

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5425.2023.07.006

赵梅梅, 杜漠, 高艳蓉, 等. 研磨法合成  $\alpha$ -羟基膦酸酯[J]. 化学与生物工程, 2023, 40(7): 27-29, 33.

ZHAO M M, DU M, GAO Y R, et al. Synthesis of  $\alpha$ -hydroxyphosphonates by grinding method[J]. Chemistry & Bioengineering, 2023, 40(7): 27-29, 33.

## 研磨法合成 $\alpha$ -羟基膦酸酯

赵梅梅<sup>1,2</sup>, 杜漠<sup>1</sup>, 高艳蓉<sup>1</sup>, 全红娟<sup>1,2</sup>

(1. 陕西国际商贸学院, 陕西 西安 712046;

2. 陕西省中药绿色制造技术协同创新中心, 陕西 西安 712046)

**摘要:**以芳香醛(2a~2h)和亚膦酸二乙酯(3)为原料、三乙烯二胺(DABCO)为有机碱,采用研磨法一步合成  $\alpha$ -羟基膦酸酯(1a~1h),通过<sup>1</sup>H NMR 对其结构进行了表征,并对合成条件进行了优化。结果表明,以目标化合物(苯基)(羟甲基)膦酸二乙酯(1a)的合成作为模型反应,确定最佳合成条件如下:物料比  $n$ (亚膦酸二乙酯): $n$ (苯甲醛)为 1.8:1、DABCO 用量  $n$ (DABCO): $n$ (苯甲醛)为 0.5:1、研磨时间为 15 min,在此条件下,目标化合物 1a 收率达到 83.6%。

**关键词:** $\alpha$ -羟基膦酸酯; Pudovik 反应; 研磨法; 合成

中图分类号: O623.624

## Synthesis of $\alpha$ -Hydroxyphosphonates by Grinding Method

ZHAO Meimei<sup>1,2</sup>, DU Mo<sup>1</sup>, GAO Yanrong<sup>1</sup>, TONG Hongjuan<sup>1,2</sup>

(1. Shaanxi Institute of International Trade & Commerce, Xi'an 712046, China;

2. Collaborative Innovation Center of Green Manufacturing Technology for Traditional Chinese Medicine in Shaanxi Province, Xi'an 712046, China)

**Abstract:** Taking aromatic aldehydes(2a-2h) and diethyl phosphite(3) as raw materials, and triethylenediamine(DABCO) as an organic base, we synthesized  $\alpha$ -hydroxyphosphonate(1a-1h) by a one-step grinding method. Moreover, we characterized the structures of the target compounds 1a-1h by <sup>1</sup>H NMR, and optimized the synthesis conditions. The results show that while taking the synthesis of the target compound (phenyl) (hydroxymethyl)phosphonate diethyl ester(1a) as a model reaction, the yield of target compound 1a can reach 83.6% under the optimal synthesis conditions as follows: the material ratio  $n$ (diethyl phosphite): $n$ (benzaldehyde) is 1.8:1, the DABCO dosage  $n$ (DABCO): $n$ (benzaldehyde) is 0.5:1, and the grinding time is 15 min.

**Keywords:**  $\alpha$ -hydroxyphosphonate; Pudovik reaction; grinding method; synthesis

近年来,随着科技和经济的快速发展,环境污染问题日益突出。有效降低化学污染,开发环保高效的化合物合成方法是化学工作者的目标<sup>[1-2]</sup>。固相合成策略符合“绿色化学”的理念<sup>[3]</sup>,其中研磨法因具有操作简便、反应速率快、环境污染小等优点<sup>[4-5]</sup>,受到越来越多化学工作者的关注。

磷原子广泛存在于许多药物分子及天然产物中,

含磷化合物的合成及活性研究是有机合成领域的研究热点<sup>[6-8]</sup>。 $\alpha$ -羟基膦酸酯是一类重要的有机合成中间体<sup>[9-10]</sup>,而 Pudovik 反应(氢磷酰化反应)是通过碱催化醛或酮与亚膦酸酯合成  $\alpha$ -羟基膦酸酯衍生物的一种有效方法<sup>[11]</sup>。目前,芳香醛与亚膦酸二乙酯的 Pudovik 反应通常在均相溶液中进行<sup>[12-13]</sup>。作者以芳香醛(2a~2h)和亚膦酸二乙酯(3)为原料、三乙烯二胺

基金项目:陕西省教育厅 2022 年度专项科学研究计划项目(22JK0280),陕西国际商贸院校级项目(SMXY202123)

收稿日期:2022-10-08

作者简介:赵梅梅(1992-),女,陕西延安人,硕士,讲师,研究方向:有机合成,E-mail:18700419109@163.com。

(DABCO)为有机碱,采用研磨法一步合成 $\alpha$ -羟基膦酸酯(1a~1h),通过<sup>1</sup>HNMR对其结构进行表征,并对合成条件进行优化,拟为 $\alpha$ -羟基膦酸酯衍生物的合成提供参考。合成路线如图1所示。

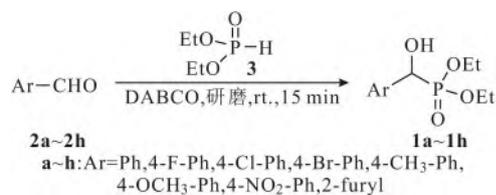


图1  $\alpha$ -羟基膦酸酯的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of  $\alpha$ -hydroxyphosphonate

## 1 实验

### 1.1 试剂与仪器

苯甲醛(2a)(纯度99%)、4-氟苯甲醛(2b)(纯度99%)、4-氯苯甲醛(2c)(纯度99%)、4-溴苯甲醛(2d)(纯度99%)、4-甲基苯甲醛(2e)(纯度99%)、4-甲氧基苯甲醛(2f)(纯度99%)、4-硝基苯甲醛(2g)(纯度99%)、2-呋喃甲醛(2h)(纯度99%)、亚磷酸二乙酯(3)(纯度98%)、三乙胺(DABCO)(分析纯),上海泰坦科技股份有限公司;柱层析硅胶(300~400目),青岛海洋化工厂;其它试剂均为市售分析纯。

AV400型核磁共振仪(CDCl<sub>3</sub>为溶剂),德国布鲁克公司;RE-52AA型旋转蒸发仪,上海亚荣生化仪器厂;SHB-III A型循环水式多用真空泵,郑州长城科工贸有限公司。

### 1.2 合成方法

将10 mmol芳香醛(2a~2h)、2.5 g(18 mmol)亚磷酸二乙酯(3)及561 mg(5 mmol)有机碱DABCO加入研钵中,搅拌均匀后,加入无水硫酸钠使体系呈黏稠固体状,室温研磨15 min;TLC监测反应进程,反应完毕后,粗品经硅胶柱层析[洗脱剂 $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{四氢呋喃}}=1:(1\sim3)$ ]分离,得到目标化合物 $\alpha$ -羟基膦酸酯(1a~1h)。

## 2 结果与讨论

### 2.1 合成条件优化

以苯甲醛(2a)与亚磷酸二乙酯(3)合成目标化合物1a为模型反应,考察物料比、DABCO用量及研磨时间对目标化合物1a收率的影响。

#### 2.1.1 物料比对目标化合物1a收率的影响

固定DABCO用量 $n(\text{DABCO}):n(\text{苯甲醛})$ 为0.5:1、研磨时间为15 min,考察物料比(亚磷酸二乙

酯与苯甲醛物质的量比)对目标化合物1a收率的影响,结果如表1所示。

表1 物料比对目标化合物1a收率的影响

Tab. 1 Effect of material ratio on yield of target compound 1a

序号	$n(\text{亚磷酸二乙酯}):n(\text{苯甲醛})$	收率/%
1	1.2:1	48.6
2	1.4:1	62.9
3	1.6:1	77.3
4	1.8:1	83.6
5	2.0:1	82.4

由表1可知,当物料比 $n(\text{亚磷酸二乙酯}):n(\text{苯甲醛})$ 为1.2:1时,目标化合物1a收率为48.6%;增加亚磷酸二乙酯用量,收率明显升高,当亚磷酸二乙酯用量增至 $n(\text{亚磷酸二乙酯}):n(\text{苯甲醛})$ 为1.8:1时,收率达到最高,为83.6%;继续增加亚磷酸二乙酯用量,收率变化不明显。因此,确定最佳物料比 $n(\text{亚磷酸二乙酯}):n(\text{苯甲醛})$ 为1.8:1。

#### 2.1.2 DABCO用量对目标化合物1a收率的影响

固定物料比 $n(\text{亚磷酸二乙酯}):n(\text{苯甲醛})$ 为1.8:1、研磨时间为15 min,考察DABCO用量 $n(\text{DABCO}):n(\text{苯甲醛})$ 对目标化合物1a收率的影响,结果如表2所示。

表2 DABCO用量对目标化合物1a收率的影响

Tab. 2 Effect of DABCO dosage on yield of target compound 1a

序号	$n(\text{DABCO}):n(\text{苯甲醛})$	收率/%
1	0.3:1	56.8
2	0.4:1	78.2
3	0.5:1	83.6
4	0.6:1	83.1
5	0.7:1	82.9

由表2可知,当DABCO用量 $n(\text{DABCO}):n(\text{苯甲醛})$ 为0.3:1时,目标化合物1a收率为56.8%;增加DABCO用量,收率明显升高,当DABCO用量增至 $n(\text{DABCO}):n(\text{苯甲醛})$ 为0.5:1时,收率达到最高,为83.6%;继续增加DABCO用量,收率变化不明显。因此,确定最佳DABCO用量 $n(\text{DABCO}):n(\text{苯甲醛})$ 为0.5:1。

#### 2.1.3 研磨时间对目标化合物1a收率的影响

固定物料比 $n(\text{亚磷酸二乙酯}):n(\text{苯甲醛})$ 为1.8:1、DABCO用量 $n(\text{DABCO}):n(\text{苯甲醛})$ 为0.5:1,考察研磨时间对目标化合物1a收率的影响,结果如表3所示。

表3 研磨时间对目标化合物 1a 收率的影响

Tab.3 Effect of grinding time on yield of target compound 1a

序号	研磨时间/min	收率/%
1	5	61.4
2	10	77.5
3	15	83.6
4	20	83.1
5	30	76.8

由表3可知,当研磨时间为5 min,目标化合物 1a 收率仅为 61.4%;延长研磨时间,收率明显提高,当研磨时间延长至 15 min 时,收率达到最高,为 83.6%;继续延长研磨时间,收率逐渐降低,可能是因为,在反应过程中部分醛发生氧化生成酸,酸与目标化合物 1a 反应生成副产物。因此,确定最佳研磨时间为 15 min。

## 2.2 反应底物的拓展

在最佳合成条件下,8种不同取代的芳香醛(2a~2h)分别与亚膦酸二乙酯(3)经 Pudovik 反应,合成 8 种目标化合物 1a~1h。发现芳香醛苯环上取代基无论是吸电子基团(1b、1c、1d 和 1g)还是供电子基团(1e 和 1f),反应均能较好进行;另外,以杂环芳香醛(1h)为底物时,反应也能进行。

## 2.3 目标化合物的表征

(苯基)(羟甲基)膦酸二乙酯(1a):白色固体,收率 83.6%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7.49~7.46 (m, 2H), 7.37~7.27 (m, 3H), 5.00 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.08~3.94 (m, 4H), 1.27~1.14 (m, 6H)。

(4-氟苯基)(羟甲基)膦酸二乙酯(1b):白色固体,收率 72.5%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 6.99~6.95 (m, 2H), 6.57 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.50 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 3.67~3.57 (m, 4H), 0.79~0.73 (m, 6H)。

(4-氯苯基)(羟甲基)膦酸二乙酯(1c):白色固体,收率 71.9%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7.43~7.34 (m, 4H), 5.00 (dd,  $J = 10.8$  Hz, 4.8 Hz, 1H), 4.19~3.97 (m, 4H), 1.32~1.21 (m, 6H)。

(4-溴苯基)(羟甲基)膦酸二乙酯(1d):白色固体,收率 74.4%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7.53~7.47 (m, 2H), 7.36 (dd,  $J = 8.4$  Hz, 2.0 Hz, 2H), 4.98 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 4.13~3.99 (m, 4H), 1.26 (dt,  $J = 11.6$  Hz, 7.2 Hz, 6H)。

(4-甲基苯基)(羟甲基)膦酸二乙酯(1e):白色固体,收率 81.5%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7.36

(dd,  $J = 7.9$  Hz, 1.8 Hz, 2H), 7.15 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 4.97 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 4.17~4.09 (m, 2H), 4.06~4.02 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.27 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.21 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H)。

(4-甲氧基苯基)(羟甲基)膦酸二乙酯(1f):白色固体,收率 82.2%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7.43 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 6.93 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.98 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 4.15~3.94 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 1.29~1.23 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H)。

(4-硝基苯基)(羟甲基)膦酸二乙酯(1g):黄色固体,收率 73.8%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 8.23 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.67 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.0 Hz, 2H), 5.17 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.24~4.05 (m, 4H), 1.31~1.25 (m, 6H)。

(2-呋喃基)(羟甲基)膦酸二乙酯(1h):淡黄色油状液体,收率 70.9%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7.44 (s, 1H), 6.54~6.51 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.00 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 4.21~4.02 (m, 4H), 1.36 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.26 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

## 3 结论

以芳香醛(2a~2h)和亚膦酸二乙酯(3)为原料、三乙烯二胺(DABCO)为有机碱,采用研磨法一步合成  $\alpha$ -羟基膦酸酯(1a~1h)。以目标化合物(苯基)(羟甲基)膦酸二乙酯(1a)的合成作为模型反应,确定最佳合成条件如下:物料比  $n$ (亚膦酸二乙酯): $n$ (苯甲醛)为 1.8:1、DABCO 用量  $n$ (DABCO): $n$ (苯甲醛)为 0.5:1、研磨时间为 15 min,在此条件下,目标化合物 1a 收率达到 83.6%。该合成条件不仅适用于不同取代的芳香醛底物,也适用于杂环芳香醛底物,目标化合物收率均高于 70%。该方法具有反应时间短、操作简单、收率高等优点,具有较高的应用价值。

## 参考文献:

- [1] ABDOLI M, ARKAN E, SHEKARBEYGI Z, et al. Green synthesis of gold nanoparticles using *Centaurea behen* leaf aqueous extract and investigating their antioxidant and cytotoxic effects on acute leukemia cancer cell line (THP-1) [J]. *Inorganic Chemistry Communications*, 2021, 129(7): 108649.
- [2] SAVUNTHARI K V, ARUNAGIRI D, SHANMUGAM S, et al. Green synthesis of lignin nanorods/g-C<sub>3</sub>N<sub>4</sub> nanocomposite materials for efficient photocatalytic degradation of triclosan in environmental water [J]. *Chemosphere*, 2021, 272(19): 129801.

(下转第 33 页)

归属于苯并咪唑环 6 位上的氢;化学位移  $\delta$ 7.09 处的两个多重峰归属于苯并咪唑环 4 位上的氢;化学位移  $\delta$ 4.38 处的单峰归属于苯并咪唑环 3 位上亚甲基的氢;化学位移  $\delta$ 2.86 处的四重峰归属于苯并咪唑环 2 位上亚甲基的氢;化学位移  $\delta$ 2.59 处的单峰归属于噻唑环上甲基的氢;化学位移  $\delta$ 1.25 处的三重峰归属于甲基的氢。通过<sup>13</sup>CNMR 分析可知, $\delta$ 172.21 归属于羧基碳; $\delta$ 163.29、 $\delta$ 160.07、 $\delta$ 159.13 和  $\delta$ 123.08 归属于噻唑环的碳; $\delta$ 157.77 和  $\delta$ 111.08 归属于咪唑环的碳; $\delta$ 150.10 和  $\delta$ 130.04 归属于苯环和咪唑环稠边的碳; $\delta$ 112.37、 $\delta$ 111.65、 $\delta$ 105.31 归属于苯环的碳; $\delta$ 27.27 和  $\delta$ 19.78 归属于亚甲基的碳; $\delta$ 17.38 和  $\delta$ 12.97 归属于甲基碳。综上,确证化合物 11 为目标化合物。

### 3 结论

通过对原合成路线进行改进,目标化合物 2-[(2-乙基-5-氟苯并咪唑-3-基)甲基]-4-甲基-5-噻唑甲酸的总收率由 0.3% 提高到 5.0%。改进后的合成路线操作简单、路线较短、收率更高,试剂种类和用量也减少,特别是避免了使用对环境 and 研究人员有害的试剂氯化亚砷和甲苯,符合绿色化学的理念。

(上接第 29 页)

- [3] 吴一凡,刘福利.多肽固相合成中起始物料的控制策略[J].中国新药杂志,2022,31(10):937-941.  
WU Y F, LIU F L. The control strategy of starting materials used in solid-phase peptide synthesis[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2022, 31(10): 937-941.
- [4] SOLAIMALAI R, SHINDE G, DHARAMSI A, et al. Exploring the novel green eutectic solvent for the synthesis of 4-hydroxy-2-methyl-N-2-pyridinyl-2H-1, 2-benzothiazine-3-carboxamide-1, 1-dioxide with benzoic acid cocrystal using a co-grinding technique [J]. New Journal of Chemistry, 2020, 44(39): 17088-17098.
- [5] 黄晓雯,李灿津,黎晓桐,等.无溶剂研磨法催化丁酮缩 2,4-二硝基苯胺的合成研究[J].山东化工,2021,50(21):3-5.  
HUANG X W, LI C J, LI X T, et al. Study on synthesis of butanone 2, 4-dinitrophenylhydrazone catalyzed by solvent-free grinding method[J]. Shandong Chemical Industry, 2021, 50(21): 3-5.
- [6] ALHARBI A S, ABDEL-RAHMAN R M. Synthesis and chemistry of phosphorus compounds substituted by 1,2,4-triazine moieties as medicinal probes[J]. Heterocycles, 2021, 102(12): 2247-2276.
- [7] 李强.基于碳氢键活化合成含氮和含磷化合物的研究[D].长沙:湖南大学,2016.  
LI Q. Studied on synthesis of nitrogen or phosphorus-containing compounds via C-H activation[D]. Changsha: Hunan University, 2016.
- [8] ZHU Q, WANG P L, ZHU J, et al. Chemoselectivity for B-O and B-H bond cleavage by pincer-type phosphorus compounds: theo-

### 参考文献:

- [1] HAYDEN M R, TYAGI S C. Uric acid: a new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: the urate redox shuttle[J]. Nutrition & Metabolism, 2004, 1(1): 10.
- [2] HARE J M, MANGAL B, BROWN J, et al. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. results of the OPT-CHF study[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2008, 51(24): 2301-2309.
- [3] BORGES F, FERNANDES E, ROLEIRA F. Progress towards the discovery of xanthine oxidase inhibitors[J]. Current Medicinal Chemistry, 2002, 9(2): 195-217.
- [4] 张大永, 华维一. 苯溴马隆的合成及工艺改进[J]. 精细化工, 2002, 19(6): 329-331.  
ZHANG D Y, HUA W Y. Improvement on the synthetic method of Benzobromarone[J]. Fine Chemicals, 2002, 19(6): 329-331.
- [5] BISAGNI M, BUU-HOI N P, ROYER R. Oxygen heterocycles. Part III. the reactivity of benzofuran and 2-alkylbenzofurans[J]. Journal of the Chemical Society, 1955, 16(4): 3688-3692.
- [6] 种连娥, 廖慧敏, 王海燕. 非布索坦的合成工艺研究[J]. 中国药物化学杂志, 2014, 24(4): 303-305.  
ZHONG L E, NIAO H M, WANG H Y. Study on the synthesis of Febuxostat[J]. Chinese Journal of Medicinal Chemistry, 2014, 24(4): 303-305.
- retical and experimental studies[J]. Inorganic Chemistry, 2020, 59(21): 15636-15645.
- [9] 裴强, 金春雪. 相转移催化条件下  $\alpha$ -羟基取代膦酸酯类化合物的合成[J]. 化学与生物工程, 2007, 24(10): 22-24.  
PEI Q, JIN C X. The synthesis of  $\alpha$ -hydroxyphosphonate compounds under phase transfer catalysis[J]. Chemistry & Bioengineering, 2007, 24(10): 22-24.
- [10] CHEN W L, HUI Y H, ZHOU X, et al. Chiral N, N'-dioxide-Yb (III) complexes catalyzed enantioselective hydrophosphonylation of aldehydes[J]. Tetrahedron Letters, 2010, 51(32): 4175-4178.
- [11] NAKAMURA S, HAYASHI M, HIRAMATSU Y, et al. Catalytic enantioselective hydrophosphonylation of ketimines using cinchona alkaloids[J]. Journal of the American Chemical Society, 2009, 131(51): 18240-18241.
- [12] 秦龙, 张洁, 魏宏珂, 等. 奎宁催化不对称 4-甲基苯甲醛与亚磷酸二乙酯的 Pudovik 反应[J]. 精细与专用化学品, 2022, 30(5): 11-15.  
QIN L, ZHANG J, WEI H K, et al. Quinine catalyzed asymmetric Pudovik reaction of 4-methylbenzaldehyde with diethyl phosphite [J]. Fine and Specialty Chemicals, 2022, 30(5): 11-15.
- [13] HIRASHIMA S, ARAI R, NAKASHIMA K, et al. Asymmetric hydrophosphonylation of aldehydes using a cinchona-diaminomethylene malonitrile organocatalyst[J]. Advanced Synthesis & Catalysis, 2016, 47(17): 3863-3867.