

双(*N*-糖基-硫代氨基脲-2-基)硫代磷酸芳基酯的合成

曹玲华^{1,2} 解正峰¹ 周传健^{1,2} 刘育亭¹

(¹新疆大学化学系 乌鲁木齐 830046 ²南开大学元素有机化学国家重点实验室 天津 300071)

摘 要 芳氧基亚磷酸二氯(1A,1B)与 PSCl₃ 作用,得到芳氧基硫代亚磷酸二氯(2A,2B),肼解后得到芳氧基硫代磷酸二肼(3A,3B),将它们分别与糖基异硫氰酸酯(4a~4e)在苯中回流,生成相应的双(*N*-糖基-硫代氨基脲-2-基)硫代磷酸芳基酯(5a~5d,6a~6c,6e), 它们的结构经 IR, ¹H NMR, ³¹P NMR, MS 和元素分析加以确证。

关键词 糖基异硫氰酸酯 硫代磷酸二肼 硫代磷酸芳基酯 合成

The synthesis of bis(*N*-glycosyl-hydrazinecarbothioamide-2-yl)thiophosphoric esters

Cao Linghua^{1,2}, Xie Zhengfeng¹, Zhou Chuanjian^{1,2}, Liu Yuting¹

(¹ Department of Chemistry, Xinjiang University, Wulumuqi 830046)

(² State Key Laboratory of Elemento-Organic Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)

Abstract Reactions of aryloxyphosphorous dichloride (1A,1B) with PSCl₃ gave corresponding aryloxythiophosphoric dichloride (2A,2B), then hydrazinolysis gave aryloxythiophosphoric dihydrazide (3A,3B). Reactions of 3a and 3b with glycosyl isothiocyanates (4a~4e) in benzene, gave corresponding bis(*N*-glycosyl-hydrazinecarbothioamide-2-yl)thiophosphoric esters(5a~5d,6a~6c,6e). Their structures were confirmed by IR, ¹H NMR, ³¹P NMR, MS and elemental analysis.

Key words Glycosyl isothiocyanates, Thiophosphoric dihydrazide, Thiophosphoric aryl ester, Synthesis

糖基硫脲是生物体内一种重要的代谢产物,它具有维持代谢水平和提高机体耐受力等生理活性^[1]; 磷酸胺酯类化合物可用作除草剂; 其中有些已在农业中使用,其酰肼还显示了杀虫活性。

Ogura 等^[2]和 Msciclaw^[3]曾报道过用糖基异硫氰酸酯与芳基(烷基)肼反应制得糖基-2-芳基(烷基)硫代缩氨基脲; Ralph 等^[4]也报道过有关磷酸二肼与烷基异硫氰酸酯的反应。但是,糖基异硫氰酸酯与磷酸二肼的反应则文献中未见报道。

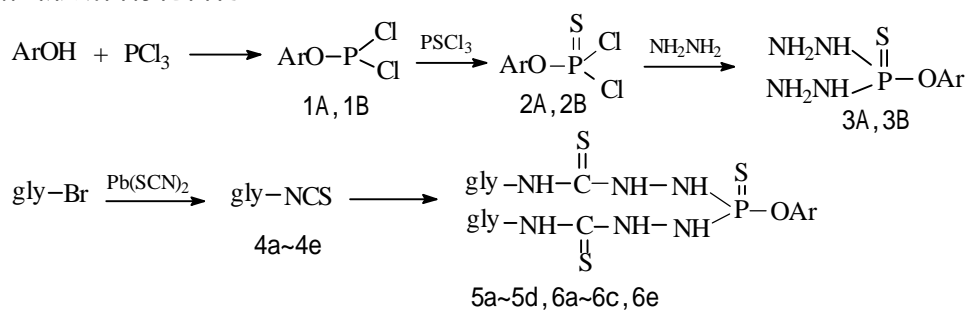
为了寻找一些具有较强生理活性的新化合物,以便研究其结构与活性的关系,笔者采用了化学等排原理,并按照环境保护的基本要求,设计并制备了一系列新化合物。选择五种糖类——葡萄糖、半乳糖、甘露糖(己糖)、木糖(戊糖)和乳糖(双糖)作为合成的起始物,以便进一步比较这些新化合物的活性。在合成中,将它们的异硫氰酸酯分别和磷酸二肼反应,按照下

曹玲华 女, 57 岁, 教授, 从事糖化学及黄酮类化学研究。 E-mail: clhxj@xju.edu.cn

国家自然科学基金(9962002)及南开大学国家重点实验室开放基金资助项目

2001-09-04 收稿, 2001-12-12 修回

述路线形成目标化合物。



1A~3A Ar=*m*-MePh

1B~3B Ar=Ph

4a~6a gly=Tetra-*O*-acetyl-D-glucosyl

4b~6b gly= Tetra-*O*-acetyl-D-galactosyl

4c~6c gly=Tetra-*O*-acetyl-D-mannosyl

4d~6d gly= Hepta-*O*-acetyl-lactosyl

4e~6e gly=Tri-*O*-acetyl-D-xylosyl

5a~5d Ar=*m*-MePh

6a~6c, 6e Ar=Ph

1 实验部分

化合物的熔点在 Yanaco MP-S3 显微熔点仪上测定。¹H NMR 谱用 Bruker AC-80 核磁共振仪测定 (Me₄Si 作为内标, 溶剂为 CDCl₃)。³¹P NMR 谱, 用同一仪器测定 (用 85% H₃PO₄ 作为内标, 溶剂为 CHCl₃)。红外光谱用 Biorad FT-40 红外光谱仪测定 (KBr 压片)。质谱用 VG ZAB-HS 质谱仪测定 (电子轰击源 70eV)。元素分析用 Perkin-Elmer 2400 CHN 仪测定。薄层色谱用硅胶 GF₂₅₄ (青岛海洋化学公司生产, 加 0.5% CMC 自制) 板, 柱层析用硅胶 G (青岛海洋化学公司生产), 在 UV 光下观察或碘蒸气显色。

1.1 芳氧基亚磷酸二氯(1A, 1B)的制备

参照文献^[5]制备间甲苯氧基亚磷酸二氯 1A: 17.2g, 产率 82.3%, b.p. 61~63°C/40Pa; 苯氧基亚磷酸二氯 1B: 16g, 产率 82%, b.p. 60~62°C/53.3Pa

1.2 芳氧基硫代磷酸二氯(2A, 2B)的制备

将 1 与等物质量的 PSCl₃ 在 115°C 加热回流 3h, 蒸除 PCl₃, 减压蒸馏得产品 2。间甲苯氧基硫代磷酸二氯 2A: 17.9g, 产率 90%, b.p. 70~74°C/13.3Pa; 苯氧基硫代磷酸二氯 2B: 15.5g, 产率 88.6%, b.p. 78~82°C/47Pa

1.3 芳氧基硫代酰二肼(3A, 3B)的制备

室温下将芳氧基硫代磷酸二氯 2A, 2B 0.03mol 溶于 30mL 无水乙醚中, 然后滴入到无水肼 0.3mol 的无水乙醚(150mL)溶液中, 然后加热至 35°C 反应 0.5h, 冷至室温, 再继续搅拌 1.5h, 向反应物中加入少量水, 滤出沉淀物, 在空气中干燥, 用乙醇重结晶。间甲苯氧基硫代酰二肼 3A: 5.4g, 产率 77.8%, m.p. 143~146°C; 苯氧基硫代磷酸二肼 3B: 5.4g, 产率 82%, m.p. 94~97°C

1.4 糖基异硫氰酸酯(4A, 4B)的合成

参照文献^[6]制备。2,3,4,6-四-*O*-乙酰基-β-D-葡萄糖基异硫氰酸酯(4a): 产率 54%, m.p. 109~110°C; 2,3,4,6-四-*O*-乙酰基-β-D-半乳糖基异硫氰酸酯(4b): 产率 56%, m.p. 91~93°C; 2,3,4,6-四-*O*-乙酰基-β-D-甘露糖基异硫氰酸酯(4c): 产率 55%, 淡黄色糖浆, *R*_f=0.84, VLC(V(苯):V(乙酸乙酯)=2:1); 2,3,4,6,2',3',4',6'-七-*O*-乙酰基-乳糖基异硫氰酸酯 4d: 产率 50%, m.p. 169~171°C; 2,3,4-

三-*O*-乙酰基- β -D-木糖基异硫氰酸酯(4e):产率 41%, m.p. 88~90°C;

1.5 双(*N*-糖基-硫代氨基脲-2-基)硫代磷酸芳基酯(5a~5d, 6a~6c, 6e)的合成通法

0.002mol 糖基异硫氰酸酯(4a~4e), 0.001 mol 芳氧基硫代磷酸二胍(3A, 3B)和 15mL 苯加到 50mL 烧瓶中, 加热至回流。TLC(*V*(苯):*V*(乙酸乙酯) = 1:1)检测直到反应完成。冷至室温, 过滤, 将石油醚滴入反应液直到出现浑浊。过滤, 用苯/石油醚重结晶。所得化合物表征如下。

1.5.1 双[*N*-(2,3,4,6-四-*O*-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃型糖基)-硫代氨基脲-2-基]硫代磷酸间甲苯基酯(5a)产率 75%, m.p. 112~114°C。IR, u_{\max}/cm^{-1} : 1750, 1536, 1071, 940, 730。¹H NMR, **d**: 1.78~2.20

(m, 27H, -CH₃), 3.80~6.10 (m, 14H, glycosyl-ring-H), 7.18~7.30 (m, 4H, Ar-H), 7.60~8.33 (m, 6H, NH); ³¹P NMR, **d**: 68.5~69.4 (m)。MS, *m/z*: 1011 (*M*⁺, 100%), 331(49%)。元素分析, C₃₇H₅₁N₆O₁₉S₃P, 实测值(计算值)/%: C 43.87(43.96); H 5.13(5.08); N 8.36(8.31); P 3.10(3.06)。

1.5.2 双[*N*-(2,3,4,6-四-*O*-乙酰基- β -D-半乳糖吡喃型糖基)-硫代氨基脲-2-基]硫代磷酸间甲苯基酯(5b)产率 81%, m.p. 145~148°C。IR, u_{\max}/cm^{-1} : 1756, 1537, 1073, 940, 730。¹H NMR, **d**: 1.73~2.22

(m, 27H, -CH₃), 3.80~6.15 (m, 14H, glycosyl-ring-H), 7.20~7.29(m, 4H, Ar-H), 7.64~8.38 (m, 6H, NH); ³¹P NMR, **d**: 68.7~70.0 (m)。MS, *m/z*: 1011 (*M*⁺, 100%), 331(38%)。元素分析, C₃₇H₅₁N₆O₁₉S₃P, 实测值(计算值)/%: C 44.10(43.96); H 5.03(5.08); N 8.39(8.31); P 3.05(3.06)。

1.5.3 双[*N*-(2,3,4,6-四-*O*-乙酰基- β -D-甘露吡喃型糖基)-硫代氨基脲-2-基]硫代磷酸间甲苯基酯(5c)产率 65%, m.p. 138~141°C。IR, u_{\max}/cm^{-1} : 1756, 1539, 1072, 942, 729。¹H NMR, **d**: 1.77~2.15 (m, 27H, -CH₃), 3.82~6.12 (m, 14H, glycosyl-ring-H), 7.18~7.33 (m, 4H, Ar-H), 7.58~8.31 (m, 6H, NH); ³¹P NMR, **d**: 68.1~69.5(m)。MS, *m/z*: 1011 (*M*⁺, 100%), 331(20%)。元素分析, C₃₇H₅₁N₆O₁₉S₃P, 实测值(计算值)/%: C 44.15(43.96); H 4.97(5.08); N 8.40(8.31); P 3.11(3.06)。

1.5.4 双[*N*-(2,3,6,2',3',4',6'-七-*O*-乙酰基乳糖基)-硫代氨基脲-2-基]硫代磷酸间甲苯基酯(5d)产率 70%, m.p. 155~157°C。IR, u_{\max}/cm^{-1} : 1756, 1536, 1066, 936, 728。NMR, ¹H NMR, **d**: 1.60~2.37 (m, 45H, -CH₃), 3.75~5.65 (m, 28H, glycosyl-ring-H), 7.23~7.36 (m, 4H, Ar-H), 7.92~8.24 (m, 6H, NH); ³¹P NMR, **d**: 66.7~69.0(m)。MS, *m/z*: 1587 (*M*⁺, 100%), 331(34%)。元素分析, C₆₁H₈₃N₆O₃₅S₃P, 实测值(计算值)/%: C 46.07(46.15); H 5.30(5.27); N 5.31(5.29); P 1.90(1.95)。

1.5.5 双[*N*-(2,3,4,6-四-*O*-乙酰基- β -D-葡萄糖吡喃型糖基)-硫代氨基脲-2-基]硫代磷酸苯基酯(6a)产率 83%, m.p. 146~149°C。IR, u_{\max}/cm^{-1} : 1750, 1533, 1074, 912, 688。NMR, ¹H NMR, **d**: 2.04~2.45 (m, 24H, -CH₃), 3.28~5.77 (m, 14H, glycosyl-ring-H), 7.20~7.39(m, 5H, Ar-H), 7.74~8.02 (m, 6H, NH); ³¹P NMR, **d**: 68.7~70.1 (m)。MS, *m/z*: 997 (*M*⁺, 100%), 331(51%)。元素分析, C₃₆H₄₉N₆O₁₉S₃P, 实测值(计算值)/%: C 43.51(43.37); H 5.03(4.95); N 8.49(8.43); P 3.06(3.11)。

1.5.6 双[*N*-(2,3,4,6-四-*O*-乙酰基- β -D-半乳糖吡喃型糖基)-硫代氨基脲-2-基]硫代磷酸苯基酯(6b)产率 72%, m.p. 148~152°C。IR, u_{\max}/cm^{-1} : 1752, 1536, 1070, 915, 684。NMR, ¹H NMR, **d**: 2.08~2.47 (m, 24H, -CH₃), 3.24~5.70 (m, 14H, glycosyl-ring-H), 7.29~7.41(m, 5H, Ar-H), 7.76~

8.04 (m, 6H, NH); ^{31}P NMR, **d**: 68.4~70.0 (m)。MS, m/Z : 997(M^+ ,100%), 331(27%)。元素分析, $\text{C}_{36}\text{H}_{49}\text{N}_6\text{O}_{19}\text{S}_3\text{P}$, 实测值(计算值)/%: C 43.86(43.37); H 4.90(4.95); N 8.46(8.43); P 3.12(3.11)。

1.5.7 双[N-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-甘露吡喃型糖基)-硫代氨基脲-2-基]硫代磷酸苯基酯(6c)产率 35%, m.p. 126~129°C。IR, u_{\max}/cm^{-1} : 1756, 1540, 1071, 917, 686。NMR, ^1H NMR, **d**: 2.06~2.44 (m, 24H, $-\text{CH}_3$), 3.20~5.71 (m, 14H, glycosyl-ring-H), 7.21~7.43 (m, 5H, Ar-H), 7.74~8.01 (m, 6H, NH); ^{31}P NMR, **d**: 68.6~70.3(m)。MS, m/Z : 997 (M^+ ,100%), 331(21%)。元素分析, $\text{C}_{36}\text{H}_{49}\text{N}_6\text{O}_{19}\text{S}_3\text{P}$, 实测值(计算值)/%: C 43.56(43.37); H 4.88(4.95); N 8.46(8.43); P 3.09(3.11)。

1.5.8 双[N-(2,3,4-三-O-乙酰基- β -D-木吡喃型糖基)-硫代氨基脲-2-基]硫代磷酸苯基酯(6e)产率 60%, m.p.144~147°C。IR, u_{\max}/cm^{-1} : 1758, 1534, 1074, 917, 690。NMR, ^1H NMR, **d**: 2.07~2.47 (m, 18H, $-\text{CH}_3$), 3.24~5.76 (m, 12H, glycosyl-ring-H), 7.28~7.37 (m, 5H, Ar-H), 7.76~8.04 (m, 6H, NH); ^{31}P NMR, **d**: 68.8~69.8(m)。MS, m/Z : 853(M^+ ,100%), 259(32%)。元素分析, $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_6\text{O}_{15}\text{S}_3\text{P}$, 实测值(计算值)/%: C 42.30(42.25); H, 4.79(4.85); N 9.91(9.85); P 3.59(3.63)。

2 结果与讨论

将糖基、磷酰基引入硫脲的目的之一是研究这些分子碎片在同一分子中的相互协同作用;同时也是为了降低这些化合物对人体和其它动物的毒性,原因是糖类具有解毒作用,同时微生物易于分解糖类碎片,可以使这些化合物具有高效低毒的特性。

磷酰肼很容易和糖基异硫氰酸酯反应,并由于糖苷环上 C_1-O 的诱导效应,降低了碳原子上的电子密度,使 $-\text{NCS}$ 的亲电活性增强,有利于磷酰肼上 $-\text{NH}_2$ 的亲核进攻。这类反应,用苯或氯仿作溶剂进行回流,就可以高产率地得到目标化合物。这些目标化合物的红外光谱图中,糖基异硫氰酸酯的特征吸收峰 ($-\text{NCS}$, 大约在 2100cm^{-1}) 消失,同时在 $1540\text{cm}^{-1}\sim 1530\text{cm}^{-1}$ 出现硫代亚脲基 ($\text{NH}-\text{CS}-\text{NH}$) 的特征吸收;在 $730\text{cm}^{-1}\sim 680\text{cm}^{-1}$ 出现 $\text{P}=\text{S}$ 吸收; $1080\text{cm}^{-1}\sim 1060\text{cm}^{-1}$ 出现 $\text{Ph}-\text{O}-\text{P}$ 的吸收。由这些数据,我们可以推断产物的结构与所设想的目标物基本一致。

在 ^1H NMR 谱中, $\delta 3.2\sim 6.2$ 出现的多重峰,标志它们是糖环上氢的吸收。糖环上 C_1-H 出现三重峰,这是由于 C_2-H 和 $\text{N}-\text{H}$ 与之偶合所致。它比糖环上的其它氢原子更向低场位移,是因糖环上 C_1-O 的去屏蔽效应而致。连接在 N_2 上的氢被 $\text{P}=\text{S}$ 上的磷原子偶合,而出现相应的偶合峰。与 $\text{P}=\text{S}$ 键相连的氢原子化学位移大约在 7.5~8.0 之间。

在 ^{31}P NMR 谱中,所有的化合物大约在 $\delta 66\sim 71$ 都有 $\text{P}=\text{S}$ 的复峰。

另外还通过元素分析和质谱,确证了这些化合物的结构。在质谱图中,所有化合物的分子离子峰都以基峰形式出现,说明此类化合物都较稳定。

用离体平皿法和活体小株法对菌、草、酶等病害及虫害做了相应的活性实验,所合成的化合物对测试对象均无明显的生物活性。但测试结果表明,糖基为四-O-乙酰基- β -D-葡萄糖基时,活性高于相应的甘露糖基、木糖基及乳糖基,这对今后活性分子的设计和合成无疑有一定指导意义。

参考文献

- [1] Goodman I. *Advances in Carbohydrate Chemistry*, 1958, 13: 215~231.
- [2] Ogura H, Takahashi H, Sakaguchi M. *Nucleic Acids Res.*, 1978, 35: 251~258.
- [3] Msciclaw W. *Acta. Pol. Pharm.*, 1994, 5(11): 81~87. C.A. 122:161161f.
- [4] Ralph R, Shaw K G. *J. Chem. Soc.*, 1956: 1877~1881.
- [5] Buchner B, Lockhart L B. *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, 73: 755~756.
- [6] Lindhorst T K, Kieburg C. *Synthesis*, 1995, 1228~1230.