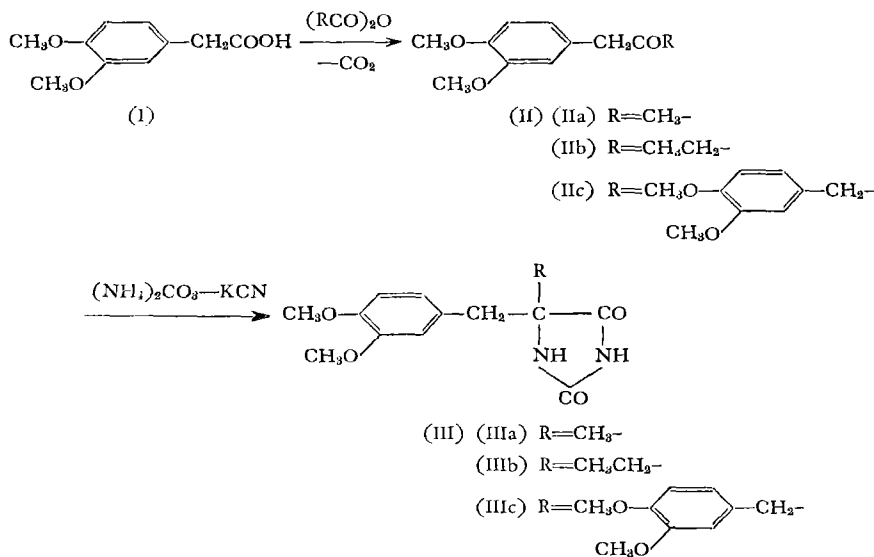


## 几种 5,5-取代的乙内酰脲之合成\*

葛怀诚 蒋尚信

(上海第二医学院)

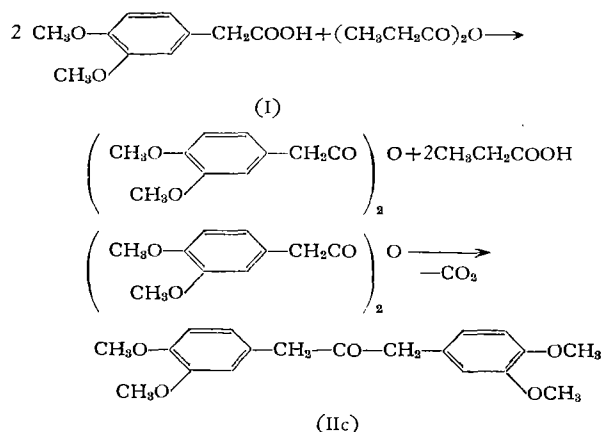
乙内酰脲衍生物广泛应用于  $\alpha$ -氨基酸的合成中,若干 5,5-取代乙内酰脲衍生物又用作抗惊厥、安眠及治疗癫痫的药物<sup>[1]</sup>。本文报告一些 5,5-取代乙内酰脲的合成,它们可作为进一步合成  $\alpha$ -烃基- $\beta$ -(3,4-二羟苯基)- $\alpha$ -丙氨酸 ( $\alpha$ -alkyl Dopa) 的中间体;此类氨基酸之一  $\alpha$ -甲基- $\beta$ -(3,4-二羟苯基)- $\alpha$ -丙氨酸已证实有降低血压的效能<sup>[2]</sup>。作者等将高藜芦酸(I)用酸酐及相应的羧酸钠盐处理制得 3,4-二甲氧基苄基酮类(II)<sup>[3]</sup>,然后利用 Bucherer 反应将(II)制成相应的 5,5-取代乙内酰脲(III):



值得注意的是从水溶液中结晶的、熔点为 80—82° 的高藜芦酸含结晶水,在苯及石油醚中再结晶的、熔点为 95—98° 的高藜芦酸不含结晶水<sup>[4]</sup>;后者根据合成方法可制成 IIb,而前者用同法进行时得到一种在 2—3 毫米真空度下加热不挥发的物质,未能将其游离分出,但在碳酸铵和氧化钾的作用下此物质亦变为一种乙内酰脲。根据元素分析和红外光谱,此乙内酰脲的结构式应为 IIIc,故上述的不挥发物质应为 IIc。乙内酰脲 IIIb 和 IIIc 的红外光谱见图 1 和图 2。

作者等推测 IIc 的生成可能是高藜芦酸被丙酐脱水为酐,随后再失去二氧化碳所致。此例在文献中亦有相似的报告<sup>[5a]</sup>。

\* 一九六三年十月廿九日收到。修订稿于次年五月廿日收到。



乙内酰脲 IIIb 和 IIIc 对水解反应很稳定, 与氢氧化钡水溶液加热虽能产生少量氨气, 但在常压下间断加热迴馏八十小时后仅有很小的一部分水解, 绝大部分不变。

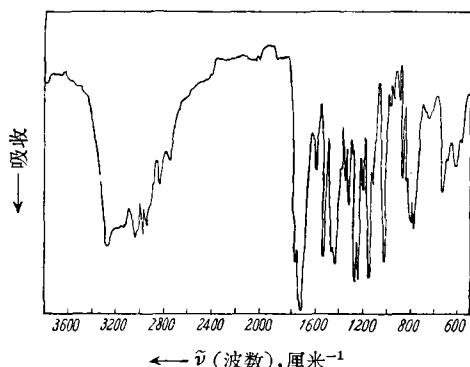


图1 5-乙基-5-(3',4'-二甲氧基苄基)-乙内酰脲 (IIIb) 的红外吸收光谱 (KCl)

吸收: 3280 厘米<sup>-1</sup>(强) 缔合酰胺中的-NH-键  
1710—1720 厘米<sup>-1</sup>(强) 与 1764 厘米<sup>-1</sup> 酰胺基中的 CO 基

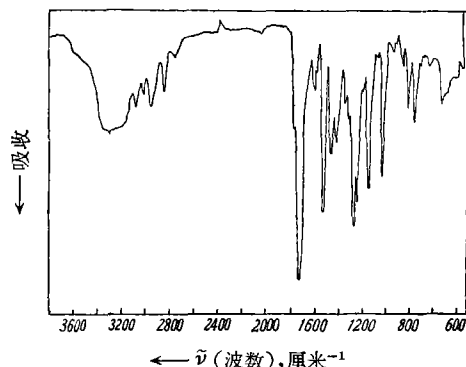


图2 5,5-二(3',4'-二甲氧基苄基)-乙内酰脲 (IIIc) 的红外吸收光谱 (KCl)

吸收: 3270 厘米<sup>-1</sup>(强) 缔合酰胺中的-NH-键  
1710—1720 厘米<sup>-1</sup>(强) 与 1763 厘米<sup>-1</sup> 酰胺基中的 CO 基

## 实 验 部 分\*

**高藜芦酸 (I):** 香草醛经甲基化后和馬尿酸作用生成  $\alpha$ -苯甲酰氨基- $\beta$ -(3,4-二甲氧基苄基)-丙烯酸氮杂内酯 [azlactone of  $\alpha$ -benzoylamino- $\beta$ -(3,4-dimethoxyphenyl) acrylic acid]<sup>[5b,c]</sup>, 熔点 150—151°。此氮杂内酯根据 Snyder 等<sup>[5d]</sup>方法用氢氧化钠溶液分解而为高藜芦酸及苯甲酸, 再经甲醇酯化后进行减压蒸馏, 收集 176—178°/16 毫米馏分的高藜芦酸甲酯。皂化后得高藜芦酸。这种从水溶液中结晶的高藜芦酸在常温真空干燥后的熔点为 80—82°, 为高藜芦酸的水合物, 此水合物用苯及石油醚再结晶后, 熔点升高至 95—98°, 为无水高藜芦酸。

**3,4-二甲氧基苄基酮 (IIa) 及 IIb 的制备:** 在圆底烧瓶中置无水高藜芦酸 9.8 克

\* 本文熔点、沸点减压蒸馏所使用的压力计皆未校正。熔点系用毛细管及电热加热设备测定。

(0.05 克分子),加入酸酐 100 克及其相应的无水羧酸盐 10 克,加迴溜装置,在油浴中加热并保持微沸十二至十五小时;冷却后,減压蒸去过量的酸酐約至原体积的一半;再冷却,加入 50 毫升水,此时液体分成两层,再在油浴中逐渐升高温度迴溜一刻鐘,使剩余的酸酐完全分解。反应混合物放置过夜,加入浓氨水碱化,此时混合物温度升高并有油状物析出。冷却后用乙醚萃取( $3 \times 50$  毫升),合并醚液,用无水硫酸鈉干燥过夜。蒸去乙醚,残余油状物減压蒸餾,收集产物。其物理常数和数据分析数据見表 1。

表 1 3,4-二甲氧基苄基酮  $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3\text{O})-\text{CH}_2\text{COR}$  的物理常数和数据分析数据

化合物	R	分子式	沸 点* °C/毫米	产率,%**	計 算 值, %		实 驗 值, %	
					C	H	C	H
IIa	$\text{CH}_3-$	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$	136—139/2	51.5	68.03	7.27	67.40	7.36
IIb	$\text{C}_2\text{H}_5-$	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$	156—162/2—3	60.5	69.25	7.75	68.98	7.93

\* 用相应腈水解、脱羧所制得 IIa 的沸点为  $142^\circ/2.6$  毫米<sup>[6,7]</sup>。用其他方法<sup>[8]</sup>合成 IIb 的沸点为  $102-104^\circ/0.03$  毫米。

\*\* 未得較為恒定的产率,此为数次实验中最高的一次。本法不是很好。

**5-羟基-5-(3',4'-二甲氧基苄基)-乙內酰脲 (IIIa) 及 IIIb 的制备:** 上法制得的酮类溶于 50% 乙醇水溶液中,再加入十倍克分子数碳酸鈉和二倍克分子数氰化鉀,搖匀,于  $55-58^\circ$  的水浴中温热八小时,在加热时已有乙內酰脲析出。放置过夜,滤集析出的晶体;母液減压濃縮至原体积之半以下,又有少量晶体析出,滤集。合并所得的晶体,用水洗滌后在水或稀乙醇中重結晶。两种乙內酰脲的物理常数和数据分析数据列于表 2。

表 2 5-羟基-5-(3',4'-二甲氧基苄基)-乙內酰脲的物理常数和数据分析数据

化合物	R	分子式	熔 点 °C	产 率 %	計 算 值, %			实 驗 值, %		
					C	H	N	C	H	N
IIIa	$\text{CH}_3-$	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$	240—241*	80.9	—	—	10.60	—	—	10.39
IIIb	$\text{CH}_3\text{CH}_2-$	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$	224—225.5	57.8	60.58	6.47	10.02	60.50	6.48	10.16

\* 文献值<sup>[6,7]</sup>为  $241-243.5^\circ$ 。

**5,5-二(3',4'-二甲氧基苄基)-乙內酰脲 (IIIc)的制备:** 高藜芦酸水合物与等重的丙酸鈉溶于十倍重的丙酐中,于  $165-170^\circ$  的油浴中迴溜十二至十五小时,冷却反应混合物,蒸去过量丙酐,剩余的丙酐可加入适量水后再加热促使其分解。在冷却下用浓氨水碱化,此时有油状物析出,用乙醚萃取三次,合并醚层,以无水硫酸鈉干燥。蒸去乙醚,进行減压蒸餾,在 2—3 毫米真空和油浴温度不超过  $200^\circ$  时,仅有少量黄色液体蒸出,以量太少,未鉴定,而大部分留为褐色残余物。将此残余物在 50% 的乙醇水溶液中与制备 IIIa, IIIb 相似,用碳酸鈉、氰化鉀处理,得白色晶体,滤集,产物用稀乙醇或水再結晶。熔点  $293-294.5^\circ$ 。

分析:  $C_{21}H_{24}N_2O_6$

計算值%: C, 63.00; H, 6.00; N, 7.00

實驗值%: C, 62.40; H, 6.38; N, 7.10

**附記:** 本文修訂時, 見到法國專利 [Merck and Co., Fr. M1850 (1963); *C. A.* **60**, 663 (1964)] 中的部份內容與本文的部份相同, 熔點亦一致。

**志謝:** 承上海醫葯工業研究院合成葯物研究室代作微量分析; 中國科學院有機化學研究所代作紅外吸收光譜, 特此一併志謝。

### 参 考 文 献

- [1] E. Ware, *Chem. Revs.* **46**, 403 (1950).
- [2] 張昌紹, 葯學學報, **10**, 188 (1963); 白東魯, 科學通報 No. 3, 208 (1964).
- [3] О. Ю. Магидсон и Г. А. Гаркуша, *Ж. общ. хим.* **11**, 339 (1941).
- [4] A. Pictet und A. Gams, *Ber.* **42**, 2943 (1909).
- [5] A. H. Blatt, "Organic Synthesis," Coll. II, (a) p. 389, (b) p. 619, (c) p. 55, (d) p. 333, Wiley, New York, 1955.
- [6] G. A. Stein, H. A. Bronner and K. Pfister, 3rd, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 700 (1955).
- [7] K. Pfister, 3rd. and G. A. Stein, U. S. 2,868,818; *C. A.* **53**, 16079 (1959).
- [8] R. J. Pratt and E. V. Jensen, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 4430 (1956).

## THE SYNTHESIS OF SOME 5,5-SUBSTITUTED HYDANTOINS

KO HUEI-CHENG AND CHIANG SHANG-SING

(Shanghai Second Medical College)

### ABSTRACT

Some 3,4-dimethoxybenzyl ketones are prepared by the action of different acid anhydrides on homoveratric acid. From these ketones the following 5,5-substituted hydantoins are synthesized: 5-methyl-5-(3',4'-dimethoxybenzyl)-hydantoin, m.p. 240—1°; 5-ethyl-5-(3',4'-dimethoxybenzyl)-hydantoin, m.p. 224—225.5°; and 5,5-di-(3',4'-dimethoxybenzyl)-hydantoin, m.p. 293—4.5. The infrared spectra of the last two compounds are recorded.