

Thiazolidine-2-thione-4-carboxylic Acid Catalyzed One-Pot Synthesis of α -Aminophosphonates

Dong Lu, Haiyan Luo, Chenjiang Liu*

The Key Laboratory of Oil and Gas Fine Chemicals, Ministry of Education & Xinjiang Uygur Autonomous Region, College of Chemistry and Chemical Engineering, Xinjiang University, Urumqi Xinjiang
Email: *pxylcj@126.com

Received: May 7th, 2018; accepted: Jun. 3rd, 2018; published: Jun. 13th, 2018

Abstract

In this paper, thiazolidine-2-thione-4-carboxylic acid is used as a recyclable organic catalyst to catalyze the reaction of aromatic aldehyde, aniline and phosphite under the solvent-free conditions, and a series of α -aminophosphonates are obtained. The method is characterized by friendly environment and simplicity of operation.

Keywords

α -Aminophosphonates, Thiazolidine-2-thione-4-carboxylic Acid, Kabachnik-Fields Reaction

四氢噻唑-2-硫酮-4-羧酸一步催化合成 α -氨基膦酸酯类化合物

卢 懂, 罗海燕, 刘晨江*

新疆大学化学化工学院, 石油天然气精细化工教育部&自治区重点实验室, 新疆 乌鲁木齐
Email: *pxylcj@126.com

收稿日期: 2018年5月7日; 录用日期: 2018年6月3日; 发布日期: 2018年6月13日

摘 要

本文以四氢噻唑-2-硫酮-4-羧酸作为一种可循环的有机催化剂, 在无溶剂条件下催化芳香醛、苯胺和亚*通讯作者。

磷酸三甲酯得到了一系列 α -氨基磷酸酯类化合物。该方法具有环境友好、操作简单的特点。

关键词

α -氨基磷酸酯, 四氢噻唑-2-硫酮-4-羧酸, Kabachnik-Fields反应

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

α -氨基磷酸酯作为天然氨基酸结构的类似物被广泛应用于医药和农药等领域。此类化合物不仅具有抗真菌[1]、抗细菌[2]、抗癌[3]、抑制酶活性[4]、调节植物生长[5]等作用,而且可被用于合成辐射防护剂[6]。因此,该类化合物的合成研究受到人们的关注。

Kabachnik-Fields 反应[7] [8]是合成 α -氨基磷酸酯类化合物的主要途径之一,最常用的催化剂是路易斯酸或 Brønsted 酸,如 FeCl_3 [9] [10]、 AlCl_3 [11]、 $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ [12]和 $\text{Al}(\text{H}_2\text{PO}_4)_3$ [13]等,上述方法具有产率高,底物普适性好的优点。随着人们对环境的重视,寻找操作简单、无金属的方法构建 α -氨基烷基磷酸酯符合绿色化学的发展方向。本文提出了一种无溶剂条件下有机小分子四氢噻唑-2-硫酮-4-羧酸(TTCA)催化芳香醛、苯胺和亚磷酸三甲酯合成 α -氨基烷基磷酸酯的方法,考察了催化剂用量、反应时间等因素对反应的影响,同时对反应底物的普适性进行了研究。此外,探讨了 TTCA 的催化循环效果。

2. 实验部分

2.1. 仪器与试剂

300~400 目柱层析硅胶(青岛海洋化工厂); 瑞士 Büchi B-560 型熔点仪; ZF-I 型四用紫外仪; Varian inova-400 型核磁共振仪(400 MHz, TMS)。所用药品及试剂均为市售分析纯,用前未经处理。

2.2. 四氢噻唑-2-硫酮-4-羧酸小分子(TTCA)的合成

四氢噻唑-2-硫酮-4-羧酸(TTCA)的合成参考文献[14]。

2.3. α -氨基磷酸酯化合物的合成及结构分析

化合物 **4a~4h** 的合成如式 1 所示。将芳香醛(2 mmol), 苯胺(2 mmol), 亚磷酸三甲酯(3 mmol)和四氢噻唑-2-硫酮-4-羧酸(20 mol%)在无溶剂室温条件下搅拌反应 5 h, 加入碎冰, 抽滤所得固体用冰水洗涤 3-5 次, 在 50°C 真空干燥至恒重, 得到无需重结晶的纯净产物。产物结构经 $^1\text{H NMR}$ 确证。

3. 结果讨论

3.1. 最优反应条件的筛选

我们以苯甲醛、苯胺和亚磷酸三甲酯为模型反应,考察了反应时间和催化剂用量对反应产率的影响,结果如表 1。通过对催化剂 TTCA 用量的筛选发现,目标产物的产率随着 TTCA 用量的增加而升高,当用量为 20 mol%时产率达 89%,效果最好(表 1, entry4)。此后增加催化剂的用量产物的产率没有明显变化(表 1, entries5,6)。通过对反应时间的筛选发现,当反应时间为 5 h 时,产率为 89%(表 1, entry4),延

长反应时间目标产物的产率并无明显变化(表 1, entries 9,10)。综上所述, 确定该反应的最优条件为: 催化剂 TTCA 用量为 20 mol%, 反应时间 5 h。

3.2. 底物普适性研究

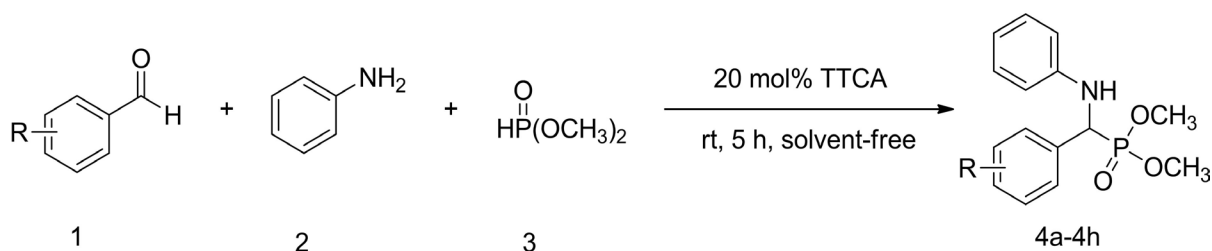
在最优条件下, 研究了反应的底物普适性, 结果见表 2。从中可以看出, 芳香醛的苯环上取代基不管是供电子基团 Me, OMe, 还是吸电子基团 F, Cl, Br, NO₂ 都能顺利地得到目标产物(表 2, entries 4b~4h)。当取代基 OMe 分别在芳香醛苯环上的邻位和间位时, 相应产物的产率分别为 82%, 80% (表 2, entries 4c, 4d), 说明该反应中的空间位阻效应不明显。以上研究表明, 该反应的底物普适性较好。

3.3. 四氢噻唑-2-硫酮-4-羧酸的循环使用性

以苯甲醛、苯胺和亚磷酸三甲酯为模型反应对催化剂 TTCA 的循环使用性进行了研究。具体的实验操作是将反应结束后过滤得到的滤液在 80℃ 下旋除水, 真空干燥至恒重后既得到回收的催化剂 TTCA, 可直接用于下一个循环实验。从图 1 可知, TTCA 循环使用 5 次的产物产率分别为 88%, 87%, 86%, 83%, 82%, 表明其具有较好的循环使用效果。

4. 结论

本文发展了一种室温、无溶剂条件下有机小分子 TTCA 催化芳香醛、苯胺和亚磷酸三甲酯合成 α -氨基



Scheme 1. Synthesis of α -aminophosphonates derivatives (4a~4h)

式 1. α -氨基磷酸酯衍生物(4a~4h)的合成

Table 1. Optimization of reaction conditions^a

表 1. 反应条件的优化^a

Entry	Catalyst (mol%)	Time (h)	Yield (%) ^b
1	5	5	45
2	10	5	61
3	15	5	67
4	20	5	89
5	25	5	87
6	30	5	84
7	20	2	52
8	20	4	73
9	20	6	85
10	20	8	88

^a 反应条件: 苯甲醛(2 mmol), 苯胺(2 mmol), 亚磷酸三甲酯(3 mmol), 室温反应; ^b 分离产率。

Table 2. Research of substrate scope^a
表 2. 底物的普适性研究^a

Entry	R	Yields ^b (%)	m.p. (°C)	
			Found	Reported [lit.]
4a	C ₆ H ₅	89	90~92	89~91 [15]
4b	4-Me-C ₆ H ₄	75	116~118	118~120 [16]
4c	2-MeO-C ₆ H ₄	82	68~69	66~68 [13]
4d	3-MeO-C ₆ H ₄	80	116~117	113~115 [13]
4e	4-F-C ₆ H ₄	81	103~105	105~107 [15]
4f	2-Cl-C ₆ H ₄	80	139~140	136~138 [16]
4g	2-Br-C ₆ H ₄	84	121~123	121~122 [10]
4h	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	81	120~122	121~123 [16]

^a 反应条件: 苯甲醛(2 mmol), 苯胺(2 mmol), 亚磷酸三甲酯(3 mmol), 室温反应; ^b 分离产率。

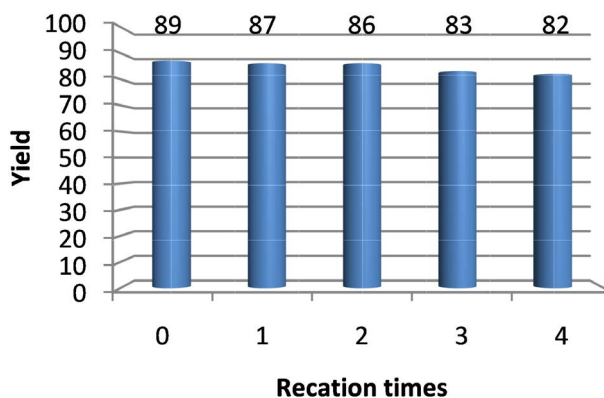


Figure 1. Recycling research of TTCA
图 1. 四氢噻唑-2-硫酮-4-羧酸循环性研究

基烷基膦酸酯的方法。催化剂循环使用 5 次后反应活性无明显降低。该方法丰富和发展了 α -氨基烷基膦酸酯的合成策略。

基金项目

“万人计划”后备人选培养项目(No. wr2016cx0145); 国家自然科学基金(No. 21572195)。

参考文献

- [1] Kafarski, P. and Lejczak, B. (2001) Aminophosphonic Acids of Potential Medical Importance. *Current Medicinal Chemistry Anticancer Agents*, **1**, 301-312. <https://doi.org/10.2174/1568011013354543>
- [2] Atherton, F.R., Hassall, C.H. and Lambert, R.W. (1986) Synthesis and Structure-Activity Relationships of Antibacterial Phosphonopeptides Incorporating (1-Aminoethyl) Phosphonic Acid and (Aminomethyl) Phosphonic Acid. *Journal of Medicinal Chemistry*, **29**, 29-40. <https://doi.org/10.1021/jm00151a005>
- [3] Huang, J. and Chen, R. (2000) An Overview of Recent Advances on the Synthesis and Biological Activity of α -Aminophosphonic Acid Derivatives. *Heteroatom Chemistry*, **11**, 480-492. [https://doi.org/10.1002/1098-1071\(2000\)11:7<480::AID-HC6>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/1098-1071(2000)11:7<480::AID-HC6>3.0.CO;2-J)
- [4] Vidal, L., Riekkola, M.L. and Canals, A. (2012) Ionic Liquid-Modified Materials for Solid-Phase Extraction and Separation: A Review. *Analytica Chimica Acta*, **715**, 19-41. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2011.11.050>

- [5] Kafarski, P. and Lejczak, B. (1991) Biological Activity of Aminophosphonic Acids. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, **63**, 193-215. <https://doi.org/10.1080/10426509108029443>
- [6] Salkeeva, L.K., Nurmaganbetova, M.T., Kurmanaliev, O.S. and Gazizov, T.K. (2002) Aminophosphonates in the Synthesis of New Radioprotecting Agents. *Russian Journal of Organic Chemistry*, **38**, 723-725. <https://doi.org/10.1023/A:1019671324617>
- [7] Moonen, K., Laureyn, I. and Stevens, C.V. (2004) Synthetic Methods for Azaheterocyclic Phosphonates and Their Biological Activity. *Chemical Reviews*, **104**, 6177-6216. <https://doi.org/10.1021/cr030451c>
- [8] Fields, E.K. (1952) The Synthesis of Esters of Substituted Amino Phosphonic Acids. *Journal of the American Chemical Society*, **74**, 1528-1531. <https://doi.org/10.1021/ja01126a054>
- [9] Veeranjanyulu, B. and Das, B. (2017) Improved Facile Synthesis of α -Aminophosphonates by the Reaction of α -Amidosulfones with Dialkyl Trimethyl Silyl Phosphites Catalyzed by Fe(III) Chloride. *Synthetic Communications*, **47**, 449-456. <https://doi.org/10.1080/00397911.2016.1270323>
- [10] Rezaei, Z., Firouzabadi, H., Iranpoor, N., Ghaderi, A., Jafari, M.R., Jafari, A.A. and Zare, H.R. (2009) Design and One-Pot Synthesis of α -Aminophosphonates and Bis(α -Aminophosphonates) by Iron(III) Chloride and Cytotoxic Activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44**, 4266-4275. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.07.009>
- [11] Manjula, A., Vittal, B. and Neelakantan, P. (2003) One-Pot Synthesis of α -Aminophosphonates: An Inexpensive Approach. *Synthetic Communications*, **33**, 2963-2969. <https://doi.org/10.1081/SCC-120022468>
- [12] Banik, A., Batta, S., Bandyopadhyay, D. and Banik, B.K. (2010) A Highly Efficient Bismuth Salts-Catalyzed Route for the Synthesis of α -Aminophosphonates. *Molecules*, **15**, 8205-8213. <https://doi.org/10.3390/molecules15118205>
- [13] Maghsoodlou, M.T., Habibi-Khorassani, S.M., Heydari, R., Hazeri, N., Sajadikhah, S.S. and Rostamizadeh, M. (2010) $\text{Al}(\text{H}_2\text{PO}_4)_3$ as an Efficient and Reusable Catalyst for One-Pot Three-Component Synthesis of α -Aminophosphonates Under Solvent-Free Conditions. *Chinese Journal of Chemistry*, **28**, 285-288. <https://doi.org/10.1002/cjoc.201090067>
- [14] 李叶芝, 郭纯孝, 胡学山, 黄华民. (R)-四氢噻唑-2-硫酮-4-羧酸的合成及其晶体结构[J]. 高等学校化学学报, 1997, 18(6): 898-901.
- [15] Lukanov, L.K. and Venkov, A.P. (1992) One-Pot Synthesis of Dialkyl Arylaminoethyl- and (Arylamino) Arylmethyl Phosphonates and Their *N*-Acylated Derivatives. *Synthesis*, **1992**, 263-264. <https://doi.org/10.1055/s-1992-26083>
- [16] Ghafari, H., Rashidizadeh, A. and Esmaili, H.R. (2016) Highly Efficient Solvent Free Synthesis of α -Aminophosphonates Catalyzed by Recyclable Nano-Magnetic Sulfated Zirconia ($\text{Fe}_3\text{O}_4@Zr\text{O}_2/\text{SO}_4^{2-}$). *RSC Advances*, **6**, 16046-16054. <https://doi.org/10.1039/C5RA13173A>

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2330-5231, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: jocr@hanspub.org