

α -外式-7-氧双环[2.2.1]庚-5-烯-2,3-二甲酰亚氨基- α -取代苯基膦酸二苯酯的合成

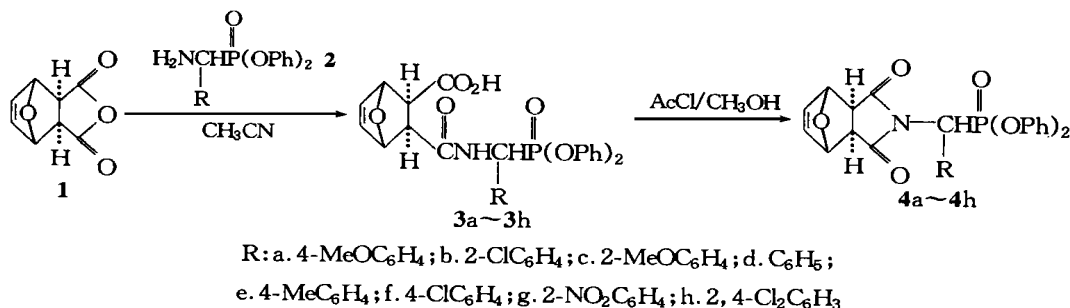
周正洪* 陈茹玉

(南开大学元素有机化学研究所 天津 300071)

摘 要 以去甲去氢斑蝥素为原料合成了 α -外式-7-氧双环[2.2.1]庚-5-烯-2,3-二甲酰亚氨基- α -取代苯基膦酸二苯酯共 8 种化合物. 所合成化合物结构经 ^1H NMR、 ^{31}P NMR、MS、IR 及元素分析所确证.

关键词 α -氨基膦酸二苯酯, 合成, 去甲去氢斑蝥素

斑蝥是我国民间治疗恶性肿瘤的一种中药, 其有效成分斑蝥素(Cantharidin)临床证明对肝癌有肯定的疗效^[1], 但有毒副作用, 特别是对泌尿系统的刺激作用较大. 国外研究表明去甲去氢斑蝥素(1,5,6-Dehydronorcantharidin)有与斑蝥素类似的抗癌活性, 对早、中期肝癌疗效较好, 且毒性较低^[2]. 同时由于许多天然存在和人工合成的氨基膦酸及其衍生物具有酶的抑制和抗癌等多方面的生物活性^[3]. 因此, 我们以 1 为母体结构设计合成了一系列含 α -氨基膦酸酯的衍生物, 以期寻找高效低毒的抗肿瘤化合物. 合成路线如下:



1 实验部分

1.1 仪器和试剂

Shimadzu-IR 435 红外光谱仪, KBr 压片; BRUKER AC-P2000 型核磁共振仪, 以 TMS 为 ^1H NMR 内标, 85% H_3PO_4 ^{31}P NMR 为外标; VG-7070E 双聚焦质谱仪; Yanaco CHN CORDER MT-3 型自动分析仪; 柱层析用硅胶 H (青岛海洋化工厂, 10~40 μm , Thomas-Hoover 型熔点仪, 温度计未经校正.

试剂均为分析纯, 化合物 1~3 按参考文献[4~7]方法合成.

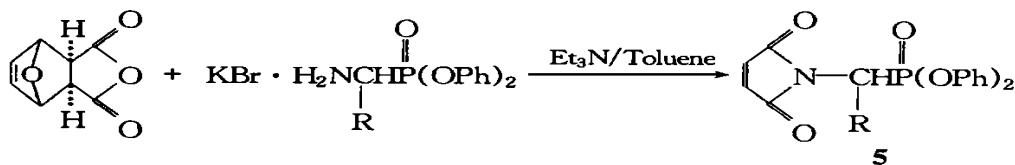
1.2 化合物的合成

在锥形瓶中加入 1 mL 乙酰氯和 15 mL 无水甲醇的混合溶剂及 1 mmol 化合物 3^[7], 室温搅拌反应直至 TLC 检测原料完全消失为止. 减压脱除溶剂, 残余物经快速柱层析分离提纯

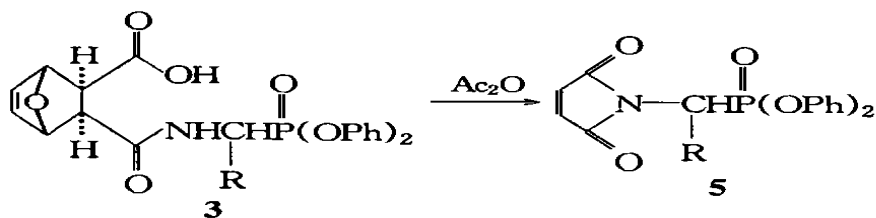
(V (石油醚): V (乙酸乙酯)=1:1)得无色粘稠液体,放置后固化为白色固体。

2 结果与讨论

我们曾经报道去甲斑蝥素与 α -氨基膦酸酯或其溴化氢盐在甲苯中回流反应能够顺利地得到相应的 α -外式-7-氧双环[2.2.1]庚烷-2,3-二甲酰亚氨基- α -取代苯基膦酸二苯酯^[7],但是当换用去甲去氢斑蝥素时,由于反应产物的不稳定性,反应过程中伴随着逆 Diels-Alder 反应的发生,最后所生成的产物并不是所预期的目标化合物 4,而是相应的分解产物 5,即 N -取代马来酰亚胺化合物。如当 $R=4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{-}$ 时,收率 83.5%;熔点 $78\sim 80\text{ }^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$, δ 5.77~5.90(d, 1H, $J_{\text{P-H}}=25.1\text{ Hz}$, PCH), 6.74(s, 2H, $=\text{CH}$), 6.96, 7.01, 7.59, 7.63(AA'BB'体系, 4H, $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$), 7.08~7.37(m, 10Harom)。



由于 5,6 位双键的存在给化合物 4 的合成带来了一定的困难,不能通过去甲去氢斑蝥素与 α -氨基膦酸酯或其溴化氢盐缩合得到,因此,我们采用直接从化合物 3 出发经过分子内脱水关环来实现其合成。首先采用乙酸酐作为脱水剂及反应溶剂,在回流条件下反应,最终的产物经 $^1\text{H NMR}$ 确证是相应的 N -取代马来酰亚胺化合物 5,也就是说该法虽然成功地实现了分子内脱水关环,但同时还伴随着逆 Diels-Alder 反应的发生。如当 $R=3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-}$, 收率 72.4%;熔点 $56\sim 57\text{ }^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$, δ 5.91~6.02(d, 1H, $J_{\text{P-H}}=23.2\text{ Hz}$, PCH), 6.79(s, 2H, $=\text{CH}$), 7.02~7.39(m, 10Harom), 7.55(m, 1Harom), 8.02(t, 1Harom), 8.20(t, 1Harom), 8.54(d, 1Harom)。



考虑到 3 在较高温度条件下容易伴随发生逆 Diels-Alder 反应,先后又选用了 $\text{SOCl}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 和 $\text{AcCl}/\text{CH}_3\text{OH}$ 体系来作为脱水关环试剂,在室温搅拌条件下来实现 4 的合成。以上两种方法都能够成功地实现由化合物 3 到化合物 4 之间的转化,但后者的收率明显高于前者,一般能达到 50%左右。

所得化合物均通过元素分析、 $^1\text{H NMR}$ 、 $^{31}\text{P NMR}$ 、EI-MS 和 IR 的确证。其物理常数及元素分析数据见表 1, $^1\text{H NMR}$ 、 $^{31}\text{P NMR}$ 数据见表 2,化合物的 EI-MS 质谱数据见表 3。

化合物 3 和 4 结构的主要差别在于化合物 3 是酸酐部分开环产物酰胺酸,化合物 4 是酸酐部分闭环产物酰亚胺。从其红外谱图中可以明显的进行区分,化合物 3 在 3000 cm^{-1} 左右有明显的酰胺吸收带,而且两个羰基在 $1710\pm 10\text{ cm}^{-1}$ (羰基羰基)和 $1655\pm 5\text{ cm}^{-1}$ (酰胺羰基)附近出现 2 个强的吸收峰;对于化合物 4 而言,则表现出典型的酰亚胺吸收特征^[8],在 $1770\pm 5\text{ cm}^{-1}$ 处出现 1 个弱的羰基吸收峰,同时在 $1700\pm 5\text{ cm}^{-1}$ 附近出现 1 个强的羰基吸收峰。

表 1 化合物 4a~4h 的物理常数及元素分析数据

编号	分子式	熔点/℃	收率/%	元素分析实测值(计算值)/%		
				C	H	N
4a	C ₂₈ H ₂₄ NO ₇ P	55~56	45.5	64.72(64.99)	4.53(4.68)	2.65(2.71)
4b	C ₂₇ H ₂₁ ClNO ₆ P	63~64	46.6	62.31(62.14)	4.02(4.06)	2.51(2.68)
4c	C ₂₈ H ₂₄ NO ₇ P	64~65	45.1	64.68(64.99)	4.65(4.68)	2.67(2.71)
4d	C ₂₇ H ₂₂ NO ₆ P	61~62	40.0	66.52(66.53)	4.75(4.55)	2.78(2.87)
4e	C ₂₈ H ₂₄ NO ₆ P	66~67	48.3	67.14(67.06)	5.01(4.82)	2.80(2.79)
4f	C ₂₇ H ₂₁ ClNO ₆ P	73~74	55.1	62.25(62.13)	4.24(4.06)	2.71(2.68)
4g	C ₂₇ H ₂₁ N ₂ O ₈ P	68~69	46.1	60.69(60.90)	3.96(3.98)	5.20(5.26)
4h	C ₂₇ H ₂₀ Cl ₂ NO ₆ P	64~66	58.8	58.19(58.29)	3.94(3.62)	2.10(2.52)

表 2 化合物 4a~4h 的¹H NMR、³¹P NMR 数据

编号	δ_{H} δ_{P} (CDCl ₃)
4a	2.87(s, 2H, COCH), 3.78(s, 3H, OCH ₃), 5.16~5.20(d, 2H, OCH), 5.78~5.90(d, 1H, PCH, $J_{\text{P-H}}^2=24.2$ Hz), 6.48(s, 2H, =CH), 6.84, 6.88, 7.53, 7.57(AA'BB'体系, 4H, 4-CH ₃ OC ₆ H ₄), 7.00~7.26(m, 10Harom), δ_{P} 10.68
4b	2.82~2.84(q, 2H, COCH), 5.24~5.26(d, 2H, OCH), 6.41~6.53(d, 1H, PCH, $J_{\text{P-H}}^2=24.4$ Hz), 6.47(s, 2H, =CH), 6.97~7.30(m, 13Harom), 8.06(d, 2Harom), δ_{P} 9.86
4c	2.81(s, 2H, COCH), 3.75(s, 3H, OCH ₃), 5.24~5.26(d, 2H, OCH), 6.46(s, 2H, =CH), 6.46~6.58(d, 1H, PCH, $J_{\text{P-H}}^2=24.2$ Hz), 7.03~7.26(m, 13Harom), 7.98(d, 1Harom), δ_{P} 11.16
4d	2.90(s, 2H, COCH), 5.25~5.34(d, 2H, OCH), 5.84~5.96(d, 1H, PCH, $J_{\text{P-H}}^2=24.4$ Hz), 6.49(s, 2H, =CH), 6.96~7.60(m, 15Harom), δ_{P} 10.41
4e	2.32(s, 3H, CH ₃), 2.87(s, 2H, COCH), 5.23~5.32(d, 2H, OCH), 5.82~5.94(d, 1H, PCH, $J_{\text{P-H}}^2=26.5$ Hz), 6.48(s, 2H, =CH), 6.98, 7.02, 7.56, 7.60(AA'BB'体系, 4H, 4-CH ₃ C ₆ H ₄), 7.01~7.47(m, 10Harom), δ_{P} 10.77
4f	2.89(s, 2H, COCH), 5.26~5.35(d, 2H, OCH), 5.78~5.90(d, 1H, PCH, $J_{\text{P-H}}^2=24.1$ Hz), 6.48(s, 2H, =CH), 6.96, 7.00, 7.56~7.60(AA'BB'体系, 4H, 4-ClC ₆ H ₄), 7.14~7.35(m, 10Harom), δ_{P} 9.72
4g	2.90(q, 2H, COCH), 5.23~5.30(d, 2H, OCH), 6.49(s, 2H, =CH), 6.86~6.98(d, 1H, PCH, $J_{\text{P-H}}^2=24.2$ Hz), 7.12~7.24(m, 10Harom), 7.38~7.56(m, 2Harom), 7.88~7.92(d, 1Harom), 8.08~8.12(d, 1Harom), δ_{P} 8.93
4h	2.82(q, 2H, COCH), 5.23~5.25(d, 2H, OCH), 6.35~6.47(d, 1H, PCH, $J_{\text{P-H}}^2=24.2$ Hz), 6.47(s, 2H, =CH), 7.02~7.28(m, 12Harom), 8.06~8.10(d, 1Harom), δ_{P} 9.40

表 3 化合物 4a~4h 的 EI-MS 质谱数据

编号	M ⁺	M ⁺ -C ₄ H ₄ O	M ⁺ -C ₄ H ₄ O-OPh	M ⁺ -C ₄ H ₄ O-P(O)(OPh) ₂
4a	517(0)	449(7)	356(40)	216(100)
4b	521(0)	453(6), 455(2)	360(45), 362(14)	220(100), 222(29)
4c	517(0)	449(7)	356(40)	216(100)
4d	487(0)	419(5)	326(43)	186(100)
4e	501(0)	433(6)	340(52)	200(100)
4f	521(0)	453(4), 455(1)	360(39), 362(13)	220(100), 222(27)
4g	532(0)	464(8)	371(45)	231(100)
4h	555(0)	487(3), 489(2)	394(43), 396(29), 398(5)	254(100), 256(67), 258(12)

括号内数值代表相对丰度。

化合物 3、4 的³¹P NMR 测定表明,从化合物 3 转化为化合物 4 后,其膦酰基的³¹P 化学位移明显向高场移动(约 4~10)。这一结果说明 3 分子内脱水形成 4 后,电子诱导效应增强,使得 O→P 反馈作用增强,磷原子周围的电子云密度增大,化学位移向高场移动。苯环上取代基

的电子诱导效应所造成的³¹P 化学位移的变化则相对不太明显(约 1~2), 其³¹P 化学位移值见表 4.

表 4 化合物 3a~3h 与 4a~4h 的³¹P 化学位移比较

编号	$\delta_p(3)$	$\delta_p(4)$	$\Delta \delta_p$	编号	$\delta_p(3)$	$\delta_p(4)$	$\Delta \delta_p$
a	20.26, 20.56	10.68	-9.58, -9.88	e	14.33	10.77	-3.56
b	19.04, 19.27	9.86	-9.18, -9.41	f	19.38	9.72	-9.66
c	14.53	11.16	-3.37	g	18.54	8.93	-9.61
d	20.00	10.41	-9.59	h	18.34, 18.50	9.40	-8.94, -9.10

对化合物 4 的 EI-MS 质谱测试发现, 由于苯氧自由基的良好离去性能, 使得这类化合物不能出现分子离子峰, 同时在质谱裂解条件下还容易发生逆 Diels-Alder 裂解丢失呋喃小分子.

参 考 文 献

1 王广生. 药学报, 1980 **15**(3): 119

2 Shimi I R, Zaki Z. *Eur J Cancer Chin Oncol*, 1982 **18**(8): 785

3 Collins K D, Stark G R. *J Bio Chem*, 1971, **246**: 6599

4 田少雷, 李克庆, 王志远. 中国医药工业杂志, 1992 **23**: 33

5 Yuan C Y, Wang G H, Chen S J. *Synthesis*, 1990: 522

6 Oleksyszyn J, Subotkowska L, Mastalerz P. *Synthesis*, 1979: 985

7 周正洪, 陈茹玉. 高等学校化学学报, 1998, **19**(12): 1954

8 陈德恒. 有机结构分析. 北京: 科学出版社, 1985: 154

Synthesis of α -exo-7-Oxabicyclo[2.2.1] hept-5-ene-2, 3-dicarboximido- α -substituted Phenyl Phosphonic Diphenyl Esters

Zhou Zhenghong^{*}, Chen Ruyu

(*Institute of Elemento-Organic Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071*)

Abstract Eight title phosphonic diphenylesters have been synthesized and their structures were confirmed by ¹H NMR, ³¹P NMR, EI-MS, IR and elemental analysis.

Keywords α -aminodiphenylphosphonate, synthesis, dehydronorcantharidin