

进展评述

Gabriel 合成法的研究与应用进展

汪震 郑土才* 潘向军 王兵 梅念 郑建霖# 聂孝文#

(衢州学院化学与材料工程学院 衢州 324000 #江西吉翔医药化工有限公司景德镇市精细化学品工程技术研究中心 乐平 333300)

摘要 本文先简单介绍了 Gabriel 反应, 然后分别综述了苄位和烯丙位等活泼卤代烃、伯卤代烃、磺酸酯的 Gabriel 反应, 邻苯二甲酰亚胺与环氧化合物的缩合、含邻苯二甲酰亚胺基的合成子、邻苯二甲酰亚胺与醇在 Mitsunobu 条件下的直接 Gabriel 反应等, 最后对 Gabriel 反应的应用进行了总结和展望。指出应加强对 Gabriel 反应的系统研究, 特别是脱邻苯二甲酰基的方法和基于 Gabriel 反应原理的替代方法的研究。

关键词 Gabriel 反应 邻苯二甲酰亚胺 伯胺 水合肼 二甲基海因 合成

Advances in Research and Applications of Gabriel Synthesis

Wang Zheng, Zheng Tucai*, Pan Xiangjun, Wang Bing, Mei Nian, Zheng Jianlin#, Nie Xiaowen#

(College of Chemistry and Materials Engineering, Quzhou University, Quzhou 324000; # Jiangxi Jixiang Pharmaceutical Chemicals Co. Ltd., Jingdezhen City Engineering and Technology Research Center for Fine Chemicals, Leping 333300)

Abstract This paper first introduced Gabriel reaction firstly, then discussed in order Gabriel reactions of active halides such as benzyl- and allyl- halides, primary halides, and sulfonates, Gabriel reactions of phthalimide with epoxy compounds, phthalimide-containing synthons, and direct reaction of phthalimide with alcohols under Mitsunobu conditions, and finally summarized and overviewed the development of Gabriel reaction. It was pointed out that further and systematic studies for Gabriel reaction and particularly methods for the removal of the phthalimide functionality and replacement methods based on Gabriel reaction principles are clearly needed.

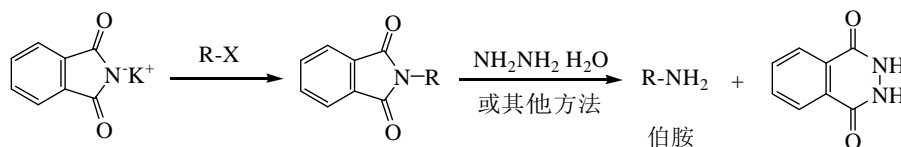
Keywords Gabriel reaction, Phthalimide, Primary amine, Hydrazine hydrate, Dimethylhydantoin, Synthesis

伯胺(R-NH₂)是重要的有机官能团, 有多种合成方法, 其中, 由邻苯二甲酰亚胺钾与卤代烃等经亲核取代生成 *N*-取代邻苯二甲酰亚胺, 再经肼解或水解得到伯胺的方法(图式 1), 即著名 Gabriel 合成法, 是选择性制备伯胺的重要方法之一^[1-3]。现在人们又把通过肼解得到伯胺的方法称为 Ing-Manske 程序, 而将使用其他亲核试剂使中间体开环得到伯胺的方法称为 Gabriel 反应^[2]。Gabriel 反应在实际生产中有广泛的应用, 在许多天然化合物、医药、农药、材料等的合成中起着关键的作用^[1-3]。Gabriel 反应的机理为邻苯二甲酰亚胺负离子对卤代烃、磺酸酯、环氧化合物等缺电子碳的亲核进攻, 生成 *N*-取代的邻苯二甲酰亚胺, 再以酸或碱催化水解酰亚胺结构, 得到伯胺。酰亚胺结构的打开最常使用水合肼, 即 Ing-Manske 程序, 还可以使用阴离子交换树脂、甲胺溶液等^[3]。由于邻苯二甲酰亚胺负离子的碱性较强, 卤代烃一般限于伯和仲卤代烃, 卤素一般为氯或溴, 醇的甲磺酸酯、对甲苯磺酸酯等也是常用的底物。醇也可与邻苯二甲酰亚胺在 Mitsunobu 条件下直接反应转化为 *N*-取代邻苯二甲酰亚胺。由于水合肼价格较高, 高浓度又有一定的危险性, 而且可能引起一些副反应, 至今已开发了一些使中间体开环得到伯胺

*联系人, 郑土才 男, 博士, 副教授, 主要从事绿色有机合成与催化及精细有机氟化工的研究。E-mail: tczheng2004@aliyun.com
衢州市科技计划项目(2013Y001)资助。

2014-05-22 收稿, 2014-09-09 接受

的其他方法,但尚不及肼解法的应用广泛。由于 Gabriel 合成的反应条件较为温和,适用底物范围较广,基本无副反应,是制备纯净伯胺的一种有效方法,因此在有机合成中得到了较多的应用。邻苯二甲酰亚胺钾与环氧化合物的开环,*N*-卤烷基邻苯二甲酰亚胺作为合成子也常用来制备伯胺。一些类似邻苯二甲酰亚胺氮负离子的试剂也被用于制备伯胺,如 *N*-叔丁氧羰基草酸单乙酯单酰胺^[4]、*N,N*-二甲酰胺基钠^[5]等。为此,笔者对 Gabriel 反应的应用进展作一介绍,以期推动更多相关研究。



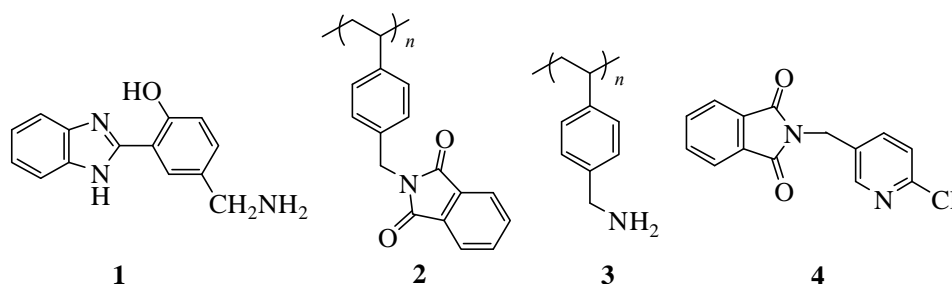
图式 1 由邻苯二甲酰亚胺经 Gabriel 反应合成伯胺

Scheme 1 Primary amine synthesis from phthalimide via Gabriel reaction

1 活泼卤代烃的 Gabriel 反应

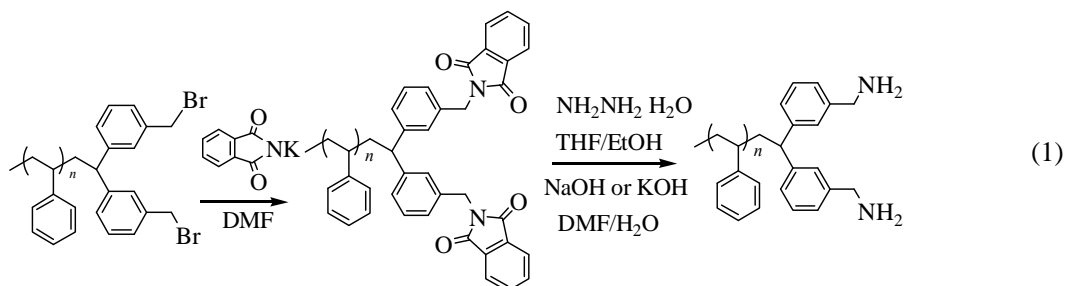
烯丙位、苄位、酮和酯等的 α -位氯和溴在亲核取代反应中表现较为活泼,得到较好收率的 *N*-取代邻苯二甲酰亚胺,再经肼解或水解得到伯胺。

李敦猛等^[6]报道,水杨醛经羟甲基化、与邻苯二甲胺环合、醇羟基氯化得到 2-(5-氯甲基-2-羟基苯基)苯并咪唑,再与邻苯二甲酰亚胺钾在 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)中进行 Gabriel 反应及水合肼在甲醇中肼解得到可与靶向受体分子连接的荧光化合物 **1**,其中 s 缩合收率 42%,肼解收率 39%。



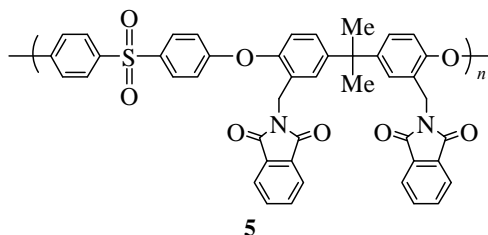
李刚等^[7]采用相转移催化法研究了邻苯二甲酰亚胺钾与氯甲基聚苯乙烯的 Gabriel 反应,制得中间体 **2**,并考察了各种因素对反应的影响。结果表明,以十六烷基三甲基溴化铵为催化剂、甲苯为有机相的效果最佳,50℃反应 8h,氯甲基的转化率达 87%。李刚等^[8]又进一步将中间产物 **2**与 80%水合肼在 DMF 中进行肼解,得到氨基甲基化聚苯乙烯(**3**),转化率接近 100%,是实现高分子化学修饰和功能化的一种有效途径。

El-Shehawy 等^[9]为制备具有特定数量外周氨基的、结构明确的线性树枝状二嵌段共聚物,以 Gabriel 法合成了含一定数量苄胺基团的链端功能化聚苯乙烯(式 1)。其中, Gabriel 反应在 DMF 中进行,脱保护以乙醇/四氢呋喃(THF)中的肼解或 DMF/水中的 NaOH 或 KOH 水解进行。



Sun 等^[10]报道了新型邻苯二甲酰亚胺甲基化聚砜与聚砜共混物亲和薄膜的制备,及其在去除对硝基苯酚中的应用。双酚 A 型聚砜先以二(氯甲基)醚/ $ZnCl_2$ 在双酚 A 单元苯环引入氯甲基,再与邻苯二甲酰

亚胺钾/DMF 进行 Gabriel 缩合得到目标产物 **5**。邻苯二甲酰亚胺甲基化的程度可以通过反应温度与时间等因素加以控制。

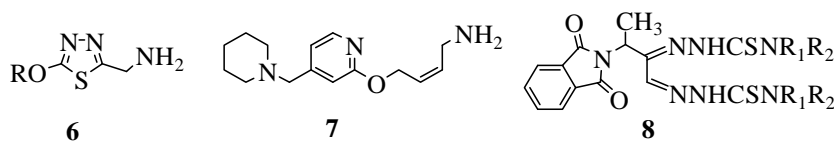


5

吕兆萍等^[11]以邻苯二甲酰亚胺为原料, 先制成钾盐, 再与 2-氯-5-氯甲基吡啶在 DMF 中加热反应, 得到 *N*-(6-氯-3-吡啶甲基)邻苯二甲酰亚胺 **4**, Gabriel 反应收率 98.5%。他们^[12]又以邻苯二甲酰亚胺、碳酸钾和 2-氯-5-氯甲基吡啶为原料, 经 Gabriel 反应和 KOH 溶液水解合成了重要的农药中间体 2-氯-5-氨基吡啶, 两步收率 86%。

叶连宝等^[13]以 6-甲基喹啉为原料, 经溴化、Gabriel 缩合、肼解得到 *c*-Met 抑制剂类药物中间体 6-氨基甲基喹啉, 其中 Gabriel 反应在 DMF 中进行, 收率 40%, 肼解在 80%水合肼/甲醇中进行, 收率 98.7%。

王婷婷等^[14]合成了一系列噻二唑取代的氰基丙烯酸酯类化合物, 其中 2-氯甲基-5-甲氧基-1,3,4-噻二唑与邻苯二甲酰亚胺钾的 Gabriel 反应在 DMF 中进行, 再与 85%水合肼在乙醇中肼解得到化合物 5-甲氧基-1,3,4-噻二唑-2-甲胺(**6**)(R 为甲基), 收率 97%。他们^[15]还报道了在同样条件下 R 为乙基的化合物 **6** 的合成, 收率 95%。



6

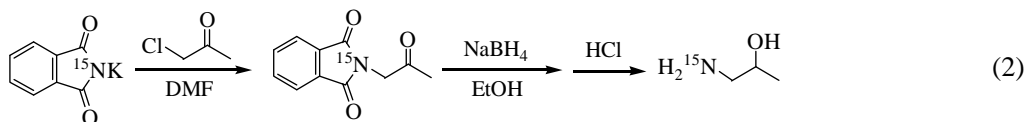
7

8

朱仁发等^[16]在长效 H₂ 受体拮抗剂拉呋替丁的合成中, 以 2-溴-4-(哌啶基甲基)吡啶为原料, 经与顺-2-丁烯-1,4-二醇的单醚化、醇羟基的氯化得到顺-1-[4-(哌啶基甲基)吡啶基-2-氧代]-4-氯-2-丁烯, 再与邻苯二甲酰亚胺钾在四丁基溴化铵催化下和在乙腈中反应, 在水合肼/甲醇中肼解得到高级中间体 **7**, 其中 Gabriel 反应和肼解反应的收率分别为 76.4% 和 74.5%。杨旭华等^[17]则以 2-氨基-4-甲基吡啶为原料, 经重氮化溴化、氧化、还原、与对甲苯磺酰氯的酯化、与哌啶缩合、与 4-(2-氧四氢吡喃基)-*cis*-2-丁烯-1-醇醚化、经脱 THP 保护基及氯化得到 4-[4-(1-哌啶甲基)吡啶-2-氧]-*cis*-2-丁烯-1-氯, 再与邻苯二甲酰亚胺钾/四丁基溴化铵/甲苯反应、和在水合肼/乙醇/甲苯中肼解得到 **7**, 其中 Gabriel 反应收率 91%, 肼解收率 78%。

Yang 等^[18]报道邻苯二甲酰亚胺钾与 3-氯-2-丁酮在 DMF 中缩合、溴素/醋酸中溴化、二甲基亚砜(DMSO)氧化及与氨基硫脲缩合制得硫代缩氨基脲类化合物 **8**。

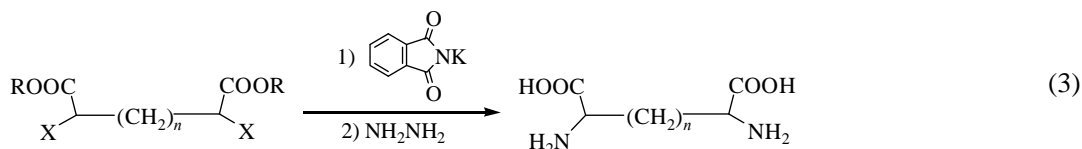
Iida 等^[19]以 ¹⁵N 取代的邻苯二甲酰亚胺钾与氯丙酮经 Gabriel 反应、硼氢化钠还原和 6mol/L 盐酸水解制得 ¹⁵N 标记的 1-氨基-2-丙醇(式 2)。其中 Gabriel 反应收率 83%, 还原及水解总收率 40%。



(2)

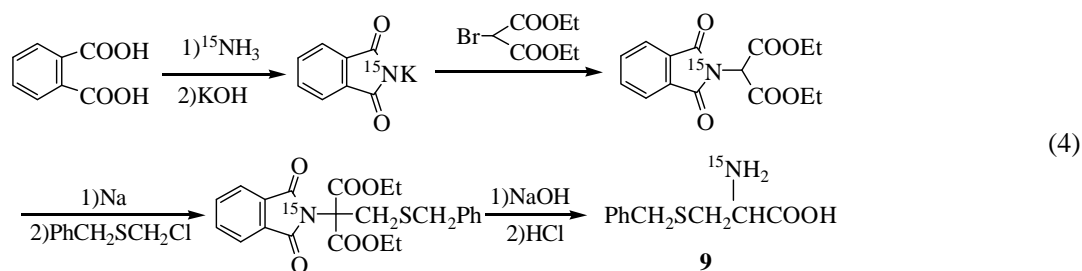
Al-Mousawi 等^[20]在研究吡唑类杂环化合物的合成中, 报道邻苯二甲酰亚胺钾与 α -溴苯乙酮缩合, DMF 中加热反应, 收率 95%, DMF 中微波辐射法收率 68%。

何好启等^[21]总结了 α, α' -二氨基-二(脂肪)羧酸的合成方法研究进展, 指出以 2,5-二溴己二酸二甲酯或二乙酯为原料, 经与邻苯二甲酰亚胺钾的 Gabriel 反应及肼解反应得到 2,5-二氨基己二酸的方法具有重要意义(式 3)。



袁斌等^[22]以 α,α' -二溴代己二酸二乙酯为原料, 经 Gabriel 反应、肼解和 Mannich 缩合 3 步反应, 合成了可作为多官能团水处理药剂使用的 α,α' -二氨基己二酸-*N,N,N',N'*-四亚甲基膦酸, 总收率 30.6%, 其中 Gabriel 反应在 DMF 中进行, 收率 86.6%, 肼解在水合肼/甲醇中进行, 收率 94.0%。

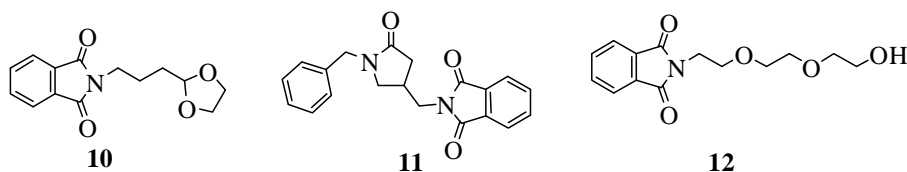
罗勇等^[23]报道了 ^{15}N 标记 L-半胱氨酸的合成, 以 $^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$ 为原料, 经 Gabriel 法制得 S-苄基-D,L-半胱氨酸(9), 再经酶法拆分、脱保护得到目标产物。其中邻苯二甲酰亚胺钾与溴代丙二酸二乙酯的无溶剂 Gabriel 反应收率 97.6%, 再经与金属钠反应、与苄基氯甲基硫醚缩合及氢氧化钠水解得到 9, 实现同时脱除邻苯二甲酰基和酯水解脱羧, 水解总收率 50.1%(式 4)。



2 伯氯代烃和伯溴代烃的 Gabriel 反应

刘洁等^[24]研究了 1-正丁基-3-甲基咪唑([BMIM] X^- , $\text{X}^- = \text{Br}^-$ 、 PF_6^- 、 HSO_4^- 和 H_2PO_4^-)类离子液体在邻苯二甲酰亚胺钾的 *N*-烷基化反应中的相转移催化作用。考察了离子液体结构及用量、反应温度和反应时间、卤代烃的结构及用量、溶剂等对 *N*-烷基化反应的影响。优化反应条件为: 邻苯二甲酰亚胺 20mmol, 邻苯二甲酰亚胺:卤代烃:离子液体:碳酸钾为 1.0:1.5:0.1:1.5, 在 1,4-二氧六环中于 80°C 反应 3h, 收率 86.7%。

李海军等^[25]以 THF 为原料, 经 HCl 开环、氯铬酸吡啶盐(PCC)氧化、乙二醇缩醛化和 Gabriel 反应合成了中间化合物 10, 其中 4-氯丁醛缩乙二醇与邻苯二甲酰亚胺、无水碳酸钾在 DMF 中进行 Gabriel 反应, 收率 77%。肼解在 80%水合肼/25%NaOH 中进行, 收率 86.4%。



虞心红等^[26]以衣康酸二甲酯为起始原料, 经与苄胺的 Michael 加成、分子内环合、酯基还原、氯化得到 1-苄基-4-氯甲基-2-吡咯烷酮, 再经 Gabriel 反应、肼解、成盐制得血管性痴呆症的治疗药物富马酸奈拉西坦, 其中 Gabriel 反应在 DMF 中进行得到中间体 11, 收率 63%, 水合肼/乙醇中肼解收率 73.5%。

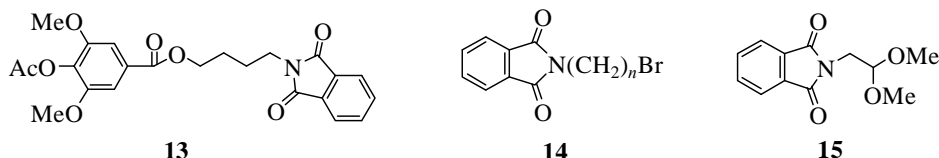
高勇等^[27]以 8-氯-3,6-二氧杂-1-辛醇为原料, 经 Gabriel 反应、醇氧化得到化合物 12, 肼解得 8-氨基-3,6-二氧杂辛酸, 其中 Gabriel 反应在 DMF 中进行, 收率 73%, 肼解在 80%水合肼/甲醇中进行, 收率 87%。

伍媛媛等^[28]以二氯乙烷与邻苯二甲酰亚胺钾/DMF 反应合成了中间体 *N*-(2-氯乙基)邻苯二甲酰亚胺, 以四丁基溴化铵为催化剂, 收率 87.3%。

唐卫华等^[29]报道先以邻苯二甲酰亚胺钾盐与 1,2-二溴乙烷、1,4-二溴丁烷、1,6-二溴己烷进行单烃基

化得到 ω -溴烷基邻苯二甲酰亚胺,再先后与咪唑/ NaH/DMF 和对甲苯磺酰化的环糊精(Ts-CD)/ DMF 反应、肼解得到 ω -氨基烷基咪唑鎓基双正电中心环糊精。这类单取代兼具铵基和咪唑基的双正电中心环糊精在毛细管电泳拆分中具有重要的应用前景。

朱仁发等^[30]以丁香酸为原料,经醋酐乙酰化、酰氯化、与 4-氯-1-丁醇的酯化、Gabriel 反应等 6 步合成了具有药理活性的生物碱益母草碱,其中 Gabriel 反应在 $\text{DMF}/\text{水}$ 中进行,得到中间体 **13**,收率 65.1%,50%水合肼/乙醇中肼解同时脱除乙酰基得到益母草胺,收率 69.6%。

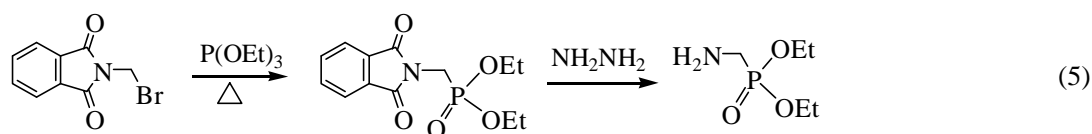


顾莉洁等^[31]报道了苯基哌嗪类多巴胺 D3 受体配体的合成,其中邻苯二甲酰亚胺钾与 1,4-二溴丁烷的丙酮溶液 Gabriel 反应生成中间体 2-(4-溴丁基)异吲哚-1,3-二酮(**14**)(n 为 4),收率 66%,与哌嗪中间体缩合后在水合肼/乙醇中肼解得到高级中间体 4-(4-(2-三氟甲氧基苯基)哌嗪)丁基-1-伯胺,收率 95%。罗飏等^[32]在烟酰胺磷酸核糖转移酶抑制剂的设计、合成与抗肿瘤活性研究中,使用了同样的 Gabriel 反应,但 **14**(n 为 4)的收率较高,达 85%,该中间体再与单 Boc 保护的哌嗪反应,然后经 85%水合肼/乙醇中脱保护,产物直接用于下一步反应。

黄燕等^[33]以 3-乙酰吡啶为原料,经溴化、环合制得 4-(3-吡啶基)-1*H*-咪唑,再与 *N*-(4-溴丁基)邻苯二甲酰亚胺缩合、肼解得到酮内酯类抗生素泰利霉素中间体 4-[4-(3-吡啶基)-1*H*-咪唑基]-1-丁胺,总收率 31%,其中邻苯二甲酰亚胺钾与 1,4-二溴丁烷在丙酮中的 Gabriel 反应得到 **14**(n 为 4),收率 87%,与 4-(3-吡啶基)-1*H*-咪唑在 NaH/DMF 中缩合,收率 56%,在水合肼/乙醇中肼解,收率 83%。曹志凌等^[34]也以 *N*-(4-溴丁基)邻苯二甲酰亚胺为合成子,与 4-(3-吡啶基)-1*H*-咪唑缩合,最后在水合肼/乙醇中肼解制得泰利霉素侧链,收率 89.4%。

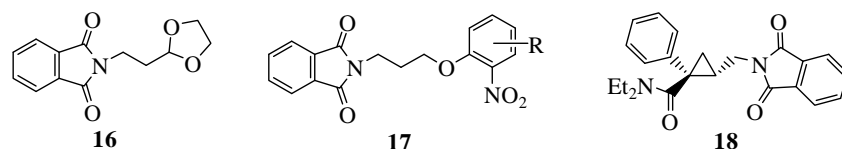
王建红等^[35]为合成直链型多胺,以 **14**(n 为 4)为合成子,与正丙胺反应,Boc 保护氨基后肼解脱除邻苯二甲酰基,收率 100%。该产物再与合成子 **14**(n 为 4)缩合,甲醇中肼解得到 1-丙基-1-Boc-4-(4-胺丁基)-1,4-丁二胺,收率 95%。

Ali 等^[36]以 *N*-溴甲基邻苯二甲酰亚胺(**14**)(n 为 1)为合成子,经与亚磷酸三乙酯的 Wittig-Horner 缩合、肼解得到氨基磷酸二乙酯(式 5),肼解在乙醇中进行,收率 97%。并进一步制备了基于树枝状化合物、pH 响应性的磁共振成像(MRI)造影剂。



金嵇煜等^[37]以乙酸乙烯酯为原料,经溴化、Gabriel 合成、肼解合成了盐酸伊伐布雷定的中间体 2,2-二甲氧基乙胺,其中邻苯二甲酰亚胺钾与二甲醇缩溴乙醛的 Gabriel 反应在 DMF 中进行,得到中间体 **15**,收率 93%,肼解在水合肼/乙醇中进行,收率 89%。

曾向潮等^[38]报道邻苯二甲酰亚胺与 3-溴代丙醛缩乙二醇经 Gabriel 反应合成中间体 **16**,四丁基溴化铵为相转移催化剂,无水 K_2CO_3 为碱。结果表明,邻苯二甲酰亚胺与 3-溴代丙醛缩乙二醇的摩尔比为 1.1:1,反应温度 100~103 $^{\circ}\text{C}$,反应时间 3.5h,**16** 的收率达 95.9%。

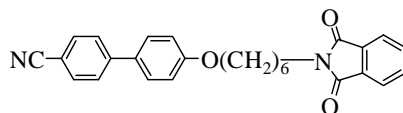


李家明等^[39]以取代的 2-硝基苯酚为原料, 分别在加热和微波辐射 2 种条件下与 1,3-二溴丙烷反应得到单醚化中间体, 再与邻苯二甲酰亚胺钾在 DMF 中进行 Gabriel 反应、肼解得到目标产物, 其中 6 例 Gabriel 反应制得中间体 **17**, 收率 73%~90%, 肼解在 85% 水合肼/无水乙醇中进行, 6 例收率 73.5%~83%。

杨辉等^[40]在合成小分子 Bcl-2 抑制剂 ABT-263 中间体 2-(苯硫基)乙胺时, 从 Gabriel 反应原理出发, 分别以 3-硝基、4-硝基、3-氨基和 4-氨基邻苯二甲酰亚胺代替邻苯二甲酰亚胺为合成子, 考察苯环上不同位置吸电子、供电子取代基对 *N*-烷基化和肼解反应收率的影响。结果表明, 4-硝基邻苯二甲酰亚胺制备钾盐、与(2-溴乙基)苯硫醚烷基化和肼解收率分别为 82.4%、87.0%和 84.5%, 而常用的邻苯二甲酰亚胺的 3 步收率分别为 74.0%、90.0%和 80.7%, 显示 4-硝基取代后 NH 的酸性提高, 制备钾盐更容易, 收率提高; 但氮上的电荷密度有所下降, 烷基化收率略有降低; 硝基的吸电子性还有利于肼解反应, 收率有所提高。对于所研究的特定化合物, 4-硝基邻苯二甲酰亚胺的总收率高出邻苯二甲酰亚胺约 7%, 可以考虑用其替代邻苯二甲酰亚胺, 需要确定卤代烃的适用性。3-硝基、3-氨基和 4-氨基取代邻苯二甲酰亚胺的收率均明显低于邻苯二甲酰亚胺。烷基化在 DMF 中进行, 肼解在 85% 水合肼/甲醇中进行。

卞红平等^[41]报道了 5-羟色胺和去甲肾上腺素重摄取抑制剂盐酸米那普仑的反式异构体的合成。苯乙腈和环氧氯丙烷等经数步反应制得(±)-(1*S*, 2*S*)-2-溴甲基-1-苯基环丙羧酸, 再经酰氯化、酰胺化、然后与邻苯二甲酰亚胺钾/DMF 进行 Gabriel 反应、肼解、成盐得到目标产物, 其中 Gabriel 反应得到中间体 **18**, 收率 55.3%, 肼解在 80% 水合肼/乙醇中进行, 收率 66%。

张彩云等^[42]以 4-羟基-4'-氰基联苯为原料, 在碳酸钾/水/乙醇中与 1,6-二溴己烷反应, 再先后与邻苯二甲酰亚胺钾/DMF、80% 水合肼 THF/乙醇反应制得液晶型插层剂 4-(6-氨基己氧基)-4'-氰基联苯, 其中 Gabriel 反应得到中间体 **19** 的收率达到 92%, 肼解收率 80%。

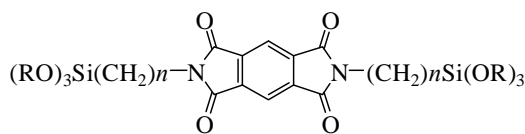
**19**

毕芳琳等^[43]报道 3-芳氧基-1-溴丙烷与邻苯二甲酰亚胺钾/DMF 缩合、肼解得到 3-芳氧基-1-丙胺, 进一步制得一系列 *N*₁-(3-芳氧基丙基)-6-甲基尿嘧啶类化合物, 但未给出收率数据。

李东红等^[44]报道了一种分子靶向光敏剂的制备方法, 如先以单羟基卞啉与 1,ω-二溴烷烃反应进行单烷基化, 得到一系列 ω-溴烷氧基取代卞啉, 再与邻苯二甲酰亚胺钾/DMF 缩合、肼解得到 ω-氨基烷氧基卞啉, 最后与叶酸在 DCC/*N*-羟基-5-降冰片烯-2,3-二甲酰亚胺/DMSO 中反应得叶酸卞啉。产物对肿瘤细胞具有很好的靶向作用, 部分光敏剂体外光动力抑瘤活性结果显示强效。

戴鹏等^[45]报道了新型高分子材料单体 *N*-(3-氨基丙基)甲基丙烯酰胺盐酸盐的新合成路线, 其中 *N*-(3-氯丙基)甲基丙烯酰胺与邻苯二甲酰亚胺钾/DMF 缩合及随后肼解的收率均为 85%。

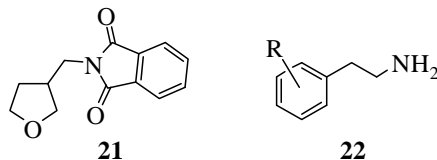
Pfeifer 等^[46]报道了均苯四甲酸二酐桥连的硅胶溶胶-凝胶杂化材料前体的制备, 均苯四甲酸二酐与六甲基二硅氮烷(HMDS)反应得到均苯四甲酸二酐亚胺, 收率 87%, 再以乙醇钾脱质子得到相应的双钾盐, 收率 96%, 最后与卤烷基三烷氧基硅烷进行 Gabriel 缩合制得目标产物 **20**。

**20**

3 甲磺酸酯和对甲苯磺酸酯的 Gabriel 反应

醇的磺酸酯如甲磺酸酯、苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯、对氯苯磺酸酯、三氟甲磺酸酯等也容易与邻苯二甲酰亚胺负离子发生亲核取代反应，为醇经 Gabriel 反应转化为伯胺的另一种途径。

赵聪等^[47]综述了烟碱类杀虫剂呋虫胺的合成方法及其主要中间体的制备，其中 3-甲磺酰基氧甲基四氢呋喃与邻苯二甲酰亚胺钾经 Gabriel 反应得到 **21**，水解得到呋虫胺中间体 3-四氢呋喃甲胺。



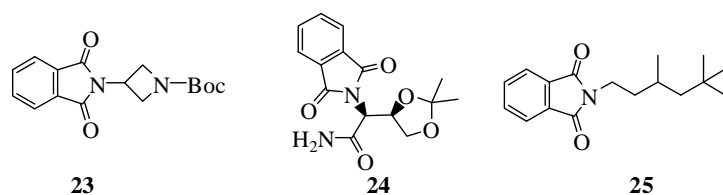
黄红霞等^[48]以苯酚为原料，经硫酸二甲酯甲基化、过溴吡啶氢溴酸盐溴化、格氏反应、羟乙基化、对甲苯磺酰氯的酯化反应、Gabriel 反应和肼解得到目标产物 **22**(R 为对甲氧基)，其中 Gabriel 反应在 DMF 中进行，肼解在 85%水合肼/甲醇中进行，两步总收率 70%。他们^[49]还以胡椒胺为原料，通过 Sandmeyer 重氮化溴化、格氏反应、羟乙基化、对甲苯磺酰氯的酯化反应、Gabriel 反应和肼解得到目标产物 **22**(R 为对 3,4-亚二甲氧基)，其中 Gabriel 反应在 DMF 中进行，肼解在 85%水合肼/甲醇中进行，两步总收率 63%。他们^[50]又以对苯二酚为原料，经甲基化、溴化、格氏反应、羟乙基化反应，再与对甲苯磺酰氯反应得到酯，最后与邻苯二甲酰亚胺钾/DMSO 反应、肼解制得 **22**(R 为 2,5-二甲氧基)，肼解条件同前，两步总收率 70%。他们^[51]还以邻苯二酚为原料，经与上述 ss 类似路线制得 **22**(R 为 3,4-二甲氧基)，两步总收率 68.5%。

高勇等^[52]报道了以二缩三乙二醇为原料，经对甲苯磺酰氯单酯化、Gabriel 反应制得中间体 **12**，再经氧化、肼解的新路线合成 8-氨基-3,6-二氧杂辛酸。其中二缩三乙二醇单对甲苯磺酸酯与邻苯二甲酰亚胺钾在 DMF 中反应收率 72%，与以二缩三乙二醇的单氯代物的 Gabriel 反应收率 73%相近^[23]，但由二缩三乙二醇制备单对甲苯磺酸酯的收率比制备单氯代产物的收率高近 1 倍，因此新路线更具经济价值。

王孝杰等^[53]以单甲氧基聚乙二醇为原料，先转化为对甲苯磺酸酯，再与邻苯二甲酰亚胺钾在 DMF 中反应，最后肼解合成了端氨基单甲氧基聚乙二醇，两步总收率 60%。杜建等^[54]为合成水溶性聚乙二醇单甲醚聚谷氨酸，也以聚乙二醇单甲醚为原料，经对甲苯磺酰氯的酯化、与邻苯二甲酰亚胺钾/DMF 的 Gabriel 反应、肼解得到端氨基聚乙二醇单甲醚，其中 Gabriel 反应收率 94.5%，水合肼/乙醇中肼解收率 82.5%。王晓娟等^[55]也以聚乙二醇单甲醚为原料，经端羟基的对甲苯磺酸酯化、与邻苯二甲酰亚胺钾/DMF 的缩合、肼解得到高分子量单端氨基聚乙二醇，转氨率较高，达 45%。

霍丽等^[56]以聚四氢呋喃为原料，三乙胺为缚酸剂，制备聚四氢呋喃双对甲苯磺酸酯 (TsO-PTMG-OTs)，再与邻苯二甲酰亚胺钾在 DMF 中进行 Gabriel 反应，最后在水合肼/乙醇中肼解得到双端氨基聚四氢呋喃，收率 90.6%。

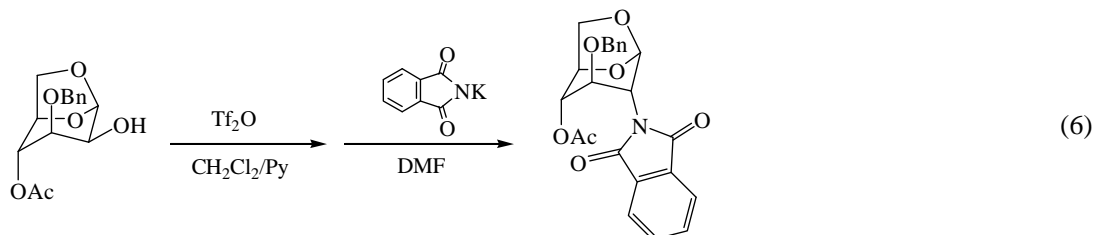
吴孝增等^[57]为合成氮杂环丁烷类药物中间体，以 1-叔丁氧羰基-3-羟基氮杂环丁烷为原料，经对甲苯磺酸酯化、叠氮化钠取代和叠氮基还原，或 Gabriel 反应、肼解合成 1-叔丁氧羰基-3-氨基氮杂环丁烷。结果表明，Gabriel 法的 3 步反应总收率 45.8%，虽低于叠氮化钠法的 61.4%，但是实验的可操作性强，安全且后处理简单。Gabriel 反应在 DMF 中进行，生成中间体 **23**，收率 77%，水合肼/乙醇中肼解，收率 63%。



杨鸣等^[58]为合成单环 β -内酰胺类抗生素卡芦莫南的中间体(2*S*, 3*R*)-2-苄氧羰基氨基-3,4-二羟基丁酰

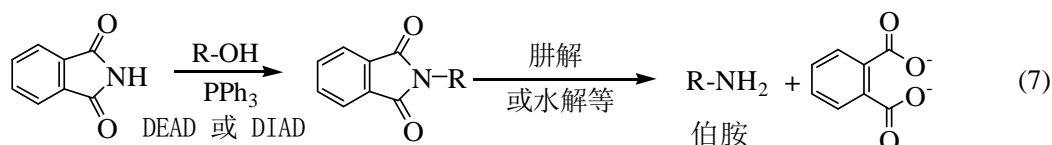
胺,以维生素 C 为原料,经乙酰氯为脱水剂的异丙叉保护、双氧水氧化、甲酯化、氨解及对氯苯磺酰氯酯化得到 2-O-(4-氯苯磺酰基)-3,4-O-亚异丙基-L-苏阿糖酰胺,再与邻苯二甲酰亚胺钾在 DMF 中进行 Gabriel 反应合成中间体 **24**,注意 Gabriel 反应时构型发生翻转。再通过 85%水合肼/乙醇的肼解、氯甲酸苄基(Cbz)保护和缩酮水解得到目标产物,其中 Gabriel 反应、肼解和 Cbz 保护 3 步总收率 82.6%。

Matsuoka 等^[59]在含氨基碳水化合物化合物的合成中,报道了式(6)所示的转化,糖环上羟基转化为三氟甲磺酸酯,然后与邻苯二甲酰亚胺钾在 DMF 中进行 Gabriel 反应,碳的构型发生翻转。三氟甲磺酰化和 Gabriel 反应 2 步收率 84.7%。在复杂的三糖体系中,以丁胺/甲醇脱邻苯二甲酰基,再以醋酸酐/吡啶/4-二甲胺基吡啶中乙酰化,2 步收率 83.1%。



4 其他 Gabriel 反应及类似 Gabriel 反应

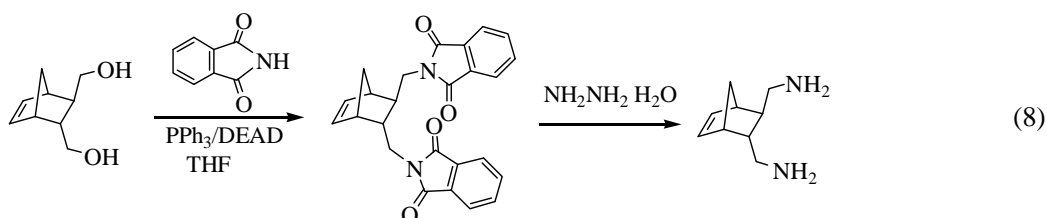
在 Mitsunobu 反应条件(三苯基磷和偶氮二甲酸酯)下,醇可以直接与邻苯二甲酰亚胺进行 Gabriel 反应(式 7)。



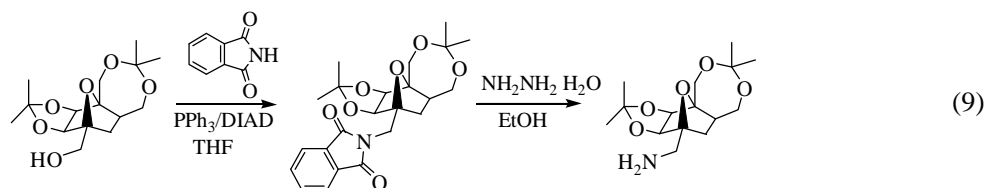
王建塔等^[60]以 3,5,5-三甲基己醇为原料,经与邻苯二甲酰亚胺、偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD)、三苯基磷在 THF 中的 Gabriel 反应得到中间体 **25**,再经肼解等反应合成了新型亚硝胺类化合物双(3,5,5-三甲基己基)亚硝胺。肼解在 80%水合肼/乙醇中进行, Gabriel 反应和肼解 2 步反应收率 81.6%。

Tuchscherer 等^[61]报道聚乙二醇单甲醚经与邻苯二甲酰亚胺/PPh₃/DIAD/THF 的 Gabriel 反应、肼解、氨基的甲酰化、脱水得到异脒基团,再与一价金形成配合物。以 $n=4$ 为例, Gabriel 缩合、肼解的收率分别为 85% 和 65%。

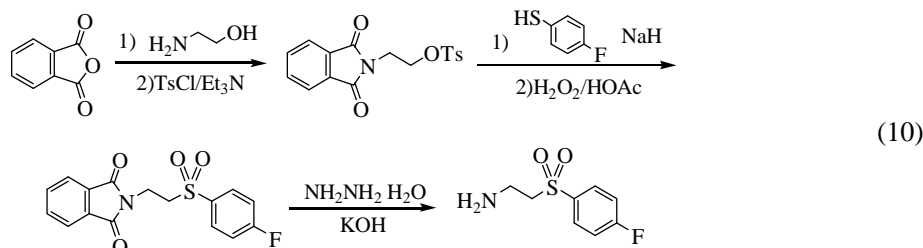
Tanyeli 等^[62]以内-2,3-降冰片烯二酸酐为原料,经去对称化酯化、选择性差向化得到反式单酯,还原, Mitsunobu 策略的 Gabriel 反应,肼解得到产物(式 8)。其中反式二醇与邻苯二甲酰亚胺、偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)和三苯基磷在 THF 中室温反应 48h,产物收率 57%。肼解、钯催化加氢得到手性基于降冰片烷的 1,4-二胺,收率 95%。



Buser 等^[63]在 β -甘露糖苷酶抑制剂的合成与评估研究中,报道了基于 7-氧杂降冰片烷骨架的伯胺化合物(式 9)。其中双异丙叉保护的伯醇与邻苯二甲酰亚胺、DIAD、三苯基磷在 THF 中反应,收率 93%,乙醇中的肼解收率 81%。

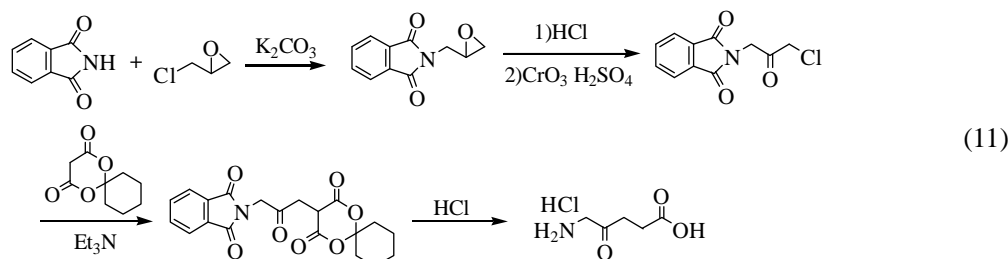


苏策等^[64]利用 Gabriel 合成法, 以氨基乙醇为原料, 经与邻苯二甲酸酐缩合得到 *N*-羟乙基邻苯二甲酰亚胺合子, 再经对甲苯磺酸酯化、与对氟苯硫酚亲核取代、硫醚氧化、肼解和酸化得到 2-(4-氟苯磺酰基)乙胺盐酸盐(式 10)。其中邻苯二甲酸酐与氨基乙醇缩合反应收率 94%, 肼解在水合肼/乙醇中进行, 与成盐 2 步收率 59%。

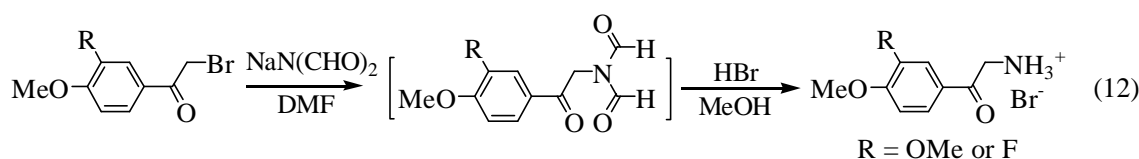


Ariffin 等^[65]详细研究了 *N*-取代邻苯二甲酰亚胺的 Ing-Manske 程序(即肼解)及相关的羟胺解和甲胺解的改进条件。结果表明, 原料完全消失后提高体系的 pH, 可显著加快反应。*N*-苯基邻苯二甲酰亚胺在不加 NaOH 条件下肼解 5.3h, 得到 80%收率的苯胺。原料消失后分别加 1 份和 5 份 NaOH 使反应时间缩短到 1.6h 和 1.2h。*N*-对乙基苯基邻苯二甲酰亚胺在不加 NaOH 条件下羟胺解 7.5h 得到 80%收率的伯胺, 原料消失后分别加 10 份和 20 份 NaOH 使反应时间缩短到 4h 和 2h。*N*-(2-乙基苯基)邻苯二甲酰亚胺在不加 NaOH 条件下甲胺解 1.7h 得到 80%收率的伯胺, 而原料消失后分别加 1 份和 25 份 NaOH 使反应时间缩短到 1h 和 0.7h。上述结果还表明, 甲胺是比肼或羟胺更好的胺解试剂, 可能是其碱性更强之故。

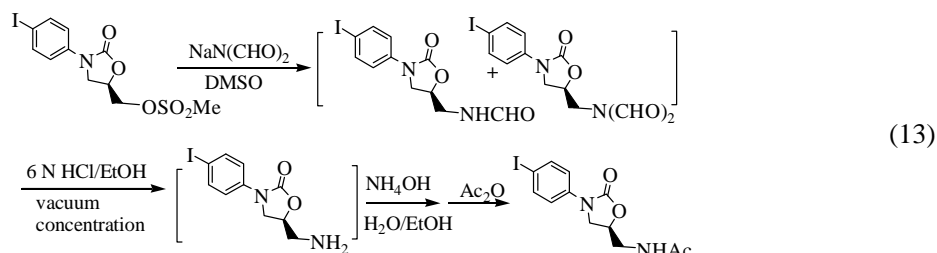
迟鹏利等^[66]报道邻苯二甲酰亚胺、碳酸钾与过量 6 倍的环氧氯丙烷反应得到 *N*-(2,3-环氧丙基)邻苯二甲酰亚胺, 再经环氧开环、醇氧化、缩合、水解等得到 5-氨基酮戊酸盐(式 11)。其中 Gabriel 反应收率 88.7%, 脱除邻苯二甲酰基与水解脱羧一步完成, 收率 70.6%。



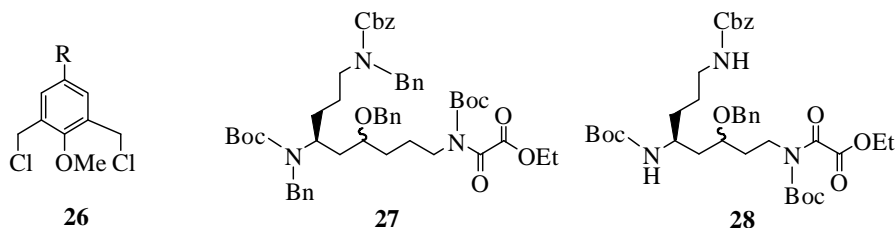
韦丽等^[67]在合成 3,4-二芳基吡咯酮衍生物时, 因经典的 Gabriel 合成法肼解时可能发生与羰基的副反应, 改以 *N,N*-二甲酰胺钠代替邻苯二甲酰亚胺钾与溴代酮反应, 氢溴酸水解得到产物(式 12), 2 步总收率分别为 71.2%和 68%。



Liu 等^[68]报道了噁唑啉酮基甲基甲磺酸酯与二甲酰胺基钠经类似 Gabriel 缩合、水解、乙酰化的一锅煮工艺, 总收率达 91%(式 13)。类 Gabriel 反应在 DMSO 中 50~60℃进行, 脱甲酰基在 6mol/L 盐酸/乙醇中 75℃进行。

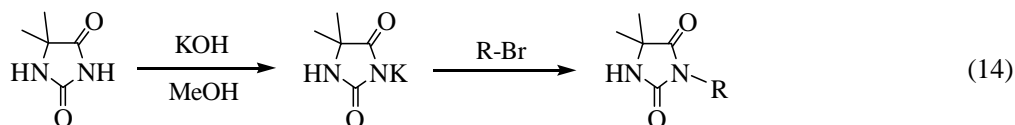


宋伟等^[69]报道间二氯苄类化合物 **26** 与二甲酰胺基钠在乙腈中回流反应, 盐酸/乙醇中水解, 乙醇重结晶得到相应的间苄二胺衍生物, 收率分别为 62.4% 和 70.5%。



Erdal 等^[70]报道 *N*-叔丁氧羰基草酰胺单乙酯与伯醇经 Mitsunobu/Gabriel 反应得到中间体 **27** 和 **28**, 再经 LiOH 选择性脱除草酰基等步骤制得氧化氮合成酶抑制剂。

张丽娜等^[71]采用类似 Gabriel 反应的方法, 以 5,5-二甲基乙内酰脲(简称二甲基海因)为原料, 合成了 3-烯丙基-5,5-二甲基海因(式 14)(R 为烯丙基)。优化的反应条件为: $n(\text{二甲基海因}):n(\text{烯丙基溴}):n(\text{KOH})=1:1:1$, 甲醇/水为溶剂, 反应温度 65°C , 反应时间 3h, 收率 50%。产物可用作聚烯烃的共聚单体、复合推进剂的键合剂等。类似地, 张丽娜等^[72]还报道了 3-炔丙基-5,5-二甲基海因的合成(式 14)(R 为炔丙基)。优化反应条件为 $n(\text{二甲基海因}):n(\text{炔丙基溴}):n(\text{KOH})=1:1:1$, 其他条件同前, 产率 50%。



5 结语

由上可见, Gabriel 反应的应用很广, 可以合成多种含伯氨基的化合物如医药、农药、高分子材料等, 其适用的底物包括苄位、烯丙位、酮、酯等 α -位的活泼卤代烃、伯卤代烃、磺酸酯、环氧化物等, 反应的收率一般达到 70%~90%。由于邻苯二甲酰亚胺盐的较强碱性, 一般不适用于叔卤代烃或叔醇磺酸酯, 否则容易发生消除的副反应。醇不仅可以转化为卤代烃或磺酸酯, 再进行 Gabriel 反应, 也可以在 Mitsunobu 条件下直接与邻苯二甲酰亚胺反应, 得到 Gabriel 产物。脱除邻苯二甲酰基大多使用经典的肼解法即 Ing-Manske 程序, 水合肼的浓度为 85% 或 80%, 收率一般较好, 但替代方法报道得不多, 有盐酸水解、甲胺胺解等。此外, 烷基醇胺还可以通过与邻苯二甲酸酐缩合得到 *N*-羟烷基邻苯二甲酰亚胺、*N*-卤烷基邻苯二甲酰亚胺(如 **14**)等含邻苯二甲酰基的合成子, 广泛用于药物合成。由于邻苯二甲酰亚胺盐的高亲核性, 它与手性碳发生反应时, 主要发生 $\text{S}_{\text{N}}2$ 亲核取代, 即碳中心的构型发生翻转, 这对于手性合成至关重要。

虽然 Gabriel 合成方法具有产品纯度好、收率高、适用性广等优点, 然而由于在多数应用中, 邻苯二甲酰亚胺在产物分子中仅提供了 1 个氨基, 其原子经济性很差($17/147=11.5\%$), 肼解的副产物也没有重要的用途, 因此在大规模应用中受到很大的限制。无论是提高 Gabriel 反应包括亲核取代和肼解反应的收率, 工艺条件的绿色化, 还是寻找原子经济性更高、条件更温和、副产物更少或可套用或可利用的替代方法等方面, 相关研究尚未在国内外引起足够的重视。笔者相信, 由于卤代烃或醇转化为伯胺的重要性, 该反应的研究前景相当广阔, 也具有实用的价值。希望国内大力加强对 Gabriel 反应的系

研究,特别是原子经济性更高、更绿色、副产物易于回收利用的替代反应体系的研究。

参考文献

- [1] N M Ahmad. Gabriel synthesis. in Name Reactions for Functional Group Transformations; eds. J J Li, EJ Corey, John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2007, 438~450.
- [2] J J Li 原著, 荣国斌译. 有机人名反应及机理, 华东理工大学出版社, 上海, 2003, pp155,203.
- [3] 黄宪, 王彦广, 陈振初主编. 新编有机合成化学. 化学工业出版社. 第二版. 北京, 2003, 484~487,590~592.
- [4] F Berree, J P Bazureau, G Michelot et al. Synth. Commun., 1999, 29(15): 2685~2693.
- [5] Y Wang, K Ding. J. Org. Chem., 2001,66:3238~3241.
- [6] 李敦猛, 欧阳杰, 吕晓兰 等. 天津理工大学学报, 2010, 26(2): 23~26.
- [7] 李刚, 高保娇, 戚昌盛. 高等学校化学学报, 2007, 28(4): 783~788.
- [8] 李刚, 高保娇, 朱勇. 合成化学, 2007,15(3): 334~337.
- [9] A A El-Shehawy, K Sugiyama, A Hirao. React.e Funct. Polym., 2008, 68: 1682~1695.
- [10] Y Sun, B Wang. J. Appl. Polym. Sci., 2011, 122: 1472~1479.
- [11] 吕兆萍, 李国华, 杨红. 精细化工, 2006, 23(3): 307~309, 312.
- [12] 吕兆萍, 杨红, 罗金香. 农药, 2005, 44(10): 1.
- [13] 叶连宝, 张燕梅, 卢丽霞 等. 广东药学院学报, 2014, 30(3): 1~3.
- [14] 王婷婷, 邴贵方, 张欣 等. 有机化学, 2009, 29(8): 1287~1293.
- [15] 王婷婷, 邴贵芳, 张欣 等. 高等学校化学学报, 2010, 31(4): 708~713.
- [16] 朱仁发, 王效山, 俞汉青. 合肥工业大学学报(自然科学版), 2005, 28(10): 1346~1348.
- [17] 杨旭华, 张晓峰, 艾海马. 江西师范大学学报(自然科学版), 2007, 31(5): 538~540.
- [18] Y J Yang, J H Zhao, X D Pan et al. Chem. Pharm. Bull., 2010, 58(2): 208~211.
- [19] K Iida, K Ohtaka, M Kajiwara. J. Labelled Compd. Radiopharm., 2007, 50: 251~253.
- [20] S M Al-Mousawi, M A El-Asasery, N H Al-Kanderi. ARKIVOC, 2008, xvi: 268~278.
- [21] 何好启, 袁斌, 林晓霖 等. 化工中间体, 2006, 10: 7~9,33.
- [22] 袁斌, 吕松, 刘千钧 等. 化学试剂, 2007, 29(9): 561~562,565.
- [23] 罗勇, 汤财德, 李美华 等. 同位素, 2010, 23(2): 111~116.
- [24] 刘洁, 刘英, 戴立益. 合成化学, 2008, 16(4): 414~417.
- [25] 李海军, 杜文越, 钟玉芳. 化学试剂, 2011, 33(4): 363~364.
- [26] 虞心红, 王建兵, 吕和平 等. 中国药物化学杂志, 2005, 15(4): 237~240.
- [27] 高勇, 张斌, 田敏 等. 化学试剂, 2006, 28(6): 365~366.
- [28] 伍媛媛, 邵艳东, 李冬雪 等. 精细化工中间体, 2013, 43(6): 56~58.
- [29] 唐卫华, 唐健, 孙东平 等. CN 101955552, 2011-01-26.
- [30] 朱仁发, 倪受东, 王效山. 安徽大学学报(自然科学版), 2005, 29(4): 84~86.
- [31] 顾莉洁. 海南师范大学学报(自然科学版), 2007, 20(4): 342~345, 360.
- [32] 罗飏, 洪新福, 姚郑林 等. 中国药物化学杂志, 2012, 22(3): 184~189.
- [33] 黄燕, 杨健. 中国医药工业杂志, 2007, 38(6): 409~410.
- [34] 曹志凌, 邹钰钰, 陶传洲 等. 中国医药工业杂志, 2009, 40(12): 899~901.
- [35] 王建红, 李骞, 何丽华 等. 化学研究, 2010, 21(4): 48~51.
- [36] M M Ali, M Woods, P Caravanet al. Chem. Eur. J., 2008, 14: 7250~7258.
- [37] 金嵇煜, 席月月, 李颖 等. 精细化工中间体, 2011, 41(2): 36~37,55.
- [38] 曾向潮, 刘珀润. 化学试剂, 2006, 28(5): 313~314.
- [39] 李家明, 汪志勇, Zeng Lei 等. 化学学报, 2006, 64(11): 1151~1156.
- [40] 杨辉, 郑灿辉, 朱驹 等. 中国医药工业杂志, 2010, 41(4): 251~252.
- [41] 卞红平, 施振华, 彭文敬 等. 中国医药工业杂志, 2005, 36(11): 660~662.
- [42] 张彩云, 章于川, 杭德余 等. 精细化工, 2005, 22(11): 806~808.
- [43] 毕芳琳, 刘毅锋, 张娟 等. 西北大学学报(自然科学版), 2013, 43(3): 418~422.
- [44] 李东红, 刁俊林, 刘建仓. CN 101569627, 2009-11-04.
- [45] 戴鹏, 肖云杰, 王泽瑜 等. 应用化学, 2013, 30(11): 1289~1292.
- [46] S Pfeifer, A Schwarzer, D Schmidt et al. New J. Chem., 2013, 37: 169~180.
- [47] 赵聪, 杨文革, 胡永红 等. 现代农药, 2009, 8(2): 13~15, 19.
- [48] 黄红霞, 林原斌. 湖南科技大学学报(自然科学版), 2009, 24(1): 98~101.
- [49] 黄红霞, 林原斌. 精细与专用化学品, 2007, 15(12): 11~13.
- [50] 黄红霞, 林原斌. 精细化工中间体, 2007, 37(3): 70~72.
- [51] 黄红霞, 林原斌. 化工中间体., 2007, (5): 10~11, 30.
- [52] 高勇, 田敏, 张斌 等. 应用化学, 2006, 23(8): 918~920.

- [53] 王孝杰, 孙建平, 李效东 等. 精细化工中间体, 2006, 36(1): 40~42.
- [54] 杜建, 张晟, 张丽芳 等. 生物医学工程学杂志, 2006, 23(4): 786~789.
- [55] 王晓娟, 刘亚敬, 高斌 等. 胶体与聚合物, 2013, 31(3): 133~134, 117.
- [56] 霍丽, 李华, 张粉云. 广州化工, 2012, 40(12): 98~100.
- [57] 吴孝增, 崔杨. 应用化工, 2010, 39(4): 618~619, 622.
- [58] 杨鸣, 蒲刚, 李宏名 等. 中国抗生素杂志, 2010, 35(8): 581~584.
- [59] K Matsuoka, T Kohzu, T Hakumura et al. *Tetrahed. Lett.*, 2009, 50: 2593~2596.
- [60] 王建塔, 张吉泉, 罗迪 等. 化学试剂, 2009, 31(8): 658~660.
- [61] A Tuchscherer, D Schaarschmidt, S Schulze et al. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2011: 4421~4428.
- [62] C Tanyeli, S Ozcubukcu. *Tetrahed. Asym.*, 2003, 14: 1167~1170.
- [63] S Buser, A Vasella. *Helv. Chim. Acta*, 2005, 88: 3151~3173.
- [64] 苏策, 贺俊华, 韩丽娟 等. 兰州理工大学学报, 2009, 35(3): 65~67.
- [65] A Ariffin, M N Khan, L C Lan et al. *Synth. Commun.*, 2004, 34(24): 4439~4445.
- [66] 迟鹏利, 谢崔越, 林吉茂. 有机化学, 2013, 33: 640~642.
- [67] 韦丽, 杨晓丽, 袁吉文 等. 有机化学, 2012, 32: 2339~2343.
- [68] J Liu, M Cameron, S Hoerner et al. *Org. Proc. Res. Dev.*, 2007, 11: 739~741.
- [69] 宋伟, 陆晓峰, 陆国元. 高等学校化学学报, 2006, 27(3): 460~463.
- [70] E P Erdal, P Martasek, L J Roman et al. *Bioorg. Med. Chem.*, 2007, 15: 6096~6108.
- [71] 张丽娜, 杨荣杰. 含能材料, 2009, 17(1): 19~22.
- [72] 张丽娜, 杨荣杰. 火炸药学报, 2008, 31(4): 18~21.