

文章编号:1000-582X(2003)05-0068-04

类 Mannich 反应合成含氟芳基- α -氨基烷基磷酸酯*

吴扬兰^{1,2}, 宋宝安², 王远亮¹

(1. 重庆大学 生物工程学院生物力学与组织工程教育部重点实验室, 重庆 400044;

2. 贵州大学 精细化工研究开发中心, 贵州 贵阳 550025)

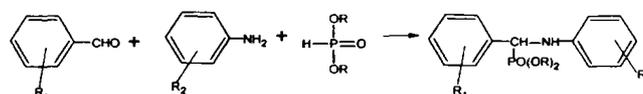
摘要: 用甲苯为溶剂, 通过芳醛与对三氟甲基苯氨及亚磷酸烷基酯的类 Mannich 反应的简便方法合成了一系列 N-对三氟甲基苯基- α -氨基烷基磷酸酯化合物, 讨论了该反应的机理, 其结构经元素分析、IR、¹H NMR 谱表征。初步的生物测试结果表明, 所合成的部分化合物具有良好的抑制烟草花叶病毒(TMV)活性。

关键词: 含氟 α -氨基烷基磷酸酯; 亚磷酸烷基酯; 类 Mannich 反应

中图分类号: O629.71

文献标识码: A

α -氨基烷基磷酸酯类化合物具有较好的抗植物病毒、抑制酶活性、抗肿瘤、除草、杀菌等多种重要的生物活性^[1-2]。近十几年来, 人们尝试着用不同的氨组分和不同的亚磷酸烷基酯反应, 合成了 N-端和 P-端为不同取代的 α -氨基烷基磷酸的衍生物, 以寻找具有高生物活性的化合物^[1-5]。其中 N-端含杂环化合物苯并噻唑、4-氨基吡啶基等为本方向的重点。而含氟 α -氨基烷基磷酸酯国内外还未见报道。为了对该类先导化合物进行结构优化, 筛选创制新的高效、安全农药, 结合氟元素独特的电子效应及生理和物理化学性能等方面的特点, 考虑到在分子中引入一个或多个氟原子后, 常常能改变化合物的理化性能, 使化合物的挥发性、扩散性、相溶性及表面活性增加, 而位阻影响不大, 能充分发挥其在有机体中的脂溶性、对生物体的多种相态、对膜及组织的渗透性等特性^[6]。笔者拟采用活性基团拼接法将氟原子引入 α -氨基烷基磷酸酯中, 合成一系列新的化合物, 以期从中发现具有高生物活性的化合物。合成路线如图 1。



其中: $R_1 = H, 2-F, 4-F$; $R_2 = CF_3$;

$R = Me, Et, i-Pr, n-Pr, n-Bu$

图 1 目标化合物的合成路线

1 主要仪器与试剂

CL-2 型恒温加热磁力搅拌器; 电光分析天平; X-4 型数字显示显微熔点测定仪; 德国布鲁克公司生产的 VECTOK22 型红外光谱测定仪, KBr 压片; 美国瓦里安公司生产的 400 MHz 核磁共振仪(溶剂: $CDCl_3$, 内标 TMS); 元素分析用 Yanaco CHN CORDER MT-3 型自动分析测定仪。制备所用试剂均为市售 AR 或 CP 级, 对三氟甲基苯氨为美国进口。

2 亚磷酸酯的合成

在装有干燥管、气体吸收装置及恒压漏斗的 500 mL 四口瓶中, 加入 75 mL 四氯化碳和 1.8 mol 无水乙醇, 在冰水浴冷却下, 缓慢滴加溶于 50 mL 四氯化碳中的 0.51 mol PCl_3 , 控制在 1.5~2.0 h 滴加完毕; 缓慢升温到 70 °C 反应 1 h, 溶液由无色变为淡黄色, 用旋转蒸发器蒸出大部分四氯化碳, 减压蒸馏得产物, 如表 1 所示。

* 收稿日期: 2002-12-02

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(20162001)

作者简介: 吴扬兰(1973-), 女, 贵州思南人, 重庆大学博士研究生, 主要从事有机合成及肿瘤工程医学的研究。

表1 亚磷酸酯的物理常数

产物	产率/%	沸点/°C [文献值]	n_D^{25} [文献值 n_D^{20}]
O,O-二异丙基亚磷酸酯	78.30	96 ~ 98/(3.8) [72 ~ 74/1.73]	1.415 3 [1.415 8]
O,O-二乙基亚磷酸酯	53.13	94 ~ 97/(3.8) [88 ~ 89/2.67]	1.406 2 [1.407 0]
O,O-二甲基亚磷酸酯	48.80	89 ~ 91/(2.1) [62 ~ 63/1.73]	1.402 5 [1.403 0]
O,O-二正丙基亚磷酸酯	83.00	124 ~ 127/(3.8) [94 ~ 96/1.60]	1.416 2 [1.417 2]
O,O-二正丁基亚磷酸酯	81.00	120 ~ 123/(3.8) [97 ~ 99/0.93]	1.405 9 [1.407 0]

说明:括号内为气压,单位为 kPa。

3 目标化合物的合成(通用方法)

在装有温度计的 25 mL 三口瓶中,加入对氯苯甲醛 5 mmol 和对三氟甲基苯胺 5.3 mmol, 15 mL 甲苯, 电磁搅拌溶解, 再加入 5.3 mmol 亚磷酸酯, 回流 2 ~

5 h, 用薄层层析监测反应到终点 (GF254 硅胶板, $V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 1 : 3$) 冷却到室温, 蒸除甲苯, 用 95% 的乙醇重结晶 3 次, 得固体, 真空干燥到恒重。目标化合物的物理常数和元素分析数据见表 2。

表2 目标化合物的物理常数和元素分析数据

化合物编号	R_1	R	物理状态	产率/%	熔点/°C	元素分析		
						C	H	N
2a	p-Cl	i-Pr	白色晶体	64.00	127 ~ 128	53.39(53.40)	5.39(5.38)	2.96(3.11)
2b	o-F	i-Pr	白色晶体	58.00	117 ~ 118	55.40(55.43)	5.56(5.58)	3.20(3.23)
2c	p-F	i-Pr	白色晶体	65.00	108 ~ 113	55.40(55.43)	5.45(5.58)	3.20(3.23)
2d	H	i-Pr	白色晶体	60.30	140 ~ 142	58.00(57.83)	5.95(6.07)	3.30(3.37)
2e	p-Cl	Et	淡黄色晶体	63.13	135 ~ 136	51.28(51.26)	4.50(4.78)	3.21(3.32)
2f	o-F	Et	白色晶体	44.40	110 ~ 111	53.36(53.34)	4.76(4.97)	3.34(3.46)
2g	p-F	Et	白色晶体	46.39	117 ~ 118	53.26(53.34)	4.80(4.97)	3.44(3.46)
2h	H	Et	淡黄色晶体	34.90	141 ~ 142	55.76(55.82)	5.29(5.46)	3.43(3.62)
2i	p-Cl	Me	白色晶体	30.10	134 ~ 135	48.80(48.81)	3.98(4.10)	3.45(3.56)
2j	o-F	Me	白色晶体	26.60	110 ~ 112	50.80(50.94)	4.15(4.27)	3.65(3.71)
2k	p-F	Me	白色晶体	32.50	139 ~ 141	50.94(50.94)	4.15(4.27)	3.71(3.71)
2l	H	Me	白色晶体	30.10	97 ~ 99	47.20(47.69)	4.75(4.77)	3.83(3.90)
2m	p-Cl	Pr	淡黄色晶体	66.00	91 ~ 93	53.35(53.40)	5.20(5.38)	2.99(3.11)
2n	o-F	Pr	白色晶体	58.00	109 ~ 111	55.45(55.43)	5.40(5.58)	3.12(3.23)
2o	p-F	Pr	淡黄色晶体	69.80	95 ~ 96	55.45(55.43)	5.30(5.58)	3.15(3.23)
2p	p-Cl	n-Bu	白色晶体	69.60	93 ~ 95	55.45(55.29)	6.15(5.91)	2.89(2.93)
2q	o-F	n-Bu	白色晶体	75.83	100 ~ 103	57.26(57.27)	6.12(6.11)	3.04(3.04)
2r	p-f	n-Bu	白色晶体	80.20	92 ~ 94	57.17(57.27)	5.95(6.11)	3.09(3.04)
2s	H	n-Bu	白色晶体	58.53	88 ~ 91	59.59(59.59)	6.55(6.59)	3.22(3.16)

说明:括号内为计算值。

目标化合物的 IR(红外光谱)和 ^1H NMR(氢核磁共振谱)数据分别为:

- 2a ^1H NMR, $\delta(\text{CDCl}_3)$: 6.57 ~ 7.40 (m, 9H, ArH + NH), 4.49 ~ 5.18 (m, 3H, 2CH + CH), 2.18 (s, 3H, CH₃)
2.18 (s, 3H, CH₃), 0.98 ~ 1.33 (m, 12H, 4CH₃); IR, $\nu_{\text{max}(\text{cm}^{-1})}$: 3301.7 ($\nu_{\text{N-H}}$) 1228.4 ($\nu_{\text{P=O}}$), 1063.0 ($\nu_{\text{P-O-C}}$)
- 2b ^1H NMR, $\delta(\text{CDCl}_3)$: 6.63 ~ 7.49 (m, 9H, ArH + NH), 4.42 ~ 5.24 (m, 3H, 2CH + CH), 0.86 ~ 1.35 (m, 12H, 4CH₃); IR, $\nu_{\text{max}(\text{cm}^{-1})}$: 3302.8 ($\nu_{\text{N-H}}$) 1231.9 ($\nu_{\text{P=O}}$), 1065.2 ($\nu_{\text{P-O-C}}$)
- 2c 6.45 ~ 7.41 (m, 9H, ArH + NH), 4.50 ~ 4.71 (m, 3H, 2CH + CH), 2.18 (s, 3H, CH₃), 0.99 ~ 1.32 (m, 12H, 4CH₃)
- 2d ^1H NMR, $\delta(\text{CDCl}_3)$: 6.59 ~ 7.45 (m, 10H, ArH + NH), 4.42 ~ 4.72 (m, 3H, 2CH + CH), 0.88 ~ 1.33 (m,

12H, 4CH₃)

2e ¹H NMR, δ(CDCl₃): 6.50 ~ 7.41 (m, 9H, ArH + NH), 4.05 ~ 5.14 (m, 5H, 2CH₂ + CH), 1.06 ~ 1.30 (m, 6H, 2CH₃)

2f ¹H NMR, δ(CDCl₃): 6.59 ~ 7.46 (m, 10H, ArH + NH), 3.90 ~ 5.52 (m, 5H, 2CH₂ + CH), 1.03 ~ 1.31 (m, 6H, 2CH₃)

2g ¹H NMR, δ(CDCl₃): 6.55 ~ 7.43 (m, 9H, ArH + NH), 4.06 ~ 4.78 (m, 5H, 2CH₂ + CH), 1.06 ~ 1.30 (m, 6H, 2CH₃)

2h ¹H NMR, δ(CDCl₃): 6.59 ~ 7.45 (m, 9H, ArH + NH), 4.42 ~ 4.72 (m, 5H, 2CH₂ + CH), 1.05 ~ 1.31 (m, 6H, 2CH₃)

2i ¹H NMR, δ(CDCl₃): 6.54 ~ 7.36 (m, 9H, ArH + NH), 3.46 ~ 4.61 (m, 7H, 2CH₃ + CH)

2j ¹H NMR, δ(CDCl₃): 6.60 ~ 7.47 (m, 9H, ArH + NH), 3.46 ~ 5.26 (m, 7H, 2CH₃ + CH)

2k ¹H NMR, δ(CDCl₃): 6.55 ~ 7.41 (m, 9H, ArH + NH), 3.46 ~ 4.62 (m, 7H, 2CH₃ + CH)

2l ¹H NMR, δ(CDCl₃): 6.57 ~ 7.42 (m, 10H, ArH + NH), 3.40 ~ 4.64 (m, 7H, 2CH₃ + CH)

2m ¹H NMR, δ(CDCl₃): 6.53 ~ 7.39 (m, 9H, ArH + NH), 3.62 ~ 4.78 (m, 5H, 2CH₂ + CH), 1.45 ~ 1.65 (m, 4H, 2CH₂), 0.76 ~ 0.93 (m, 6H, 2CH₃)

2n ¹H NMR, δ(CDCl₃): 6.60 ~ 7.34 (m, 9H, ArH + NH), 3.79 ~ 5.23 (m, 5H, 2CH₂ + CH), 1.38 ~ 1.658 (m, 4H, 2CH₂), 0.71 ~ 0.94 (m, 6H, 2CH₃)

2o ¹H NMR, δ(CDCl₃): 6.53 ~ 7.40 (m, 8H, ArH), 3.97 ~ 4.79 (m, 6H, 2CH₂ + CH + NH), 1.47 ~ 1.65 (m, 4H, 2CH₂), 0.75 ~ 0.92 (m, 6H, 2CH₃)

2P ¹H NMR, δ(CDCl₃): 6.53 ~ 7.34 (m, 9H, ArH + NH), 4.01 ~ 4.77 (m, 5H, 2CH₂ + CH), 1.23 ~ 1.30 (m, 4H, 4CH₂), 0.76 ~ 0.90 (m, 6H, 2CH₃)

2q ¹H NMR, δ(CDCl₃): 6.59 ~ 7.46 (m, 9H, ArH + NH), 3.62 ~ 5.52 (m, 5H, 2CH₂ + CH), 1.10 ~ 1.66 (m, 4H, 4CH₂), 0.75 ~ 0.90 (m, 6H, 2CH₃)

2r ¹H NMR, δ(CDCl₃): 6.54 ~ 7.42 (m, 9H, ArH + NH), 3.63 ~ 4.76 (m, 5H, 2CH₂ + CH), 1.19 ~ 1.62 (m, 4H, 4CH₂), 0.76 ~ 0.90 (m, 6H, 2CH₃)

2s ¹H NMR, δ(CDCl₃): 6.56 ~ 7.44 (m, 10H, ArH + NH), 3.49 ~ 4.60 (m, 5H, 2CH₂ + CH), 1.13 ~ 1.62 (m, 4H, 4CH₂), 0.76 ~ 0.90 (m, 6H, 2CH₃)

4 结果与讨论

反应中,在反应装置上加入分水装置,用甲苯能分出生成的水,推测其反应机理是先生成亚胺后再与亚磷酸酯发生加成反应生成目标产物。为了证实这一设想,在反应的中前期从反应器中提取部分反应液处理后所得的物质经分析为亚胺,进一步证实了这一设想的正确性。

在亚胺生成中,若芳醛苯环上连有吸电子取代基,则缩合反应的速度较快,这是因为吸电子取代基的芳醛中羰碳的正电荷增加,易于受到氨基的进攻,从而加快反应。同理芳胺中苯环上为供电子基团时有利与反应进行,即胺组分中N原子的亲核性越高,该反应越容易进行,实验中用的芳胺中含有CF₃强吸电子基团降低了N的亲核性,所以加成反应所需温度较高,110℃左右才能顺利进行。由于在反应过程中存在如

图2的可逆反应:

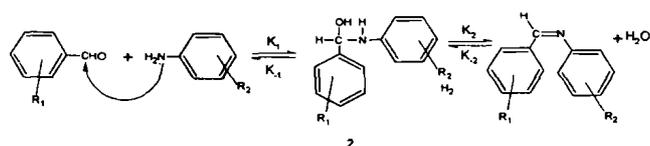


图2 亚胺生成过程机理

因此应不断分出生成的水,以提高产率。同时生成的亚胺中由于含有CF₃强吸电子基团,从而使亚胺分子中氮碳键的极化度增加,氮原子与碳原子上的电荷差值增大,使如图3五员环过渡态易形成。

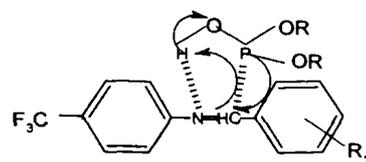


图3 五员环过渡态

在形成过渡态的过程中,磷原子的孤对电子进攻亚胺的带部分正电荷的碳原子,氮原子则以孤对电子与亚磷酸酯的羟基氢发生作用。

该合成法,操作简便,产率不高,这可能是反应液中的取代苯甲醛与亚磷酸酯在对三氟甲基苯胺的作用下反应生成了 α -羟基磷酸酯。可能的副反应如图4。

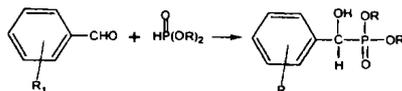


图4 反应体系中存在的副反应

为了提高其合成产率,可以让反应分两步进行,即:先生成纯亚胺后,亚胺再与亚磷酸酯反应。从实验中得知,N-对三氟甲基苯基- α -氨基烷基磷酸酯的化学产率有随R中C原子数的增加而增加的趋势,这是因为C原子数增加有利于增加亚磷酸烷基酯中P原子的电负性,从而容易与亚胺中正碳结合。

所合成化合物初步生物活性测试结果表明:大部分化合物具有良好的抑制烟草花叶病毒(TMV)活性。

参考文献:

- [1] 龙韞先,张克胜,丘德文. N-吡啶酮基- α -氨基磷酸酯的合成及生物活性的研究[J]. 高等学校化学学报, 1996,17(8):1 247-1 249.
- [2] 戴庆,陈茹玉. N-对甲苯磺酰基- α -氨基磷酸及其单酯的合成及活性的研究[J]. 高等学校化学学报, 1997, 18(12):1 992-1 994.
- [3] 陈茹玉,戴庆,张殿生,等. 类 Mannich 反应合成 N-对甲苯磺酰基- α -氨基磷酸二乙酯[J]. 中国科学 B 辑, 1995,25(6):591-595.
- [4] BARTLETT P A, KEZER W B. Phosphinic Acid Dipeptide Analogs: Potent, Slow-Binding Inhibitors of Aspartic Peptidases[J]. J Am Chem Soc, 1984, 106:4 282-4 283.
- [5] KAMYAR AFARINKIA, CHARLES W REES, JOHN I G. Synthesis of organophosphorus compounds via silyl esters of phosphorous acids [J]. Tetrahedron, 1990, 46(20): 7 175-7 196.
- [6] JOHN T, WELCH. Advances in the preparation of biologically active organofluorine compounds [J]. Tetrahedron, 1987, 43(14): 3 123-3 197.

Synthesis of Fluoride-containing α -Aminophosphonates by the Mannich-type Reaction

WU Yang-lan^{1,2}, SONG Bao-an², WANG Yuan-liang¹

(1. Key Laboratory of Mechanics and Tissue Engineering under the state Ministry of Education, Chongqing University, Chongqing 400044, China;

2. Research and Development Centre of Fine Chemicals, Guizhou University, Guiyang 550025, China)

Abstract: A series of facile fluoride-containing α -Aminophosphonates was synthesized by the Type-mannich reactions. Their structures were confirmed by IR, ¹H NMR and Elemental analysis. The reaction mechanism and the process of synthesizes were discussed. Some compounds showed a very good inhibitory effect against tobacco mosaic virus(TMV).

Key words: fluoride-containing α -Aminophosphonates; diisopropyl phosphite; mannich-type reaction

(责任编辑 张 革)