

有机磷化学研究



有机磷化学研究

陈茹玉 刘纶祖 著

高等教育出版社

图书在版编目(CIP)数据

有机磷化学研究/陈茹玉,刘纶祖著. —北京:高等教育出版社,2001.

ISBN 7-04-009808-3

I. 有… II. ①陈… ②刘… III. 有机磷化合物—研究
IV. 0627.51

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 01123 号

有机磷化学研究

陈茹玉 刘纶祖 著

出版发行 高等教育出版社

社 址 北京市东城区沙滩后街 55 号 邮政编码 100009

电 话 010-64054588 传 真 010-64014048

网 址 <http://www.hep.edu.cn>
<http://www.hep.com.cn>

经 销 新华书店北京发行所

印 刷 北京外文印刷厂

开 本 850×1168 1/32

印 张 7.75

字 数 190 000

插 页 1

版 次 2001 年 7 月第 1 版

印 次 2001 年 7 月第 1 次印刷

定 价 18.00 元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换。

版权所有 侵权必究



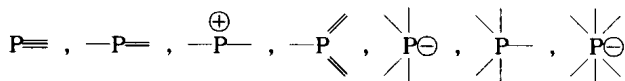
陈茹玉, 1919年9月24日生于福建闽侯, 著名有机化学家, 中国科学院院士。毕业于西南联合大学化学系, 美国印第安那大学博士, 美国西北大学博士后。历任南开大学教授, 南开大学元素有机化学研究所副所长、所长, 中国农药化学会副会长, 国务院学位委员会学科评议组成员等职。

前 言

近二十年来,有机磷化学研究出现令人瞩目的新进展,主要表现在:

1. 新型结构类型的有机磷化合物大量涌现

目前已经合成出骨架为



的新型有机磷化合物。这些独特成键类型不仅丰富了有机磷学科的基础理论,而且为研究更新的结构骨架提供了依据。其中,有些类型化合物可以与过渡金属形成配合物,有些可用作合成子衍生出众多的有机磷化合物。这些发现也有力地促进了金属有机化学的发展,开拓了有机磷应用的新领域。

2. 生命有机磷化学研究成为热点

20世纪80年代,研究生物机体的物质组成、维持生命活动的各种化学变化及与其密切联系的生命化学得到飞跃发展。有机磷化学与生命化学密不可分。因为在生命机体中许多内源活性物质都含磷酸酯结构单元,它们参与机体的物质代谢、能量转化、遗传表达等几乎所有生化过程。近年来,生命有机磷研究异常活跃,开展了内容广泛的科学研究。如DNA基因节段的修饰;生物膜的结构、功能和人工模拟及合成;酶的活性调节途径——磷酰化与去磷酰化;磷脂衍生物的合成等,均取得重大成果。

3. 有机磷药物有重大发现

有机磷化合物作为抗癌药(如环磷酰胺)曾经应用在临床上,由于毒副作用已逐步被其它抗癌药所取代。但是,新型有机磷抗癌药物的探索一直没有停止过。大量研究已经表明,癌细胞和被

病毒感染的细胞、核酸代谢过程与正常细胞核酸代谢过程有很多差别,涉及的磷酰基转移反应也不相同,因而核酸类药物研究方兴未艾。特别是小分子活性核苷酸的研究进展很快。近年来围绕环状核苷酸的类似物、衍生物进行了大量合成,发现是一类调节控制细胞分化生长的有效药物。反义寡核苷酸选择性抑制病毒或肿瘤的 mRNA 表达,也取得令人鼓舞的进展。目前抗艾滋病药物的研究极其活跃,而有机磷抗艾滋病药物更引起人们的关注,成为主攻方向。Foscarnet 作为抗艾滋病药已在临床上应用。近二十几年来,双磷酸酯(Bisphosphonates)作为骨病药物研究取得重大成果。其中,Clodronate 和 Risedronate 有很高疗效,已应用于临床。

面对有机磷研究蓬勃发展的新形势,将我们在这一领域中的研究成果进行总结,以便不断提高,这是很有意义的。这既是丰富有机磷化学内容的需要,也是探索新领域、开拓新应用的需要,同时也为今后有机磷研究工作者进行创新性研究铺垫基石。

本书收集了中国科学院院士陈茹玉教授 1980 年以来发表的主要论文,按有机磷化合物结构类型分为五个专题,独立成章。第六章为刘纶祖教授的研究工作。本书不是论文汇编,我们力求将同一专题下发表的论文有机地统一起来,突出其立题思想,以及各自特点和成果;也力求简要准确论述国内外研究动向,以便于评价我们的研究工作水平。

参加本书编写人员分工如下:第一章,迟国臣、戴庆;第二章、第三章,周嘉;第四章,迟国臣;第五章,陈茹玉;第六章,刘纶祖。王惠林、黄君珉参加部分章节整理和核对工作。陈茹玉、刘纶祖负责对全书进行校阅和修订。

本书的出版得到华夏英才基金资助,高等教育出版社给予支持,在此表示衷心的感谢。

陈茹玉 刘纶祖

南开大学元素有机化学研究所

2000 年 2 月

内 容 提 要

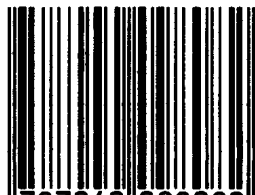
本书重点介绍中国科学院院士陈茹玉教授自 1980 年至今在有机磷化学研究领域取得的研究成果及进展。这些研究领域主要集中在生理及生物活性有机磷化合物的设计、合成及其相关的基础理论探索。根据所研究的化合物类型,将全书分六章进行叙述,每章后引用大量文献可供读者深入了解时参考。

有机磷化学近二十年发展很快,在生命化学、功能材料及有机合成试剂等领域均出现许多令人瞩目的成果。本书作者的研究属于该领域前沿,在国际上占有一席之地。

本书可供化学专业研究生及从事有机磷化学研究的科技工作者参考。

责任编辑	岳延陆
封面设计	刘晓翔
责任绘图	李维平
版式设计	周顺银
责任校对	王 雨
责任印制	陈伟光

ISBN 7-04-009808-3



9 787040 098082 >

目 录

第一章 α -氨基膦酸及含磷肽衍生物	1
1.1 前言	1
1.2 α -氨基膦酸衍生物的合成及生物活性	3
1.2.1 N端为磷酰基取代的 α -氨基膦酸衍生物	4
1.2.2 N端为羰基取代的 α -氨基膦酸衍生物	16
1.2.3 磷酰甲酸及磷酰乙酸的 α -氨基膦酸衍生物	21
1.2.4 斑蝥素类似物的 α -氨基膦酸衍生物	24
1.3 含磷肽衍生物的合成及生物活性	27
1.3.1 含磷肽的分类	27
1.3.2 aa-ap型含磷二肽的合成	28
1.3.3 ap-aa型含磷二肽的合成	33
1.3.4 膦酸基连接在肽的支链上的肽的合成	42
参考文献	46
第二章 磷(膦)酰胺酯及磷(膦)酸酯类衍生物	49
2.1 前言	49
2.2 手征性硫代磷(膦)酸及其衍生物的研究	50
2.2.1 碱性甲醇解反应	53
2.2.2 酸性甲醇解反应	54
2.2.3 碱性水解反应	55
2.2.4 氨解反应	56
2.2.5 与硫化钾反应	56
2.2.6 与五氯化磷反应	57
2.3 硫代磷酰胺酯类化合物的合成及其结构与活性定量关系的 研究	58
2.3.1 关于各参数的取值及结构与活性关系式	63
2.3.2 关于用 ΔR_m 作为亲脂性参数	63

2.3.3 关于用 $\Delta\delta_P$ 作为电子效应参数	64
2.4 (硫)脲基磷酰胺酯类化合物的合成及其抗肿瘤和抗病毒 活性研究	67
2.5 N-苯磺酰基磷酰胺酯类化合物的合成及其对昆虫谷 氨酸受体通道阻断作用的研究	78
参考文献	80
第三章 有机磷杂环化合物	84
3.1 前言	84
3.2 二氮(二氧或氧氮)磷杂五元或六元环化合物的研究	85
3.2.1 文献概述	85
3.2.2 新型 1,3,2-二氮(二氧或氧氮)磷杂五元或六元环 化合物的合成、结构及性质研究	87
3.3 二氮二磷杂环化合物的研究	110
3.3.1 二氮二磷杂五元环化合物的研究概况	110
3.3.2 新型 1,3,2,4-二氮二磷杂环戊烷化合物的合成、 结构及性质研究	112
3.4 1,3,5,2-三氮磷杂六元环化合物的研究	117
3.4.1 研究概况	117
3.4.2 新型 1,3,5,2-三氮磷杂六元环化合物的合成、结构 及性质研究	117
3.5 1,4,2-二氮磷杂环戊-5-(硫)酮类化合物的研究	124
3.5.1 文献概述	124
3.5.2 新型 1,4,2-二氮磷杂五元环类化合物的研究	127
3.6 光学活性磷杂环的不对称合成	134
参考文献	141
第四章 核苷及糖的含磷衍生物	145
4.1 核苷含磷衍生物的合成及有关反应的研究	145
4.1.1 前言	145
4.1.2 磷酰基修饰的核苷的合成	147
4.1.3 含磷酰基的螺环核苷的合成	152
4.1.4 酮核苷与醇的反应——形成稳定的半缩酮	158
4.2 糖的含磷衍生物	164

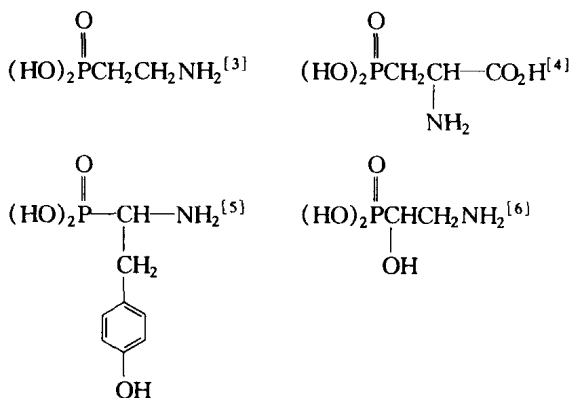
4.2.1	含氮芥基团的糖基磷酰胺酯的合成	164
4.2.2	核苷的含氮芥基团的磷酰胺酯的合成	168
4.2.3	糖基- α -氨基磷酸衍生物	169
参考文献		174
第五章	甘油磷酯衍生物	176
5.1	前言	176
5.1.1	磷脂与生物膜	176
5.1.2	基本磷脂	177
5.1.3	磷脂的立体化学	178
5.1.4	磷脂-药物缀合物	179
5.2	本研究室工作简介	182
5.2.1	磷脂核苷缀合物	184
5.2.2	环磷甘油酯核苷缀合物	186
5.2.3	含杂原子(N,S)的磷脂缀合物	193
5.3	磷酸酯-1,2-环磷甘油酯缀合物	196
参考文献		197
第六章	磷烷化学	203
6.1	前言	203
6.2	分子内配位基重组	204
6.2.1	螺环磷烷的假旋转	205
6.2.2	含六氟异丙氧基磷烷的假旋转	207
6.2.3	具有多种立体异构的磷烷假旋转	208
6.2.4	三环类磷烷假旋转	210
6.3	磷烷合成方法	211
6.3.1	从二配位磷化合物起始	211
6.3.2	从三配位磷化合物起始	213
6.3.3	从四配位磷化合物起始	218
6.3.4	从五配位磷化合物起始	220
6.4	磷烷的化学反应	220
6.4.1	稳定性	220
6.4.2	与烷氧基负离子反应形成六配位磷化合物	221
6.4.3	氢磷烷的反应性能	222

6.5 磷烷 ³¹ P NMR 谱特征	230
参考文献	236

第一章 α -氨基膦酸及含磷肽衍生物

1.1 前言

氨基膦酸是氨基酸的含磷类似物,它是继氨基酸、氨基磺酸后在生物体内发现的第三类氨基酸^[1]。早在1943年,就有专利报道氨基膦酸的合成,但在以后的十多年中,这类化合物的合成和性质并未引起人们的注意^[2]。1959年 Horiguchi 等从羊的胃瘤的纤毛虫原生动物中分离到 β -氨基膦酸后^[3],氨基膦酸化学才引起人们的重视,之后人们相继在自然界中又发现许多氨基膦酸。



由于自然界中氨基膦酸的发现及其广泛的生物活性,引起了人们对这一领域的极大兴趣,合成了许多氨基酸的含磷类似物及其衍生物,并发现它们大部分都具有广泛的生物活性。1959年, Mastalerz 首先发现 $\text{R}(\text{EtO})\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$ 是谷氨

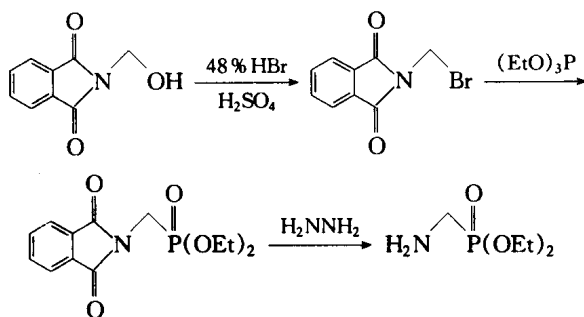
酸合成酶的强抑制剂^[7], 随后发现氨基磷酸还具有除草^[8]、抗菌^[9]、抗肿瘤^[10]等生物活性。

α -氨基酸是组成蛋白质的基本物质, 它的含磷类似物 α -氨基磷酸及其衍生物也是人们广泛研究的重点。自然界中最常见的 20 种 α -氨基酸的含磷类似物基本都被合成^[11,12], 同时合成了许多新型的 α -氨基磷酸及其衍生物, 它们都表现出了较好的生物活性。

α -氨基磷酸的合成方法很多, 其中像 Arbuzov 法, P—H 键对亚胺加成法及类 Mannich 法都很成熟, 是合成中应用较多的。

(1) Arbuzov 法

亚磷酸酯与具有 C—X 键的化合物发生 Arbuzov 反应是合成磷碳键的常用方法, 用该反应合成 α -氨基磷酸是最早应用的方法之一, 应用此法的关键是形成 X—C—N 类化合物, 且离去基团 X 有一定的活性, X 可以是卤素^[13]、烷氧基^[14]、酰氧基^[15]、季氨基^[16]等, 如:



(2) P—H 键对亚胺的加成法

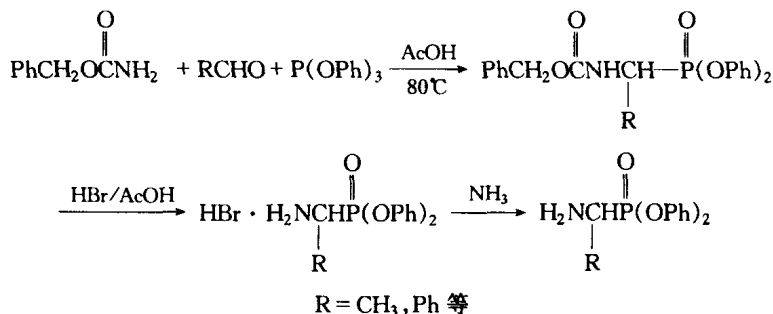
P—H 键对亚胺的加成是合成 P—C—N 结构非常普通的方法, 通式如下:



亚胺中的 R 可以是磷酰基^[17]、叔碳烷基^[18]、三苯甲基^[19]等, 这些取代基在酸水解或催化氢化条件下都比较容易离去, 以便获得游离的氨基, R 基团也可以是目标分子中所需要的各种取代基^[11]。

(3) 类 Mannich 法

类 Mannich 反应是合成 α -氨基膦酸比较简便的方法, 它由胺组分、醛(酮)组分、磷组分一步缩合而成。利用不同的醛(酮)、胺和三价磷进行反应, 发现反应基本上都能顺利实现, 有的反应需要催化剂^[20], 磷组分可以是三氯化磷^[21]、亚磷酰氯^[20]、亚磷酸酯^[22]等, 胺可以是伯胺、仲胺^[23]、磷酰胺^[24]、脲^[22]、硫脲^[25]及氨基甲酸酯^[26]等。例如:



1.2 α -氨基膦酸衍生物的合成及生物活性

我们对 α -氨基膦酸衍生物的研究, 主要是将 α -氨基膦酸的母体结构与其它有某种生物活性的结构单元相连, 合成出结构新颖的 α -氨基膦酸衍生物, 希望找到高活性、低毒性的农药和医药新品种。在此过程中, 着重于研究所设计化合物的合成方法、相关反应的机理、产物的结构及其生物活性。我们尝试了将磺酰基、磺酰脲基、磷酰基等活性基团引入到 α -氨基膦酸的母体结构中, 并发现某些新化合物具有较好的抗癌、抗病毒或除草活性。

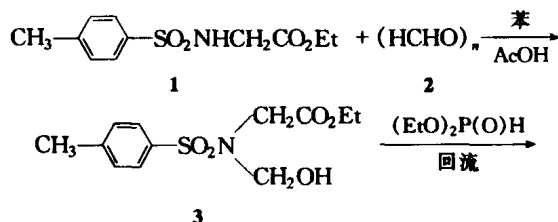
1.2.1 N端为磺酰基取代的 α -氨基膦酸衍生物

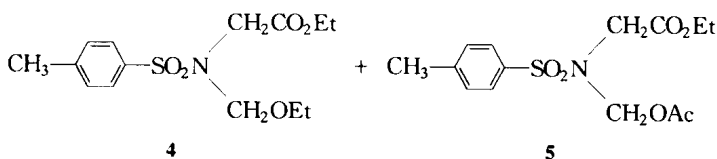
α -氨基膦酸和膦肽的衍生物具有多种生物活性。就除草而言,已开发出了草甘膦(glyphosate)和双丙氨酰膦(bialaphos)等优秀的除草剂品种,因此对 α -氨基膦酸和膦肽进行结构上的修饰,有可能找到高活性的除草剂。

从结构特点来看,近年来开发出的超高效除草剂品种的结构中很多都含有磺酰基。如磺酰脲类除草剂,就已相继开发出了二十多个品种。继磺酰脲类除草剂之后,杂环磺酰胺类除草剂又成为开发新品种极具潜力的新领域,如三唑嘧啶磺酰胺、噻唑嘧啶磺酰胺、三唑磺酰胺及吡唑嘧啶磺酰胺等,都具有很好的除草活性;且其中有些具有强选择性。此外,较老的除草剂品种如黄草灵、苯达松等的结构中也含有磺酰基,可见,磺酰基在除草剂的结构中发挥着很重要的作用。因此我们设计将磺酰基引入到 α -氨基膦酸的结构中去,以期找到高效选择性除草剂。

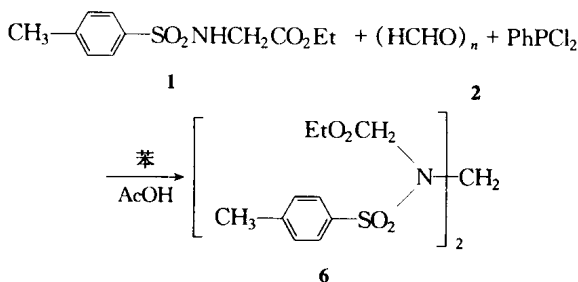
(1) N-对甲苯磺酰基- α -氨基膦酸二乙酯类化合物的合成^[27,28]

α -氨基膦酸二酯类化合物的合成最简便的方法是利用类Mannich反应。我们首先在以苯为溶剂,以醋酸为催化剂的条件下,用胺组分1与多聚甲醛2反应生成中间体3,然后再与亚磷酸二酯发生反应,试图合成 α -氨基膦酸二乙酯的衍生物。结果我们只分离得到4和5两种副产物,若不加入亚磷酸二酯回流反应8 h,只得到5而无4产生,显然4中的乙基来自亚磷酸二乙酯。用此法未能得到目标产物。





同样,以无水苯为溶剂,1,2 与 PhPCl_2 反应,我们只分离得到二胺化合物 6:



1990 年袁承业等报道乙酰氯为溶剂,氨基甲酸苄酯在低温的条件下能顺利地与亚磷酸二酯及醛发生类 Mannich 反应,生成相应的 α -氨基磷酸二酯类化合物^[26]。当我们用 *N*-甲基对甲苯磺酰胺 7 代替氨基甲酸苄酯在类似的条件下发生反应,结果 7 迅速与 AcCl 反应生成副产物 8:

