微波辐射下不对称 1,5-二取代卡巴肼的合成与晶体结构

朱继华* 郑旭东 郭国哲 张玉全 仵博万

(陇东学院化学化工学院 陇东学院-氟乐邦表面活性中心 庆阳 745000)

摘要 在水相中,以水杨醛和卡巴肼为原料,室温下高产率合成了 1-(2-羟基苯亚甲基)卡巴肼(**3**),随后以乙醇/冰醋酸为混合溶剂、微波功率为 350 W、温度为 120 °C 和其他芳香醛/酮反应 16~30 min 得到 1,5-二取代卡巴肼衍生物 **4a**~**4p**,并用 IR、¹H NMR、¹³C NMR 和元素分析对其结构进行了表征。与传统的方法相比,该法具有简单、快速、高效和对环境友好等优点,为不对称双席夫碱的合成提供一定的参考。X 射线衍射分析表明化合物 **4i** 属于单斜晶系, *P*₂₁/*c* 空间群。

关键词 不对称 1,5-二取代卡巴肼; 合成; 表征; 微波辐射; 晶体结构

Microwave-Assisted Synthesis of Asymmetrical 1,5-Disubstituted Carbonohydrazone and Crystal Structure

Zhu, Jihua* Zheng, Xudong Guo, Guozhe Zhang, Yuquan Wu, Bowan

(College of Chemistry & Chemical Engineering, Longdong University-Fluobon Surfactant Engineering Technology Center, Qingyang 745000)

Abstract A series of asymmetrical 1,5-disubstituted carbonohydrazides **4a**~**4p** were synthesized by the condensation of various substituted aromatic aldehydes and 1-(2-hydroxyphenylidene)carbonohydrazone (**3**) under microwave irradiation at 120 °C and 350 W in ethanol-sulfuric acid mixture for 16~30 min. The starting materials **3** was synthesized using salicylaldehyde and carbohydrazide under water at room temperature. The new synthesized compounds were characterized by IR, ¹H NMR, ¹³C NMR spectra and elemental analysis. Compared with the conventional heating method, this method is simple, fast, efficient and eco-friendly. This reaction is expected to be a powerful tool for the synthesis of asymmetrical Schiff bases compounds. The X-ray diffraction analysis indicates that the compound **4i** belongs to monoclinic, space group *P*₂₁/*c*.

Keywords asymmetrical 1,5-disubstituted carbonohydrazone; synthesis; characterization; microwave irradiation; crystal structure

含氮化合物与医药科学、生命科学、材料科学等有着十分密切的关系,近些年研究的越来越多^[1]。酰胺类化合物是分子结构中含有亚氨基结构基团(CONHN=CH)的一类含氮化合物,亚氨基氮具有很强的配位能力,可与过渡金属形成配合物, N—H 可作为氢键的供体用于分子识别中,因此这类化合物广泛应用于配位化学领域和分析化学领域^[2]。亚胺(N=CH)结构的灵活性和天然生物物质结构的相似性,使其在阐明和改造生物系统的消旋机制方面也得到广泛应用^[3]。从大量文献报道可知^[4~10],对不对称席夫碱及其金属配合物的应用研究是目前很活跃的一个领域,特别是硫代卡巴肼研究报

道相对较多,作为相似结构的卡巴肼衍生物,已报道的大多为对称席夫碱。而天然存在的双核席夫碱大多为不对称结构^[4],恰恰这类含不对称双核结构单元的席夫碱研究报道相对较少,因为这种类型的不对称席夫碱很难获得,不容易分离。此外,随着人们环保意识的提高,绿色合成的方法越来越受到人们的推崇。微波辐射条件下的有机化反应研究已成为有机化学领域中的一个研究热点,微波作为一种分子内加热、被加热的底物分子内部不存在温度梯度,因此,与传统的加热方式相比,微波加热具有极高的效率^[11~13],微波辐射下的有机反应具有反应时间短、产率高和对环境友好等优点。因此,

* E-mail: zhjh511@126.com

Received March 4, 2015; revised May 19, 2015; published online May 29, 2015.

Project supported by the Applied Chemistry Key Subject of Gansu Province (No. GSACKS20130113).

甘肃省自然科学基金(No. 1208RJZM289)、庆阳市科技局工业支撑重点(No. KZ2014-27)资助项目。

本文报道了水相中 1-(2-羟基苯亚甲基)卡巴肼(**3**)和微波辐射条件下 1,5-二取代卡巴肼的合成(Scheme 1)、波谱表征及化合物 **4i** 的晶体结构。

图式 1 目标化合物的合成

Scheme 1 Synthesis of the title compounds

1 结果与讨论

1.1 反应条件的选择

1.1.1 单取代卡巴肼(**3**)合成条件的筛选

以卡巴肼和水杨醛为反应模型,考察了溶剂,催化剂、物料比及温度对反应的影响,结果见表 1。从表 1 中可以看出,当卡巴肼和水杨醛的物质的量比为 1:1 时,以乙醇为溶剂,得到一取代和二取代卡巴肼的混合物,一元产物收率仅为 50%,改变物质的量比,随卡巴肼量的增加,产率有所提高。若以水为溶剂,在卡巴肼和水杨醛的物质的量比为 1:1 时,一元产物的产率为 93%,改变物质的量比对反应产率影响不大;若反应过程中加入催化量的冰乙酸或者提高反应温度,一元产物的产率都有不同程度的下降,其主要原因可能因反应物特殊的物理性质所决定,卡巴肼极易溶于水,几乎不溶于常用有机溶剂,微溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)和二甲基亚砜(DMSO),与此相反,大多数醛/酮类化合物易溶于有机溶剂而在水中的溶解性较差或者难溶。实验过程中以醇为溶剂时,反应处于非均相状态,且生成的一元产物部分溶解在溶剂中,继续和醛/酮反应生成二元产物。若以水为溶剂,生成的一元产物几乎不溶而沉淀析出,因而可高产率得到一元产物。综上所述,一元产物的合成条件为:以水为溶剂,物质的量比为 1:1,室温反应至结束即可。

1.1.2 目标化合物 **4** 合成条件的筛选

以化合物 **4i** 的合成例,研究了合成路径(Scheme 2)对反应的影响,结果见表 1。按路线(a):将水杨醛通

表 1 合成条件优化

Table 1 Optimization of reaction conditions

序号	反应条件	产率/%	
		3	4
1	$n_{1a}:n_2=1:1$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, r.t., 5 h	50	10 ^a
2	$n_{1a}:n_2=1:2$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, r.t., 5 h	63	3 ^a
3	$n_{1a}:n_2=1:3$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, r.t., 5 h	67	—
4	$n_{1a}:n_2=1:1$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, 50 °C, 5 h	38	18 ^a
5	$n_{1a}:n_2=1:1$, H_2O , 50 °C, 3 h	81	—
6	$n_{1a}:n_2=1:1$, H_2O , CH_3COOH , r.t., 4.5 h	83	—
7	$n_{1a}:n_2=1:1.2$, H_2O , r.t., 5 h	92	—
8	$n_{1a}:n_2=1:1$, H_2O , r.t., 5 h	93	84 ^b
9	$n_{1a}:n_2=1:1$, H_2O , r.t., 16 h	65	59 ^b

^a为第一步反应的产率(化合物经柱色谱分离得到);^b为两步反应的总产率。

过滴液漏斗加入到卡巴肼水溶液中,室温反应 5 h, **3a** 产率为 93%, **4i** 的总收率为 84%。按路线(b):将对氯苯甲醛固体分批加入到卡巴肼水溶液中,室温反应 16 h,产率为 65%, **4i** 的总收率为 59%。由此可见,第一步的选择对反应总收率影响比较大,其原因可能为水杨醛(**1a**)在水中的溶解性较对氯苯甲醛(**1b**)大且为液体,便于在反应过程中控制其在反应体系中的量而使卡巴肼(**2**)处于过量状态,避免对称二取代卡巴肼的生成。因此,在合成路线的选择过程中,优先考虑在水中溶解性好的液体醛(固体醛可溶解在溶剂中滴加到反应体系中)和卡巴肼反应先得到一元产物,然后再和其他醛/酮反应得到不对称二取代卡巴肼衍生物。

从表 2 可见,微波法和常规法相比较,反应时间显著缩短,产率也有所提高。以化合物 **3a** 和 **1b** 为反应模型,考察了冰醋酸用量、反应时间和微波辐射功率对反应的影响。结果表明:随着冰醋酸用量的增加,收率显著提高,当冰醋酸用量为 30%(体积分数)时,收率最高达到 91%,继续增加冰醋酸用量达到 50%(摩尔分数)时,收率反而降低了 3%;当无冰醋酸时,在相同反应条件下,收率仅为 45%。经过反复试验,发现以 $V(\text{乙醇}):V(\text{冰醋酸})=7:3$ 为溶剂,反应温度为控制在 120 °C (每反应 3~4 min, 间歇 2 min),微波功率在 350 W 为适宜。

2.2 晶体结构

化合物 **4i** 的分子晶体结构如图 1 (CCDC: 1005813)。单晶 X 射线衍射测试表明化合物 **4i** 分子中包含 1 个氯仿分子,晶体结构属单斜晶系(Monoclinic), $P2_1/c$ 空间群。分子式为 $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_2$, 晶胞参数: $a=6.0302(6)$ Å, $b=15.7582(16)$ Å, $c=20.524(2)$ Å, $\alpha=90^\circ$, $\beta=90.810(1)^\circ$, $\gamma=90^\circ$, $V=1950.1(3)$ Å³, $Z=4$, $F(000)=888$, $D_c=1.485$ Mg/m⁻³, $R[F^2>2\sigma(F^2)]=0.067$, $wR(F^2)=0.220$, $S=1.03$, $\mu=0.63$ mm⁻¹。晶体结构数据表明,

图式 2 合成路线的选择

Scheme 2 Selection of synthetic route

表 2 微波法和常规法合成不对称 1,5-二取代卡巴肼的比较

Table 2 Synthetic comparison of asymmetrical 1,5-disubstituted carbonohydrazide between microwave irradiation and conventional heating

Compd.	Conventional method		Microwave method		Compd.	Conventional method		Microwave method	
	t/min	Yield/%	t/min	Yield/%		t/min	Yield/%	t/min	Yield/%
4a	480	74	16	87	4i	480	75	20	91
4b	480	77	16	89	4j	480	75	16	95
4c	480	77	20	87	4k	540	65	16	92
4d	480	79	20	87	4l	480	60	20	93
4e	480	76	24	85	4m	480	80	24	91
4f	480	60	20	85	4n	480	72	24	90
4g	720	81	30	83	4o	720	65	30	86
4h	720	75	30	80	4p	720	68	30	84

N(2)=C(2)和 N(4)=C(9)的键长分别为 1.277(5)和 1.273(5) Å, 比正常的 C=N (1.33 Å)短^[14], 这说明 N(2)=C(2)、N(4)=C(9)和芳环形成了强的 π - π 共轭作用, 由于 N—N 相连的 C=N 不同而造成 N(1)—N(2) [1.360(5) Å]和 N(3)—N(4) [1.375(5) Å]键长略有不同, 特别是 N(1)—H(1)和 N(3)—H(3)的键长相同(0.8600 Å). 键角 N(3)—C(1)—N(1)、O(1)—C(1)—N(1)和 O(1)—C(1)—N(3)分别为 115.1(4)°、123.7(4)°和 -121.2(4)°, 这说明 C(1)原子处于非规则的 sp^2 杂化状态. C(1)—N(1)—N(2)—C(2)、C(1)—N(3)—N(4)—C(9)、N(4)—N(3)—C(1)—N(1)和 N(2)—N(1)—C(1)—N(3)单元发生了扭曲, 它们的扭转角分别为 170.2(4)°、172.7(4)°、7.7(6)°和 176.0(4)°, 由于 N(3)°上氢原子与 O(1)原子形成分子间氢键(N—H 0.860 nm, H $\cdots$ O 2.046 nm, N $\cdots$ O 2.849 nm, N—H $\cdots$ O 键角为 154.96°)而形成二聚体, O(2)上氢原子与 N(2)原子形成分子间氢键(O—H 0.820 nm, H $\cdots$ N 1.933 nm, O $\cdots$ N 2.636 nm, O—H $\cdots$ N 键角为 143.24°)作用, 分子间通过氢键相互作用形成二维结构, 在此基础上通过范德华力作用, 进行三维的空间排列.

图 1 化合物 4i 的晶体结构图

Figure 1 Crystal structure of compound 4i

2 结论

本文探索了不同活性的醛和卡巴肼合成一取代卡巴肼的条件, 报道了一种简单、快速、高效和环境友好的合成不对称 1,5-二取代卡巴肼的方法, 产物经 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、IR 和元素分析进行了结构表征. 并培养了 4i 的晶体, 通过晶体数据分析可知: 两个分子通过

氢键作用形成二聚体, 并通过分子间氢键作用和分之间作用力形成三维分子. 这种席夫碱含有两种不同的亚胺(N=CH)结构, 可以进行灵活的修饰, 有望在配位化学和药物化学方面发挥其独特的作用.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Jasco FTIR-4100 傅立叶红外光谱仪(KBr 压片); Perkin Elmer (2400) CNS 元素分析仪; Mercury plus-400, varian 型核磁共振仪; Bruker SMART APEX II 单晶衍射仪; XT-4 熔点测定仪(温度计未经校正); NJL07-5 微波辐射仪化学试剂和溶剂均为分析纯.

3.2 实验方法

3.2.1 1-(2-羟基苯亚甲基)卡巴肼(**3**)的制备

将 0.9 g (0.01 mol)卡巴肼(**2**)溶解在 50 mL 水中, 通过恒压滴液漏斗加入 1.22 g (0.01 mol)水杨醛(**1**), 室温搅拌至反应结束, 终点通过 TLC [*V*(正己烷): *V*(乙酸乙酯)=2:3]检测. 反应结束过滤, 少许冷水洗涤固体 2~3 次, 干燥, 得到目标产物 **3**, 产率 93%. m.p. 191~192 °C; IR (KBr) ν : 3352, 3283, 3242, 3095, 1681, 1622, 1608. Anal. calcd for C₈H₁₀N₄O₂: C 49.48, H 5.19, N 28.85%; found C 49.43, H 5.16, N 28.92%.

3.2.2 目标化合物 **4** 的合成通法

将 10 mmol 化合物 **3** 和 11 mmol 芳香醛/酮加入到含有 20 mL [*V*(乙醇): *V*(冰醋酸)=7:3]的 100 mL 干燥的圆底烧瓶中, 室温搅拌 10 min. 接着将烧瓶置于微波中, 在 350 W 功率下间歇反应一定时间, TLC 跟踪监测至反应结束, 冷却后减压蒸出大部分溶剂, 然后加入少许冷水, 过滤得到固体, 干燥后用 CH₃CH₂OH-DMF-H₂O 混合溶剂重结晶即得纯品.

1-(2-羟基苯亚甲基)-5-苯亚甲基卡巴肼(**4a**): 白色固体. m.p. 220~222 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.20 (s, 1H, OH), 10.90~10.73 (m, 2H, NH), 8.51 (d, *J*=48.9 Hz, 1H, CH=N), 8.05 (s, 1H, CH=N), 7.79 (dd, *J*=22.1, 7.0 Hz, 2H, Ar-H), 7.54 (s, 1H, Ar-H), 7.48~7.37 (m, 3H, Ar-H), 7.29~7.21 (m, 1H, Ar-H), 6.96~6.87 (m, 2H, Ar-H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 157.4, 152.4, 134.9, 131.0, 129.91, 129.1, 127.4, 119.6, 116.7; IR (KBr) ν : 3423, 3256, 3180, 3115, 3028, 1701, 1659, 1622, 1607. Anal. calcd for C₁₅H₁₄N₄O₂: C 63.82, H 5.00, N 19.85; found C 63.87, H 5.03, N 19.76.

1-(2-羟基苯亚甲基)-5-(4-甲基苯亚甲基)卡巴肼(**4b**): 白色固体. m.p. 203~204 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.22 (s, 1H, OH), 10.88 (d, *J*=8.0 Hz, 2H,

NH), 10.65 (s, 1H, OH), 8.53 (d, *J*=48.0 Hz, 1H, CH=N), 8.10 (d, *J*=60.0 Hz, 1H, CH=N), 7.68 (dd, *J*=24.0, 8.0 Hz, 2H, Ar-H), 7.54 (s, 1H, Ar-H), 7.29~7.20 (m, 3H, Ar-H), 6.91~6.88 (m, 2H, Ar-H), 2.33 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 157.45, 157.09, 152.62, 152.44, 139.66, 139.53, 132.40, 132.19, 131.55, 129.72, 127.39, 127.22, 119.66, 116.68, 21.47; IR (KBr) ν : 3423, 3240, 3053, 3031, 1701, 1657, 1612 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₆H₁₆N₄O₂: C 64.85, H 5.44, N 18.91; found C 64.79, H 5.40, N 18.87.

1-(2-羟基苯亚甲基)-5-(2-溴苯亚甲基)卡巴肼(**4c**): 白色固体. m.p. 210~212 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.16 (s, 1H, OH), 11.14 (s, 1H, NH), 10.92 (s, 1H, NH), 8.55 (s, 1H, CH=N), 8.42 (s, 1H, CH=N), 8.25 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.72~7.24 (m, 5H, Ar-H), 6.91~6.89 (m, 2H, Ar-H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 152.27, 133.46, 131.61, 131.11, 128.26, 128.19, 128.19, 123.50, 119.68, 116.71; IR (KBr) ν : 3346, 3236, 3056, 1704, 1668, 1616, 1593 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₅H₁₃BrN₄O₂: C 49.88, H 3.63, N 15.51; found C 49.95, H 3.60, N 15.56.

1-(2-羟基苯亚甲基)-5-(3-溴苯亚甲基)卡巴肼(**4d**): 白色固体. m.p. 209~210 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.03 (s, H, NH), 10.96 (s, H, NH), 8.59 (s, 1H, CH=N), 8.06 (d, *J*=48.0 Hz, 1H, CH=N), 7.3 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.59~7.36 (m, 3H, Ar-H), 7.26 (t, *J*=8.0 Hz, 1H, Ar-H), 6.93~6.88 (m, 3H, Ar-H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 157.45, 152.37, 137.34, 132.46, 131.19, 131.09, 129.12, 126.95, 122.72, 119.67, 116.73; IR (KBr) ν : 3448, 3333, 3198, 3085, 1686, 1614, 1558 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₅H₁₃BrN₄O₂: C 49.88, H 3.63, N 15.51; found C 49.81, H 3.58, N 15.49.

1-(2-羟基苯亚甲基)-5-(4-羟基苯亚甲基)卡巴肼(**4e**): 白色固体. m.p. 212~214 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.22 (s, 1H, OH), 10.80 (t, *J*=40.1 Hz, 2H, NH), 9.87 (s, 1H, OH), 8.51 (d, *J*=41.9 Hz, 1H, CH=N), 7.95 (s, 1H, CH=N), 7.72~7.52 (m, 3H, Ar-H), 7.27~7.22 (m, 1H, Ar-H), 7.93~6.83 (m, 4H, Ar-H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 159.38, 157.41, 152.52, 152.42, 131.11, 130.97, 129.12, 125.94, 119.66, 116.72, 116.63, 115.95; IR (KBr) ν : 3523, 3447, 3335, 3198, 3095, 1684, 1609, 1595 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₅H₁₄N₄O₃: C 60.40, H 4.73, N 16.09; found C 60.36, H 4.68, N 16.03.

1-(2-羟基苯亚甲基)-5-(2,4-二羟基苯亚甲基)卡巴肼(**4f**): 白色固体. m.p. 210~211 °C; ¹H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ : 10.88 (s, 1H, OH), 10.80 (s, 1H, NH), 10.66 (s, 1H, NH), 10.57 (s, 1H, OH), 9.81 (s, 1H, OH), 8.45~8.33 (m, 2H, CH=N), 7.71~7.24 (m, 3H, Ar-H), 6.92~6.89 (m, 3H, Ar-H), 6.35~6.32 (m, 1H, Ar-H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 160.48, 157.05, 152.41, 131.10, 131.03, 119.64, 116.62, 107.92, 102.95; IR (KBr) ν : 3509, 3325, 3232, 1682, 1632, 1620, 1585 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$: C 57.32, H 4.49, N 17.83; found C 57.19, H 4.55, N 17.88.

1-(2-羟基苯亚甲基)-5-(2-硝基苯亚甲基)卡巴肼(**4g**): 黄色固体. m.p. 220~222 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.24 (s, 1H, OH), 10.95 (s, 1H, NH), 8.54 (s, 1H, CH=N), 8.49 (s, 1H, CH=N), 8.38 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 8.06 (d, $J=8.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.81 (t, $J=7.6$ Hz, 1H, Ar-H), 7.67~7.63 (m, 2H, Ar-H), 7.26 (td, $J=8.1, 1.6$ Hz, 1H, Ar-H), 6.93~6.89 (m, 2H, Ar-H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 157.35, 152.21, 148.44, 133.85, 131.17, 130.55, 129.17, 128.52, 125.01, 119.69, 116.70; IR (KBr) ν : 3427, 3313, 3253, 3203, 3063, 1685, 1622, 1591 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_4$: C 55.05, H 4.00, N 21.40; found C 54.93, H 4.11, N 21.47.

1-(2-羟基苯亚甲基)-5-(4-硝基苯亚甲基)卡巴肼(**4h**): 黄色固体. m.p. 220~222 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.14 (s, 1H, OH), 10.88 (s, 2H, NH), 8.44 (s, 2H, CH=N), 7.70 (dd, $J=8.0, 1.5$ Hz, 2H, Ar-H), 7.43~7.20 (m, 2H, Ar-H), 7.00~6.82 (m, 4H, Ar-H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 163.25, 159.09, 157.06, 152.38, 131.29, 131.10, 120.07, 119.64, 116.72, 116.61; IR (KBr) ν : 3447, 3246, 3097, 3024, 1685, 1618, 1572, 1272, 1223 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_4$: C 55.05, H 4.00, N 21.40; found C 55.15, H 4.12, N 21.28.

1-(2-羟基苯亚甲基)-5-(4-氯苯亚甲基)卡巴肼(**4i**): 白色固体. m.p. 213~214 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.14 (s, 1H, OH), 10.95~10.59 (m, 2H, NH), 8.50 (d, $J=45.2$ Hz, 1H, CH=N), 8.20 (d, $J=21.6$ Hz, 1H, CH=N), 8.03 (s, 1H, Ar-H), 7.86~7.467 (m, 4H, Ar-H), 7.28~7.20 (m, 1H, Ar-H), 6.98~6.83 (m, 2H, Ar-H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 157.39, 157.06, 152.35, 134.35, 133.88, 131.09, 129.21, 129.15, 129.05, 128.88, 119.68, 116.67; IR (KBr) ν : 3447, 3385, 3275, 3245, 3057, 1684, 1622, 1608 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}_2$: C 56.88, H 4.14, N 17.69; found C 56.95, H 4.17, N 17.73.

1-(2-羟基苯亚甲基)-5-(4-甲氧基苯亚甲基)卡巴肼(**4j**): 白色固体. m.p. 205~206 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ : 11.19 (s, 1H, OH), 10.81 (t, $J=25.2$ Hz, 1H, NH), 10.50 (d, $J=10.4$ Hz, 1H, NH), 8.49 (d, $J=42.7$ Hz, 1H, CH=N), 8.05 (d, $J=53.4$ Hz, 1H, CH=N), 7.72 (dd, $J=25.8, 8.5$ Hz, 2H, Ar-H), 7.53 (s, 1H, Ar-H), 7.28~7.23 (m, 1H, Ar-H), 7.01~6.87 (m, 4H, Ar-H), 3.81 (s, 3H, OCH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 160.85, 160.75, 157.40, 152.46, 130.98, 128.97, 127.74, 127.52, 119.65, 116.71, 115.62, 115.62, 114.57, 55.73; IR (KBr) ν : 3442, 3247, 3230, 3124, 3045, 1666, 1607 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$: C 61.53, H 5.16, N 17.94; found C 61.48, H 5.25, N 18.07.

1-(2-羟基苯亚甲基)-5-(4-羟基-3-甲氧基苯亚甲基)卡巴肼(**4k**): 白色固体. m.p. 205~207 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.21 (s, 1H, OH), 11.01 (s, 1H, OH), 10.88 (d, $J=5.6$ Hz, 2H, NH), 8.58 (s, 1H, CH=N), 8.45 (s, 1H, CH=N), 8.36~8.07 (m, 1H, Ar-H), 7.69 (s, 1H, Ar-H), 7.34~7.22 (m, 2H, Ar-H), 7.01~6.82 (m, 4H, Ar-H), 3.82 (s, 3H, OCH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 157.10, 152.38, 148.35, 146.61, 131.08, 128.23, 124.32, 119.64, 119.33, 116.63, 113.34, 56.29; IR (KBr) ν : 3447, 3340, 3327, 3209, 3097, 1674, 1616 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$: C 58.53, H 4.91, N 17.06; found C 58.53, H 4.87, N 17.11.

1-(2-羟基苯亚甲基)-5-(2-羟基-5-氯苯亚甲基)卡巴肼(**4l**): 白色固体. m.p. 249~250 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.04 (s, 1H, OH), 10.98~10.88 (d, $J=32.0$ Hz, 2H, NH), 10.65 (s, 1H, OH), 8.48 (d, $J=28.2$ Hz, 1H, CH=N), 8.34 (s, 1H, CH=N), 7.92 (s, 1H, Ar-H), 7.63 (s, 1H, Ar-H), 7.26~7.23 (m, 2H, Ar-H), 6.91~6.88 (m, 3H, Ar-H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 157.26, 155.56, 152.38, 131.09, 130.51, 123.61, 119.65, 118.34, 116.65; IR (KBr) ν : 3251, 3178, 3091, 3026, 1655, 1618 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}_3$: C 54.15, H 3.94, N 16.84; found C 54.22, H 3.99, N 16.73.

1-(2-羟基苯亚甲基)-5-(2-羟基-3,5-二溴苯亚甲基)卡巴肼(**4m**): 浅黄色固体. m.p. 227~228 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.37 (s, 1H, NH), 11.23 (s, 1H, OH), 11.04 (s, 1H, NH), 10.33 (s, 1H, OH), 8.40 (d, $J=27.1$ Hz, 2H, CH=N), 7.92~7.78 (m, 3H, Ar-H), 7.27~7.23 (m, 1H, Ar-H), 6.89 (t, $J=8.0$ Hz, 2H, Ar-H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 156.85, 152.22, 135.44, 135.24, 131.30, 120.36, 119.63, 116.58; IR (KBr) ν : 3251, 3185, 3097, 3029, 1650, 1618 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_3$: C 39.50, H 2.65, N 12.28; found C 39.41, H 2.62, N 12.33.

1-(2-羟基苯亚甲基)-5-(2-羟基-5-溴苯亚甲基)卡巴肼(**4n**): 浅黄色固体. m.p. 229~230 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.03~10.68 (m, 4H, OH/NH), 8.47 (d, $J=24.0$ Hz, 1H, CH=N), 8.33 (s, 1H, CH=N), 8.03 (s, 1H, Ar-H), 7.64 (s, 1H, Ar-H), 7.38~7.23 (m, 2H, Ar-H), 6.91~6.85 (m, 3H, Ar-H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 157.28, 155.96, 152.36, 133.34, 131.09, 122.91, 121.26, 119.86, 119.64, 118.77, 116.66, 111.20; IR (KBr) ν : 3252, 3196, 3099, 3033, 1654, 1616 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{O}_3$: C 47.76, H 3.47, N 14.85; found C 47.67, H 3.54, N 14.89.

1-(2-羟基苯亚甲基)-5-(苯亚乙基)卡巴肼(**4o**): 白色固体. m.p. 203~204 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.34 (s, 1H, OH), 10.83 (d, $J=31.3$ Hz, 1H, NH), 9.97 (s, 1H, NH), 8.52 (d, $J=41.4$ Hz, 1H, CH=N), 7.48~7.40 (m, 4H, Ar-H), 7.29~7.24 (m, 1H, Ar-H), 6.90 (dd, $J=14.3, 7.4$ Hz, 2H, Ar-H), 2.28 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 157.55, 152.93, 138.42, 131.03, 129.32, 128.66, 126.85, 119.69, 119.51, 116.76, 14.10; IR (KBr) ν : 3340, 3204, 3086, 2921, 1695, 1654, 1616 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$: C 64.85, H 5.44, N 18.91; found C 64.66, H 5.31, N 18.85.

1-(2-羟基苯亚甲基)-5-(4-氯苯亚乙基)卡巴肼(**4p**): 白色固体. m.p. 214~216 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.33 (s, 1H, OH), 10.83 (s, 1H, NH), 10.03 (s, 1H, NH), 8.61 (s, 1H, CH=N), 7.98 (t, $J=9.2$ Hz, 2H, Ar-H), 7.83 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, Ar-H), 7.45 (dd, $J=20.0, 8.6$ Hz, 3H, Ar-H), 7.28~7.24 (m, 1H, Ar-H), 6.91 (t, $J=8.0$ Hz, 2H, Ar-H), 2.26 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 157.56, 152.87, 146.33, 137.22, 134.01, 131.06, 128.63, 119.69, 119.50, 116.76, 13.94; IR (KBr) ν : 3339, 3204, 3097, 3058, 1682, 1616 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_2$: C 58.10, H 4.57, N 16.94; found C 58.17, H 4.66, N 17.06.

1.3.3 化合物 **4i** 的晶体培养和结构测试

称取 10 mg 化合物 **4i**, 用 1.0 mL DMF 溶解, 加到 10 mL 的试管中作为下层, DMF 和氯仿为缓冲层, 然后加氯仿至液体总体积为 8 mL, 封口, 室温静置得所需晶体. 选取化合物尺寸为 0.43 mm×0.30 mm×0.28 mm 的无色晶体放置在 X 射线单晶衍射仪上, 测定温度为 20 °C, 采用经石墨单色器单色纯化的 Mo K α ($\lambda=$

0.71073 Å)射线, 以 $\omega/2\theta$ 扫描方式在 $2.4^\circ < \theta < 25.00^\circ$ 范围内共收集到 3409 个独立衍射点, 其中 $I > 2\sigma(I)$ 的可观测衍射点 1747 个. 全部强度数据经 L_p 校正和吸收校正. 晶体结构采用直接法使用结构由直接法通过 SHELXTL 软件解出, 全部非氢原子坐标、各项异性温度因子和氢原子坐标及各向同性温度因子经全矩阵最小二乘法 F^2 精修修正至收敛. 所有计算均使用 SHELXL-97 程序包完成. 氢原子被几何固定, 并置于所联结的相应原子上. 最终的偏离因子为 $R=0.067$, $wR=0.220$ ^[15].

辅助材料(Supporting Information) 提供了 ^1H NMR 谱图和 ^{13}C NMR 谱图, 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>) 上下载.

References

- [1] Han, J.; Zhou, X. X.; Chen, S. B.; An, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 741 (in Chinese). (韩杰, 周晓霞, 陈思宝, 安悦, 有机化学, **2014**, *34*, 741.)
- [2] Anant, P.; Devjani, A. *Int. J. ChemTech Res.* **2011**, *3*, 1891.
- [3] Rajavel, P.; Senthil, M.; Anitha, C. *Eur.-J. Chem.* **2008**, *5*, 620.
- [4] Tan, S. F.; Ang, K. P. *Transition Met. Chem.* **1988**, *13*, 64.
- [5] Pan, N. T. S.; Brown, D. H.; Adams, H.; Spey, S. E.; Styring, P. J. *Chem. Soc., Dalton Trans.* **2004**, *9*, 1348.
- [6] Mirta, R.; Nives, G.; Ivan, H.; Tomislav, J.; Nenad, J.; Janez, P. *Cryst. Growth Des.* **2014**, *14*, 2900.
- [7] Užarević, K.; Đilović, I.; Matković-Čalogović, D.; Šišak, D.; Cindrić, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7022.
- [8] Užarević, K.; Đilović, I.; Bregović, N.; Tomišić, V.; Matković-Čalogović, D. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10889.
- [9] Užarević, K.; Halasz, I.; Đilović, I.; Bregović, N.; Rubčić, M.; Matković-Čalogović, D.; Tomišić, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 5504.
- [10] Sessler, J. L.; Roznyatovskiy, V.; Pantos, G. D.; Borisova, N. E.; Reshetova, M. D.; Lynch, V. M.; Khurstalev, V. N.; Ustynyuk, Y. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5277.
- [11] Alcazar, J.; Oehrich, D. *Future Med. Chem.* **2010**, *2*, 169.
- [12] Ye, Y.; Zhao, Z. G.; Liu, X. L.; Li, Q. H. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 993 (in Chinese). (叶英, 赵志刚, 刘兴利, 李清寒, 有机化学, **2009**, *29*, 993.)
- [13] Shi, P. Y.; Liu, L. L.; Li, X. R.; Zhao, Z. G.; Liu, X. L. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 871. (in Chinese). (石培育, 刘玲玲, 李晓蕊, 赵志刚, 刘兴利, 有机化学, **2010**, *30*, 871.)
- [14] Ye, Z. J.; Shi, L. N.; Shao, X. S.; Xu, X. Y.; Xu, Z. P.; Li, Z. J. *Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 312.
- [15] Sheldrick, G. M. *SHELX-97*, University of Göttingen, Germany, **1997**.

(Qin, X.)