

# 一种新的 5-芳亚甲基海因合成方法及其结构研究

蒋虹 屠树江\* 缪春宝 房芳 朱松磊 李团结 邹翔 章晓镜

(徐州师范大学化学系 江苏徐州 221009)

**摘要** 以芳醛、海因为原料,醋酸铵作催化剂,在乙二醇作溶剂 120℃ 条件下合成了一系列 5-芳亚甲基海因。产物的结构经红外、核磁共振表征,同时还对 5-(4-甲氧基)亚苄基海因单晶进行了 X 射线衍射分析。

**关键词** 芳醛 海因 缩合反应

## A New Synthesis Method of 5-Arylidenehydantoin and the Crystal Structure

Jiang Hong, Tu Shujiang\*, Miao Chunbao, Fang Fang, Zhu Songlei, Li Tuanjie, Zou Xiang, Zhang Xiaojing

(Department of Chemistry, Xuzhou Normal University, Jiangsu 221009)

**Abstract** A series of 5-arylidenehydantoin were synthesized by the reaction of aromatic aldehydes and hydantoin at 120℃ using ammonium acetate as catalyst in ethylene glycol. The structure of product was determined by the IR, <sup>1</sup>H NMR. 5-(4-methoxy) phenylmethylenhydantoin was determined by the single crystal X-ray diffraction.

**Key words** Aromatic aldehyde, Hydantoin, Condensation

5-取代海因具有广泛的生物活性,其中苯妥英钠(5,5-二苯基海因)是最常用的抗癫痫药物<sup>[1]</sup>; Janos 等发现 5-亚苄基海因及其衍生物和 5-苄基-2-硫代海因具有良好的杀灭真菌的能力<sup>[2]</sup>;有些取代的 5-亚苄基海因显示一定的抗惊厥作用<sup>[3]</sup>。同时芳亚苄基海因也是一类重要的有机合成中间体,通过亚苄基海因的加氢水解可制备苯丙氨酸。Billek 报道的芳亚苄基海因的合成方法是用芳醛和海因于醋酸或醋酸酐溶剂中用无水醋酸钠作催化剂在 160~170℃ 或 130~140℃ 反应得到的<sup>[4]</sup>。后来, Kagio 等以吡啶为原料经甲酰化后和海因反应得到吡啶 3-亚甲基海因<sup>[5]</sup>; Axel 等用吡啶或六氢吡啶作催化剂也合成了芳亚苄基海因<sup>[6]</sup>。笔者用醋酸铵作催化剂,乙二醇作溶剂,在 120℃ 条件下高产率地合成了一系列的芳亚甲基海因,为合成 5-芳亚甲基海因类化合物提供了一种新的、方便、有效的方法。产物的结构经红外、核磁共振表征,同时还给出了 5-(4-甲氧基)亚苄基海因的晶体结构,明确了分子之间的连接方式。

## 1 实验部分

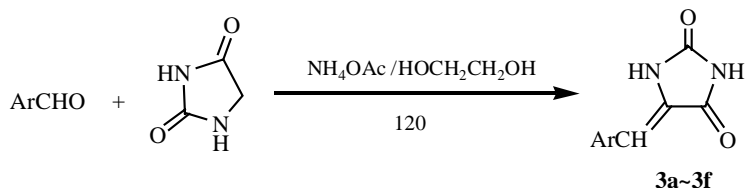
蒋虹 女, 32 岁, 硕士生, 现从事有机合成方面的研究。\*联系人, E-mail: laotu20010@263.net

江苏省自然科学基金(BK2001142)江苏省教育厅自然科学基金(01KJB150008)江苏省化学工程与技术重点实验室开放基金(KJS02060)资助项目

2003-07-21 收稿, 2003-10-17 接受

## 1.1 仪器和试剂

核磁共振谱用 Bruker DPX 300 MHz 型光谱仪测定, DMSO- $d_6$  为溶剂, 内标为 TMS; 红外光谱用 FT/IR-8101 红外光谱仪(KBr 压片); X 射线衍射分析在 Simense P4 型四圆衍射仪上进行; 熔点测定用毛细管法, 温度计未经校正。



## 1.2 5-芳亚甲基海因的合成

将等摩尔的芳醛(5mmol), 海因 0.50g(5mmol), 醋酸铵 0.39g(5mmol)及乙二醇 3mL 加入 30mL 短颈圆底烧瓶中, 充分混匀后, 在 120℃ 反应 1~3h(TLC 跟踪), 反应完成后, 冷至室温, 倒入 100mL 水中, 静置 4h, 抽滤, 得到的固体用冰醋酸重结晶, 得到纯品。其中 5-(4-甲氧基)亚苯基海因(3f)为淡黄色长方体单晶, 该单晶经 X 射线衍射分析表征。反应结果列于表 1。

表 1 反应时间及产物的产率、熔点

Tab.1 The reaction times, yields and melting points of products

序号	芳基	反应时间/h	产率/%	熔点/℃
3a	3,4-(OCH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	2	83 (66)	257~258(250)
3b	4-HO-3-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	3	81 (40)	261~262(266)
3c	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3	68	278~280
3d	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	75	301~302
3e	3,4-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	2	82 (60)	279~280(276)
3f	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1	63 (11)	249~250(244)

5-芳亚甲基海因的红外和核磁共振谱表征如下:

**3a**, IR(KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3274, 3180, 1736, 1730, 1528;  $^1\text{H}$  NMR,  $\delta$ : 6.06(s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.36(s, 1H, CH), 6.93~7.26(m, 3H, ArH), 10.47(s, 1H, NH), 11.21(s, 1H, NH)。

**3b**, IR(KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3460, 3144, 1762, 1722, 1655, 1592, 1516, 1378;  $^1\text{H}$  NMR,  $\delta$ : 3.83(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.36(s, 1H, CH), 6.78~7.11(m, 3H, ArH), 9.47(s, 1H, OH), 10.44(s, 1H, NH), 11.15(s, 1H, NH)。

**3c**, IR(KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3243, 3057, 2760, 1790, 1722, 1659;  $^1\text{H}$  NMR,  $\delta$ : 6.55(s, 1H, CH), 7.33~7.72(m, 4H, ArH), 10.68(s, 1H, NH), 11.36(s, 1H, NH)。

**3d**, IR(KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3279, 3227, 1794, 1730, 1655, 1497;  $^1\text{H}$  NMR,  $\delta$ : 6.40(s, 1H, CH), 7.45(d, 2H,  $J=8.40$  Hz, ArH), 7.64(d, 2H,  $J=8.40$  Hz, ArH), 10.62(s, 1H, NH), 11.31(s, 1H, NH)。

**3e**, IR(KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3193, 3160, 1770, 1714, 1643, 1592, 1512, 1382;  $^1\text{H}$  NMR,  $\delta$ : 3.81(s, 6H, 2×OCH<sub>3</sub>), 6.38(s, 1H, CH), 6.95~7.21(m, 3H, ArH), 10.52(s, 1H, NH), 11.19(s, 1H, NH)。

**3f**, IR(KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3227, 3164, 1762, 1734, 1647, 1512, 1386;  $^1\text{H}$  NMR,  $\delta$ : 3.80(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.39(s, 1H, CH), 6.77(d, 2H,  $J=8.3$  Hz, ArH), 7.70(d, 2H,  $J=8.3$  Hz, ArH), 10.43(s, 1H, NH), 11.16(s, 1H, NH)。

## 1.3 X 射线衍射实验与晶体结构

**3f** 晶体结构的测定在 Siemens P4 型四圆衍射仪上进行。将  $0.56\text{mm} \times 0.40\text{mm} \times 0.38\text{mm}$  淡黄色长方体单晶置于四圆衍射仪上, 用石墨单色器单色化的  $\text{MoK}\alpha(\lambda=0.71073\text{\AA})$  辐射, 以  $\omega/2\theta$  扫描方式在  $2.11^\circ < \theta < 25^\circ$  范围内收集 2089 个衍射点, 其中独立衍射点 1770 个 ( $R_{\text{int}}=0.0137$ ), 可观测衍射点 1231 个 ( $I > 2\sigma(I)$ )。晶体结构用直接法解出, 经多轮 Fourier 法合成获得全部非氢原子坐标。用差值 Fourier 法合成产生了氢原子。全部非氢原子坐标及各向异性热参数经全矩阵最小二乘法修正收敛, 最终的偏离因子为  $R=0.0442$ ,  $wR=0.01152$ ,  $W=1/[\sigma^2(F_o^2)+(0.0814P)^2]$ , 最终差值电子云密度的最高峰为  $0.185\text{e} \cdot \text{\AA}^{-3}$ , 最低峰为  $-0.181\text{e} \cdot \text{\AA}^{-3}$ ,  $S=0.922$ ,  $(\Delta/\sigma)_{\text{max}}=0.000$ 。

## 2 结果与讨论

Billek 报道的标题化合物的合成方法是在醋酸或醋酸酐溶剂中用无水醋酸钠作催化剂合成的<sup>[4]</sup>, 需在水的情况下, 且醋酸酐刺激性强, 对眼睛有伤害; Axel 等用吡啶或六氢吡啶作催化剂来合成, 对环境污染较严重<sup>[6]</sup>。笔者使用的醋酸铵环境较为友好, 操作方便, 乙二醇具有脱水作用, 使产率较高。原文献只报道了产物的熔点, 而没有光谱数据, 更没有晶体结构分析, 笔者给出了产物红外、核磁共振数据。为了进一步搞清楚产物的结构, 培养了 **3f** 的单晶, 进行了单晶 X 射线衍射分析, 发现其分子之间通过氢键连接形成网状结构。图 1 为 **3f** 的分子结构透视图, 图 2 为 **3f** 的晶胞图。另外还对反应条件进行了实验, 结果表明, 在  $90^\circ\text{C}$  时用醋酸铵作催化剂, 冰醋酸作溶剂不发生反应; 用无水碳酸钠作催化剂时, DMF 或乙二醇作溶剂, 产率较低; 在醋酸铵作催化剂, 乙二醇作溶剂时, 产率较高。反应温度对产率有明显地影响, 温度升高, 反应时间缩短, 产率也提高, 反应是吸热的, 但当温度高于  $120^\circ\text{C}$  时副反应明显。最佳反应条件为用醋酸铵作催化剂、乙二醇作溶剂, 在  $120^\circ\text{C}$  反应 1~3h。

**3f** 单晶 X 射线衍射分析结果表明, 分子之间存在氢键, N(1)上的氢与另一分子上 O(2)形成氢键, N(1)—H(1)⋯O(2)距离为  $2.862\text{\AA}$ , 键角为  $164.4^\circ$ , N(2)上的氢与另一分子上 O(3)形成氢键, N(2)—H(2)⋯O(3)距离为  $2.916\text{\AA}$ , 键角为  $156.5^\circ$ 。分子之间通过氢键作用形成一维超分子结构。

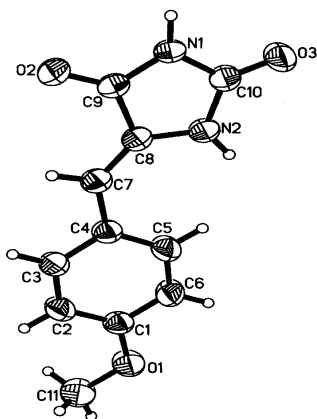


图 1 **3f** 的分子结构透视图  
Fig.1 The structure of **3f**

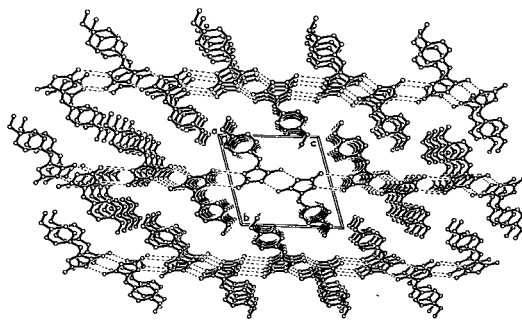


图 2 **3f** 的晶胞图  
Fig.2 The packing arrangement in a unit cell of **3f**

### 参考文献

- [1] 汪明性. 药理学. 第四版, 北京: 人民卫生出版社, 1997: 99~103.
- [2] J Marton, J Enisz, S Hosztafi. J. Agri. Food Chem., 1993, 41(1): 148~152.
- [3] P T H Wong, S F Tan. J. Pharmacol., 1989, 49(3): 309~315.
- [4] G Billek. Monatsh, Chem., 1961, 92: 352~360.
- [5] H Katsuaki, M Tamon, H Hiroshi et al. JP:53020992B4, 1978[Chem. Abstr. 1978, 89, 146907].
- [6] K Axel, L Theodor, P Wolf et al. DE: 3013626A1, 1981 (Chem. Abstr.1982, 96, 35256).