

一种含苯并吡喃潜在染料的合成及晶体结构

吴腊梅 陈 进 蔡 焯 黄正喜 赵新筠

(中南民族大学 化学与材料科学学院, 武汉 430074)

摘 要 合成了一个含苯并吡喃基团的鲜红色化合物 **2** *N'*-{1-[7-(二乙氨基)-2-氧-2H-苯并二氢吡喃-3-yl]亚乙基}苯甲酰肼.单晶 X-衍射分析结果表明:化合物 **2** 属于斜方晶系, $P2(1)2(1)2$ 空间群. 酰胺键共振成两性离子结构使分子内形成两个 N—H...O 氢键, 这种分子内氢键环使得两侧苯环和苯并吡喃环几乎共平面, 二面角仅仅为 $3.0(1)$ 度, 整个分子呈平面结构, 令其具有作为染料分子的潜力.

关键词 苯并吡喃; 氢键; 两性离子; 酰胺共振结构; 染料

中图分类号 TQ25; O621.3 **文献标识码** A **文章编号** 1672-4321(2018)01-0015-05

Synthesis and Crystal Structure of a Potential Chromene-Derived Dye

Wu Lamei, Chen Jin, Cai Ye, Huang Zhengxi, Zhao Xinyun

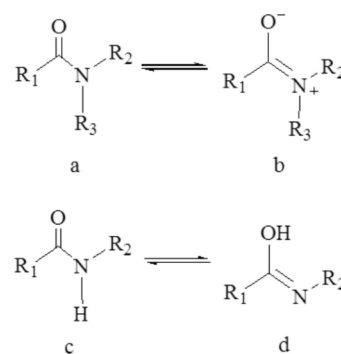
(College of Chemistry and Materials Science, South-Central University for Nationalities, Wuhan 430074)

Abstract A chromene-derived bright red compound *N'*-{1-[7-(diethylamino)-2-oxo-2H-chromen-3-yl] ethylidene} benzohydrazide (compound **2**) was synthesized. Single crystal X-ray diffraction analysis showed that the compound belonged to the orthorhombic $P2(1)2(1)2$ space group. Two N2—H...O1 hydrogen bonds were formed intramolecularly by ionic zwitterionic resonance structures of the amide bond. The intramolecular hydrogen bonds rendered the benzene ring and the chromene ring on both sides almost coplanar, of a dihedral angle of only $3.0(1)^\circ$, suggesting that the compound could be a potential dye molecule.

Keywords chromene; hydrogen bond; zwitterion; amide resonance structure; dye

酰胺键是有机化合物中最重要的官能团之一, 是构建生物学上重要的聚合物, 如肽、蛋白质、商业品尼龙等. 共振理论认为酰胺键一般是平面结构, 这是由于 N 上的孤对电子的离域到羰基 C=O 的 π 轨道上形成 p- π 共轭, 导致 CO—NH 键具有大量双键的性质^[1]. 研究者认为: *N,N*-二烷基酰胺的两个共振结构式一个为中性分子, 另一个为两性离子^[2]; 而 *N*-一烷基酰胺或伯酰胺的两个共振结构式一个为酰胺型, 另一个为烯醇型(见图 1).

酰胺在不同溶剂不同催化剂体系中以不同的共振结构形式存在. 酰胺共振结构随着条件及体系的变化对其化学性质起着决定性影响, 通过研究体系条件可以指导和调控酰胺的化学反应. 一般情况下



a) 中性分子; b) 两性离子; c) 酰胺型; d) 烯醇型

图 1 酰胺的共振结构

Fig.1 Resonance structures of amide

酰胺共振结构中 CO—NH 键具有双键的性质, 故

收稿日期 2017-07-25

作者简介 吴腊梅(1970-), 女, 副教授, 博士, 研究方向: 有机合成, E-mail: wlm52875@163.com

基金项目 湖北省自然科学基金资助项目(2008CDA067); 中央高校基本科研业务费专项资助项目(CZZ17002)

酰胺键的亲核取代等反应相对困难,这时需要扭曲这种平面共振结构增加反应性,比如肽键的水解^[3,4].而在另一种情况下要用金属催化促进酰胺的烯醇化从而对酰胺 N—H 键活化脱质子^[5];路易斯酸催化分别对 N 和 O 进行烷基化^[6].含有酰胺键的化合物不仅化学性质随共振结构变化,分子内及分子间氢键也随共振结构而变化形成氢键聚合体^[7].

酰肼是一类含有酰胺键的希夫碱类化合物,除分子中 N=C 双键有 *E/Z* 异构,分子结构中也会发生类似酰胺的共振结构,由于酰胺键 CO—NH 具有大量双键的性质而自由旋转受阻,在核磁谱图中常出现两组信号峰,分别为:顺叠/反叠构象^[8,9](如图 2).

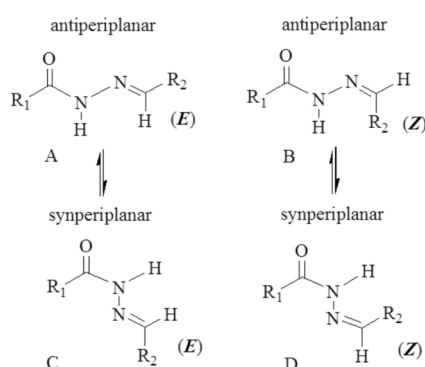


图 2 酰肼的通式和立体化学结构

Fig.2 General structure and stereochemistry of acylhydrazone

苯并吡喃是由一个苯环和一个氧杂原子组成的六元杂环化合物,其衍生物是一类以苯并吡喃环为基本骨架的杂环化合物^[10].本文合成了一个含有苯并吡喃环的酰肼化合物 2,在其核磁谱图中只有一组信号峰出现,与文献及以前工作不相符合.通过单晶 X-射线衍射测得其单晶结构为质子转移的两性离子结构.在晶体结构中,氢质子转到亚胺 N 原子上,形成分子内五元氢键环,连接苯甲酰部分苯环与苯并吡喃环形成一个大的平面共轭体系,分子具有强的可见光吸收,呈现鲜红色.这种由于酰肼共振结构形成的长链共轭体系与荧光染料分子结构十分类似^[11],而化合物合成更加容易,结构修饰更加便利,在苯环部分和苯并吡喃部分引入不同基团能调控化合物的溶解性及其对可见光的吸收波长的长短即化合物颜色,通过修饰合成可望得到多种荧光染料或生物探针^[12].

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

4-*N,N*-二乙氨基水杨醛、乙酰乙酸乙酯、苯甲酰肼、哌啶、无水乙醇、乙酸、乙酸乙酯、石油醚,以上试剂均为分析纯.

核磁共振仪(AVANCE II,以 TMS 为内标的 DMSO-*d*₆和 CDCl₃为溶剂,瑞士 Bruker),X-射线单晶衍射仪(SMART APEX CCD,德国 Bruker),元素分析仪(Vario EL III 型,德国 Elementar),数字显示显微熔点测试仪(XT-4 型,巩义市予华仪器),旋转蒸发仪(RE52CS,上海亚荣生化仪器),高效薄层板(GF254,青岛海洋化工).

1.2 3-乙酰基-7-二乙氨基-2H-苯并吡喃-2-酮(化合物 1)的合成

化合物 1 的合成反应步骤如图 3 所示,4-*N,N*-二乙氨基水杨醛(0.39 g, 2 mmol)与乙酰乙酸乙酯(0.30 mL, 2.4 mmol)按摩尔比为 1 : 1.2 投料,2 滴哌啶作催化剂,3 mL 乙醇为溶剂,回流反应 2 h.期间,薄层层析监测反应,体系由暗红色变为深红棕色.冷却后有黄色固体析出,用石油醚/乙酸乙酯(体积比为 1 : 1)重结晶,得到黄色晶体,产率为 78%. m.p. 155~156 °C, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 2.69 (s, 3H), 3.47 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 6.48 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 12.43, 30.57, 45.14, 96.55, 108.13, 109.87, 116.03, 131.90, 147.84, 153.02, 158.73, 160.86, 195.67. Anal. calc for C₁₅H₁₇NO₃: C 69.48, H 6.61, N 5.40; found C 69.49, H 6.58, N 5.42.

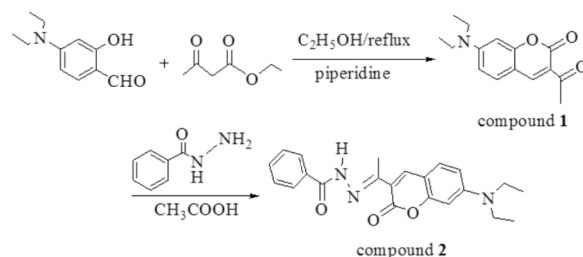


图 3 化合物 2 的合成

Fig.3 Synthesis of compound 2

1.3 *N'*-(1-[7-(二乙氨基)-2-氧代-2H-苯并吡喃-3-]亚乙基)苯甲酰肼(化合物 2)的合成

化合物 2 合成的反应步骤如图 4 所示.

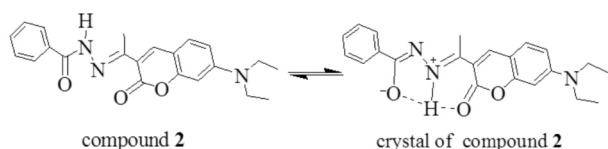


图 4 化合物 2 的共振结构

Fig.4 Resonance structures of compound 2

化合物 1 (0.26 g, 1 mmol) 与苯甲酰肼(0.16 g, 1.2 mmol) 按摩尔比为 1 : 1.2 投料, 3 mL 乙醇作溶剂, 2 滴冰醋酸做催化剂, 回流反应 2 h. 期间, 薄层层析监测反应, 冷却沉淀出固体, 过滤, 洗涤, 烘干, 得红色晶体产物化合物 2, 产率为 78%. m.p. 216 ~ 217 °C, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.14 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H), 2.32 (s, 3H), 3.46 (q, $J = 6.6$ Hz, 4H), 6.57 (s, 1H), 6.75 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.41 ~ 7.55 (m, 2H), 7.56 ~ 7.71 (m, 2H), 7.79 ~ 7.98 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 10.72 (s,

1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 12.42, 14.84, 44.99, 96.82, 108.50, 109.45, 127.41, 128.64, 130.26, 131.79, 133.52, 143.09, 151.48, 157.07, 161.08. Anal. calc for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$: C 70.01, H 6.14, N 11.13; found C 69.98, H 6.12, N 11.15. 红色固体产物化合物 2 溶解于乙醇中静置 3 d 可得到红色针状单晶, 供单晶 X-射线衍射实验.

1.4 晶体结构的检测

将化合物 2 的单晶置于 X-射线单晶衍射仪上, 于 296(2) K, 采用石墨单色化 Mo-K α 射线 ($\lambda = 0.071\ 073$ nm) 为衍射光源, 晶体结构用直接法解得, 采用 SHELXS-97 (Sheldrick, 1990) [13]. 对所有非氢原子坐标, 使用全矩阵最小二乘法进行各项异性温度因子修正. 对与 N 和 C 原子键合的 H 原子, 采用骑跨式理论加氢. 具体晶体参数见表 1, 晶体编号: CCDC 1559491.

表 1 化合物 2 的晶体参数

Tab.1 Crystallographic data for compound 2

参 数	数 据	参 数	数 据
分子式	$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$	V/nm^3	1951.7(9)
分子量	377.43	空间群	$P2(1)2(1)2$
晶系	斜方	z	4
a/nm	12.880(4)	$\rho_{\text{calc}}/(\text{g}\cdot\text{cm}^3)$	1.285
b/nm	24.020(7)	$\mu(\text{Mo K}\alpha)/\text{mm}^{-1}$	0.087
c/nm	6.3082(17)	T/K	296(2)
$\alpha/^\circ$	90.00	$R_1; wR_2(I > 2\sigma(I))$	0.0644; 0.1756
$\beta/^\circ$	90.00	$R_1; wR_2(\text{对全部衍射点的})$	0.0812; 0.1882
$\gamma/^\circ$	90.00	对可观测衍射点的 S 值	1.073

2 结果与讨论

红色晶体化合物 2 属斜方晶系, $P2(1)2(1)2$ 空间群. 每个不对称单元包含 4 个分子(晶胞图如图 5), 晶体结构表明化合物 2 氢质子转移到亚胺 N 上.

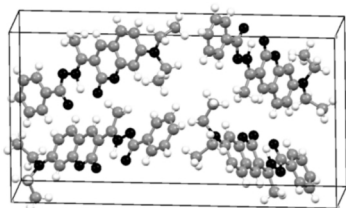


图 5 化合物 2 的晶胞图

Fig.5 Unit cell diagram of compound 2

化合物分子内形成两个五元氢键环(见图 6a,

虚线表示氢键) 这种氢键其一是由亚胺 N-H 与烯醇化的酰基氧负离子间形成, $\text{N}2 \cdots \text{O}1$ 距离为 2.534(4) Å, $\text{H}2\text{A} \cdots \text{O}1$ 距离为 1.984(4) Å, $\text{N}2\text{H}2\text{A} \cdots \text{O}1$ 键角为 120(4)°; 其二是亚胺 N-H 与吡喃酮内酯羰基氧之间形成, $\text{N}2 \cdots \text{O}2$ 距离为 2.673(4) Å, $\text{H}2\text{A} \cdots \text{O}2$ 距离为 2.101(4) Å, $\text{N}2\text{H}2\text{A} \cdots \text{O}2$ 键角为 123(4)°. 氢键数据见表 2. 晶体结构显示分子的苯环、酰肼基团及苯并吡喃环几乎共平面, 苯环和中间的苯并六元环的二面角仅仅为 3.0(1)°, 结果见图 6 及表 3. 由键长数据可见: $\text{C}(7) \cdots \text{O}(1)$ 距离为 1.247(5) Å, 较一般羰基碳氧双键 1.23 Å 明显增长, 较 p- π 共轭的吡喃酮内酯羰基碳氧双键 [$\text{C}(18) \cdots \text{O}(2)$ 距离为 1.218(5) Å] 稍长, 说明 $\text{C}(7) \cdots \text{O}(1)$ 具有明显的部分单键性质; 而 $\text{C}(7) \cdots \text{N}(1)$ 距离为 1.344(5) Å, 较碳氮单键 $\text{N}(3) \cdots \text{C}(19)$ 距离 1.469(8) Å 短很多, 甚至比芳胺的碳氮单键 $\text{C}(15) \cdots \text{N}(3)$ Å 距

离 1.408(7) Å 更短,比分子中典型的碳氮双键 C(8) N(2) 距离 1.303(5) Å 稍长,说明 C(7) N(1) 具有碳氮双键的性质。

由晶体数据分析可知:酰胺羰基发生烯醇化,C(7) O(1) 单键化,O(1) 带一个(单位)负电荷;酰胺键的 C(7) N(1) 双键化,酰胺键的 N(1) 上的

质子转移到亚胺 N(2)=C(8) 的 N(2) 上,亚胺 N(2) 带一个(单位)正电荷,酰胺键形成正负电荷分离的 $\pi-\pi$ 共轭共平面结构,被分子内氢键环所稳定;连接两端的苯环和芳香苯并吡喃酮环形成大的平面共轭体系,固定了酰胺键为反叠构象,N(2)=C(8) 为 *E* 型结构。

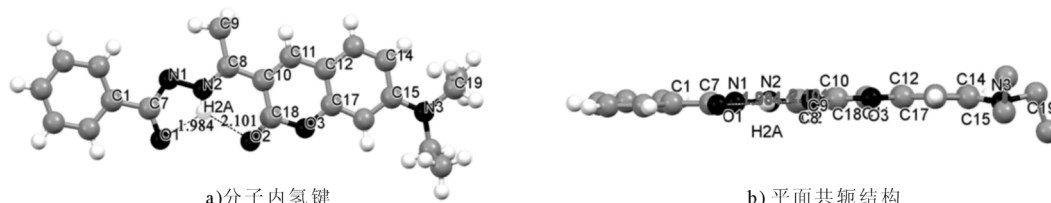


图 6 化合物 2 的分子内氢键结构及平面结构

Fig.6 Intramolecular hydrogen-bonded and planar structure of compound 2

表 2 化合物 2 的氢键键长及键角

Tab.2 Hydrogen bonds length and angle for compound 2

D	H...A	键长 / Å			键角 / ° <(DHA)
		D H	H...A	D...A	
N(2)	H(2A)...O(1)	0.866(10)	1.984(4)	2.534(4)	120(4)
N(2)	H(2A)...O(2)	0.866(10)	2.101(4)	2.673(4)	123(4)
C(13)	H(13)...O(2)#1	0.93	2.53	3.381(5)	152.4

注:#1 表示等效坐标的对称性操作为 $x+1/2, -y+1/2, -z$

表 3 化合物 2 的部分键长及键角

Tab.3 Selected bond lengths and angles for compound 2

成键原子	键长 / Å	成键原子	键角 / °
C(7) O(1)	1.247(5)	O(1) C(7) N(1)	125.2(4)
C(7) N(1)	1.344(5)	O(1) C(7) C(1)	120.9(4)
C(8) N(2)	1.303(5)	N(1) C(7) C(1)	113.9(3)
C(15) N(3)	1.408(7)	C(7) N(1) N(2)	109.5(3)
C(17) O(3)	1.369(5)	C(8) N(2) N(1)	124.0(3)
C(18) O(2)	1.218(5)	C(8) N(2) H(2A)	129(3)
C(18) O(3)	1.374(5)	N(1) N(2) H(2A)	107(3)
N(1) N(2)	1.367(4)	O(2) C(18) C(10)	126.7(4)
N(2) H(2A)	0.866(10)	O(2) C(18) O(3)	114.9(3)
N(3) C(21)	1.459(8)	N(2) C(8) C(10)	119.1(3)
N(3) C(19)	1.469(8)	C(18) C(10) C(8)	121.5(3)

化合物 2 的核磁氢谱图见图 7. 图 7 中可见:酰胺键 CO NH 的化学位移在 10.72, 未见关于酰胺键 CO NH 旋转的两组顺叠/反叠构象的信号峰, 并非文献 [9] 中 N 原子上有大基团造成酰胺键 CO NH 键旋转受阻, 而是由上述的整个分子形成了大的平面共轭体系所决定的。

3 结语

本文以 4-*N,N*-二乙氨基水杨醛、乙酰乙酸乙酯以及苯甲酰肼为原料, 合成了含有苯并吡喃环的红色酰胺化合物 2. 核磁氢谱显示无关于酰胺键 CO NH 旋转的顺叠/反叠构象的两组信号峰, 只有 1 组

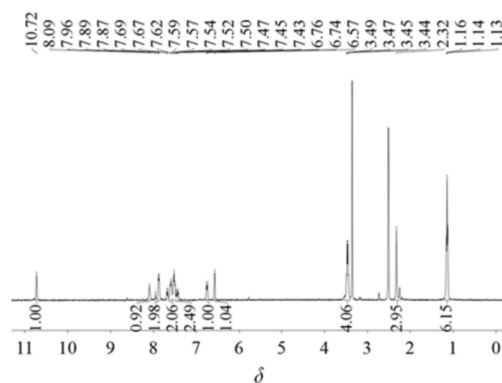


图 7 化合物 2 的核磁共振氢谱

Fig.7 ^1H NMR of compound 2

信号峰;X-单晶衍射表明化合物是关于酰胺键 CO

NH 的反叠构象. 由于化合物 2 形成了质子转移的两性离子结构, H 质子从酰胺 N 原子上转到亚胺 N 原子上, 使亚胺 N 原子带正电, 羰基 O 原子带负电, 形成了分子内五元氢键环连接苯甲酰的苯环与苯并吡喃环形成一个大的平面共轭体系, 这一晶体结构可为类似结构和此类化合物的化学反应提供有效佐证. 其长链共轭结构类似于荧光染料分子的共轭结构, 化合物呈现鲜红色, 苯并吡喃环与 *N,N*-二乙基氨基苯环均为较好的发色基团, 在此基础上向苯环和苯并吡喃环部分引入不同的基团, 为合成新型荧光染料或探针分子提供了新的思路.

参 考 文 献

- [1] Cox C, Leetka T. Synthetic catalysis of amide isomerization [J]. *Acc Chem Res*, 2000, 33(12): 849-858.
- [2] Hayashi T, Zhuang W, Mukamel S. Electrostatic DFT map for the complete vibrational amide band of NMA [J]. *J Phys Chem A*, 2005, 109(43): 9747-9759.
- [3] Mujika J I, Mercero J M, Lopez X. Water-promoted hydrolysis of a highly twisted amide: Rate acceleration caused by the twist of the amide bond [J]. *J Am Chem Soc*, 2005, 127(12): 4445-4453.
- [4] Szostak R, Shi S, Meng G, et al. Ground-State Distortion in *N*-Acyl-*tert*-butyl-carbamates (Boc) and *N*-Acyl-tosylamides (Ts): Twisted amides of relevance to amide N-C cross-coupling [J]. *J Org Chem*, 2016, 81(17): 8091-8094.
- [5] Nguyen L Q, Knowles R R. Catalytic C-N bond-forming reactions enabled by proton-coupled electron transfer activation of amide N-H bonds [J]. *ACS Catal*, 2016, 6(5): 2894-2903.
- [6] Popov K, Somfai P. Synthesis of imidates: TFA-mediated regioselective amide alkylation using Meerwein's reagent [J]. *J Org Chem*, 2016, 47(33): 3470-3472.
- [7] Wash P L, Maverick E, Chiefari J, et al. Acid-amide intermolecular hydrogen bonding [J]. *J Am Chem Soc*, 1997, 119(16): 3802-3806.
- [8] Li Z Y, Wu L M, Zhang T, et al. *N*-2-hydroxybenzaldehyde acylhydrazone-Fe(III) complex: synthesis, crystal structure and its efficient and selective N-methylation [J]. *Dalton Trans*, 2014, 43(20): 7554-7560.
- [9] Lopes A B, Miguez E, Kümmerle A E, et al. Characterization of amide bond conformers for a novel heterocyclic template of *N*-acylhydrazone derivatives [J]. *Molecules*, 2013, 18(10): 11683-11704.
- [10] 吴腊梅, 蔡 焯, 李志有. 新型苯并吡喃衍生物的合成 [J]. *中南民族大学学报(自然科学版)*, 2015, 34(4): 24-27.
- [11] 韩 亮, 康 蕊, 张 敏, 等. 新型“D- π -A”香豆素荧光染料的合成及光谱性能 [J]. *浙江工业大学学报*, 2015, 43(3): 302-306.
- [12] García-Beltrán O, Mena N, Yañez O, et al. Design, synthesis and cellular dynamics studies in membranes of a new coumarin-based “turn-off” fluorescent probe selective for Fe²⁺ [J]. *Eur J MeChem*, 2013, 67: 60-63.
- [13] Sheldrick G M. SHELXTL-97, program for crystal structure solution and refinement [M]. Göttingen: Academic Press, 1997.

(责任编辑 刘 钊)