

含替加氟和氮杂硅三环的磷酰胺酯化合物的合成和结构表征

陈琦 石德清 李中华*

(华中师范大学化学学院 武汉 430079)

摘 要 以烷氧基(或苯氧基)磷酰二氯为原料依次与 N^3 -羟乙基替加氟、氨丙基氮杂硅三环反应,合成了同时含有替加氟、氮杂硅三环的 5 种新型磷酰胺酯化合物,其结构经元素分析、IR、 ^1H NMR 和 MS 表征。

关键词 替加氟 杂氮硅三环 磷酰胺酯 合成

Synthesis and Structural Characterization of Phosphoramidates Containing Tegafur and Silatrane

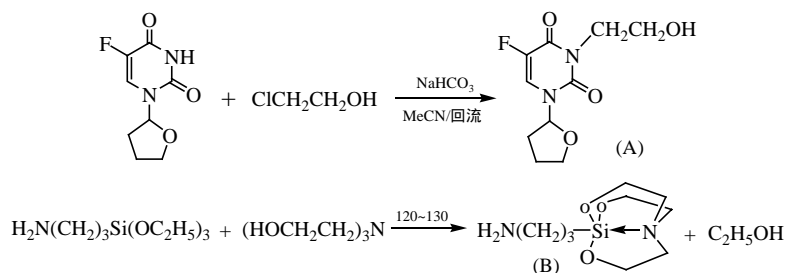
Chen Qi, Shi Deqing, Li Zhonghua*

(College of Chemistry, Central China Normal University, Wuhan 430079)

Abstract Alkyl(Phenyl) dichlorophosphates reacted with N^3 -hydroxyethyl tegafur and aminopropyl silatrane in sequence to afford 5 phosphoramidates which had not been reported before. Their structures were characterized by elemental analysis, IR, ^1H NMR and MS spectroscopy.

Key words Tegafur, Silatrane, Phosphoramidate, Synthesis

N^1 -2-呋喃基-5-氟尿嘧啶(替加氟, Tegafur)是一种阻止肿瘤细胞嘧啶类核苷酸形成的抗代谢药物,用于治疗直肠癌、结肠癌和胃癌等。由于具有骨髓抑制和胃肠道副反应,毒副作用大,其应用受到了一定的限制^[1,2]。杂氮硅三环(Silatrane)这一类新型的有机硅化合物具有广泛的生物活性,通过国内外大量的研究表明,含氨基烷基的氮杂硅三环具有较强的抑制肿瘤的活性^[3,4],由于它的作用方式与通常的药物完全不同,特别是与一般化学药物同时使用时能发挥协同作用,其药效更强更持久,因此被认为是一类很有开发前景的新型药物。为了发现具有低毒高效的抗癌药物先导化合物,笔者根据药物合成的活性叠加原理,以烷氧基(或苯氧基)磷酰二氯为原料依次与 N^3 -羟乙基替加氟、氨丙基氮杂硅三环反应,合成了同时含有替加氟、氮杂硅三环的 5 种新型磷酰胺酯类化合物,其合成路线见图 1。



陈琦 男, 24 岁, 硕士生, 现从事抗癌药物分子设计及其合成的研究。*联系人
 教育部科学技术研究重点资助项目(重点 02140); 武汉市晨光计划资助项目(20025001024)
 2003-09-06 收稿, 2003-12-12 接受

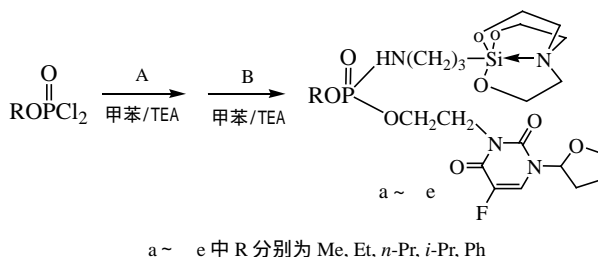


图 1 化合物 a ~ e 的合成路线

Fig.1 The synthetic route of compounds a ~ e

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

X₄ 型显微熔点仪(温度未校正), Shimadzu FTIR 8000 红外光谱仪(KBr 压片), XL-200NMR 核磁共振仪(CDCl₃ 为溶剂, TMS 为内标), 5989-In 质谱仪, Carlo-Frba-1106 型元素分析仪。POCl₃ 用前新蒸; MeCN 用无水 P₂O₅ 回流 10h 后蒸馏; 甲苯用金属钠处理; 氨丙基三乙氧基硅烷(武汉大学有机硅材料厂产品)经减压蒸馏处理; 替加氟由山东济南鲁药集团生产; 其它溶剂和试剂均为 AR 或 CR 产品, 用前干燥处理。

1.2 中间体的制备

1.2.1 烷氧基(或苯氧基)磷酰二氯 按文献[5~8]合成, 其沸点及收率分别为: 甲氧基磷酰二氯 50~52 /1.07kPa(文献值^[5]62~64 /2.00kPa), 收率 73.5%; 乙氧基磷酰二氯 80~82 /3.33kPa(文献值^[6]63 /2.50kPa), 收率 90%; 正丙氧基磷酰二氯 42 /133.3Pa(文献值^[7]40 /15Pa), 收率 83.5%; 异丙氧基磷酰二氯 40 /133.3Pa, 收率 80%; 苯氧基磷酰二氯 102~104 /80Pa(文献值^[8]116~126 /1.20~1.33kPa), 收率 75.8%。

1.2.2 N³-羟乙基替加氟(A) 按文献[2]合成, m.p.88~89 (文献值 89~90), 收率 90%。

1.2.3 氨丙基氮杂硅三环(B) 按文献[9]的方法合成, m.p.87~88 (文献值 87.2~87.9), 收率 85%。

1.3 目标化合物的合成

表 1 化合物 a ~ e 的理化数据

Tab.1 The physical and chemical data of compounds a ~ e

化合物	分子式	分子量	总产率/%	熔点/	元素分析, 实测值(计算值)/%		
					C	H	N
a	C ₂₀ H ₃₄ O ₉ N ₄ FPSi	552.52	41.2	166-167	43.41(43.48)	6.11(6.20)	10.20(10.14)
b	C ₂₁ H ₃₆ O ₉ N ₄ FPSi	566.55	51.3	160-162	44.60(44.52)	6.47(6.40)	9.98(9.89)
c	C ₂₂ H ₃₈ O ₉ N ₄ FPSi	580.58	48.7	156-157	45.56(45.51)	6.64(6.60)	9.58(9.65)
d	C ₂₂ H ₃₈ O ₉ N ₄ FPSi	580.58	47.5	152-154	45.44(45.51)	6.55(6.60)	9.60(9.65)
e	C ₂₅ H ₃₆ O ₉ N ₄ FPSi	614.59	50.1	147-149	48.93(48.86)	5.83(5.90)	9.20(9.12)

将 0.82g(5mmol)乙氧基磷酰二氯与 10mL 甲苯的混合液置于 50mL 三颈瓶中, 冰浴下滴加 1.22g(5mmol)N³-羟乙基替加氟(A)溶于 15mL 甲苯与 0.8mL 三乙胺(TEA)的混合液, 搅拌, 立即产生大量白烟, 保持 0 反应 1h 后产生白色固体, 升至室温继续反应 2h 后过滤除去生成的三

乙胺盐, 滤液转入恒压滴液漏斗, 室温下滴入 1.16g(5mmol) 氨丙基氮杂硅三环(B)溶于 10mL 甲苯与 0.8mL TEA 的混合液, 搅拌, 有白烟生成, 反应 2h 后升温至 50 左右继续反应 1h, TLC 监测反应结束, 产生大量白色固体, 冷却后过滤, 用少量水洗, 除去生成的三乙胺盐, 干燥后得白色固体, 用无水乙醇重结晶得白色针状晶体 b。同法制得其它目标化合物 a~ e, 用无水乙醇重结晶或柱层析[V(石油醚)/V(乙酸乙酯) = 1/2]纯化。其理化数据见表 1。

2 结果与讨论

2.1 氨丙基氮杂硅三环(B)的制备

文献[9]的合成方法是在反应结束后再蒸出生成的乙醇, 笔者合理地使用了分水器一边反应一边蒸出生成的乙醇, 使反应平衡向着产物 B 的方向移动, 反应的转化率增大, 产物的纯度也提高; 同时反应的结束时间好控制: 当没有乙醇蒸出时, 即表明反应结束。从而改进了文献[9]的合成方法。

2.2 目标化合物的合成

2.2.1 合成方法的选择 文献[10,11]所报道的磷酰胺酯类化合物的合成都用“一锅法”, 将磷酰二氯依次与醇和胺在同一容器中反应, 中间产物不经分离。笔者按照此法合成时却得不到目标产物, 原因在于氨丙基氮杂硅三环(B)在酸性体系中易发生环破裂生成高分子, 将 B 加入显酸性的含替加氟的磷酰氯体系中时, 发生了环的破裂, 因此得不到目标产物。本文通过反滴加, 即将生成的磷酰氯缓慢滴加到 B 的甲苯溶液中, 反应效果较好, 可以得到目标产物, 同时加入稍过量的缚酸剂 TEA 是必要的。

2.2.2 反应溶剂的选择 在实验中发现, 当溶剂为氯仿、乙酸乙酯时, TLC 监测发现磷酰二氯与 A 的反应缓慢且产率较低, 导致后一步反应无法进行; 溶剂为 DMF 时, 第一步反应进行的很顺利, 转化率高, 但由于其极性太强, 在第二步有 B 参加的反应时, 导致 B 中环的破裂, 也无法得到目标产物; 以甲苯为溶剂时, 反应效果最好, 第一步反应可以顺利的进行, 又不会在第二步反应中破坏 B 的笼状环体系。

表 2 化合物 a~ e 的核磁共振氢谱、红外光谱和质谱数据

Tab.2 ^1H NMR, IR and MS data of compounds a~ e

化合物	^1H NMR(CDCl_3), δ	IR(KBr), ν/cm^{-1}	MS, m/z (%)
a	0.40(t, 2H, CH_2Si), 1.60(m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), 1.80~2.00(m, 4H, 四氢呋喃环上 CH_2CH_2), 2.78(t, 6H, 杂硅三环上 CH_2N), 2.90(m, 2H, CH_2NH), 3.45(b, 1H, NH), 3.75(t, 6H, 氮杂硅三环上 CH_2O), 3.80~4.00(m, 4H, CH_2N 和四氢呋喃环上 CH_2O), 4.18~4.38 (m, 6H, $\text{CH}_3\text{OP}(\text{O})\text{OCH}_2$ 和 四 氢 呋 喃 环 上 CHO), 5.90(s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$)	3285(N - H)	552.4(1.07)(M^+), 174.3(100)
		1717, 1679(C = O)	
		1263(P = O)	
		1089, 990(P - O - C)	
		934(P - N)	
		1052, 760(Si - O)	
b	0.40(t, 2H, CH_2Si), 1.30(t, 3H, CH_3), 1.61(m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), 1.79~2.01(m, 4H, 四氢呋喃环上 CH_2CH_2), 2.80(t, 6H, 杂硅三环上 CH_2N), 2.92(m, 2H, CH_2NH), 3.50(b, 1H, NH), 3.78(t, 6H, 氮杂硅三环上 CH_2O), 3.83~4.05(m, 4H, CH_2N 和四氢呋喃环上 CH_2O), 4.20~4.35 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})\text{OCH}_2$ 和 四 氢 呋 喃 环 上 CHO), 5.90(s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$)	585(Si - N)	566.5(1.31)(M^+), 174.2(100)
		3280(N - H)	
		1710, 1680(C = O)	
		1270(P = O)	
		1090, 990(P - O - C)	
		944(P - N)	
		1050, 760(Si - O)	
		585(Si - N)	

c	0.40(t, 2H, CH ₂ Si), 0.96(t, 3H, CH ₃), 1.32(m, 2H, CH ₂), 1.58(m, 2H, CH ₂ CH ₂ Si), 1.80~1.98(m, 4H, 四氢呋喃环上 CH ₂ CH ₂), 2.80(t, 6H, 杂硅三环上 CH ₂ N), 2.90(m, 2H, CH ₂ NH), 3.48(b, 1H, NH), 3.75(t, 6H, 氮杂硅三环上 CH ₂ O), 3.80~3.95(m, 4H, CH ₂ N 和 四 氢 呋 喃 环 上 CH ₂ O), 4.20~4.37 (m, 5H, CH ₂ OP(O)OCH ₂ 和 四 氢 呋 喃 环 上 CHO), 5.92(s, 1H, C=CH)	3280(N - H) 1710,1675(C = O) 1265(P = O) 1085,990(P - O - C) 950(P - N) 1050,760(Si - O) 583(Si - N)	580.4(1.16)(M ⁺), 174.3(100)
	0.40(t, 2H, CH ₂ Si), 1.18(d, 6H, CH ₃), 1.60(m, 2H, CH ₂ CH ₂ Si), 1.78~2.00(m, 4H, 四氢呋喃环上 CH ₂ CH ₂), 2.78(t, 6H, 杂硅三环上 CH ₂ N), 2.90(m, 2H, CH ₂ NH), 3.50(b, 1H, NH), 3.78(t, 6H, 氮杂硅三环上 CH ₂ O), 3.80~4.05(m, 4H, CH ₂ N 和 四 氢 呋 喃 环 上 CH ₂ O), 4.22~4.40 (m, 4H, CHOP(O)OCH ₂ 和 四 氢 呋 喃 环 上 CHO), 5.90(s, 1H, C=CH)	3278(N - H) 1715,1680(C = O) 1265(P = O) 1087,990(P - O - C) 945(P - N) 1049,760(Si - O) 585(Si - N)	580.5(1.21)(M ⁺), 174.3(100)
	0.40(t, 2H, CH ₂ Si), 1.58(m, 2H, CH ₂ CH ₂ Si), 1.80~2.00(m, 4H, 四氢呋喃环上 CH ₂ CH ₂), 2.80(t, 6H, 杂硅三环上 CH ₂ N), 2.90(m, 2H, CH ₂ NH), 3.50(b, 1H, NH), 3.75(t, 6H, 氮杂硅三环上 CH ₂ O), 3.80~4.00(m, 4H, CH ₂ N 和 四 氢 呋 喃 环 上 CH ₂ O), 4.20~4.30 (m, 3H, P(O)OCH ₂ 和 四 氢 呋 喃 环 上 CHO), 5.90(s, 1H, C=CH), 7.02~7.40(m, 5H, Ph)	3282(N - H) 1710,1675(C = O) 1280(P = O) 1100,995(P - O - C) 950(P - N) 1050,760(Si - O) 583(Si - N)	614.4(1.29)(M ⁺), 174.3(100)

2.3 目标化合物的结构表征

目标化合物的 a~e 的元素分析结果见表 1, ¹H NMR、IR 和 MS 测试数据列于表 2。从质谱图发现, 此类化合物的分子离子峰一般都会出现, 但相对丰度较低; 基峰是质荷比为 174 的笼状氮杂硅三环正离子[Si(OCH₂CH₂)₃N]⁺, 表明这种结构具有足够的稳定性。化合物的抗癌活性正在测试中。

此文摘要在中国化学会全国第六届磷化学化工学术讨论会议(武汉, 2003 年 9 月)上宣读

参考文献

- [1] 孙昌俊, 王汝聪. 医药工业, 1987, 11(12): 10.
- [2] 许新华, 陈焕明, 陈茹玉. 高等学校化学学报, 2000, 21(9): 1410~1412.
- [3] M G Voronkov, N F Lazareva. Izv Akad. Nauk Ser. Khim, 1995, 2: 384.
- [4] J M Lin, B Wang. Synthetic Commun., 1997, 27(24): 4309.
- [5] B C Smmders, G J Stacey, F Wild et al. J. Chem. Soc., 1948, 151: 699~702.
- [6] 刘钊杰, 贺红武, 胡振明 等. 华中师范大学学报(自然科学版), 1984, 18(3): 77.
- [7] 王素华, 唐国志, 邢晓东. 高等学校化学学报, 2000, 21(10): 1506~1509.
- [8] 陈茹玉, 王惠林, 赖鹏翔. 高等学校化学学报, 1990, 11(7): 706.
- [9] 李中华, 朱传方, 田德美 等. 华中师范大学学报(自然科学版), 1997, 31(1): 52~55.
- [10] 贺红武, 王宏青, 陆爱红 等. 华中师范大学学报(自然科学版), 1996, 30(2): 177~180.
- [11] 陈茹玉, 戴庆, 王惠林 等. 高等学校化学学报, 1995, 16(8): 1215~1218.