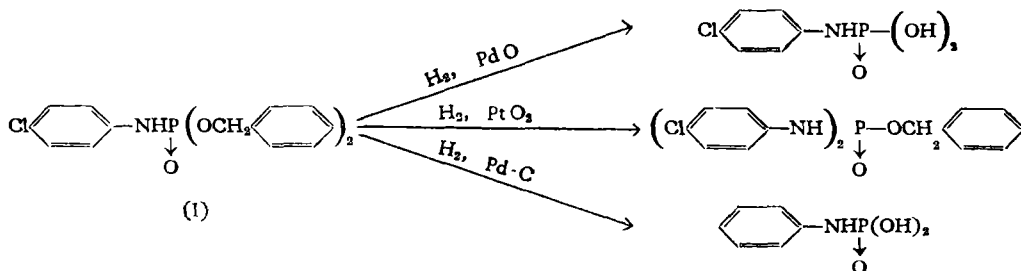


# 磷酰胺類化合物的製備\*

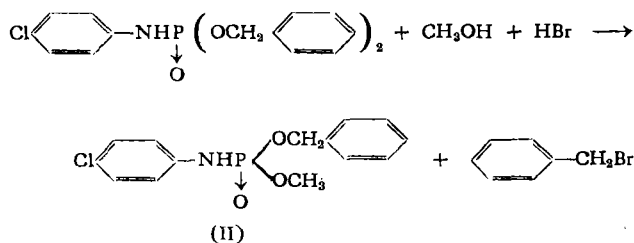
李士諤 張致平

(中國醫學科學院生物化學系, 北京)

磷酰胺類化合物可用作磷酸氨基酶的作用物<sup>[1-4]</sup>。在製備上, 以往學者多使用三氯氧化磷為磷酸化劑, 按 Schotten-Baumann 反應在鹼性溶液中進行<sup>[5-7]</sup>。此法缺點是產量低, 所得到的產物都是鹽類, 未得到純化合物。作者之一曾用氫化法由二苯甲基磷酰胺得到了純磷酰苯胺類化合物<sup>[2, 8]</sup> 以及一些 N-磷酸氨基酸及其衍生物<sup>[9, 10]</sup>。此法雖較前法為好, 但氫化的條件較難掌握, 除所用的接觸劑不同而得到不同的產物外<sup>[8]</sup>, 有時也可能由於副作用而生成另外的產物, 如下式所示:

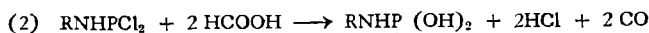
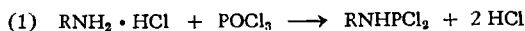


甚至有時完全得不到所要的產物<sup>[10, 11]</sup>。此外, 我們曾仿用了 Katechalsky 與 Paccht 法<sup>[12]</sup> 將二苯甲基磷酰對氯苯胺 (I) 在甲醇溶液中通入溴化氫氣體, 也未得到所要的產物, 却發現一部分 I 變成了甲基、苯甲基磷酰對氯苯胺 (II):



本文所用的方法主要包括兩步:

\* 1956 年十一月十二日收到。本文曾在 1956 年中國生理學會年會宣讀。



第一步是按 Otto<sup>[13]</sup> 法進行, 所得二氯磷酰胺類化合物多數為結晶物質 (表 1), 極易潮解, 在水溶液中容易引起 P-N 鍵的分解。第二步是仿用 Кирсанов 與 Золотов<sup>[14]</sup> 製備 N'-磷酰苯磺酰胺化合物的方法, 在乾燥的有機溶劑中與甲酸反應, 結果得到了所要的產物。在此反應中, 所生成的一氧化碳與氯化氫氣體從溶劑中逸出, 而磷酰胺類

表 1 二氯磷酰胺類化合物

RNHPOCl <sub>2</sub> R	熔 點 (°C)	產 率 (%)	N, %		P, %	
			計算值	實驗值	計算值	實驗值
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> —	93-94 (93-4*)	80	7.85	7.65	14.8	14.7
p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —	107-108 (107*)	80	5.75	5.75	12.8	12.7
p-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —	155-156 (156*)	81	11.0	11.0	12.2	12.2
p-HOOCCH <sub>2</sub> —	240-241	85	5.51	5.3	12.2	11.8
p-H <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> SC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —	230-231 分解	98	9.71	9.68	10.6	11.0
p-H <sub>3</sub> CC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —	108-111(110-111*)	94				
o-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —	不能蒸餾油狀物	83				
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> —	不能蒸餾油狀物	85				
α-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> —	176 變軟 183 分解	90	5.39	5.34	11.9	12.0

\*Michaelis<sup>[15]</sup>.

表 2 二氯磷酰胺與甲酸反應條件

R	RNHPOCl <sub>2</sub> : HCOOH (克分子)	溶 劑	反 應 時 間 (小時)	產 物					
				熔 點 (°C)	N, %		P, %		化 學 結 構 (假 定)
					計 算	實 驗	計 算	實 驗	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> —	1:2	苯	3	277 <sup>[17]</sup>	8.10	8.12	18.0	18.4	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NHPO(OH) <sub>2</sub>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> —	1:2.5	苯	6	220	6.39	6.4	14.2	13.8	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NHCHO·H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>
p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —	1:2	苯	3	259 <sup>不變<sup>[8]</sup></sup>	6.76	6.4	15.0	14.9	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NHPO(OH) <sub>2</sub>
p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —	1:2	苯	6	196 <sup>不變<sup>[8]</sup></sup>	5.32	6.0	11.8	11.0	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NHCHO·H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>
p-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —	1:2	硝基苯	6	195—200	14.8	14.1	0	0	p-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NHCHO·HCl
p-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —	1:2.5	苯	8	195—200	14.8	14.0	0	0	p-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NHCHO·HCl
p-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —	1:2	苯	3	145—6*			0	0	p-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub> ·HCl
p-HOOCCH <sub>2</sub> —	1:20	甲酸**	3	300 分解	8.10	8.4	0	0	p-HOOCCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ·HCl

\*與 p-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH<sub>2</sub> + HCl 反應所得產物的熔點相同。

\*\*二氯磷酰化合物不溶於苯或氯仿。

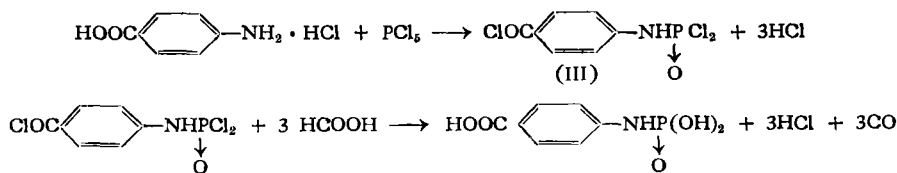
化合物多不溶解，因而沉澱出來，或生成油狀物，這不僅使分離容易，並且產量也很高。但如反應的時間過長或甲酸的用量過多，則得不到所要的化合物(表 2)。根據表 2 的結果，在適當的條件下，目前已製得一系列的磷酰胺類化合物，在表 3 中除了  $R=C_6H_5$ — 與  $p\text{-ClC}_6H_4$ — 的化合物為已知的外，其餘都是新的化合物。

表 3 磷酰胺類化合物

RNHPO(OH) <sub>2</sub> R	熔 點 (°C)	產 率 (%)	N, %		P, %	
			計 算 值	實 驗 值	計 算 值	實 驗 值
$C_6H_5$ —	276—7 <sup>[17]</sup>	80	8.10	8.12	18.0	18.4
$p\text{-ClC}_6H_4$ —	259 變黑, 不熔 <sup>[8]</sup>	83	6.76	6.4	15.0	14.9
$\alpha\text{-C}_{10}H_7$ —	230—5 變黑, 分解	94	6.27	6.26	13.9	13.9
$o\text{-CH}_3OC_6H_4$ —	130 分解	99	6.90	6.81	15.2	15.3
$p\text{-H}_2\text{NSO}_2C_6H_4$ —*	233—42 變黑, 分解	41	11.1	11.09	12.3	12.3
$p\text{-CH}_3C_6H_4$ —	250—252	90	7.52	7.49	16.59	16.61
$C_6H_5CH_2$ —	165—170	70	7.52	7.50	16.59	16.6

\*二氯磷酰化合物與甲酸反應為六小時，分出棕黃色油狀物，溶於乙醇中，加乙醚析出結晶，用乙醇與乙醚再結晶。

從表 2 中可以看到，用此法製備  $R=p\text{-HOOC}-C_6H_4$ — 與  $p\text{-NO}_2C_6H_4$ — 二化合物時，都遭到失敗，但前者可由下列反應製得：



(III) 是已知化合物<sup>[15]</sup>。在後一個反應中，甲酸不僅可以脫去磷上的氯原子，且可脫去  $-\text{COCl}$  基上的氯原子。至於  $R=p\text{-NO}_2-C_6H_4$ — 的化合物，則始終未找到適當的製法，這可能是由於它不穩定的緣故。

從以上的結果看來，我們認為甲酸與二氯磷酰胺反應法是目目前製備磷酰胺類化合物較好的方法。關於此類化合物的性質和磷酸氨基酶對於它們的作用，將另文報告。

## 實 驗 部 分\*

**二苯甲基磷酰對氯苯胺 [I] 的氫化：** 將 I<sup>[8]</sup> 2 克溶於無水甲醇（經過鎂處理）

\* 熔點未校正。氮係用微量克氏法測定。磷係用硫酸與硝酸將化合物破壞後用比色法測定<sup>[20]</sup>。

20 毫升中, 用 5% 二氯化鉀—炭<sup>[16]</sup> 0.5 克或氧化亞鉀 0.05 克, 在 1 大氣壓, 16° 氫化, 六十分鐘後作用即停止, 共吸收氫 233 毫升, 過濾後, 減壓蒸餾除去溶劑, 得到淺黃色油狀物, 加入乙醚則析出白色片狀結晶, 用乙醇與乙醚再結晶, 熔點 276—277° (文獻<sup>[17]</sup>: 276—277°); 產量 0.3 克。

分析:  $C_6H_8O_3NP$

計算值%: N, 8.10

實驗值%: N, 7.91, 7.7

**磷酸變化作用:** 將 (I) 1 克溶於無水甲醇 10 毫升中, 在冰浴中通入溴化氫氣體<sup>[18]</sup> 數分鐘後, 析出白色針狀結晶, 過濾後得產物 0.2 克, 熔點 108—112°, 用甲醇與水再結晶, 熔點 111—113°。

分析:  $C_{14}H_{15}O_3NP$  (II)

計算值%: N, 4.49; P, 9.98

實驗值%: N, 4.53; P, 10.37

在濾過的甲醇溶液中加入蒸餾水 20 毫升, 放置十分鐘後, 析出白色結晶, 產量 0.6 克, 用甲醇與水再結晶, 熔點 110—111° (文獻<sup>[8]</sup>: 110.5—111°)。

分析:  $C_{20}H_{19}O_3NP$  (I)

計算值%: N, 3.61

實驗值%: N, 3.43, 3.58

由此實驗可知二苯甲基磷酰對氯苯胺 (I) 一部分未起作用, 一部分變為甲基苯甲基磷酰對氯苯胺 (II)。

**二氯磷酰胺的製備:** 按照 Otto<sup>[13]</sup> 法將胺類的鹽酸鹽 0.05 克分子與過剩的三氯氧化磷 (新鮮蒸餾者) 20—30 毫升在油浴內加熱迴流二、三小時, 則得到澄清溶液, 減壓蒸餾, 回收過剩的三氯氧化磷, 則有結晶析出, 用石油醚 (沸點 60—90°) 充分洗滌後, 從苯與石油醚中重結晶, 所得產物的產量, 熔點以及磷與氮的分析值見表 1。

**磷酰胺類化合物的製備:** 將二氯磷酰胺 0.01 克分子溶於乾燥苯 25 毫升中, 在水浴中加熱迴流, 徐徐加入無水甲酸<sup>[19]</sup> 0.02 克分子, 在迴流反應過程中, 有結晶或油狀物分離出來, 三小時後, 停止加熱, 待冷卻後, 傾出苯液, 用乙醚充分洗滌, 或用乙醇與乙醚再結晶, 結果見表 3。

**磷酰對羧基苯胺的製備:** 將等量克分子的對-氨基苯甲酸鹽酸鹽與五氯化磷於氯仿中加熱迴流十二小時, 減壓蒸餾回收溶劑, 得到淺黃色油狀物, 將此物溶於氯仿中, 加入石油醚, 則析出結晶, 產率 82%, 用苯再結晶, 熔點 165—168° (文獻<sup>[15]</sup>: 168°)。

分析:  $C_7H_5O_2NPCl_3$  (III)

計算值%: N, 5.14; P, 11.16

實驗值%: N, 5.10; P, 11.20

將(III) 1.4 克(0.005 克分子)溶於氯仿 20 毫升中,加入無水甲酸 0.6 毫升(0.015 克分子),在水浴中加熱迴流,溶液變混濁,漸有白色結晶析出,三小時後,過濾,用乙醚充分洗滌,得產物 1 克。在毛細管中加熱至  $239^\circ$ ,產物變黑,不熔。

分析:  $C_7H_8O_5NP$

計算值%: N, 6.45; P, 14.4

實驗值%: N, 6.3; P, 14.4

## 摘 要

本文提出一製備磷酰胺類化合物的新法。將一克分子二氯磷酰胺類化合物與二克分子甲酸在乾燥有機溶劑中加熱迴流。此法的特點在於產量高,產物容易分離。利用此法,目前已製得苯胺,對-氯苯胺,α-萘胺,對-磺酰氨基苯胺,隣-甲氧基苯胺,對-甲基苯胺,以及苯甲胺的磷酰胺化合物;但不能製得對-硝基苯胺及對-氨基苯甲酸的磷酰胺化合物。

對-氨基苯甲酸的磷酰胺化合物可由 N-對-氯甲酰苯基二氯磷酰胺與甲酸反應製得,對-硝基苯胺的磷酰胺則始終沒有製備成功。

## 參 考 文 獻

- [1] M. Ichihara, *J. Biochem. (Japan)* **18**, 87 (1933).
- [2] H. Holter, 李士諤, *Compt. rend. Lab. Caisberg, Sér. Chim.* **27**, 393 (1951).
- [3] K. M. Мфller, *Biochim. et Biophys. Acta*, **16**, 162 (1955).
- [4] П. А. Цейтлин, *Биохимия* **17**, 208(1952).
- [5] K. Zeile und G. Fawaz, *Z. Physiol. Chem.* **256**, 193 (1938).
- [6] T. Winnick and E. M. Scott, *Arch. Biochem.* **12**, 201 (1947).
- [7] С. Е. Северит, *Биохимия* **12**, 35 (1947).
- [8] 李士諤, *Acta Chem. Scand.* **4**, 610 (1950).
- [9] 李士諤, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 5959 (1952).
- [10] 李士諤, R. E. Eakin, *ibid.* **77**, 1866 (1955).
- [11] В. Ф. Кирснеров, *ЖОХ*, **19**, 126(1949).
- [12] A. Katchalsky and M. Paecht, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 6042 (1954).
- [13] P. Otto, *Ber.* **28**, 617 (1895).
- [14] А. В. Кирсанов и Ю. М. Золотов, *ЖОХ*, **25**, 571(1955).
- [15] A. Michaelis, *Ann.* **326**, 129 (1903).
- [16] R. Mozing, *Org. Syn.* **26**, 78 (1947).
- [17] H. G. Cook *et al.*, *J. Chem. Soc.* 2921, (1949).
- [18] J. Houben, "Die Methoden der organischen Chemie", 3rd Ed., III, 1156 (1929).
- [19] J. B. Garner, *Am. Chem. J.* **46**, 238 (1911); *C. A.* **5**, 368 (1911).
- [20] H. H. Taussky and G. Kurzmann, *J. Biol. Chem.* **202**, 675 (1953).

## PREPARATION OF PHOSPHORAMIDES

LI SI-OH and CHANG CHI-PING

*Department of Biochemistry, Academia Medica Sinica, Peking*

### ABSTRACT

Phosphoramides are prepared for enzyme studies. These compounds can be easily obtained by refluxing one mole of amidodichlorophosphate and two moles of anhydrous formic acid in an anhydrous organic solvent for about three hours. The high yield and the simple procedure for isolation of the product make this method superior to those described in the literature. By this method we have so far obtained the phosphoramide compounds of aniline, *p*-chloroaniline,  $\alpha$ -naphthylamine, sulfanilamide, *o*-methoxyaniline, *p*-toluidine and benzylamine. However, this method has failed in the preparation of *N*-(*p*-nitrophenyl) amidophosphoric acid and *N*-(*p*-carboxyphenyl) amidophosphoric acid. The latter can be obtained by the reaction of amidophosphoryldichloride of *p*-aminobenzoyl chloride and formic acid.