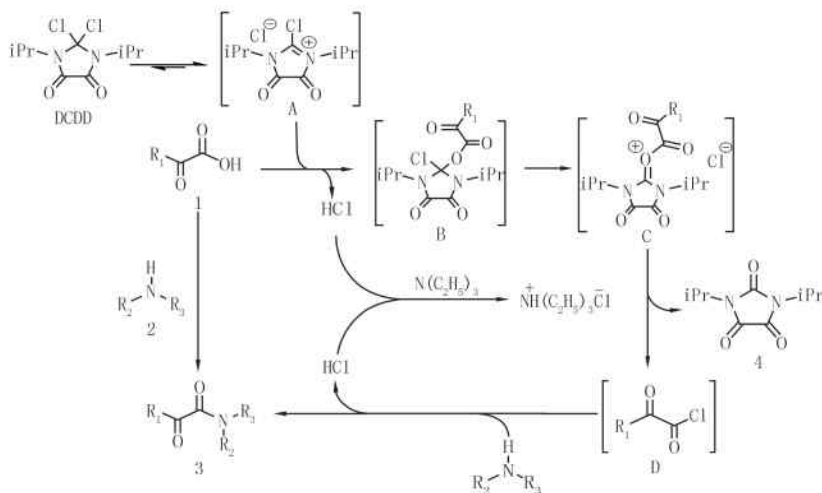
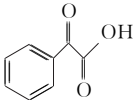
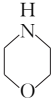
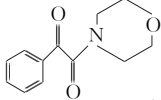
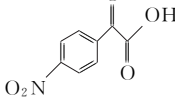
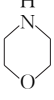
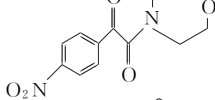
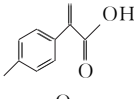

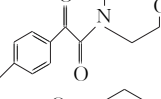
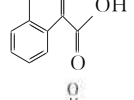

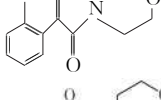
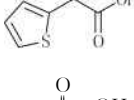

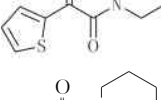
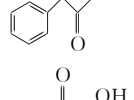

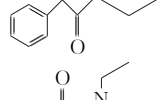
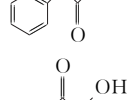
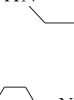
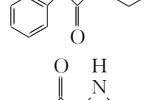
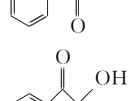

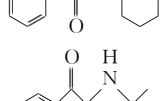
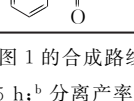
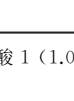
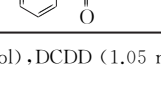


图 2 可能的反应机理

3 结 论

采用一种无催化剂的简便方法合成了 α -酮基酰胺类化合物。该方法通过 2,2-二氯-1,3-二异丙基咪唑烷-4,5-二酮(DCDD)作为交联剂、三乙胺作为缚酸剂,一锅法反应来实现。对于伯胺、仲胺都具有很好的适用性。该法具有原子经济性好、反应条件温和、产率高等优点。

表 2 在 DCDD 作为交联剂的作用下合成 α -酮酰胺^a

原料 α -酮酸(1)	原料胺(2)	产物(3)	产物编号	产率 ^b /%
			3a	96
			3b	91
			3c	97
			3d	80
			3e	92
			3f	99
			3g	88
			3h	79
			3i	85

注:^a按图 1 的合成路线进行,反应条件: α -酮酸 1 (1.0 mmol),胺 2 (1.1 mmol),DCDD (1.05 mmol) 室温, N_2 保护,反应时间 5 h;^b分离产率。

参 考 文 献

- [1] Carey J S, Laffan D, Thomson C, et al. Analysis of the Reactions Used for the Preparation of Drug Candidate Molecules[J]. *Org Biomol Chem*, 2006, 4(12): 2337-2347.
- [2] Natarajan A, Wang K, Ramamurthy V, et al. Control of Enantioselectivity in the Photochemical Conversion of α -Oxoamides into β -Lactam Derivatives[J]. *Org Lett*, 2002, 4(9): 1443-1446.
- [3] 任相伟, 王光伟, 唐向阳, 等. 不饱和烃在碘催化下一锅法合成 α -酮酰胺[J]. *有机化学*, 2015, 35: 1733-1738.
- [4] 张欣, 杨彩玲, 宋伟伟, 等. 离子液体制备纳米钨催化碘代芳烃双碳化反应合成 α -酮酰胺[J]. *分子催化*, 2014, 28(4): 312-316.
- [5] 陈娟娟, 周延清, 王向楠. 乳酸菌发酵山药果蔬饮料配方与工艺优化[J]. *河南师范大学学报(自然科学版)*, 2016, 44(1): 117-124.
- [6] 刘福炎, 林常, 王博. 一锅法合成 α -酮酰胺[J]. *江西师范大学学报(自然科学版)*, 2017, 41(2): 145-149.
- [7] Liu F, Zhang K, Liu Y, et al. Solvent-free One-pot Oxidation of Ethylarenes for the Preparation of α -Ketoamides under Mild Conditions[J]. *RSC Adv*, 2017, 7: 7158-7162.
- [8] Deshidi R, Devari S, Shah B A. Iodine-Promoted Oxidative Amidation of Terminal Alkenes - Synthesis of α -Ketoamides, Benzothiazoles and Quinazolines[J]. *Eur J Org Chem*, 2015(7): 1428-1432.
- [9] Deshidi R, Kumar M, Devari S, et al. A General Metal Free Approach to α -Ketoamides via Oxidative Amidation-diketoneization of Terminal Alkynes[J]. *Chem Commun*, 2014, 50(67): 9533-9535.
- [10] Wang D, Zhang K, Jia L, et al. nBu_4NI -Mediated Oxidation of Methyl Ketones to α -Ketoamides; Using Ammonium, Primary and Secondary Amine-salt as an Amine Moiety[J]. *Org Biomol Chem*, 2017, 15(16): 3427-3434.
- [11] Zhang C, Xu Z, Zhang L, et al. Copper-Catalyzed Aerobic Oxidative Coupling of Aryl Acetaldehydes with Anilines Leading to α -Ketoam-

- ides[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50(47): 11088-11092.
- [12] Zhang C, Zong X, Zhang L, et al. Copper-Catalyzed Aerobic Oxidative Cross-Dehydrogenative Coupling of Amine and α -Carbonyl Aldehyde: A Practical and Efficient Approach to α -Ketoamides with Wide Substrate Scope[J]. *Org Lett*, 2012, 14(13): 3280-3283.
- [13] Kotha S S, Chandrasekar S, Sahu S, et al. Iron-TEMPO-Catalyzed Domino Aerobic Alcohol Oxidation/Oxidative Cross-Dehydrogenative Coupling for the Synthesis of α -Keto Amides[J]. *Eur J Org Chem*, 2014(33): 7451-7457.
- [14] Liu C, Fang Z, Yang Z, et al. A Two-step Continuous Synthesis of α -Ketoamides and α -Amino Ketones from 2° Benzylic Alcohols Using Hydrogen Peroxide as an Economic and Benign Oxidant[J]. *RSC Adv*, 2016, 6(30): 25167-25172.
- [15] Zhang X, Yang W, Wang L. Silver-catalyzed Amidation of Benzoylformic Acids with Tertiary Amines via Selective Carbon-nitrogen Bond Cleavage[J]. *Org Biomol Chem*, 2013, 11(22): 3649-3654.
- [16] Perreux L, Loupy A, Volatron F. Solvent-free Preparation of Amides from Acids and Primary Amines under Microwave Irradiation[J]. *Tetrahedron*, 2002, 58(11): 2155-2162.
- [17] Gelens E, Smeets L, Sliedregt L A J M, et al. An Atom Efficient and Solvent-free Synthesis of Structurally Diverse Amides Using Microwaves[J]. *Tetrahedron Lett*, 2005, 46(21): 3751-3754.
- [18] Ulijn R V, Baragana B, Halling P J, et al. Protease-Catalyzed Peptide Synthesis on Solid Support[J]. *J Am Chem Soc*, 2002, 124(37): 10988-10989.
- [19] Charville H, Jackson D A, Hodges G, et al. The Thermal and Boron-catalyzed Direct Amide Formation Reactions: Mechanistically Understudied yet Important Processes[J]. *Chem Commun*, 2010, 46(11): 1813-1823.
- [20] Allen C L, Chhatwal A R, Williams J M J. Direct Amide Formation from Unactivated Carboxylic Acids and Amines[J]. *Chem Commun*, 2012, 48(5): 666-668.
- [21] Comerford J W, Clark J H, Macquarrie D J. Clean, Reusable and Low Cost Heterogeneous Catalyst for Amide Synthesis[J]. *Chem Commun*, 2009, (18): 2562-2564.
- [22] Valeur E, Bradley M. Amide Bond Formation: Beyond the Myth of Coupling Reagents[J]. *Chem Soc Rev*, 2009, 38(2): 606-631.
- [23] Gabriel C M, Keener M, Gallou F. Amide and Peptide Bond Formation in Water at Room Temperature[J]. *Org Lett*, 2015, 17(16): 3968-3971.
- [24] Moerdyk J P, Bielawski C W. Reductive Generation of Stable, Five-membered N, N-diamidocarbenes [J]. *Chem Commun*, 2014, 50(35): 4551-4553.
- [25] Wei W, Shao Y, Hu H, et al. Coupling of Methyl Ketones and Primary or Secondary Amines Leading to α -Ketoamides[J]. *J Org Chem*, 2012, 77(17): 7157-7165.
- [26] Li D, Wang M, Liu J, et al. Cu(II)-catalyzed Decarboxylative Acylation of Acyl C-H of Formamides with α -Oxocarboxylic Acids Leading to α -Ketoamides[J]. *Chem Commun*, 2013, 49(35): 3640-3642.
- [27] Moerdyk J P, Ielawski C W. Dihaloimidazolidinediones as Versatile Halodehydrating Agents[J]. *Chem Eur J*, 2014, 20(42): 13487-13490.
- [28] Basu B, Paul S, Nanda A K, et al. Highly Selective N-alkylation of Amines Promoted on Silica: An Efficient and Recyclable Surface[J]. *Green Chem*, 2009, 11(8): 1115-1120.
- [29] Stachel H D. New Urea Derivatives[J]. *Angewandte Chemie*, 1959, 71: 246.
- [30] Zinner G, Vollrath R. Addition of Bifunctional Acyl Chlorides to Carbodiimides and Some Subsequent Reactions [Imidazolidines and Pyrimidines][J]. *Ber*, 1970, 103(3): 766-776.
- [31] Zhao F, Li Y, Wang Y, et al. Selective Synthesis of (Z)-2-Enynyl-2-hydroxyimidazolidine-4,5-diones via Cu(I)-mediated Multicomponent Coupling of Terminal Alkynes, Carbodiimides and Oxalyl Chloride[J]. *Org Biomol Chem*, 2014, 12(21): 3336-3339.
- [32] Lei M, Tao X, Wang Y. A Practical, Water-soluble, Ionic Scavenger for the Solution-phase Syntheses of Amides[J]. *Helv Chim Acta*, 2006, 89(3): 532-536.

A catalyst-free and one-pot procedure for α -ketoamides synthesis

Li Jianhui, Tang Min, Chen Xin, Sun Zhongliang, Wang Bo

(College of Materials and Chemical Engineering, Hainan University, Haikou 570228, China)

Abstract: A catalyst-free and one-pot synthetic procedure for α -ketoamide from α -oxocarboxylic acid using high-activity 2,2-dichloro-1,3-diisopropylimidazolidine-4,5-dione as crosslinking agent was reported in this paper. The method has the advantages of mild reaction condition and high yield. Most of the α -oxocarboxylic acids and amines can be successfully converted to their corresponding α -ketoamides at room temperature. The crude product was purified by column chromatography and the product was characterized by ^1H NMR (nuclear magnetic resonance hydrogen spectrum) and ^{13}C NMR (nuclear magnetic resonance carbon spectrum). α -ketoamide compounds have good potential application value in organic synthesis.

Keywords: α -oxocarboxylic acid; amine; 2,2-dichloro-1,3-diisopropylimidazolidine-4,5-dione; α -ketoamide

[责任编辑 赵晓华]