

固-液相转移催化法合成细胞分裂素类化合物

王植材 林电伟 郑其煌 林卓新

(中山大学化学系, 广州 510275)

摘要 本文报道固-液相转移催化法合成高活性细胞分裂素 *E*-玉米素的前体 *E*-4-羟基-3-甲基-2-丁烯基胺, 异戊烯氨基嘌呤和 6-苄氨基嘌呤, 研究了影响产率的不同因素, 实验结果表明: 聚乙二醇是合适的固-液相转移催化剂。

关键词 细胞分裂素, 固-液相转移催化法, 合成

分类号 O621.3

玉米素 (*E*-Zeatin, 1) 和异戊烯氨基嘌呤 [6-(Δ^2 -isopenylamino) purine, 简称 2ip, 2] 是从植物组织中分离出来的活性很高的天然细胞分裂素^[1,2], 1 为 *E*-(4-羟基-3-甲基-2-丁烯基) 嘌呤, 因价贵, 应用受到限制; 2 的活性虽比 1 略差, 但价格适宜, 在农业上具有广阔的应用前景。6-苄氨基嘌呤 (6-benzylaminopurine, 简称 6-BA, 3) 是一种人工合成、活性较高的细胞分裂素, 用于单倍体育种、香蕉苗和高级花卉的培育上, 是目前需求量最大的细胞分裂素。

以固-液相转移催化法合成 1 的前体 *E*-4-羟基-3-甲基-2-丁烯基胺 (4), 细胞分裂素 2 和 3, 研究了影响产率的不同因素, 结果表明: 聚乙二醇 (PEG) 是合适的固-液相转移催化剂。

1 结果与讨论

1.1 4 和 1 的合成

1 的合成主要有 6-甲基嘌呤法、6-氯嘌呤法和胺交换法。合成 1 的关键在于其前体 4 的制备。本文改进 6-氯嘌呤法^[3,4], 采用固-液相转移催化 Gabriel 反应, 合成 4-溴-3-甲基-2-丁烯基邻苯二甲酰亚胺 (7), 再碱解得 4 (见图 1)。

文献^[5]报道, 异戊二烯 (5) 与溴加成制备 *E*-1, 4-二溴-2-甲基-2-丁烯 (6) 时,

收稿日期: 1992-08-11

反应的选择性随温度、溶剂的极性和分离方法不同而变化. 为有利于生成 **6**, 采用非极性

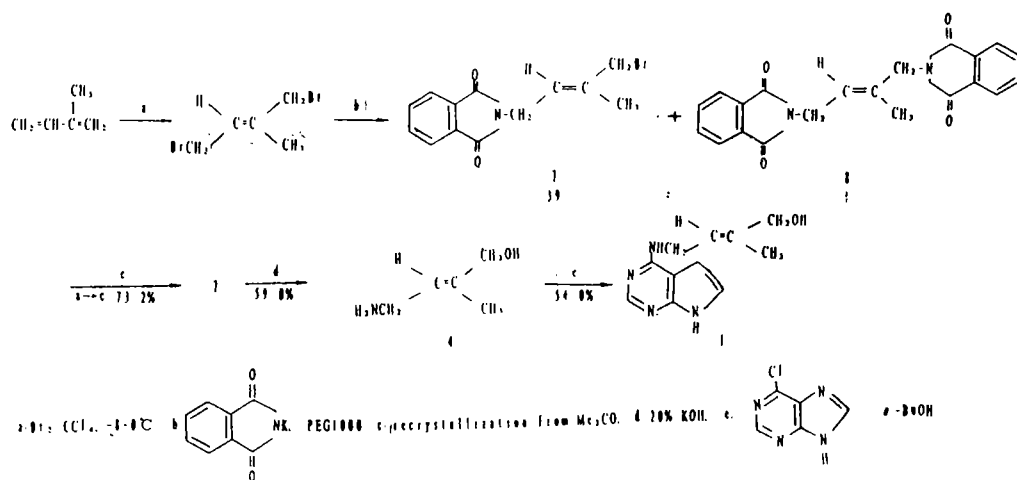


图 1 **1** 的合成路线

Fig. 1 The synthetic route of **1**

的 CCl_4 为溶剂, 在低温 $-8\sim 0\text{C}$ 使 **5** 与溴加成, 反应结束即进行减压蒸馏, 除去溶剂后直接进行下步反应.

按文献^(3,1)方法合成 *E*-中间体 **7**, 粗品产率仅达 40%. 文献⁽³⁾报道 **6** 的 $\text{C}_1\text{-Br}$ 原子比 $\text{C}_1\text{-Br}$ 原子拥挤, $\text{C}_1\text{-Br}$ 原子与邻苯二甲酰亚胺负离子进行 *N*-取代反应比 $\text{C}_1\text{-Br}$ 原子快得多. 只要提供足够的酰亚胺负离子, 必将提高 **7** 的产率. 采用 PEG1000 为固-液相转移催化剂 (PTC), 以提高酰亚胺负离子的浓度, 粗品产率提高到 81.2%, 纯品达 73.2%. 同时, *E*-1, 4-二邻苯二甲酰-2-甲基-2-丁烯 (**8**) 的含量大大减少, 易于重结晶除去.

4 既是烯丙醇又是烯丙胺, 容易聚合、氧化, 水溶解度也较大, 用 CHCl_3 萃取不完全. 采用先萃取, 母液经酸化、浓缩、热乙醇萃取的方法, 提高了产率. 粗品 **4** 曾用阳离子交换树脂纯化, 收率很低. 采用制备薄层法, 以 $n\text{-BuOH}:\text{HCO}_2\text{H}:\text{H}_2\text{O}=7.5:1.5:1$ 为展开剂, 茚三酮丙酮溶液显色, 甲醇为洗脱剂, 可简便地得纯品. 其硫酸盐的 m. P., $^1\text{HNMR}$ 等测试数据与结构相符.

4 按文献⁽¹⁾方法, 与 6-氯嘌呤缩合得 **1**.

本法原料价廉易得, 路线简短, 操作方便和产率较高, 是合成 **1** 可行的路线.

1.2 **2** 的合成

2 的合成有腺苷法⁽⁶⁾和氰乙酸法^(7,8). 上述两路线原料价格昂贵, 操作困难. 笔者设计了新的合成路线 (图 2). 以 PEG600 为固-液 PTC, 合成关键中间体 3-甲基-2-丁烯基邻苯二甲酰亚胺 (**10**).

5 与 HBr 加成得溴化物 **9**. 将 **5** 溶于等量冰醋酸中, 冰冷下滴加冰水- CH_2Cl_2 混合液中, 使 **9** 立即转入有机相以避免发生水解, 产率由文献⁽⁶⁾的 34% 提高到 50.4%.

10 的合成也用相转移催化的方法. PTC 的催化能力与催化剂种类及反应体系有关.

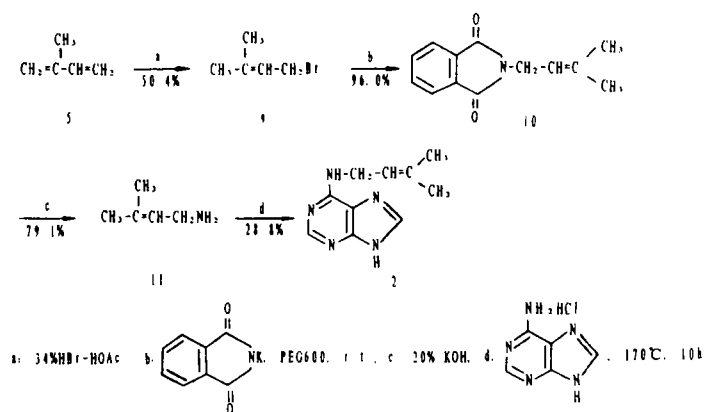


图 2 2 的合成路线

Fig. 2 The Synthetic route of 2

研究了季铵盐、冠醚和 PEG 对 10 产率的影响 (表 1), 结果表明: 季铵盐没有催化效果. 季铵盐作 PTC 仅适合于有机相水相的液-液体系, 而本反应是固-液两相的 N-烷基化.

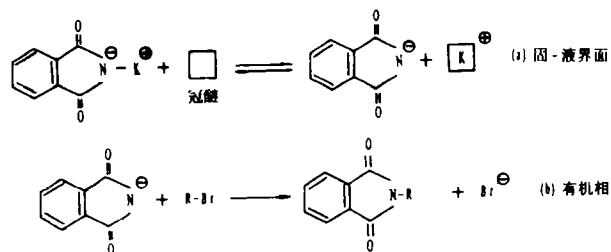
表 1 不同相转移催化剂对 10 产率的影响

Tab. 1 Effect on yield of 10 using different PTC

PTC	$(n-C_4H_9)_4N^+Br^-$	Dibenzo-18-Crown-6	PEG600	None
产率	69.4	83.3	96.0	69.4

9 : Potassium Phthalimide : PTC = 1 : 1 : 0.07 (mol), DMF, r. t., 5h

冠醚、PEG 具有较强的催化效能. 其催化过程如下:



从式(a)可见, 冠醚与钾离子 K^+ 络合后, 增大了酰亚胺负离子在有机相中的溶解度, 提高其亲核性, 溴作为负离子 (Br^-) 离去, 反应速度加快. PEG 的相转移催化性能与冠醚相似, 也适用于固-液两相体系. 由于冠醚价贵且毒, 本文选用 PEG 作 PTC, 并对不同分子量的 PEG 的催化性能进行研究 (表 2), 结果表明: PEG600 是合适的 PTC, 10 的产率

表 2 PEG 分子量对 10 产率的影响

Tab. 2 Effect of PEG M. W. on yield of 10

PEG M. W.	PEG400	PEG600	PEG1000	None
产率	83.3	96.0	88.2	69.4

9 : Potassium Phthalimide : PEG = 1 : 1 : 0.07 (mol), DMF, r. t., 5h

由 69.4% 提高到 96.0%。

随着溶剂对 10 溶解度的增大, 反应产率提高, 表 3 表明以 DMF 和丙酮作溶剂为好。反应时间、反应温度对产率也有明显影响, 合适的反应时间为 5h, 反应温度为 20℃。

10 胍解制备 3-甲基-2-丁烯胺(11)时, 反应时间长且水解不完全, 本文改用 20% KOH 溶液水解, 缩短反应时间, 产率提高到 79.1%。

11 和腺嘌呤盐酸盐反应生成 2, 产率 28.8%。

表 3 溶剂对 10 产率的影响

Tab. 3 Effect of solvent on yield of 10 %

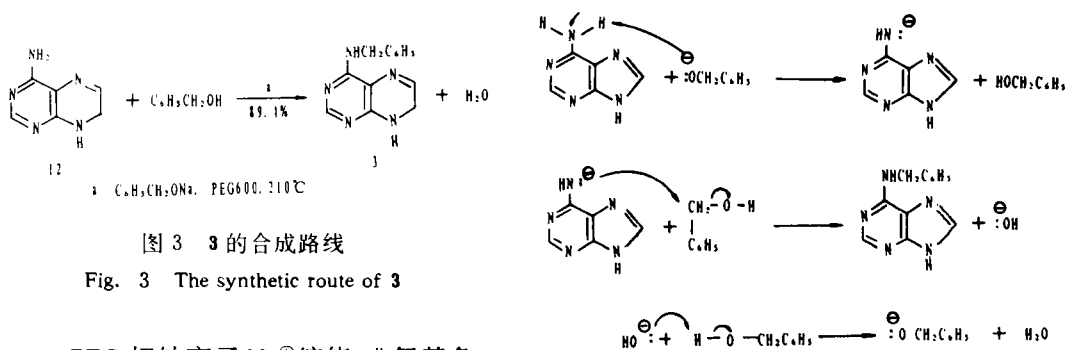
Solvent	acetone	EtOH	benzene	DMF
产率	96.0	83.3	78.7	96.0

9: Potassium Phthalimide; PEG600=1:1:0.07 (mol), r. t., 5h

本合成法具有原料价廉易得, 操作简便等优点, 适合大量制备。

1.3 3 的合成

3 的合成, 常用的胺交换法^[9]反应简单, 但反应时间长, 产率较低。1981 年 Mikstais 等^[10]以专利形式报道了腺嘌呤和半醇碱缩合制备。本文选用半醇钠作为碱缩合剂, 以 PEG600 为 PTC, 使 12 和半醇一步缩合生成 3, 副产物少且时间缩短, 产率由 30%~40%^[9]提高到 89.1%, 见图 3。右边版图是一个碱催化的胺-醇缩合反应机理。



PEG 把钠离子 Na⁺ 缠绕, 半氧基负离子⁻: OCH₂C₆H₅ 裸露出来, 提高其

亲核性, 缩合反应容易进行。水的生成使反应中期温度下降, 产率降低; 蒸走半醇中的水, 温度上升到 210℃, 缩合反应完全。实验结果表明: 合适的反应物摩尔比为腺嘌呤: 半醇: 碱: PEG600=1.0:5.6:1.45:0.07。

2 实验部分

2.1 试剂和仪器

腺嘌呤由腺嘌呤磷酸盐溶于水后, 用碱中和制备。仪器: SPX-4 型显微熔点测定仪。

温度计未经校正; Nicolet 5DXFT-IR 红外光谱仪, 固体用 KBr 压片; 岛津 UV-240 紫外分光光度计; JEOL FX-90Q 核磁共振仪, TMS 为内标.

2.2 *E*-1, 1-二溴-2-甲基-2-丁烯 (6)

80.0g (0.5mol) 溴溶于 100ml CCl_4 中, 滴加到 $-8\sim 0\text{C}$ 的 34.0g (0.5mol) 5 溶于 200ml CCl_4 的溶液中, 氮气流下搅拌, 约 2h 加完, 旋转蒸发浓缩, 得深棕色液体 108.0g, 为二溴化物混合物, 其中含 72% 6, 不经提纯直接用于下步反应.

2.3 *E*-1-溴-3-甲基-2-丁烯基邻苯二甲酰亚胺 (7)

81.0g (纯度 72%, 0.25mol) 6 溶于 340ml DMF 中, 冷至 $-8\sim 0\text{C}$, 加入 19.0 (0.019mol) PEG1000, 在剧烈搅拌下分批加入 51.0g (0.27mol) 粉状邻苯二甲酰亚胺钾, 3h 加完, 再搅拌 2h. 将反应物倒入 700ml 冰水中, 析出的油状物逐渐固化, 过滤, 滤液用 $3\times 50\text{ml}$ CHCl_3 萃取, 萃取液用 5% NaOH 液、饱和盐水洗涤, 减压蒸去 CHCl_3 , 水蒸汽蒸馏蒸出二溴化物, 得白色固体, 合并固体, 加入 60ml 石油醚 ($60\sim 90\text{C}$), 搅拌后置冰箱过夜, 抽滤, 用正己烷和水洗三次, 真空干燥, 得粗品 786.0g (内含少量 8), 产率 81.2%, m. p. $82\sim 88\text{C}$ (文献^[1]产率为 52.4%, m. p. $84\sim 90\text{C}$).

粗品经甲醇重结晶, 得 81.8g. 再加丙酮并回流使溶解, 冰盐浴冷至 -5C , 析出固体, 抽滤得白色粉状物 82.0g, m. p. $170\sim 172\text{C}$ (文献^[3]m. p. $181\sim 182\text{C}$), 滤液蒸发至干, 少量甲醇洗涤, 得白粉状物 777.5g, 产率 73.2%, m. p. $96\sim 98\text{C}$ (文献^[3]m. p. $98\sim 100\text{C}$). 上述产品 71.5g 用硅胶柱层析, 苯为洗脱剂, 得 0.8g 无色针状结晶 7, m. p. $105\sim 106\text{C}$. IR $_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3482, 3415, 1768, 1718, 1426, 1394, 1206, 722. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.97 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 4.30 (d, 2H), 5.68 (t, 1H), 7.7~7.9 (m, 4H).

2.4 *E*-1-羟基-3-甲基-2-丁烯基胺 (4)

11.9g (40mmol) 7 加入 80ml 20% KOH 液, 搅拌回流 3h. 反应物用 $3\times 50\text{ml}$ CHCl_3 萃取, 萃取液用无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩得粗醇胺 2.6g. 水层在冰浴下用稀硫酸中和至 pH 为 6, 抽滤除去无机盐, 滤液旋转蒸发, 残留物用 $3\times 80\text{ml}$ 热无水乙醇萃取, 萃取液置冰箱过夜, 抽滤, 滤液旋转蒸发得 0.5g 油状物, 合并粗品 4 得 3.1g, 产率 76.9%. 少量 4 溶于 CHCl_3 , 用制备薄层板提纯, 混合溶剂 $n\text{-BuOH}:\text{HCO}_2\text{H}:\text{H}_2\text{O}=7.5:1.5:1$ 为展开剂, 0.5% 茚三酮-丙酮溶液显色, 呈黄色斑点的再以甲醇为洗脱剂洗脱, TLC 跟踪, 得 4 纯品, 产率 59.0%. $^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3, \text{D}_2\text{O}$) δ (ppm): 1.2 (m, 3H), 1.67 (s, 2H), 3.23~3.53 (q, 3H), 3.78 (s, 2H), 5.20~5.50 (t, 1H).

少量 4 溶于水, 稀硫酸调节 pH 至 3, 减压浓缩, 油状物用乙醇-乙醚重结晶, 得白色针状硫酸盐晶体, m. p. 113C (文献^[11]m. p. 113C).

2.5 *E*-玉米素 (1)

参照文献^[1]的方法, 4 与 6-氯嘌呤在正丁醇中缩合得 1, 产率 54.0%, m. p. $207\sim 209\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ 数据与文献^[12]报道的一致.

2.6 1-溴-3-甲基-2-丁烯 (9)

66.0g (0.81mol) 干燥 HBr 溶解于 126.0g 冰醋酸中, 得 34% 无水 HBr-HOAc 溶液.

冰浴冷却和搅拌下,滴加到 55.0g (0.80mol) **5**,保持内温 $-4\sim 0\text{C}$ 在 1h 加完.将反应液加塞置 0C 冰箱 2d.再倒入 1100ml 冰水和 110ml CHCl_3 的溶液中,立即分出有机层,无水 CaCl_2 干燥,蒸出 CHCl_3 ,减压蒸馏收集 $64\sim 66\text{C}/8000\text{Pa}$ 馏份,得刺激性黄色油状物 **9** 60.0g,产率 50.4% (文献^[6]b. p. 29~33 $\text{C}/12\text{mmHg}$,产率 34%).

9 在乙醇中与硫脲和苦味酸作用,得 **9** 的衍生物,为黄色针状结晶, m. p. $181\sim 182\text{C}$.

2.7 3-甲基-2-丁烯基邻苯二甲酰亚胺 (10)

30.0g (0.02mol) **9** 和 8.2g (0.014mol) PEG600 溶于 450 ml DMF 中,剧烈搅拌下缓慢加入 37.0g (0.20mol) 粉状邻苯二甲酰亚胺钾,约 3h 加完再搅拌 2h.将反应物倒入 500ml 冰水中,析出沉淀,抽滤,冷水洗三次、正己烷洗涤,真空干燥.用无水乙醇重结晶得白色针状结晶 **10** 40.0g,产率 96.0%, m. p. $98\sim 99\text{C}$. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 2972, 2914, 1707, 1426, 1393, 1319, 1093, 721. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.70 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.20 (d, 2H), 5.2 (t, 1H), 7.7~7.9 (m, 4H).

2.8 3-甲基-2-丁烯胺 (11)

31.5g (0.15mol) **10** 和 280ml 20%KOH 溶液,搅拌回流 3h.反应物用 4mol/L HCl 调至 pH10,用乙醚萃取,无水 MgSO_4 干燥,蒸去溶剂,收集 b. p $107\sim 110\text{C}$ 的馏分,得 **11** 10.0g,产率 79.0%. $^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3, \text{D}_2\text{O}$) δ (ppm): 1.2 (s, 2H), 1.65 (s, 6H), 3.2 (d, 2H), 5.1~5.3 (t, 1H).

2.9 异戊烯氨基嘌呤 (2)

1.72g (0.01mol) 腺嘌呤盐酸盐与 1.68g (0.02mol) **11** 放入安培瓶,密封后在 170C 反应 18h.冷却,抽滤,沉淀用无水乙醇洗涤,滤液减压蒸去溶剂,残留物加稀 HCl 溶解、脱色并过滤,滤液加固体醋酸钠调节 pH 至 6,析出白色沉淀,抽滤,以 $\text{EtOH}-\text{H}_2\text{O}$ (1:25) 洗,再水洗 3 次,烘干得 **2** 0.6g,产率 28.8% (文献未报道产率).无水乙醇重结晶得白粉状固体, m. p. $208\sim 209\text{C}$. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3231, 3053, 1632, 1562, 1450. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.2 (s, 1H), 1.7 (s, 6H), 4.1~4.2 (m, 2H), 5.3 (t, 1H), 7.6 (t, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.2 (s, 1H). UV: $\lambda_{\text{max}}^{0.1\text{mol/L HCl}}$ 273nm, $\lambda_{\text{max}}^{95\%\text{EtOH}}$ 269nm, $\lambda_{\text{max}}^{0.1\text{mol/L NaOH}}$ 275nm.

2.10 6-氨基嘌呤 (3)

0.8g (35mmol) 金属钠加入 20ml 卡醇中,回流至无气体放出.加 3.3g (24.4mmol) **12** 和 1.0g (1.7mmol) PEG600,搅拌并加热至 210C ,回流 4h.期间缩合反应生成的水使温度下降,改回流为蒸馏,待温度回升至 210C 继续回流.反应后减压蒸出卡醇,混合物溶于水,稀 HCl 调 pH 至 6.析出固体.抽滤,无水乙醇洗涤得 **3** 4.0g,产率 89.1%. m. p. $231\sim 232\text{C}$. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3360, 3200, 2825, 1693, 1664, 1622, 1334, 1300, 693, 639. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 5.80 (d, 2H), 7.23~7.32 (m, 5H), 7.98 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.18 (s, 1H).

参 考 文 献

- 1 邦纳 J, 瓦纳 J E, 主编. 植物生物化学. 北京: 科学出版社, 1984. 490
- 2 Skoog F, Arustrong D J. Cytokinins. *Plant Physiol*, 1970, 21: 395
- 3 Ohsugi M, Idchimoto I, Ueda H. Synthesis of trans - 4 - Amino - 1 - hydroxy - 2 - methyl - 2 - butene from Isoprene, *Agr Biol Chem*, 1974, 38 (10): 1925
- 4 戎积圻, 山四妹, 马建国. 反-玉米素的制备. *生物化学与生物物理进展*, 1980, 7: 43
- 5 Heasley V L, Frge C L, Robert T *et al.* Studies on the Bromination of Isoprene, *J Org Chem*, 1968, 33: 2342
- 6 北京医学院药理学系. N⁶- (3-甲基-2-丁烯基) 腺苷的合成. *化学通报*, 1974, (6): 13
- 7 何笃修, 丁鉴. 异戊烯基氨基嘌呤的合成及其生物活性测定. *北京大学学报(自然科学版)*, 1981, (1): 78
- 8 Robins J M, Hall H R, Thedford R. N⁶- (Δ^2 - Iso - pentenyl) adenosine. *Biochem*. 1967, 6: 1837
- 9 王植材, 张景育, 叶虹等. 细胞激动素类化合物的合成及其应用. *中山大学学报(自然科学版)*, 1978, 17 (2): 56
- 10 Mikstais U, Apen I. U. S. S. R. SU857137, 1981
- 11 Rornet R, Theiler I B, Leonard N J. Active Cytokinins. *Plant Physiol*, 1979, 64: 600
- 12 Corne J, Kuhule J. An Improved Synthesis of trans - Zeatin. *Synthesis*, 1972 (11): 618

Synthesis of Active Cytokinin Compounds by Solid - Liquid Phase Transfer Catalysis

Wang Zhucui* Lu Dianwei Zheng Qihuang Lu Zhuoxun

Abstract This paper reports the synthesis of active cytokinin compounds, i. e. *E* - 4 - amino - 1 - hydroxy - 2 - methyl - 2 - butene, a useful synthetic intermediate of zeatin, 6 - (Δ^2 - isopenylamino) purine and 6 - benzylaminopurine by solid - liquid phase transfer catalysis. The factors effecting the yield are studied. The results show that PEG is a good phase transfer catalyst.

Keywords cytokinin compounds, solid - liquid phase transfer catalysis, synthesis

* Department of Chemistry, Zhongshan University, Guangzhou 510275