

3,5-二甲基-4-叔丁基-2,6,7-双环硫化磷酸酯的合成

周 巍, 黄 翔, 巨修练*

(武汉工程大学化工与制药学院, 湖北省新型反应器与绿色化学工艺重点实验室, 湖北 武汉 430074)

摘 要:以乙酰丙酮为起始原料, 经烷基化, 羟甲基化, 还原, 最后与 PSCl_3 环合, 成功合成了 1-硫代-1-磷杂-3, 5-二甲基-4-叔丁基-2, 6, 7-三氧杂双环[2, 2, 2]辛烷。目标化合物及部分中间体的结构均通过 ^1H NMR、MS 进行了结构确证。

关键词:GABA 受体; 双环硫化磷酸酯; 合成; 杀虫剂

中图分类号: O626.23

文献标识码: A

doi: 10.3969/j.issn.1674-2869.2010.05.008

我国是农业大国, 农业是国民经济的基础, 而农药则是农业稳定、丰产的有力保障之一。国内生产及使用的杀虫剂大多为仿制国外早期的品种, 普遍具有毒性高、选择性差, 残留时间长、对环境影响大等突出问题。绿色化学农药是目前植物保护的重要手段, 随着新型、高效、广谱杀虫剂吡虫啉、锐劲特、溴虫腈等新型农药的成功开发以及分子生物学的研究进展, 作用专一的新型靶点不断地被发现, 为新型农药的设计和研发奠定了基础, 其中 γ -氨基丁酸(GABA)受体已日益引起农药学家和昆虫毒理学家的重视^[1-2]。

研究表明, 双环硫化磷酸酯类化合物能与 GABA 受体结合^[2-3], 具有较好的杀虫活性, 但相关研究仅仅局限在 3, 4 位的取代^[4-6], 3, 4, 5 位有三个取代基的双环磷酸酯未见文献报道。本课题组研究发现, 当 4 位为叔丁基取代时, 杀虫活性最好^[4, 7]。所以进而设计了 4 位为叔丁基取代, 3, 4, 5 位均有取代的双环硫化磷酸酯并对其合成方法进行了讨论, 对双环硫化磷酸酯的进一步研究提供了思路。

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

核磁共振用 Bruker ARX-300 核磁共振仪测定 (TMS 为内标); 质谱分析用 Bruker Esquire2000 和 Shimadzu GCMS-QP5050A 质谱仪测定; 薄层分析用薄层硅胶板检测 (GF254, 青岛海洋化工厂); 柱层析所用硅胶为 H60 (青岛海洋化工厂); 熔点测

定用 YR-1 型药物熔点测定仪 (天津市分析仪器厂)。实验所用试剂均为国产分析纯或化学纯试剂, 部分溶剂在使用前进行了无水处理。测定熔点与沸点的温度计。

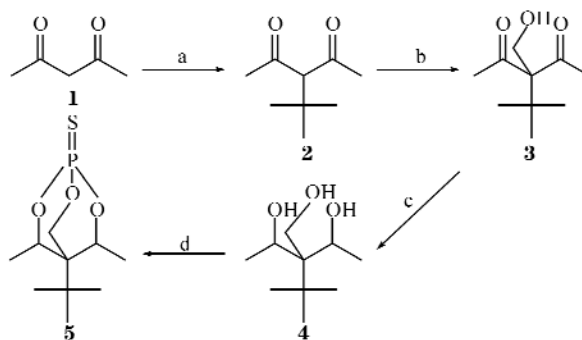


图 1 目标化合物的合成路线

Fig. 1 The synthetic routes of target compounds

注: 试剂与条件为 (a) $t\text{-BuOH}$, conc H_2SO_4 , CH_2Cl_2 , 23°C , 16 h; (b) Paraformaldehyde, K_2CO_3 , DMSO ; (c) NaBH_4 , $t\text{-BuOH} - \text{MeOH}$; (d) PSCl_3 , Py , CH_3CN .

1.2 化合物的合成

1.2.1 3-叔丁基-2,4-戊二酮^[8] (2) 将 2,4-戊二酮 (40 g, 0.4 mol) 加入到盛有二氯甲烷 (80 mL) 的三口烧瓶中, 冰盐浴条件下, 缓慢滴加浓硫酸 (42.6 mL, 0.8 mol) 并搅拌, 控制滴加过程, 使反应体系的温度保持在 10°C 以下, 浓硫酸滴加完毕后, 开始滴加叔丁醇 (47.4 g, 0.64 mol), 滴加完毕, 室温反应 16 h, 将水 (200 mL) 缓慢加入反应液中, 用石油醚 (200 mL \times 5) 萃取水相, 合并有机相并用硫酸镁溶液洗涤, 无水硫酸镁干燥后, 过滤, 滤液浓缩得粗产品, 经减压蒸馏后, 收集 $56 \sim 58^\circ\text{C}$

收稿日期: 2010-03-20

基金项目: 国家自然科学基金 (No. 20572084)

作者简介: 周 巍 (1984-), 男, 湖北武汉人, 硕士研究生。研究方向: 药物合成。

指导老师: 巨修练, 教授, 博士。研究方向: 新农药研发, 生物活性测试, 计算机药物辅助设计。* 通信联系人

/667 Pa 的馏分,得到的3-叔丁基-2,4-戊二酮(22.5 g,36%)为浅黄色油状液体。MS (ESI) m/z 179 ($M + Na$); 335 ($2M + Na$)。 1H NMR (CD_3Cl , 300MHz) δ 1.04(9H,s), 2.18(6H,s), 3.62(1H,s)。

1.2.2 3-叔丁基-3-羟甲基-2,4-戊二酮^[9](3)

将3-叔丁基-2,4-戊二酮(1)(12.48 g,80 mmol),多聚甲醛(15 g),碳酸钾(0.69 g,5 mmol)和二甲基亚砜(120 mL)依次加入到250 mL的三口烧瓶中,油浴升温至80℃,反应12 h。冷至室温后,用300 mL水稀释反应体系,用氯仿(80 mL×6)萃取水相,合并有机相用水(100 mL×3)反洗,有机相再用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,粗品经柱层析[V(石油醚):V(乙酸乙酯)=6:1]得到的3-叔丁基-3-羟甲基-2,4-戊二酮为无色透明液体(5.71 g,38.4%)。MS (ESI) m/z 187 ($M + 1$); 209 ($M + Na$); 395 ($2M + Na$)。

1.2.3 3-叔丁基-3-羟甲基-2,4-戊二醇^[10-11](4)

向盛有120 mL叔丁醇的三口烧瓶中依次加入3-叔丁基-3-羟甲基-2,4-戊二酮(5 g,26.9 mmol),硼氢化钠(2.55 g,67.2 mol),油浴升温回流反应,在回流状态下缓慢滴加甲醇(10 mL),滴加时间控制在1 h左右,之后继续回流反应1 h,撤去油浴,自然冷却室温,加入水(120 mL)淬灭反应,减压蒸除大部分的叔丁醇和甲醇,水相用氯仿(40 mL×8)萃取,合并之后的有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得粗品,经柱层析[V(二氯甲烷):V(甲醇)=20:1]得白色固体(3.35 g,65.6%)。MS (ESI) m/z 213 ($M + Na$); 403 ($2M + Na$)。 1H NMR (CD_3OD ,300MHz) δ 0.99 (3H,s), 1.02 (3H,s), 1.07 (9H,s), 3.62~3.78 (3H,m), 4.23 (2H,s), 4.43~4.52 (1H,dd), 5.17~5.23 (1H,dd)。

1.2.4 1-硫代-1-磷杂-3,5-二甲基-4-叔丁基-2,6,7-三氧杂双环[2,2,2]辛烷^[4,10](5) 在氮气保护下,向50 mL三口烧瓶中依次加入3-叔丁基-3-羟甲基-2,4-戊二醇(1.2 g,6.32 mmol),干燥的乙腈(50 mL)和吡啶(1.5 g,18.96 mmol),冰浴下,缓慢滴加用乙腈(5 mL)稀释的三氯硫磷(1.07 g,6.32 mmol)溶液,控制滴加过程中反应体系的温度不超过5℃,滴加结束后,撤去冰浴,室温下搅拌反应1 h。浓缩除溶剂,加入水(30 mL),用二氯甲烷(30 mL×2)萃取水相,无水硫酸钠干燥,浓缩后经柱层析[V(石油醚):V(乙酸乙酯)=6:1]得白色固体(295 mg,18.7%)。MS (ESI) m/z 251 ($M + 1$); 1H NMR (CD_3Cl ,300MHz) δ 0.99~1.02 (6H,dd), 1.07 (9H,m), 4.24~4.31 (2H,

m), 4.55~4.62 (1H,m), 4.64~4.71 (1H,m)。

2 结果与讨论

2.1 乙酰丙酮的烷基化反应

乙酰丙酮和丙二酸二乙酯均属于 β -二羰基化合物,但是乙酰丙酮的烯醇式更趋于稳定,烯醇式的含量为76.5%^[12],特别是在质子溶剂中烯醇式的含量更大,正是由于乙酰丙酮和丙二酸二乙酯在性质上存在着较大的差异,所以我们在第一步烷基化时不能采用传统的方法(通过醇钠或氢化钠等强碱来使其成为负碳离子),因为在强碱的作用下烷基化的产物均为O烷基化的形式,而得不到 α -C烷基化的产物。我们采用的方法是通过与醇在浓硫酸下进行脱水反应,取得了较好的效果。

2.2 中间体三羟基化合物与PSCl₃的环合反应

此步环合反应的本质是酯化反应,三个羟基同时参与关环,属于多官能团反应,故此步反应产率较低,考虑到还会发生分子间的反应,所以反应时应适当控制反应液的浓度,从而减少分子间反应的发生几率。另外,反应时间的控制也较为重要,通过多次研究,发现随着反应时间的延长,产率会逐渐降低,控制反应时间在0.5~1 h之间,反应效果相对较好。

此化合物的活性测试将在后续工作中进行,有望在生物活性上有所突破,从而为高效、安全杀虫剂的开发提供候选物。

参考文献:

- [1] Okada Y, Nitsch-Hassler C, Kim J S, et al. Role of γ -aminobutyric acid (GABA) in the Extrapyramidal Motor System I Regional Distribution of GABA in Rabbit, Rat, Guinea Pig, and Baboon CNS [J]. Exp Brain Res, 1971, 13: 514-518.
- [2] 巨修练. GABAA受体及其非竞争性拮抗剂的研究进展[J]. 世界农药, 2007, 29(1): 28-33.
- [3] Squires R F, Casida J E, Reardon M et al, Reardon M et al. [35S] t-butylbicyclophosphorothionate Binds with High Affinity to Brain Specific Sites Coupled to γ -Aminobutyric Acid-A and Ion Recognition Sites [J]. Mol Pharmacol, 1983, 23: 326-336.
- [4] Ju X L, Ozoe Y. Bicyclophosphorothionate Antagonists Exhibiting Selectivity for Housefly GABA Receptors [J]. Pestic Sci, 1999, 55: 971-982.
- [5] Kuriyama T, Ju X L, Ozoe Y, et al. Nematocidal Quassinoids and Bicyclophosphorothionates: A Possible Common Mode of Action on the GABA receptor [J]. Pestic Biochem Physiol, 2005, 81: 176-187.
- [6] Ozoe Y, Akamatsu M, Higata T, et al. Picodendrin and

- Related Terpenoid Antagonists Reveal Structural Differences between Ionotropic GABA Receptors of Mammals and Insects. *Bioorg Med Chem*, 1998(6):481-492.
- [7] 吴有斌,周巍,巨修炼. 4-羟基-3-氨基-双环笼状磷酸酯类化合物的合成及生物活性研究[J]. *有机化学*, 2008,28(7):1273-1277.
- [8] Jens C, Thomas K, Thomas W, et al. Cerium - Catalyzed α -Hydroxylation Reactions of α -Cyclopropyl β -Dicarbonyl Compounds with Molecular Oxygen [J]. *Eur. J Org Chem*, 2006:2601-2608.
- [9] Yoshihisa O, Morifusa E. Synthesis and Some Spectral Characteristics of Bicyclic Phosphate, GABA Antagonists[J]. *Agric Biol Chem*, 1982,46(2):411-418.
- [10] 王思思,张广良,金磊. 新型抗病毒药物法昔洛韦的合成[J]. *吉林大学自然科学学报*, 2000,1(1):95-98.
- [11] Soai K, Oyamada H, Okawa A. Sodium Borohydride-t-butyl Alcohol-Methanol as An Efficient System for the Selective Reduction of Esters [J]. *Synth Commun*, 1982,12(6):463-467.
- [12] 邢其毅,裴伟伟,徐瑞秋,等. 基础有机化学:下册[M]. 3版. 北京:高等教育出版社:654-659.

Synthesis of 3,5-dimethyl-4-t-butyl-bicyclophosphorothionate

Zhou Wei, Huang Xiang, Ju Xiu-Lian*

(Hubei Key Laboratory of Novel Chemical Reactor and Green Chemical Technology, School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China)

Abstract: Bicyclophosphorothionates are GABA receptor antagonists which show the selectivity between insects and mammals. 1-sulfo-1-phosphor-3,5-dimethyl-4-t-butyl-2,6,7-trioxabicyclo[2,2,2]octane was synthesized from acetylacetone via alkylation, hydroxymethylation, reduction and cyclization with PSCl_3 . The target compound is confirmed by ^1H NMR, MS spectra.

Key words: GABA receptor; bicyclophosphorothionate; synthesis; insecticide

本文编辑:张 瑞
☆

(上接第 27 页)

Synthesis and characterization of iobitridol

DUAN Rong¹, LIU Yang¹, HUANG Qi-mao¹, XI Jiang-bo², JI Min², BAI Zheng-wu^{1,*}

(1. Key Laboratory of Green Chemical Process of Ministry of Education, Hubei Key Laboratory of Novel Chemical Reactor and Green Chemical Technology, Wuhan 430074, China; 2. Zhongnuo Medical Devices Technology Ltd., Hefei 230022, China)

Abstract: Iobitridol was synthesized by two-step condensation reactions of 5-amino-2,4,6-triiodoisophthaloyl chloride with 2-isopropyl-1,3-dioxane-5-carboxylic acid chloride and 3-methylamino-1,2-propanediol in turn, followed by the de-protection through hydrolysis. The structures of Iobitridol and its intermediates were characterized by FT-IR, ^1H NMR and elemental analysis.

Key words: contrast agent; iobitridol; synthesis; structural characterization

本文编辑:张 瑞