

含磷拟除虫菊酯的研究

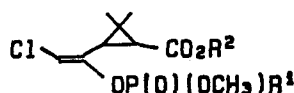
I. 3-[1'-磷(膦)酸酯基-2'-氯代乙烯基]-2,2-二甲基环丙烷羧酸酯的合成及其几何异构体的研究

陈茹玉 邵瑞铨* 张和胜 王水平**

(南开大学元素有机化学研究所, 天津)

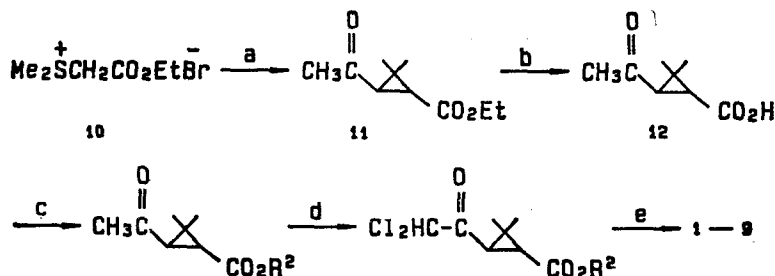
本文合成了九个新型的含磷拟除虫菊酯类化合物和五个新的中间体。研究了亚磷(膦)酸酯的取代基空间位阻对 Perkow 重排产物中几何异构体的影响, 结果表明: 取代基位阻增大, 产物 *E/Z* 比值也增大。

近年来, 将卤素等杂原子引入天然除虫菊素化学结构中, 以创制新的生理活性物质的探索性工作已取得了令人瞩目的进展^[1]。Reid 等首次制得环丙烷磷酸酯类化合物^[2], 我们曾报道过二硫代磷(膦)酸酯基取代异戊酸间苯氧基- α' -氰基苄酯的合成^[3]。考虑到乙烯基磷(膦)酸酯类化合物显著的生物活性, 我们将磷(膦)酸酯导入菊酸的乙烯基 1'-位碳原子上, 合成了九个 3-(1'-磷(膦)酸酯基-2'-氯代乙烯基)-2,2-二甲基环丙烷羧酸酯类新化合物, 这类化合物皆未见文献报道, 其结构得到 IR, ¹H NMR, MS 及元素分析的确证。



- 1 $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{Et}$; 2 $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{Et}$; 3 $R^1 = \text{NEt}_2$, $R^2 = \text{Et}$; 4 $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = 2, 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}_2$;
5 $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = 2, 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}_2$; 6 $R^1 = \text{NEt}_2$, $R^2 = 2, 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}_2$; 7 $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{OC}_6\text{H}_5\text{-}m)$;
8 $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{CHClC}_6\text{H}_4(\text{OC}_6\text{H}_5\text{-}m)$; 9 $R^1 = \text{NEt}_2$, $R^2 = \text{CHClC}_6\text{H}_4(\text{OC}_6\text{H}_5\text{-}m)$

合成路线如下:



- 13 $R^2 = 2, 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}_2$; 14 $R^2 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{OC}_6\text{H}_5\text{-}m)$; 15 $R^2 = \text{Et}$; 16 $R^2 = 2, 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}_2$;

- 17 $R^2 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{OC}_6\text{H}_5\text{-}m)$; 18 $R^2 = \text{CHClC}_6\text{H}_4(\text{OC}_6\text{H}_5\text{-}m)$

a, NaH, THF, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHC}(\text{O})\text{CH}_3$, C_6H_6 , 回流 18 h, b, NaOH, 回流反应,

H_3O^+ ; c, SOCl_2 , $\text{HOCH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{OC}_6\text{H}_5\text{-}m \text{ 或 } 2, 4\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}_2)$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}$; d, SO_2Cl_2 ;

e, $(\text{MeO})_2\text{PR}^1$, ($R^1 = \text{OMe, Ph, NEt}_2$), 加热

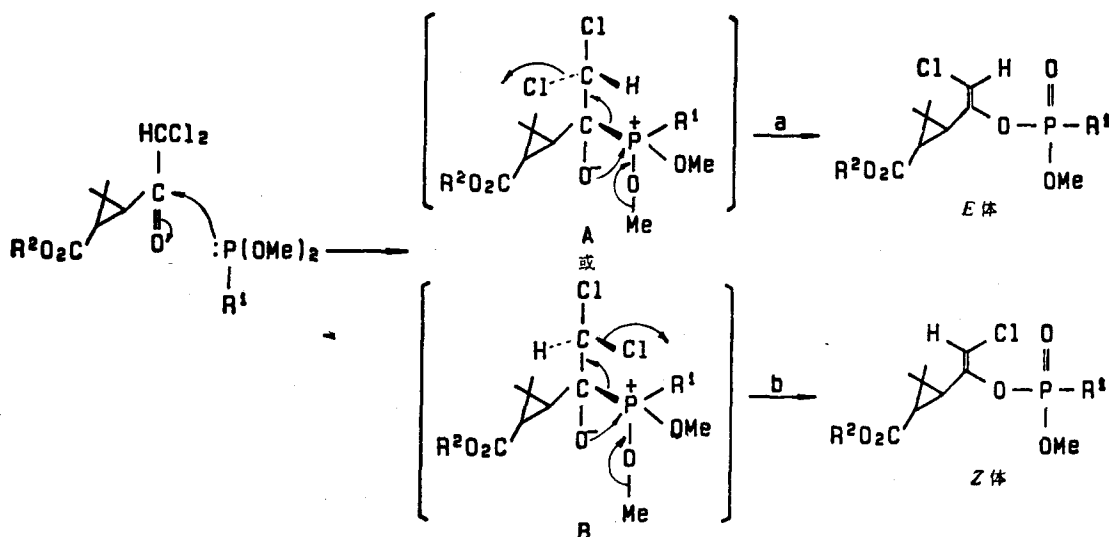
1988年6月10日收到. ** 南昌陆军学院.

国家自然科学基金资助的课题.

二甲基乙氧羰基甲基硫的溴化物 **10** 在碱作用下得硫叶立德, 将其与异丙叉丙酮进行加成反应进而关环制得 *trans*-3-乙酰基-2, 2-二甲基环丙烷羧酸乙酯 (**11**), **11** 经水解, 酸化得相应的酸 **12**, 继而酰氯化、酯化分别制得 *trans*-3-乙酰基-2, 2-二甲基环丙烷羧酸的 2, 4-二氯苯基酯 (**13**) 和间苯氧基苄酯 (**14**). **11**, **13**, **14** 在氯化硫酰作用下得到相应的 3-二氯乙酰基-2, 2-二甲基环丙烷羧酸酯 (**15—18**), 它们分别与不同的亚磷(膦)酸酯进行 Perkow 重排反应得到标题化合物 (**1—9**), 其 IR, ^1H NMR, MS 及元素分析数据见实验部分.

结果与讨论

1. 产物中的几何异构体 *Z*, *E* 体, 可通过对烯键碳原子上氢的 ^1H NMR 来测定, *E* 体烯键上的氢由于受磷羰基的屏蔽作用而向低场移动, 化学位移 δ_{H} 为 6.20—6.30 ppm; *Z* 体的 δ_{H} 为 5.50—5.60 ppm, 烯键上的氢因为与三元环上的氢构成烯丙型偶合和受磷原子远程偶合裂分为三重峰. 核磁共振谱分析还表明: 产物几何异构体中以 *E* 体为主. 在 Perkow 重排中, 亚磷酸酯中磷原子以孤对电子从最小空间位阻一边进攻羰基碳原子, 形成过渡态 **A** 或 **B**, 显然 **A** 发生类似反式消除(途径 a)比 **B** 类似顺式消除(途径 b)能量上更有利, 因此产物中以 *E* 体占优势, 这与实验结果一致.



2. 从测定产物中 *E/Z* 体的比率可知, 亚磷(膦)酸酯中取代基 R^1 的空间效应对生成产物中异构体的影响明显. 以化合物 **1—3** 相比较, 当 R^1 分别为 OMe , NEt_2 , C_6H_5 时, 所得产物的 *E/Z* 比分别为 1.20, 2.90, 12.50, 即取代基的空间位阻增大, *E/Z* 比值也增大. 而环丙烷羧酸酯中酯基位阻变化对产物异构体的影响小得多, 这一结果从上述历程的描述中也能得到解释, R^1 的空间位阻增大, 过渡态 **A** 中 O—Cl 键和 O—P 键处于反式排布比顺式排布更为有利, 而 R^2 并不直接参与重排, 所以影响较小, 如化合物 **1**, **4**, **7** 的 *E/Z* 比分别为 1.20, 1.25, 1.40.

3. **14** 的氯化反应随反应温度不同产物也不同, 在 -5 — -10°C 下反应得到 **17**, 即使在过量的氯化剂存在和延长反应时间的条件下, 苄基也不发生氯化. 而当反应温度提高到 22°C 时, 苄基位同时发生氯化得到三氯产物 **18**.

实 验

温度计和压力计均未校正。IR 用 JACSO DS-301 型仪测定, 液膜法或溴化钾压片。 ^1H NMR 用 Varian ME-360L 型仪测定, CDCl_3 为溶剂, TMS 作内标。MS 用 VG ZAB 型仪测定。元素分析用柳本 MT-3 碳氢氮分析仪测定。

中间体的制备 溴化二甲基乙氧羰基甲基铈(**10**)和二甲基乙氧羰基甲叉基肼(即硫叶立德)的制备按文献[4]的方法, **11** 和 **12** 按文献[5]的方法合成。

14 2.0 g 间苯氧基苯甲醇, 1.4 g 无水吡啶及 10 mL 无水苯, 冷至 -5°C 以下, 搅拌滴加 1.6 g 3-乙酰基-2, 2-二甲基环丙烷羧酸酐氯的 10 mL 苯溶液, 加毕, 室温搅拌反应 5 h, 过滤, 滤液依次用 20 mL 5% 盐酸, 5% 碳酸氢钠溶液和饱和食盐水洗涤至中性, 干燥, 减压脱溶剂, 硅胶柱层析(淋洗剂: 10:1, 5:1, 3:1 石油醚-乙酸乙酯), 得到 3.0 g 无色粘稠状液体, 产率 88%。 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (计算值: C, 74.56; H, 6.50。实测值: C, 74.29; H, 6.68)。 ν_{\max} : 1720(s, $\text{C}=\text{O}$), 1700(s, $\text{O}-\text{C}=\text{O}$) 1580 (m, Ar), 1380 (m, *cyclo*- C_3H_2) cm^{-1} 。 δ_{H} : 1.06, 1.20 [各 3H, s, *cyclo*- C_3H_2 (CH_3) $_2$], 2.18 (3H, s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 2.10 (2H, q, *cyclo*- C_3H_2), 5.0 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$), 6.80—7.40 (9H, m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_6\text{H}_5$) ppm。

13 方法同 **14**, 得无色油状液体, b. p. 142— $6^\circ\text{C}/0.2\text{ mmHg}$, 产率 96%。 ν_{\max} : 1720 (s, $\text{C}=\text{O}$), 1700(s, $\text{O}-\text{C}=\text{O}$), 1580(m, Ar), 1380 (m, *cyclo*- C_3H_2) cm^{-1} 。 δ_{H} : 1.20, 1.38 [各 3H, s, *cyclo*- C_3H_2 (CH_3) $_2$], 2.20 (2H, m, *cyclo*- C_3H_2), 2.60 (3H, s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 7.0 (3H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}_2$) ppm。 m/z : 300 (M^+ , 3%), 111 ($[\text{CH}_3\text{COOC}_3\text{H}_2(\text{CH}_3)_2]^+$, 基峰)。

17 6.3 g (0.02 mol) **14** 的 15 mL 苯溶液, 冷却至 -10 — -5°C , 搅拌下滴加 5.4 g SO_2Cl_2 , 加毕。升温至室温反应 16 h, 减压脱溶剂, 得粘稠油状物。硅胶柱层析得 4.9 g **17**, 产率 62%。 ν_{\max} : 1720(s, $\text{C}=\text{O}$), 1700 (s, $\text{O}-\text{C}=\text{O}$), 1580 (m, Ar), 1380 (m, *cyclo*- C_3H_2) cm^{-1} 。 δ_{H} : 1.06, 1.25 (各 3H, s, *cyclo*- C_3H_2 (CH_3) $_2$), 2.30 (2H, q, *cyclo*- C_3H_2), 5.00 (2H, d, Cl_2CH , ClCHC_6H_5), $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$), 5.20 (1H, s, Cl_2CH), 7.0—7.6 (9H, m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_6\text{H}_5$) ppm。 m/z : 406 (M^+ , 4%), 183 ($[\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_6\text{H}_5]^+$, 基峰)。

18 方法同 **17**, 反应温度改为 22 — 25°C 。得无色粘稠状液体, 产率 57%。 ν_{\max} : 1720(s, $\text{C}=\text{O}$), 1700(s, $\text{O}-\text{C}=\text{O}$), 1580(m, Ar), 1380 [m, *cyclo*- C_3H_2 (CH_3) $_2$] cm^{-1} 。 δ_{H} : 1.06, 1.25 [各 3H, s, *cyclo*- C_3H_2 (CH_3) $_2$], 2.30 (2H, q, *cyclo*- C_3H_2), 5.0 (2H, d, Cl_2CH , ClCHC_6H_5), 7.0—7.60 (9H, m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_6\text{H}_5$) ppm。 m/z : 441 (M^+ , 4%), 217 ($[\text{ClCHC}_6\text{H}_4\text{OC}_6\text{H}_5]^+$, 基峰)。

16 方法同 **17**, 得淡黄色油状液体, 产率 85%, n_D^{25} : 1.5433。 $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{Cl}_4\text{O}_8$ (计算值: C, 45.28; H, 3.50。实测值: C, 45.50; H, 3.15)。 ν_{\max} : 1720(s, $\text{C}=\text{O}$), 1700(s, $\text{O}-\text{C}=\text{O}$), 1580(m, Ar), 1380 (m, *cyclo*- C_3H_2) cm^{-1} 。 δ_{H} : 1.20, 1.40 [各 3H, s, *cyclo*- C_3H_2 (CH_3) $_2$], 2.60 (2H, q, *cyclo*- C_3H_2), 5.80 (1H, s, $\text{Cl}_2\text{CHC}=\text{O}$), 7.0 (3H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}_2$) ppm。

15 按文献[6]方法合成, 产率 66%。 b. p. 88— $90^\circ\text{C}/0.7\text{ mmHg}$, n_D^{25} : 1.4740。

Perkow 重排及标题化合物的合成

1 2.53 g (0.01 mol) **15**, 搅拌下滴加 2.48 g 亚磷酸三甲酯, 反应放热, 滴加完后升温至 90 — 100°C 反应 6 h, 冷却, 减压脱去过量的亚磷酸三甲酯, 减压蒸馏收集 138 — $40^\circ\text{C}/0.4\text{ mmHg}$ 馏分, 得 3.0 g 无色液体 **1**, 产率 91%。 $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{ClO}_6\text{P}$ (计算值: Cl, 10.80; P, 9.49。

实测值: Cl, 10.54; P, 9.54). ν_{\max} : 1720(s, C=O), 1640(m, C=C), 1378, 1360(*cyclo*-C₃H₂), 1225(s, P=O), 1160(m, POCl), 790(m, OCl)cm⁻¹. δ_H : 1.20(9H, m, 3×CH₃), 1.60—2.40(2H, m, *cyclo*-C₃H₂), 3.68(6H, q, POCH₃), 4.0(2H, q, CO₂CH₂), 5.60(1H, d, Z-HC=O), 6.30(1H, t, E-HC=O)ppm. E, Z 体比值为 1.2.

2 方法同 1, 得无色油状液体, 产率 81%. C₁₇H₂₂ClO₅P(计算值: Cl, 9.51; P, 8.32. 实测值: Cl, 9.42; P, 8.29). ν_{\max} : 1720(s, C=O), 1625(m, C=C), 1590(m, Ar), 1460, 1375(m, *cyclo*-C₃H₂), 1360, 1225(s, P=O), 1160(m, P—O), 790(OCl)cm⁻¹. δ_H : 1.0—1.20(9H, m, 3×CH₃), 1.80—2.60(2H, m, *cyclo*-C₃H₂), 3.64—3.80(3H, ss, POCH₃), 4.0(2H, q, CO₂CH₂), 5.60(1H, d, Z-HC=O), 6.28(1H, t, E-HC=O), 7.20(5H, m, C₆H₅)ppm. E, Z 体比值为 12.5.

3 方法同 1, 得淡黄色油状液体, 产率 88%. C₁₅H₂₇ClNO₅P(计算值: C, 48.98; H, 7.35; N, 3.81. 实测值: C, 48.46; H, 7.75; N, 3.72). ν_{\max} : 1725(s, C=O), 1620(m, C=O), 1375, 1360, 1220(s, P=O), 1165(m, P—O), 790cm⁻¹. δ_H : 1.0—1.2(15H, m, 5×CH₃), 1.60—2.30(2H, m, *cyclo*-C₃H₂), 3.60(3H, d, POCH₃), 3.0(4H, m, CH₂NHCH₂), 4.0(2H, q, CO₂CH₂), 5.44(1H, t, Z-HC=O), 6.30(1H, tt, E-HC=O)ppm. E, Z 体比为 2.94.

4 方法同 1, 得浅黄色油状液体, 产率 75%. C₁₆H₁₈Cl₃O₆P(计算值: Cl, 24.01; P, 7.00. 实测值: Cl, 23.95; P, 7.01). ν_{\max} : 1750(s, C=O), 1640, 1580(m, Ar), 1470, 1445, 1380(m, *cyclo*-C₃H₂), 1220(s, P=O), 1170(m, P—O), 790(m, OCl)cm⁻¹. δ_H : 1.22, 1.32[各 3H, d, *cyclo*-C₃H₂(OH₃)₂], 1.8—2.5(2H, m, *cyclo*-C₃H₂), 3.80(6H, dd, 2×POCH₃), 5.62(1H, d, Z-HC=O), 6.30(1H, t, E-HC=O), 7.0—7.6(3H, m, C₆H₅Cl₂)ppm. E, Z 体比值为 1.25.

5 方法同 1, 得淡黄色油状液体, 产率 73%. C₂₁H₂₀Cl₃O₅P(计算值: Cl, 21.76; P, 6.33. 实测值: Cl, 21.88; P, 6.08). ν_{\max} : 1755(s, C=O), 1640, 1590(m, Ar), 1470, 1380(m, *cyclo*-C₃H₂), 1215(s, P=O), 1160(m, P—O), 790(m, OCl)cm⁻¹. δ_H : 1.20[6H, m, *cyclo*-C₃H₂(OH₃)₂], 1.80—2.40(2H, m, *cyclo*-C₃H₂), 3.70(3H, ss, POCH₃), 5.60(1H, d, Z-HC=O), 6.30(1H, t, E-HC=O), 7.0—7.8(8H, m, C₆H₅, C₆H₅Cl₂)ppm. E, Z 体比值为 7.4.

6 方法同 1, 得黄棕色液体, 产率 67%. C₁₉H₂₅Cl₃NO₅P(计算值: C, 47.06; H, 5.16; N, 2.89. 实测值: C, 46.82; H, 4.82; N, 3.41). ν_{\max} : 1730(s, C=O), 1625(m, C=C), 1580(m, Ar), 1470, 1380(m, *cyclo*-C₃H₂), 1220(s, P=O), 1165(m, P—O), 790(m, OCl)cm⁻¹. δ_H : 1.20(12H, m, 4×OH₃), 1.8—2.4(2H, m, *cyclo*-C₃H₂), 3.0(4H, m, CH₂NHCH₂), 3.70(3H, q, POCH₃), 5.54(1H, t, Z-HC=O), 6.30(1H, tt, E-HC=O), 7.0—7.4(3H, m, C₆H₅Cl₂)ppm. E, Z 体比值为 2.7.

7 方法同 1, 得无色粘稠液体, 产率 85%. C₂₃H₂₆ClO₇P(计算值: Cl, 7.39; P, 6.45. 实测值: Cl, 7.75; P, 6.81). ν_{\max} : 1730(s, C=O), 1625, 1580(m, Ar), 1485, 1460, 1380(m, *cyclo*-C₃H₂), 1225(s, P=O), 1165(m, P—O), 790(m, OCl)cm⁻¹. δ_H : 1.05, 1.18[各 3H, s, *cyclo*-C₃H₂(OH₃)₂], 1.6—2.4(2H, m, *cyclo*-C₃H₂), 3.70(6H, q, 2×POCH₃), 5.0(2H, d, CO₂CH₂), 5.50(1H, d, Z-HC=O), 6.28(1H, t, E-HC=O), 6.8—7.3(9H, m, C₆H₄OC₆H₅)ppm. E, Z 体比值为 1.4.

8 方法同 **1**, 得淡黄色粘稠液体, 产率 82%。C₂₈H₄₇Cl₂O₆P (计算值: C, 59.89; H, 4.81; P, 5.52。实测值: C, 59.61; H, 4.82; P, 6.04)。ν_{max}: 1730(s, C=O), 1620(m, C=O), 1580(m, Ar), 1470, 1380(m, *cyclo*-C₃H₂), 1220(s, P=O), 1165(m, P-O), 790(m, OCl)cm⁻¹。δ_H: 1.20[6H, m, *cyclo*-C₃H₂(CH₃)₂], 1.6—2.4(2H, m, *cyclo*-C₃H₂), 3.8(3H, q, POCH₃), 5.4(1H, d, CO₂CHCl), 5.5(1H, d, Z-HC=O), 6.28(1H, t, E-HC=O), 7.0—7.8(14H, m, C₆H₅, C₆H₄OC₆H₅)ppm。E, Z 体比值为 12.0。

9 方法同 **1**, 得黄棕色粘稠液体, 产率 60%。C₂₆H₃₂Cl₂NO₆P (计算值: Cl, 12.77; P, 5.58。实测值: Cl, 13.25; P, 5.73)。ν_{max}: 1730(s, C=O), 1620, 1560(m, Ar), 1475, 1380(m, *cyclo*-C₃H₂), 1120(s, P=O), 1165(m, P-O), 790(m, OCl)cm⁻¹。δ_H: 1.0—1.20(12H, m, 4×CH₃), 1.60—2.40(2H, m, *cyclo*-C₃H₂), 3.0(4H, m, CH₂NCH₂), 3.50(3H, m, POCH₃), 5.4(1H, d, CO₂CHCl), 5.60(1H, t, Z-HC=O), 6.30(1H, tt, E-HC=O), 7.0—7.4(9H, m, C₆H₄OC₆H₅)ppm。E, Z 体比值为 4.3。

新化合物的生物活性测定工作尚在进行中。

承本所分析室做了元素分析, IR, NMR 及 MS; 生测室做了生物测定, 在此一并表示感谢。

参 考 文 献

- [1] 松井清英, 近藤圣, 科学 & 工業(日), 1986, 60, 293.
- [2] Reid, J. R.; Marmor, R. S., *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 999.
- [3] 陈茹玉, 李玉桂, 翟培坚, 化学学报, 1986, 44, 1122.
- [4] Payne, G. B.; *J. Org. Chem.*, 1967, 32, 3351.
- [5] Shell Internationale Research Maatschappij B. V., *BE 891274* [*Chem. Abstr.*, 1962, 97, 144450x].
- [6] Lee, G. R., *US 4289711*, 1981 [*Chem. Abstr.*, 1982, 96, 19728x].

Study of New Compounds Containing Both Phosphorus and Pyrethroid Skeleton

I. Synthesis of 3-[1'-(Substituted phosphinyloxy)-2'-chlorovinyl]-2, 2-dimethylcyclopropane Carboxylate and Study of Its Geometrical Isomer

Chen, Ru-Yu Shao, Rui-Lian* Zhang, He-Sheng Wang, Shui-Ping
(*Institute of Elemento-Organic Chemistry, Nankai University, Tianjin*)

Abstract

Nine novel compounds containing both phosphorus and pyrethroid skeleton, *trans*-3-[1'-(substituted phosphinyloxy-2'-chlorovinyl)]-2, 2-dimethylcyclopropane carboxylate have been synthesized and their structures were established by elemental analysis IR, NMR, MS. The steric factor of the phosphites exhibits significant influence on the E, Z ratio of the Perkow reaction products.