5-磷酰基-3-芳基异噁唑啉的合成及结构表征

张长水^a 叶 勇^{*,b}^(a) 河南科技大学化工与制药学院 洛阳 471003)^(b) 郑州大学化学系 河南省磷化工工程技术研究中心 郑州 450052)

摘要 通过乙烯基膦酸酯与氧化腈的环加成反应,合成了一系列区域专一的异噁唑啉. 化合物 **3c** 的单晶 X 衍射证实产物为 5-磷酰基异噁唑啉. 目标化合物结构经核磁、电喷雾质谱和元素分析表征,生物活性测试表明这些化合物具有一定的神经氨酸酶抑制活性.

关键词 乙烯基膦酸酯; 氧化腈; 环加成反应; 异噁唑啉

Synthesis and Characterization of 5-Phosphonyl-3-arylisoxazoline

Zhang, Changshui^a Ye, Yong^{*,b}^(a) Chemical Engineering & Pharmaceuticals College, Henan University of Science & Technology, Luoyang 471003)^(b) Phosphorus Chemical Engineering Research Center of Henan Province, Department of Chemistry, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052)

Abstract A series of regioselectively isoxazolines were synthesized through cycloaddition reaction of nitrile oxides with vinylphosphonate. The structure of title compound was proved as 5-phosphonyl isoxazoline by X-ray crystallography of compound **3c**. Their structures were confirmed by NMR, ESI-MS and elemental analysis. The suppression of the neuraminidase inhibitors was also tested. The result showed that they could inhibit neuraminidase.

Keywords vinylphosphonates; nitrile oxide; 1,3-dipolar cycloaddition; isoxazoline

异噁唑啉是一类具有生物活性的杂环化合物,由于其具有杀菌、抗癌、除草等生理生物活性^[1~5],近年来倍受人们关注. 大量研究表明,异噁唑啉环上带有不同取代基,对其生物活性有很大影响^[6]. 磷酰基由于其疏水性、电子效应和立体效应可以使母体化合物的性质发生改变,因此我们将磷酰基引入异噁唑啉杂环以期改善异噁唑啉的活性.

众所周知,利用 1,3 偶极子的环加成反应是构建异噁唑啉杂环的有效方法^[7,8],因而控制环加成的立体化学、区域选择性成了有机化学家们研究的重点. 由于磷酰基的强拉电子性,课题组拟将其作为取代基引入到烯烃中,探索其与氧化腈反应,期望获得区域专一的加成产物,进而研究产物的活性,合成路线见 Scheme 1.

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

T4A 型显微熔点仪,温度计未校正; Bruker DTX-400 核磁共振仪(Bruker 公司, CDCl₃ 为溶剂, TMS 为内标); PE-1710 型红外光谱仪(KBr 压片); Bruker-Esquire3000 离子阱液相色谱质谱仪; Vario MICRO 型元素分析仪(Elementar 公司); 单晶 X 衍射用 BRUKER SMART 1000 衍射仪; 柱层析所用硅胶 H 和板层析所用硅胶 GF₂₅₄ 均为青岛海洋化工厂生产. 所用试剂均为分析纯,必要时需经过干燥处理或蒸馏. 化合物 **1** 和 **2** 根据文献方法合成^[9,10].

1.2 目标化合物的合成

向装有恒压漏斗、温度计的 50 mL 四口瓶中加入 2.0 mmol 乙烯基膦酸酯 **1**、2.2 mmol 氯代醛肟, 无水乙醚 15 mL, 电磁搅拌, 冰盐浴(约 -14 °C)下, 通氮气保

* E-mail: yeyong@zhu.edu.cn

Received November 27, 2011; revised December 30, 2011; published online March 31, 2012.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 20972143).

国家自然科学基金(No. 20972143)资助项目.

Scheme 1

护, 自恒压漏斗缓慢滴入 0.22 g (2.2 mmol) 三乙胺的乙醚溶液, 滴完后自然升至室温反应 36 h. 过滤, 旋干, 残留物用硅胶柱层析分离[洗脱剂: *V*(乙酸乙酯): *V*(石油醚)=1:1]得到目标产物 **3**.

3a: 产率 67%. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.46~7.49 (m, 2H), 7.21~7.23 (m, 3H), 4.69 (t, ³*J*_{HH}=10.54 Hz, 1H), 4.02~4.09 (m, 4H), 3.48 (dd, ³*J*_{HH}=10.60 Hz, ³*J*_{PH}=23.29 Hz, 2H), 1.11~1.21 (m, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 165, 132, 131, 129, 128, 62.9, 61.5, 14.8, 13.3; ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ: 18.71; IR (KBr) ν: 3216, 2934, 1366, 1298, 1148, 941, 812 cm⁻¹; ESI-MS *m/z*: 284.2 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₁₃H₁₈NO₄P: C 55.12, H 6.41, N 4.94; found C 54.90, H 6.37, N 4.94.

3b: 产率 78.54%. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.54~7.61 (m, 2H), 7.03 (d, *J*=8.42, 2H), 4.80 (t, ³*J*_{HH}=10.42 Hz, 1H), 4.12~4.19 (m, 4H), 3.57 (dd, ³*J*_{HH}=10.43 Hz, ³*J*_{PH}=23.16 Hz, 2H), 1.21~1.31 (m, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 165, 164, 131, 127, 116, 62.8, 61.5, 14.7, 13.2; IR (KBr) ν: 3217, 2935, 2839, 1362, 1296, 1144, 940, 814 cm⁻¹; ESI-MS *m/z*: 302.4 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₁₃H₁₇FNO₄P: C 51.83, H 5.69, N 4.65; found C 51.75, H 5.74, N 4.78.

3c: 产率 81.89%. m.p. 72~74 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.58 (d, *J*=8.42 Hz, 2H), 7.37 (d, *J*=8.41 Hz, 2H), 4.85 (t, ³*J*_{HH}=11.36 Hz, 1H), 4.14~4.25 (m, 4H), 3.58 (dd, ³*J*_{HH}=11.36 Hz, ³*J*_{PH}=23.02 Hz, 2H), 1.28~1.37 (m, 6H); ESI-MS *m/z*: 318.5 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₁₃H₁₇ClNO₄P: C 49.15, H 5.39, N 4.41; found C 48.99, H 5.20, N 4.28.

3d: 产率 72.31%. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.23 (s, 1H), 6.97 (d, *J*=8.43 Hz, 1H), 6.77 (d, *J*=8.43 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.81 (t, ³*J*_{HH}=10.72 Hz, 1H), 4.16~4.23 (m, 4H), 3.57 (dd, ³*J*_{HH}=10.74 Hz, ³*J*_{PH}=23.05 Hz, 2H), 1.25~1.36 (m, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 165, 150, 148, 125, 122, 116, 115, 91.4, 62.3, 61.5, 14.6,

13.3; ESI-MS *m/z*: 328.5 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₁₄H₁₈NO₆P: C 51.38, H 5.54, N 4.28; found C 51.19, H 5.57, N 4.30.

3e: 产率 70.80%. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.23~7.63 (m, 4H), 4.85 (t, ³*J*_{HH}=11.16 Hz, 1H), 4.18~4.25 (m, 4H), 3.58 (dd, ³*J*_{HH}=11.16 Hz, ³*J*_{PH}=23.11 Hz, 2H), 1.28~1.37 (m, 6H); ESI-MS *m/z*: 318.4 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₁₃H₁₇ClNO₄P: C 49.15, H 5.39, N 4.41; found C 49.01, H 5.41, N 4.51.

3f: 产率 63.80%. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.52 (d, *J*=8.12 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.26 (d, *J*=8.12 Hz, 1H), 4.85 (t, ³*J*_{HH}=10.44 Hz, 1H), 4.16~4.24 (m, 4H), 3.74 (dd, ³*J*_{HH}=10.44 Hz, ³*J*_{PH}=23.05 Hz, 2H), 1.28~1.36 (m, 6H); ESI-MS *m/z*: 352.5 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₁₃H₁₆Cl₂NO₄P: C 44.34, H 4.58, N 3.97; found C 44.26, H 4.41, N 3.81.

3g: 产率 76.24%. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.47 (d, *J*=8.15 Hz, 2H), 7.13 (d, *J*=8.15 Hz, 2H), 4.78 (t, ³*J*_{HH}=11.18 Hz, 1H), 4.12~4.19 (m, 4H), 3.57 (dd, ³*J*_{HH}=11.08 Hz, ³*J*_{PH}=23.28 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.21~1.31 (m, 6H); ESI-MS *m/z*: 298.3 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₁₄H₂₀NO₄P: C 56.56, H 6.78, N 4.71; found C 56.52, H 6.89, N 4.71.

3h: 产率 76.21%. m.p. 120~121 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.25 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.82 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 4.95 (t, ³*J*_{HH}=10.97 Hz, 1H), 4.19~4.26 (m, 4H), 3.64 (dd, ³*J*_{PH}=23.28 Hz, ³*J*_{HH}=10.97 Hz, 2H), 1.29~1.38 (m, 6H); ESI-MS *m/z*: 329.1 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₁₃H₁₇N₂O₆P: C 47.56, H 5.22, N 8.53; found C 47.46, H 5.25, N 8.60.

3i: 产率 75.10%. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.18~7.47 (m, 4H), 4.79 (t, ³*J*_{HH}=10.94 Hz, 1H), 4.07~4.17 (m, 4H), 3.69 (dd, ³*J*_{HH}=10.94 Hz, ³*J*_{PH}=23.5 Hz, 2H), 1.21~1.29 (m, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 165, 134, 132, 131, 130, 129, 126, 62.2, 61.6, 14.6, 13.1; IR (KBr) ν: 3215, 2964, 1361, 1288, 1165, 944, 811 cm⁻¹; ESI-MS *m/z*: 318.5 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₁₃H₁₇ClNO₄P: C 49.15, H 5.39, N 4.41; found C 48.92, H 5.35, N 4.22.

2 结果与讨论

2.1 目标化合物的合成

由于氧化腈偶极子不稳定, 容易二聚成化合物 **2'** (见图 1 示), 所以我们采用氯代醛肟在三乙胺作用下得到氧化腈偶极子, 然后与乙烯基磷酸酯一锅反应来合成

目标产物。

化合物 **3a** 的收率不是很高, 这是因为苯基氧化膦偶极子二聚速率较快, 影响了化合物 **3a** 的收率, 我们分离得到了偶极子的二聚产物 **2a'**, 测得其熔点为 113~114 °C, 与文献值^[9] (112~114 °C) 相符。目标产物 **3f** 的收率也不高, 可能是因为带有两个拉电子基团, 氧化膦偶极子反应活性低的缘故。对氯苯基氧化膦偶极子二聚速率较慢, 所以化合物 **3c** 的收率较高。

研究发现偶极子二聚反应速率在稀溶液中明显减缓, 所以为提高收率, 我们对实验作了改进。将三乙胺非常缓慢地滴加到氯代醛肟的稀溶液中, 这样, 氧化膦偶极子一旦生成就与乙烯基磷酸酯发生环加成反应。据此操作, 目标产物收率明显提高。此外改变反应应用的溶剂, 对目标产物的收率无明显影响。

综上所述, 氯代醛肟的结构对产率有明显影响, 当苯环上带有多个拉电子基时, 氧化膦偶极子二聚速度快于环加成速率, 因此收率偏低; 当苯环上带有给电子基时, 偶极子二聚速度慢, 环加成收率有所提高; 当苯环上邻位或对位带一个拉电子基, 环加成收率较好, 其中对位为氯原子时收率最高。

2.2 目标产物的结构确证和表征

乙烯基磷酸酯与氧化膦偶极子的环加成, 理论上应该有两个区域加成产物, 即化合物 **3** 和 **3'**, 但我们只分离得到了一个产物。为了确证产物的结构, 将 **3c** 溶解在二氯甲烷中, 适量石油醚慢慢扩散进去, 从而得到 **3c** 的单晶, 选取 0.30 mm×0.25 mm×0.20 mm 的单晶进行 X 衍射。图 1 为其单晶图, 分子式 $C_{26}H_{34}Cl_2N_2O_8P_2$, 相对分子质量为 635.39。三斜晶系, 体积 1575.7(11) Å³, $D_x=1.339$ Mg/m³, $F(000)=664$, 晶胞中分子数为 2。吸收系数 $\mu=0.355$ mm⁻¹, 单晶数据送至剑桥晶体中心^[11]。从图中可以看出, 氧化膦偶极子的氧端加在与磷酰基相连的烯键碳上, 氧化膦偶极子的碳端加在烯键另一个碳上, 从而证实该环加成反应为区域专一反应, 得到的是环加成产物 **3**。

氧化膦偶极子与乙烯基磷酸酯环加成反应, 由于没有较大的位阻作用, 所以得到的加成产物是一对对映体。得到的目标产物 **3** 经高效液相非手性柱分析[流动相: $V(\text{异丙醇}):V(\text{石油醚})=1:9$]均表现为一单峰, 经手性柱分析, 均表现为两个峰。

目标化合物的结构相似, 以化合物 **3f** 的 ¹H NMR 谱为例说明。 δ 4.85 的三重峰是与磷相连碳上的氢, 受噁唑啉环上亚甲基氢的偶合裂分所致($^3J_{\text{HH}}=10.44$ Hz)。 δ 3.74 的 dd 峰是异噁唑啉环上亚甲基的峰, 受磷和相邻碳上的氢偶合裂分所致($^3J_{\text{HH}}=10.44$, $^3J_{\text{PH}}=23.05$ Hz)。

图 1 化合物 **3c** 的单晶图

Figure 1 The single crystal figures of compound **3c**

噁唑啉环上与磷相连的碳上氢原子, 受磷酰基拉电子效应和氧原子的去屏蔽效应, 化学位移在低场。芳环上的取代基对噁唑啉环上的氢的化学位移也有明显影响, 芳环上带有拉电子基或者具有诱导效应的杂原子, 都会造成噁唑啉环上亚甲基和次甲基氢向低场位移 δ 0.1~0.2, 当带有多个拉电子基时, 如 **3f** 带两个氯原子, 位移最大, 亚甲基向低场位移了 δ 0.26; 又如硝基, 为强拉电子基, 使噁唑啉环上次甲基向低场位移了 δ 0.26。

2.3 目标产物的活性测试

以中国分离的甲、乙型流感病毒制备神经氨酸酶, 通过有荧光特性的酶反应底物(MUNANA), 建立筛选模型。通过荧光检测底物经神经氨酸酶分解后产生的荧光物质(激发光 355 nm, 发射光 460 nm), 即测定 460 nm 波长的荧光值, 荧光强度的变化能够反映神经氨酸酶活性, 从而间接推断抑制剂对神经氨酸酶的活性。抑酶实验样品浓度为 10 $\mu\text{g/mL}$, 测得 **3a~3h** 抑制率依次为 3.65%, 9.96%, 12.74%, 13.66%, 8.92%, 2.96%, 14.87%, 3.67%, 4.12%。此时, 实验结果表明目标化合物具有一定的抑酶活性, 但活性都小于 50%。

References

- [1] Minami, T.; Motoyoshiya, J. *Synthesis* **1992**, 333
- [2] Kumaraswamy, S.; Selvi, R. S.; Swamy, K. C. K. *Synthesis* **1997**, 207.
- [3] Tian, L.; Xu, G. Y.; Ye, Y.; Liu, L.-Z. *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, 1071.
- [4] Ye, Y.; Luo, Y.; Wang, C. F.; Wei, D. Q.; Liu, L. Z.; Zhao, Y. F. *Heteroat. Chem.* **2009**, 20 (2), 95.
- [5] Ye, Y.; Ma, L.; Luo, Y.; Wang, W.; Liu, L.; Zhao, Y. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2009**, 184, 135
- [6] Shen, Y.; Jiang, G. F. *Synthesis* **2000**, 99
- [7] Wang, T.; Imerhasan, M. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, 30, 1831 (in Chinese).
(王婷, 穆合塔尔·伊米尔艾山, 有机化学, **2010**, 30, 1831.)
- [8] Zheng, C. Y.; Wu, J. W.; He, X. W.; Zhang, C. J.; Fan, C. L.; Shang, Y. J. *Chin. J. Synth. Chem.* **2009**, 17, 91 (in Chinese).
(郑彩云, 吴建伟, 何心伟, 张传菊, 樊陈莉, 商永嘉, 合成化学, **2009**, 17, 91.)
- [9] Bianchi, G.; Gandolfi, R.; Grunanger P.; Perotti, A. *J. Chem. Soc.*

(C) 1967, 1598.

- [10] Sustmann, R.; Huisgen, R.; Huber, H. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 1802.
[11] Crystallographic data for the structure reported in this article have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre as

supplementary publication no. CCDC-194466. Copies of the data can be obtained free of charge on application to CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ, U.K.

(Cheng, F.)