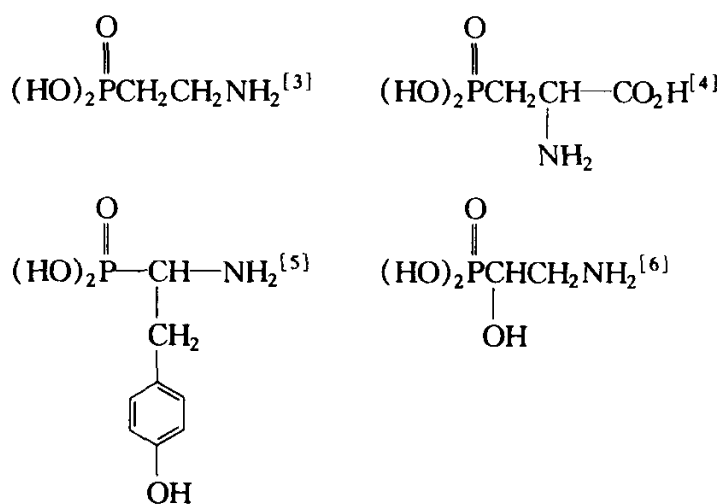


# 第一章 $\alpha$ -氨基膦酸及含磷肽衍生物

## 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<sup>[1]</sup>。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<sup>[2]</sup>。1959 年 Horiguchi 等从羊的胃瘤的纤毛虫原生动物中分离到  $\beta$ -氨基膦酸后<sup>[3]</sup>，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

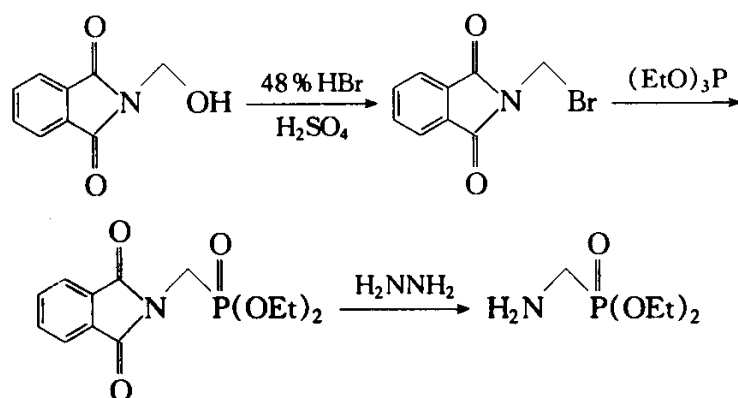
酸合成酶的强抑制剂<sup>[7]</sup>，随后发现氨基磷酸还具有除草<sup>[8]</sup>、抗菌<sup>[9]</sup>、抗肿瘤<sup>[10]</sup>等生物活性。

$\alpha$ -氨基酸是组成蛋白质的基本物质，它的含磷类似物  $\alpha$ -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  $\alpha$ -氨基酸的含磷类似物基本都已被合成<sup>[11 12]</sup> 同时合成了许多新型的  $\alpha$ -氨基磷酸及其衍生物，它们都表现出了较好的生物活性。

$\alpha$ -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  $\alpha$ -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<sup>[13]</sup>、烷氧基<sup>[14]</sup>、酰氧基<sup>[15]</sup>、季氨基<sup>[16]</sup>等，如：



### (2) P—H 键对亚胺的加成法

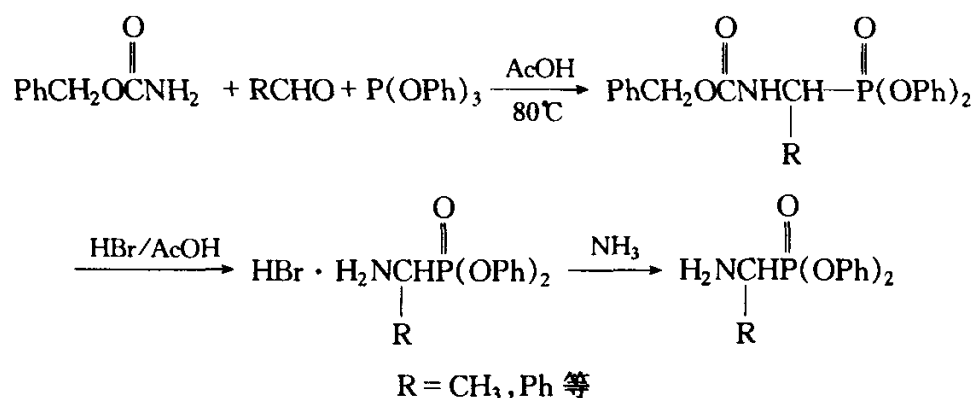
P—H 键对亚胺的加成是合成 P—C—N 结构非常普通的方法，通式如下：



亚胺中的 R 可以是磷酰基<sup>[17]</sup>、叔碳烷基<sup>[18]</sup>、三苯甲基<sup>[19]</sup>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<sup>[11]</sup>。

### (3) 类 Mannich 法

类 Mannich 反应是合成  $\alpha$ -氨基磷酸比较简便的方法，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<sup>[20]</sup>，磷组分可以是三氯化磷<sup>[21]</sup>、亚磷酰氯<sup>[20]</sup>、亚磷酸酯<sup>[22]</sup>等，胺可以是伯胺、仲胺<sup>[23]</sup>、磷酰胺<sup>[24]</sup>、脲<sup>[22]</sup>、硫脲<sup>[25]</sup>及氨基甲酸酯<sup>[26]</sup>等。例如：



## 1.2 $\alpha$ -氨基磷酸衍生物的合成及生物活性

我们对  $\alpha$ -氨基磷酸衍生物的研究，主要是将  $\alpha$ -氨基磷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  $\alpha$ -氨基磷酸衍生物，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  $\alpha$ -氨基磷酸的母体结构中，并发现某些新化合物具有较好的抗癌、抗病毒或除草活性。

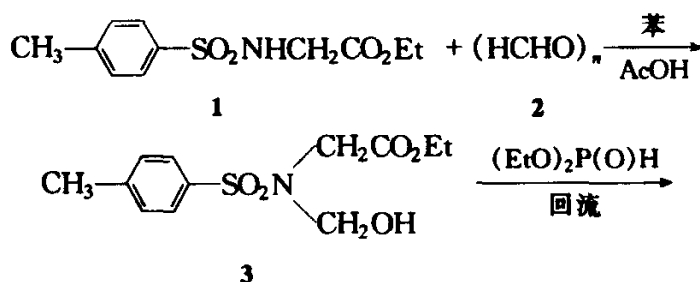
### 1.2.1 N 端为磺酰基取代的 $\alpha$ -氨基磷酸衍生物

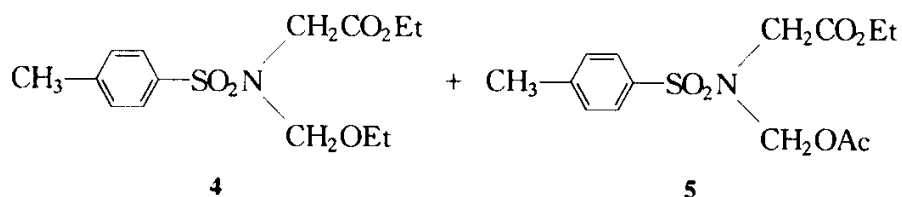
$\alpha$ -氨基磷酸和膦肽的衍生物具有多种生物活性。就除草而言，已开发出了草甘膦(glyphosate)和双丙氨酰磷(bialaphos)等优秀的除草剂品种，因此对  $\alpha$ -氨基磷酸和膦肽进行结构上的修饰，有可能找到高活性的除草剂。

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、三唑磺酰胺及吡啶嘧啶磺酰胺等，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  $\alpha$ -氨基磷酸的结构中去，以期找到高效选择性除草剂。

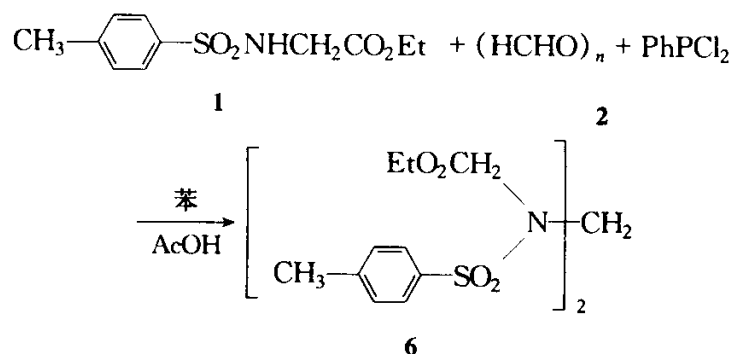
(1) *N*-对甲苯磺酰基- $\alpha$ -氨基磷酸二乙酯类化合物的合成<sup>[27,28]</sup>

$\alpha$ -氨基磷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  $\alpha$ -氨基磷酸二乙酯的衍生物。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。

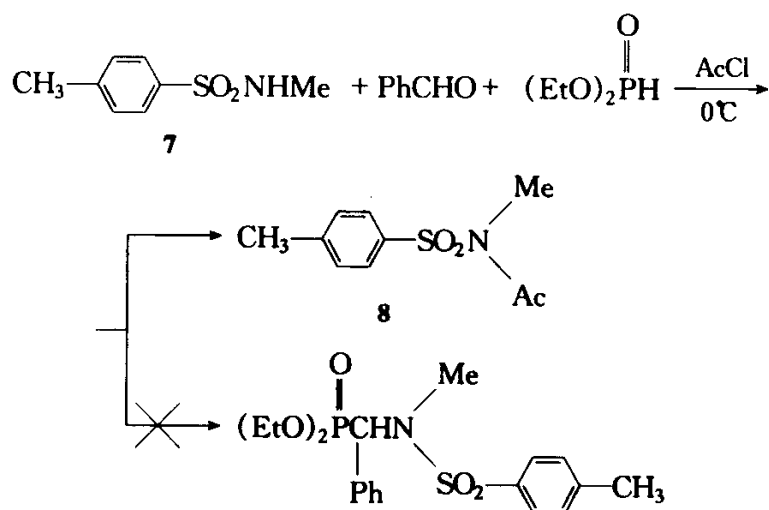




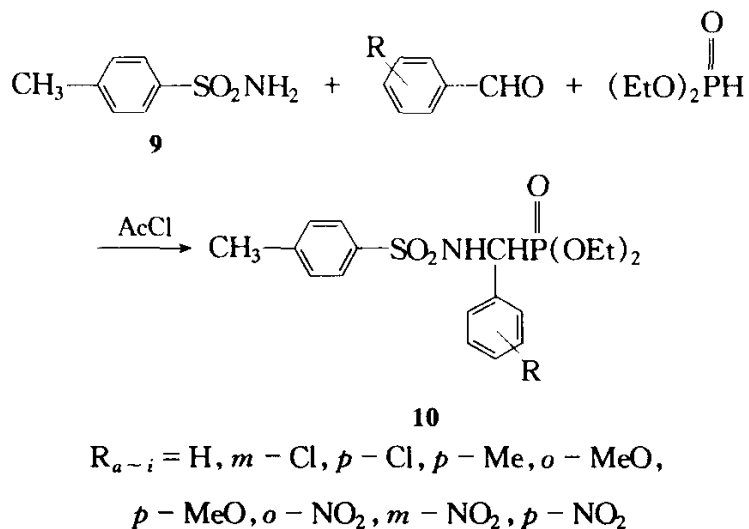
同样，以无水苯为溶剂，**1, 2**与  $\text{PhPCl}_2$  反应，我们只分离得到二胺化合物 **6**：



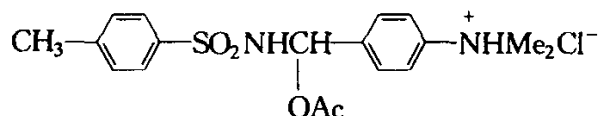
1990年袁承业等报道乙酰氯为溶剂，氨基甲酸苄酯在低温的条件下能顺利地于亚磷酸二酯及醛发生类 Mannich 反应，生成相应的  $\alpha$ -氨基磷酸二酯类化合物<sup>[26]</sup>。当我们用 *N*-甲基对甲苯磺酰胺 **7** 代替氨基甲酸苄酯在类似的条件下发生反应，结果 **7** 迅速与  $\text{AcCl}$  反应生成副产物 **8**：



当我们用对甲苯磺酰胺 **9** 代替 **7** 参加反应，在类似的条件下却顺利地得到了目标产物 **10**，这可能是由于氮原子上的甲基换成氢原子以后，使氮原子对 AcCl 的亲核性降低，从而优先进攻芳醛的缘故<sup>[29]</sup>。

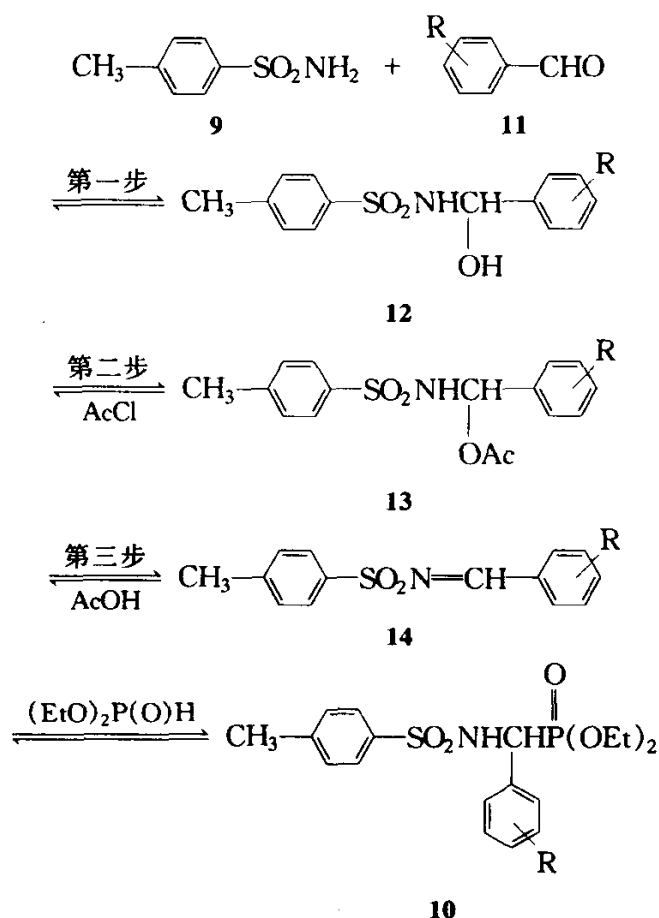


当用 2,4-二硝基苯甲醛参加反应时，未能得到相应的产物 **10**，只回收得到原料。当用 *p*-N,N-二甲氨基苯甲醛参加反应时，我们只分离得到氨基进攻醛基所得羟胺的乙酰化产物：



因此，为了比较芳醛上的取代基对反应活性的影响，用等物质的量的苯甲醛、对甲氧基苯甲醛和对硝基苯甲醛在一个反应体系中与等物质的量的 **9** 和亚磷酸二酯反应。用 TLC 跟踪当 **9** 反应完毕后，用 <sup>31</sup>P NMR 测定所生成各产物的含量，结果发现 R = *p*-NO<sub>2</sub>, H, *p*-MeO 的各产物的含量比为 2:1:1。

为了进一步研究该反应的机理，我们还成功地分离到了亚胺反应中间体 **14**，用分离到的亚胺中间体在乙酰氯中与亚磷酸二酯反应，也可以顺利地得到目标产物。据此，提出了如下反应机理：



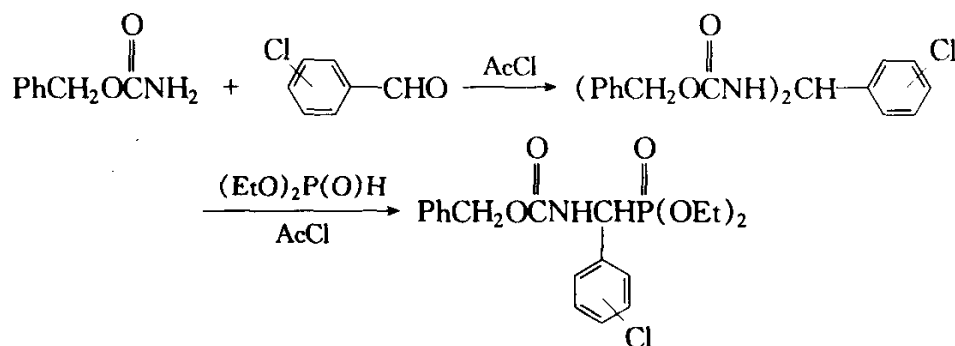
**9** 上的氮原子亲核进攻 **11** 上的羰基生成 **12**, **12** 被乙酰化生成 **13**, **13** 消除一分子的 AcOH 得到 **14**, **14** 与亚磷酸二酯加成得产物 **10**。

用以上反应机理可以很好地解释芳醛的活性差异。① 当 R 为对位吸电子基时, 有利于第一步的亲核加成反应, 但不利于第二步和第三步反应。当 R = *p*-NO<sub>2</sub> ( $\delta = 0.78$ ) 时 总的效果是有利于产物的生成, 因此竞争反应中相应的产物最多。当 R 为更强的吸电子基 *p*-Me<sub>2</sub>HN<sup>+</sup> ( $\delta = 0.82$ ) 时, 则第三步反应不能进行, 只得到中间体 **13**。当 R 为更强的吸电子基 2,4-二硝基时 则第二步反应亦不能发生, 由于第一步反应是一个平衡反应, 虽然强吸电子基有利于 **12** 的生成 但因 **12** 不能再反应生成 **13** 所以生成 **12** 的量不多, 仍回收得到原料 **9** 和 **11**。② 当 R 为对位给电子基 *p*-MeO 时, 则不利于第一步反应, 但对第二、三步反应有利。结

果生成相应产物的量与 R=H 时相当。

我们曾用  $\text{AcOH} + \text{Ac}_2\text{O}$  为溶剂，结果也未能得到产物 10，这可能是由于  $\text{AcOH}$  虽然能催化第一步反应，但不利于第三步的消除反应，使反应不能进行下去。采用乙酰氯为溶剂，不仅能使第二步释放出  $\text{HCl}$  而催化第一步反应，而且能迅速酰化 12，生成 13，还能及时捕捉第三步反应放出  $\text{AcOH}$  使之转化为  $\text{Ac}_2\text{O}$  从而促使整个反应易于进行。用脂肪醛代替芳醛在相同的条件下亦能反应，生成相应的产物。如用正丙醛和异丁醛反应的收率分别为 67.6% 和 64.3%。

虽然氨基甲酸苄酯在类似的条件下也能与醛和亚磷酸二酯发生反应，但反应机理不一样。它是通过一个二胺中间体进行的，如氨基甲酸苄酯在乙酰氯中能很快地与氯代苯甲醛反应，生成二胺中间体，该中间体能从反应液中析出。将其分离提纯后，进一步与亚磷酸二乙酯在乙酰氯中反应，也能顺利地得到相应的产物：



相似的反应通过不同的中间体进行，可能是由于氨基甲酸苄酯中羰基的吸电子作用使相应的亚胺难以形成，而对甲苯磺酰基虽然也是一个吸电子基，但形成亚胺后能使整个分子成为一个大的共轭体系，使其稳定而易于形成。

该类化合物的  $^1\text{H}$  NMR 谱图很有特征，与磷原子相连的两个乙氧基的两个甲基是磁不等价的，分别在  $\delta 1.07$  和  $\delta 1.37$  处裂分为三重峰。Varaprasad 等认为两个乙氧基的不等价是由于  $\alpha$  位手性碳原子的不对称诱导，使磷原子成为一个前手性原子而引起的。

我们则认为它们的磁不等价现象主要是由于其中一个乙氧基处于苯环的屏蔽区而使其甲基的化学位移移向高场。的确，在我们合成的两个  $\alpha$  位非苯环取代，而是乙基或异丙基取代的产物中，发现它们的  $^1\text{H}$  NMR 中两个乙氧基是等价的。

为了进一步证明我们的观点，我们还培养了化合物 **10c** 的单晶 其分子结构如图 1.1 所示。可见，的确是有一个乙氧基处于苯环的屏蔽区内，而另一个乙氧基处在苯环的去屏蔽区，从而证实了我们的观点<sup>[30]</sup>。

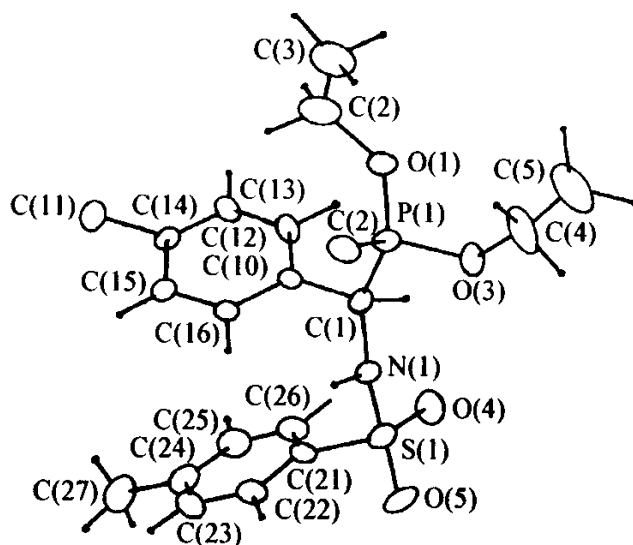
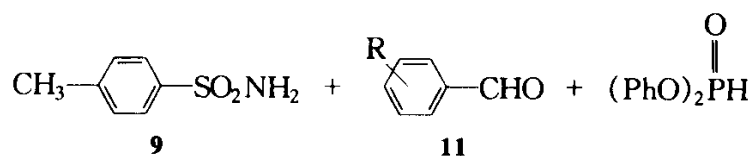
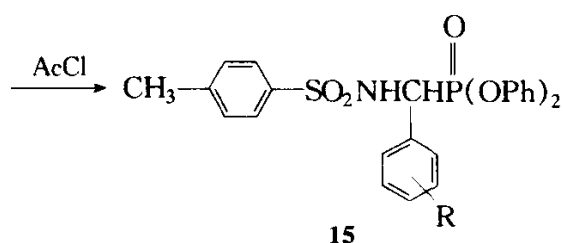


图 1.1 化合物 **10c** 分子结构图

(2) *N*-对甲苯磺酰基 -  $\alpha$ -氨基膦酸二苯酯类化合物的合成<sup>[31]</sup>

在乙酰氯为溶剂的条件下，对甲苯磺酰胺也能与醛和  $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{H}$  顺利地发生类 Mannich 反应，生成相应的二苯酯 **15**。由于 **15** 不溶于乙酰氯，产物能从反应体系中直接析出，使产物易于提纯：



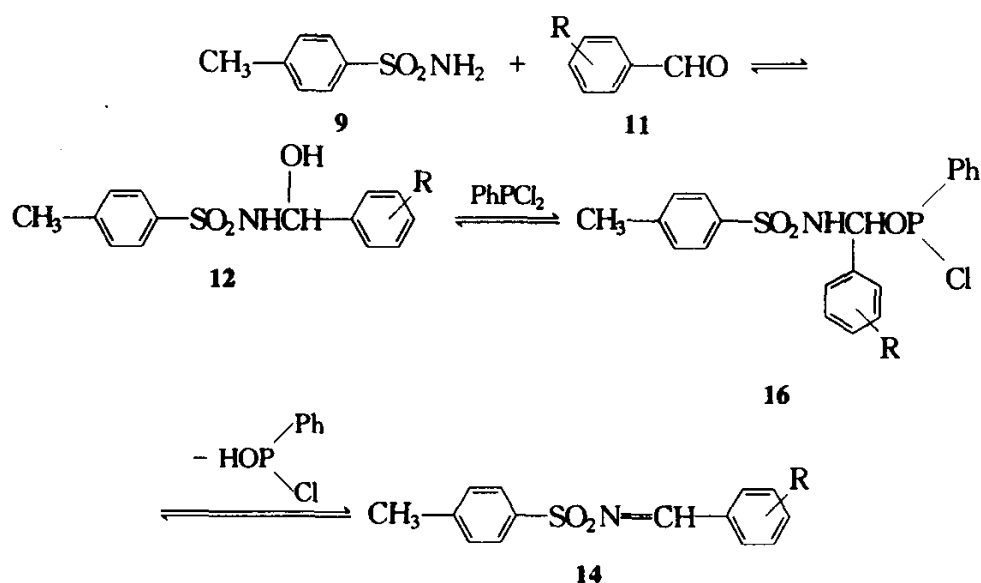


(3) *N*-对甲苯磺酰基- $\alpha$ -氨基苯基次磷酸的合成<sup>[32]</sup>

$\alpha$ -氨基苯基次磷酸可以在苯或醋酸为溶剂的条件下直接用类 Mannich 反应来合成。但当我们用对甲苯磺酰胺与芳醛及苯基二氯化磷在无水苯中回流反应后，只得到亚胺化合物。若反应中不加苯基二氯化磷，则无亚胺生成，显然，苯基二氯化磷在该反应中起着催化脱水的作用：



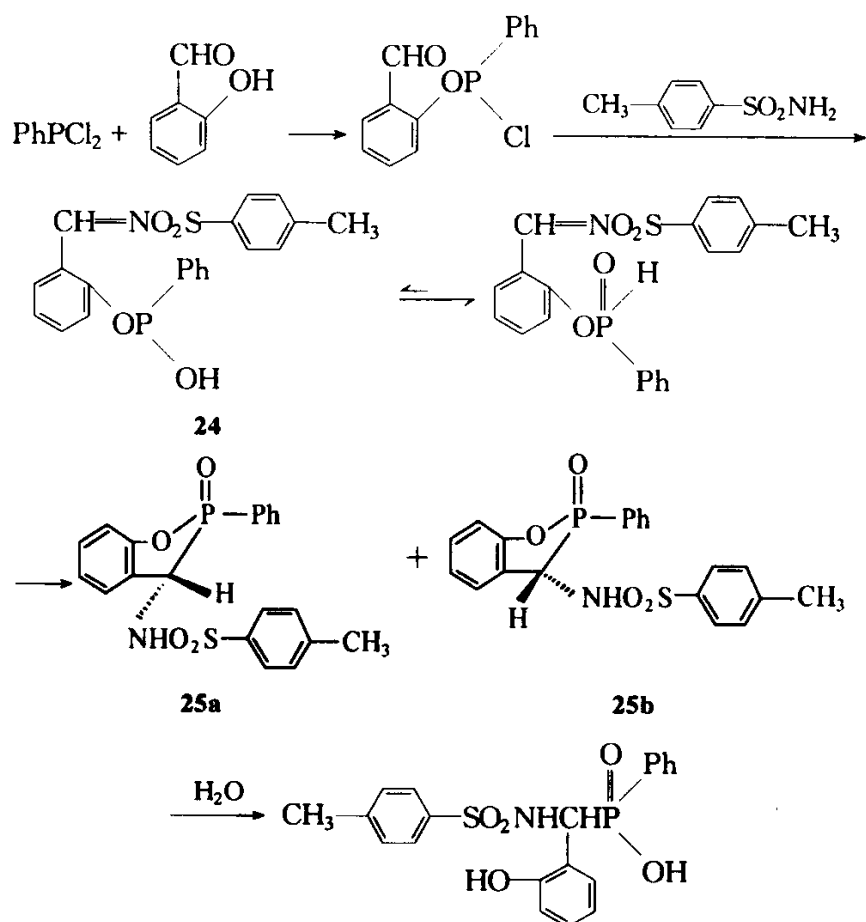
对此反应过程用 <sup>31</sup>P NMR 来跟踪，发现反应过程非常复杂。反应过程中有少量磷酰氯生成，同时又有许多四配位的磷化合物产生。可能的原因是，在苯基二氯化磷的参与下形成亚胺的同时，生成了中间体 **17**，一方面由于 **17** 的结构中既含有活泼的 P—Cl 键，又含有 OH 基，在高温条件下易于发生各种副反应。另一方面 **17** 能够异构化成 **18**，然后与亚胺 **14** 加成生成相应的磷酰氯 **19**，<sup>31</sup>P NMR 可以检测到 **19** 但含量很低。





砷氯化为相应的磷酰氯，其  $^{31}\text{P}$  NMR 上也显示两个峰高很相近的峰，化学位移值与直接通过类 Mannich 反应得到的活泼中间体的化学位移值相同。显然，反应过程中所生成的白色固体为相应的磷酰氯 **20**。用取代的苯甲醛代替苯甲醛参加反应也是可行的。但用脂肪醛参加反应则未能分离得到产物。因此，我们找到了合成 *N*-对甲苯磺酰基苯基次磷酸及其酯的简单方法。

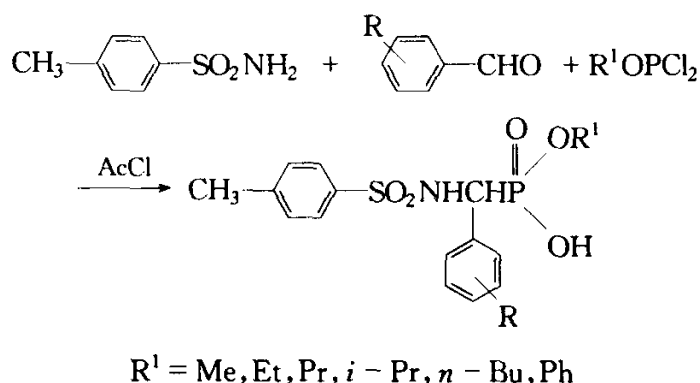
值得一提的是，对于邻羟基苯甲醛，由于羟基对乙酰氯很敏感，因此，相应的次磷酸不能通过以上方法来合成。用无水苯为溶剂时，却意外地得到了环状  $\alpha$ -氨基磷酸衍生物，其  $^{31}\text{P}$  NMR 显示，它实际为两种非对映异构体的混合物<sup>[27]</sup>。将其水解，顺利地得到相应的磷酸，可能的反应机理为：



与苯甲醛参加反应不同的是，由于邻位羟基的参与，使所产生的中



将烷氧基二氯化磷代替三氯化磷参加类 Mannich 反应 得到的中间体溶于苯中水解可直接得到相应的磷酸单酯，该法避免了二酯副产物的产生，得到的单酯衍生物不仅收率高，且易于分离。用苯氧基二氯化磷代替烷氧基二氯化磷参加反应，则可得到相应的单苯酯：

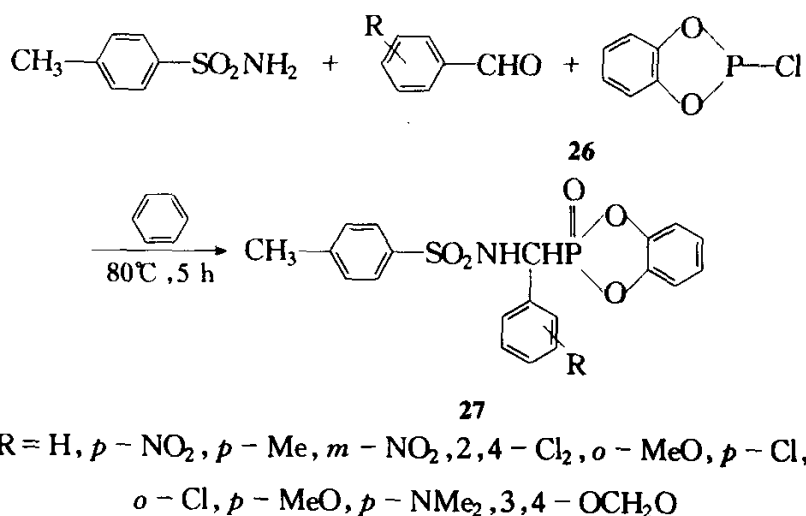


#### (5) *N*-对甲苯磺酰基- $\alpha$ -氨基磷酸环酯的合成<sup>[32]</sup>

在农药和医药的分子设计中，考虑如何使药物分子顺利地到达作用部位是十分重要的。对于一些离体活性高而又难于进入到生物体内发挥作用的药物分子，人们通常是将其连接到一个亲脂性的载体上形成“前药 (pro-drug)”，使其易于透过细胞膜到达作用部位。然后在生理条件下又降解生成活性高的药物分子。磷脂类抗癌药物的研究就是这一策略的典型范例。1996年的一篇文献首次报道环状磷酸酯可作为前药的模型，提高药物分子的亲脂性<sup>[35]</sup>。据此，我们将具有一定除草活性的 *N*-对甲苯磺酰基- $\alpha$ -氨基磷酸二酯类化合物的分子进行改造，设计合成 *N*-对甲苯磺酰基- $\alpha$ -氨基磷酸的环酯类化合物。

虽然文献中有关  $\alpha$ -氨基磷酸的各种形式的衍生物的合成方法的报道很多，但迄今为止我们未发现有关  $\alpha$ -氨基磷酸的环酯类化合物的合成报道。 $\alpha$ -氨基磷酸的环酯是合成相应膦肽环酯必不可少的中间体。由于我们前面介绍了运用氨基甲酸苄酯与芳醛和各种类型的磷试剂在乙酰氯中的类 Mannich 反应可以成功地

合成各种类型的衍生物，如磷试剂可以是三氯化磷，也可以是苯基二氯化磷、烷氧基二氯化磷或苯氧基二氯化磷，还可以是不含磷氯键的亚磷酸二酯，因此我们自然想到用含有一个氯的环状磷试剂 **26** 在乙酰氯为溶剂的条件下发生反应来合成  $\alpha$ -氨基磷酸的环酯，但我们发现该方法只有  $R=H$  时才能顺利地得到产物，且收率很低。当  $R=p-Cl$  或  $p-NO_2$  时，则只分离得到亚胺中间体。当用无水苯为溶剂时，加热回流 5 h 后即可顺利地得到产物 **27** 合成路线如下：



乙酰氯为溶剂，磷试剂是苯基二氯化磷时能进行上述反应得到相应产物 **22** 或 **23** 而磷试剂为 **26** 时，却得不到相应产物 **27**。而在以苯为溶剂条件下，情况正好相反。为了对该现象进行合理的解释，我们对反应机理进行了探索，认为以对甲苯磺酰胺为胺组分的类 Mannich 反应，若要顺利进行，必须具备如下两个条件：

- a. 反应过程中能够有效地形成亚胺中间体。
- b. 磷试剂中含有  $P-H$  键或在反应过程中能有效地形成  $P-H$  键。

用微波作为能源来进行有机反应，具有反应快、耗时少、节省能源、降低污染、提高收率、安全可靠等多方面的优点，因此成为近些年来人们研究的热点。许多经典的有机反应，如 Diels - Alder

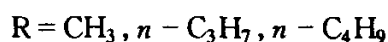
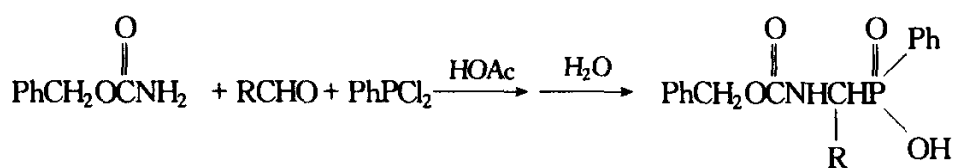
反应、ene 反应及 Claisen 反应等均可在微波条件下顺利发生，但将其应用于类 Mannich 反应则未见文献报道。我们发现以上反应在微波为热源的条件下，反应速率大大加快。当微波功率为 270 W 时，反应在 20 min 内即可完成，从而大大地缩短了反应的时间。

### 1.2.2 N 端为羰基取代的 $\alpha$ -氨基磷酸衍生物

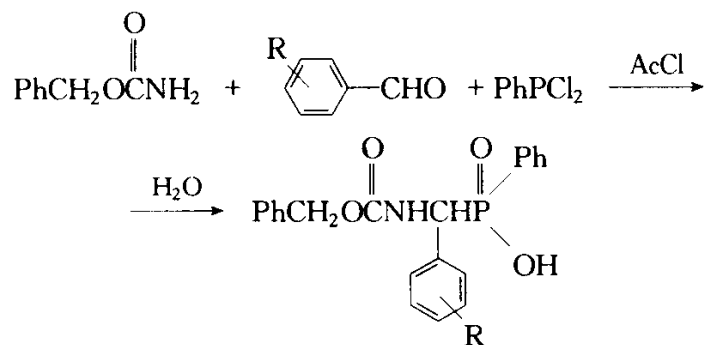
#### (1) 苄氧羰基取代的 $\alpha$ -氨基磷酸衍生物的合成<sup>[36]</sup>

由于苄氧羰基是一个很好的离去基团，因此合成的  $\alpha$ -氨基磷酸衍生物是合成含磷肽的重要中间体。我们对 N 端为苄氧羰基取代而磷上带有不同取代基的  $\alpha$ -氨基磷酸衍生物的合成方法进行了详细的研究，下面分别介绍：

苄氧羰基取代的  $\alpha$ -氨基苯基次磷酸的合成：N 端为苄氧羰基取代的  $\alpha$ -氨基苯基次磷酸是合成含 P—N 键含磷二肽的重要中间体，我们用氨基甲酸苄酯与苯基二氯化磷和乙醛在冰醋酸中于  $-10$  左右反应 2 h，然后向反应体系中加入大量的水直至固体析出，过滤，用水洗几次，一般情况下这样的固体在苯中重结晶一次便能得到 N 端为苄氧羰基保护的  $\alpha$ -氨基苯基次磷酸纯品，收率为 74%~88%。该法操作简便，大大简化了含磷肽的合成。



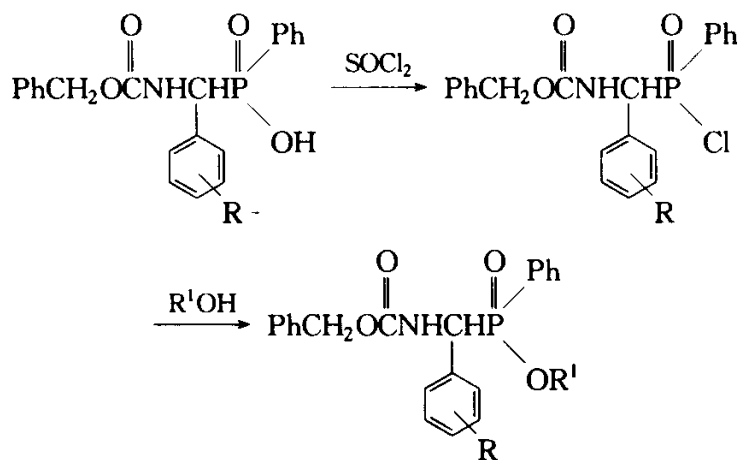
用该法得到的产物中的 R 基均为烷基，当用芳醛代替脂肪醛参加反应时，未能分离得到相应的产物。而将溶剂换成乙酰氯并在低温条件下反应，发现反应过程中生成白色固体，将其溶于苯中，加入几滴水水解，所得固体抽滤再重结晶，即可顺利地得到相应的产物。该法不仅操作简便，且收率较高（65.5%~84.6%）。



28

R = H, *p*-Cl, *m*-Cl, 2,4-Cl<sub>2</sub>, *p*-MeO,  
*o*-MeO, *p*-Me, *p*-NO<sub>2</sub>, *m*-NO<sub>2</sub>

苄氧羰基- $\alpha$ -氨基苯基次磷酸酯的合成<sup>[37]</sup>: N端为苄氧羰基取代的 $\alpha$ -氨基苯基次磷酸酯是合成含磷二肽的重要中间体, 其合成方法一般是先合成相应的次磷酸, 然后用二氯亚砷将其氯化为磷酰氯, 再与醇反应而制得:



该法需要先制备相应的磷酸, 步骤多, 操作麻烦。我们用氨基甲酸苄酯与芳醛和苯基二氯化磷在乙酰氯中反应, 除去溶剂后不必分离中间体磷酰氯, 残留物直接加入过量醇反应, 即可顺利地得到目标产物。若不加入醇而加入胺, 则得到相应的次磷酰胺:

