

# 2-噻吩甲酸(5-氟尿嘧啶-1-基)甲酯的合成、晶体结构和热性质

谢晓暖, 尤亮, 虞晓华, 胡茂林<sup>†</sup>

(温州大学化学与材料工程学院, 浙江温州 325035)

**摘要:** 报道了一种新的5-氟尿嘧啶衍生物2-噻吩甲酸(5-氟尿嘧啶-1-基)甲酯的合成. 用<sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR、IR 对其进行了结构表征, 通过单晶X射线衍射确定了晶体结构, 同时分析了热性质. 晶体属单斜晶系, 空间群为P2/c, 晶胞参数为:  $a = 9.6134(14) \text{ \AA}$ ,  $b = 4.8381(7) \text{ \AA}$ ,  $c = 24.534(4) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 97.289(3)^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$ ;  $Z = 4$ ,  $F(000) = 552$ ,  $R_1 = 0.0616$ .

**关键词:** 5-氟尿嘧啶; 2-噻吩甲酸; 晶体结构; 热分析

**中图分类号:** O623.624 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-3563(2009)05-0034-06

**DOI:** 10.3875/j.issn.1674-3563.2009.05.006 本文的PDF文件可以从 [xuebao.wzu.edu.cn](http://xuebao.wzu.edu.cn) 获得

5-氟尿嘧啶(在本文中简称5-Fu)是目前研究较多的抗癌药物之一, 但由于其亲脂性较低, 从而影响了抗肿瘤疗效, 且其治疗剂量与中毒剂量接近. 为了减少其毒副作用, 人们对5-Fu进行了大量的修饰工作. 研究发现, 5-Fu与取代基相连的化学键的强度是影响其衍生物抗癌活性和毒性的重要因素, 且化学键越弱, 衍生物抗癌活性和毒性一般越强<sup>[1]</sup>. 因此5-Fu与取代基所构建的化学键应既具有适当的稳定性, 又能在生物环境中适当地降解, 有关这方面的研究现已取得了一定的成果, 如在5-氟尿嘧啶上引入氨基酸<sup>[2]</sup>、短肽<sup>[3]</sup>、葡萄糖<sup>[4]</sup>、高分子化合物<sup>[5]</sup>、卟啉<sup>[6]</sup>类化合物、稳定氮氧自由基<sup>[7]</sup>等, 合成了多种5-Fu衍生物, 并对其药理、毒理等进行了大量的研究. 文献[8]报道了一类新型含5-氟尿嘧啶的硫代磷脂的合成并对其进行了抗癌活性研究, 表明其具有良好的抗癌活性. 这类硫代磷脂与核苷药物形成的药物缀合物, 疗效高, 具有定位靶向作用, 且副作用轻微<sup>[9-10]</sup>. 另外, 磺胺类药物是传统的抗菌药, Huang<sup>[11]</sup>等人将5-氟尿嘧啶引入磺胺嘧啶中, 但没有取得预想效果. Patiente<sup>[12]</sup>等人合成了5-氟尿嘧啶的噻吩衍生物, 发现其对滤过性病原体有非常高的生物活性. 基于对这方面研究工作的兴趣, 本文合成了标题化合物2-噻吩甲酸(5-氟尿嘧啶-1-基)甲酯, 用单晶X射线衍射法测定了此化合物的晶体结构, 并做了相关的热性质分析.

## 1 实验部分

### 1.1 2-噻吩甲酸(5-氟尿嘧啶-1-基)甲酯的合成及单晶培养

将0.65 g(约5 mmol)氟尿嘧啶与0.9 g(约11 mmol)甲醛水(36%)混合溶液, 在60℃油

收稿日期: 2009-01-07

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(20571057); 浙江新苗人才计划资助项目(2008R40G2250104)

作者简介: 谢晓暖(1989-), 女, 浙江温州人, 研究方向: 有机化学. <sup>†</sup> 通讯作者, [cxq@wzu.edu.cn](mailto:cxq@wzu.edu.cn)

浴上加热搅拌, 固体完全溶解后, 再反应 50 min, 减压蒸去过量的甲醛和水, 得无色透明的液体中间产物 1,3-二羟甲基-5-氟尿嘧啶. 加入 0.64 g (5 mmol) 2-噻吩甲酸、1.545 g (7.5 mmol) 二环己基碳二亚胺 (DCC) 和 20 mL 干燥的 DMF, 在室温下搅拌反应 72 h 左右, 薄层色谱监测反应的进程. 待反应结束后, 过滤弃去沉淀, 将滤液减压蒸干得固体物质. 将固体物质溶于 20 mL 乙酸乙酯中, 并加入 20 mL 5% 的  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  进行洗涤、分液. 取水相用浓盐酸调 pH 为 5 时有白色固体出现, 即为产物, 产率 43%.

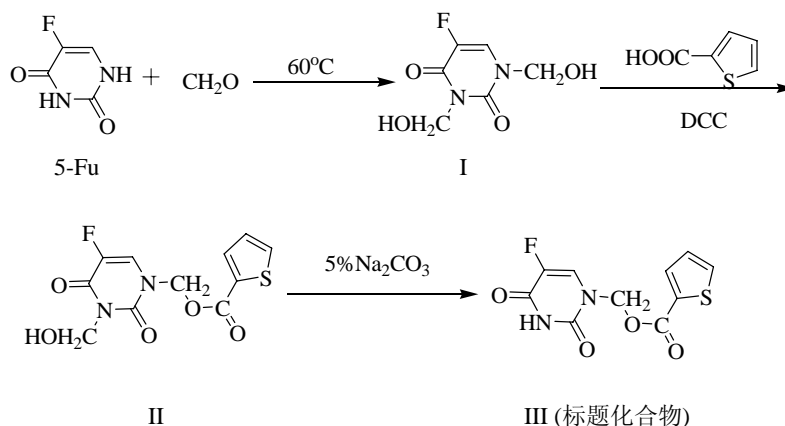
## 1.2 晶体结构的测定

选取 0.29 mm×0.12 mm×0.11 mm 的单晶置于 SiemensP4 四圆衍射仪上, 用石墨单色化的  $\text{MoK}_\alpha$  ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ) 辐射为光源, 在 298 (2) K 温度下, 以  $\omega$ - $2\theta$  扫描方式在  $1.67^\circ < \theta < 25.02^\circ$  范围内, 极限指数为  $-8 \leq h \leq 11$ 、 $-5 \leq k \leq 5$ 、 $-28 \leq l \leq 29$ , 共收集衍射点 5 565 个. 氢原子位置按理论模型计算, 对全部非氢原子坐标及其各向同性温度因子用全矩阵最小二乘法修正 ( $F^2$ ), 晶体结构的解析使用 SHELXL-97 程序.

## 2 结果与讨论

### 2.1 反应路线

标题化合物 2-噻吩甲酸(5-氟尿嘧啶-1-基)甲酯合成路线如下:



### 2.2 标题化合物 (III) 合成方法的讨论

传统酯化反应都是采用醇和羧酸与酸性催化剂和脱水剂一起反应, 由于在合成目标产品的过程中, 羟甲基氟尿嘧啶在酸性条件下存在容易水解的缺点, 使得合成条件的酸碱度要控制得比较严格. 因此采用中性、温和的条件, 以 DCC 作为脱水剂, 得到产物, 避免了可能发生的水解. 另外反应中发现氟尿嘧啶能与甲醛反应生成三种 (1 取代、3 取代、1,3 二取代) 不同的反应产物, 为得到其中单一的 1,3-二取代产物, 必须加入过量的甲醛反应, 再利用空间位阻效应使 1 号氮上的羟甲基进一步发生反应, 经酯化反应后再用碱性水溶液洗涤除去 3 号氮上的羟甲基, 从而避免副产物的生成, 提高反应产率.

### 2.3 标题化合物 (III) 的检测数据

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ : 12.03 (s, 1H), 8.22 (d,  $J = 6.61 \text{ Hz}$ , 1H), 8.02 (q,  $J = 2.04 \text{ Hz}$ , 1H), 7.86 (q,  $J = 1.65 \text{ Hz}$ , 1H), 7.23 (q,  $J = 2.91 \text{ Hz}$ , 1H), 5.78 (s, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 75 MHz): 161.3 (1C), 157.9 (d,  $J = 26.1 \text{ Hz}$ , 1C), 149.7 (1C), 139.9 (d,  $J = 229.4$

Hz, 1C), 135.5 (1C), 135.2 (1C), 132.1 (1C), 129.9 (d,  $J = 34.2$  Hz, 1C), 129 (1C), 71.7 (1C); m.p. 210°C, IR (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3 418、3 237 (N-H的伸缩振动), 3 078 (=C-H的伸缩振动), 2 975、2 933 (-CH<sub>2</sub>-的伸缩振动), 1 721 (C=O的伸缩振动), 1 607 (C=C的伸缩振动), 1 515、1 415、1 324 (噻吩环骨架振动), 1 459 (-CH<sub>2</sub>-的剪式振动), 1 269 (C-O-C反对称伸缩振动)。

#### 2.4 标题化合物(III)的晶体结构描述

取少量的2-噻吩甲酸(5-氟尿嘧啶-1-基)甲酯溶于乙醇与DMF ( $V_{乙醇} : V_{DMF} = 3 : 1$ )的混合溶液中, 室温下, 静置至溶剂全部缓慢蒸发, 得到无色透明粒状单晶。该晶体属单斜晶系, 空间群为P2/c, 晶体学参数为:  $a = 9.613 4(14)$  Å,  $b = 4.838 1(7)$  Å,  $c = 24.534(4)$  Å,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 97.289(3)^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$ ,  $Z = 4$ ,  $R_1 = 0.061 6$ ,  $Mr = 270.24$ ,  $V = 1 131.8(3)$  Å<sup>3</sup>,  $D_c = 1.586$  mg·m<sup>-3</sup>,  $F(000) = 552$ , 其它相关数据见表1和表2。

表1 非氢原子坐标 ( $\times 10^4$ ) 和等价各向同性温度因子 ( $\times 10^3 / \text{Å}^2$ )

Table 1 Non-hydrogen Atomic Coordinates ( $\times 10^4$ ) and Equivalent Isotropic Thermal Parameters ( $\times 10^3 / \text{Å}^2$ )

原子	x	y	z	U (eq)	原子	x	y	z	U (eq)
S(1)	1 945(3)	10 260(7)	1 187(1)	76(1)	C(2)	3 304(9)	7 398(19)	4 693(3)	44(2)
F(1)	1 606(6)	10 889(13)	4 747(2)	74(2)	C(3)	2 138(9)	8 920(19)	4 437(3)	48(2)
O(1)	3 881(7)	7 707(15)	5 159(2)	59(2)	C(4)	1 586(8)	8 495(18)	3 921(3)	44(2)
O(2)	3 726(6)	3 136(13)	3 539(2)	52(2)	C(5)	1 504(8)	6 096(18)	3 046(3)	42(2)
O(3)	2 244(5)	7 859(11)	2 709(2)	41(1)	C(6)	1 725(8)	7 874(15)	2 175(3)	35(2)
O(4)	764(6)	6 377(11)	1 996(2)	43(2)	C(7)	2 454(8)	9 866(15)	1 867(3)	36(2)
N(1)	3 792(7)	5 462(15)	4 342(2)	44(2)	C(8)	3 642(8)	11 783(15)	2 090(3)	32(2)
N(2)	2 107(6)	6 482(14)	3 607(2)	36(2)	C(9)	3 906(9)	13 346(16)	1 604(3)	40(2)
C(1)	3 245(8)	4 890(17)	3 807(3)	38(2)	C(10)	3 113(8)	12 724(16)	1 141(3)	37(2)

表2 标题化合物(III)的部分键长和键角

Table 2 Selected Bond Lengths and Angles of the Title Compound (III)

化学键	键长 / Å	化学键	键长 / Å	化学键	键角 / °	化学键	键角 / °
S(1)-C(10)	1.652(8)	S(1)-C(7)	1.689(7)	C(6)-O(3)-C(5)	114.5(6)	C(1)-N(1)-C(2)	127.3(7)
O(2)-C(1)	1.202(9)	O(3)-C(6)	1.341(8)	C(1)-N(2)-C(5)	118.4(7)	O(2)-C(1)-N(2)	122.9(7)
N(1)-C(1)	1.378(10)	N(1)-C(2)	1.393(10)	O(1)-C(2)-N(1)	121.0(8)	O(1)-C(2)-C(3)	126.3(8)
N(2)-C(1)	1.377(10)	N(2)-C(5)	1.435(9)	C(4)-C(3)-C(2)	122.7(8)	F(1)-C(3)-C(2)	116.6(7)
C(7)-C(8)	1.518(11)	C(8)-C(9)	1.461(10)	O(4)-C(6)-O(3)	121.6(7)	C(10)-S(1)-C(7)	92.0(4)
F(1)-C(3)	1.359(10)	O(1)-C(2)	1.216(10)	C(4)-N(2)-C(1)	121.7(6)	C(4)-N(2)-C(5)	119.9(7)
O(3)-C(5)	1.438(9)	O(4)-C(6)	1.213(9)	O(2)-C(1)-N(1)	122.4(7)	N(2)-C(1)-N(1)	114.7(7)
C(3)-C(4)	1.324(11)	N(2)-C(4)	1.376(10)	N(1)-C(2)-C(3)	112.6(7)	C(4)-C(3)-F(1)	120.7(8)
C(2)-C(3)	1.419(12)	C(6)-C(7)	1.457(11)	C(3)-C(4)-N(2)	121.0(8)	N(2)-C(5)-O(3)	107.7(6)
C(9)-C(10)	1.320(11)	—	—	O(3)-C(6)-C(7)	111.5(6)	C(6)-C(7)-C(8)	127.3(6)
—	—	—	—	C(9)-C(8)-C(7)	102.9(6)	C(10)-C(9)-C(8)	116.3(7)
—	—	—	—	O(4)-C(6)-C(7)	126.9(7)	C(6)-C(7)-S(1)	119.3(6)
—	—	—	—	C(8)-C(7)-S(1)	113.4(5)	C(9)-C(10)-S(1)	115.4(6)

在晶体结构中(如图1), 5-氟尿嘧啶环的键长与键角的大小属正常范围<sup>[13-15]</sup>: N(1)-C(1)键的键长为 1.378(10)Å, N(1)-C(2)键的键长为 1.393(10)Å, N(2)-C(1)的键长为 1.377(10)Å, N(2)-C(4)的键长为 1.376(10)Å, C(2)-C(3)的键长为 1.419(12)Å, C(3)-C(4)的键长为 1.324(11)Å, O(1)-C(2)的键长为 1.216(10)Å, O(2)-C(1)的键长为 1.202(9)Å, 都比标准的单键键长( $ca.N-C=1.443(4)Å$ ,  $ca.C-C=1.530(6)Å$ ,  $ca.O-C=1.439(2)Å$ )短, 比标准的双键键长( $ca.N=C=1.269(2)Å$ ,  $ca.C=C=1.310(7)Å$ ,  $ca.O=C=1.173(5)Å$ )也短<sup>[16-17]</sup>, 说明 5-氟尿嘧啶基中存在着  $p-\pi$  共轭效应. C-F 键的键长与文献报道的数据相符<sup>[18-19]</sup>. 5-氟尿嘧啶环(N(1)、N(2)、C(1)、C(2)、C(3)和C(4))的平均偏差为 0.007 4Å. C(5)、C(6)、O(3)和 O(4)四个原子构成的酯基和噻吩环(C(7)、C(8)、C(9)、C(10)和 S(1))共平面(定义为平面 p1), 平面偏差为 0.152 3Å. 5-氟尿嘧啶环与 p1 构成的二面角是 88.2°. 不同的分子在 N(2)-H(2) $\cdots$ O(1)<sup>i</sup>(对称操作码 i: -x + 1, -y + 1, -z + 1)氢键的作用下形成复杂的三维网状结构(图2), 而使晶体更加稳定.

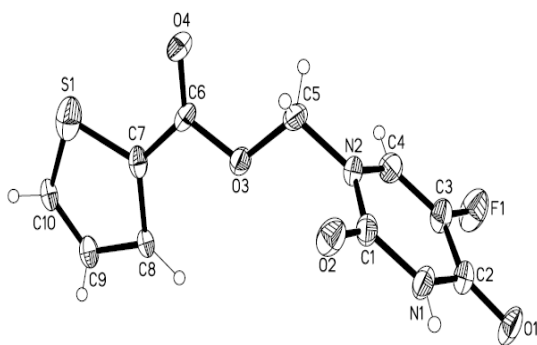


图1 标题化合物(III)的分子结构图

Fig 1 Molecular Structure of the Title Compound (III)

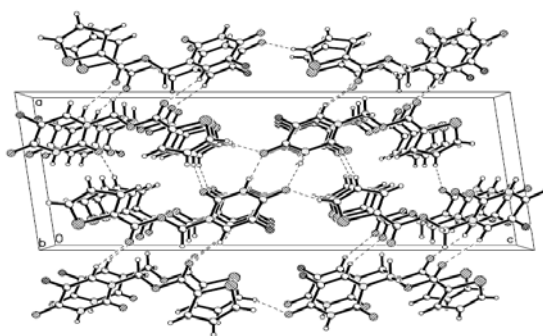


图2 标题化合物(III)的分子堆积图

Fig 2 Cell Packing of the Title Compound (III)

## 2.5 标题化合物(III)的热分析

如图3所示, 由 TGA 曲线可知, 标题化合物的失重过程包含两个阶段. 第一个阶段在 148.72°C 到 461.53°C 的温度范围之内, 失重 78.88%, 表明该化合物发生了降解; 第二个阶段, 从 461.53°C 开始到 747.86°C 结束, 失重 21.04%, 表明该化合物在降解过程中残留的高熔点有机化合物在高温条件下进一步被分解. DSC 中, 伴随第一步降解该化合物出现的第一个小吸热峰位于 190.13°C; 第二、第三和第四个弱吸热峰分别位于 244.47°C、325.25°C 和 421.48°C, 为该化合物的热降解峰; 第五个强吸热峰 678.97°C 则是降解过程中残留的高熔点有机化合物的高温分解吸热峰.

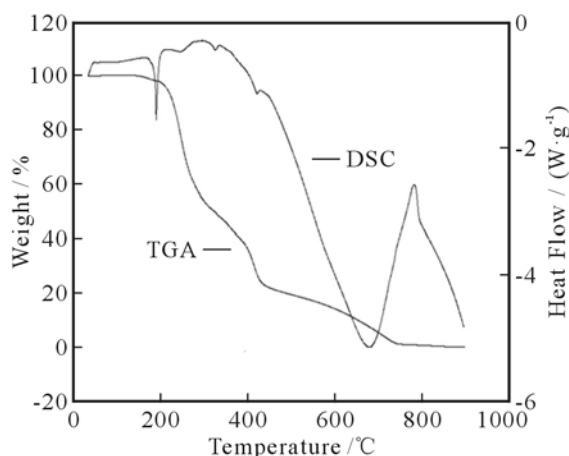


图3 标题化合物(III)分子的DSC-TGA曲线

Fig 3 The DSC-TGA Curves of the Title Compound (III)

## 参考文献

- [1] Webb M S, Harasym T O, Masin D, et al. Sphingomyelin-cholesterol Liposomes Significantly Enhance the Pharmacokinetic and Therapeutic Properties of Vincristine in Murine and Human Tumour Models [J]. *Br J Cancer*, 1995, 72(4): 896.
- [2] Hu Y J, Liu Y, Shen X S, et al. Studies on the interaction between 1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil and bovine serum albumin [J]. *J Mole Struc*, 2005, 738: 143-147.
- [3] 罗宣干, 卓仁禧, 李满庆. 5-氟尿嘧啶的 D-氨基葡萄糖衍生物的合成及其抗肿瘤活性的研究[J]. *高等学校化学学报*, 1996, 17(9): 1416-1420.
- [4] 李和平, 阮建明, 蔡红革, 等. 壳聚糖-5-氟尿嘧啶高分子前药的合成与表征[J]. *长沙理工大学学报: 自然科学版*, 2005, 2(4): 84-88.
- [5] 马春宝, 刘晓燕, 常津, 等. 聚乳酸包载 5-氟尿嘧啶靶向超微粒子对人胃癌转移瘤的靶向性和控制释放研究[J]. *高分子通报*, 2005, 6: 90-94.
- [6] 刘桂艳. 新型卟啉-5-氟尿嘧啶及其金属卟啉-5-氟尿嘧啶化合物的合成 [D]. 石家庄: 河北师范大学, 2006: 10-41.
- [7] 毛曼君, 田暄, 陈耀祖. 5-氟尿嘧啶自旋标记衍生物的合成及其抗肿瘤活性研究[J]. *高等学校化学学报*, 1998, 19(3): 395-398.
- [8] Zhang C X, Chen R Y, Tang C C, et al. Synthesis of sulfur analogues of cyclic phospholipid conjugated with N1-(2-furanidyl)-N3-(2-hydroxyethyl)-5-fluorouracil [J]. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem*, 1998, 132: 155-161.
- [9] Yasumoto M, Yamawaki L, Marunaka T, et al. Studies on anti-tumor agents: 2. Syntheses and anti-tumor activities of 1-(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil and 1,3-bis(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil [J]. *J Med Chem* 1978, 21(8): 738-741.
- [10] Abel G, Connors T A, Ross W C J, et al. The selective concentration of sulfadiazine and related compound in malignant tissue [J]. *Eur J Cancer*, 1973, 9(1): 49-54.
- [11] Huang Z H, Lin Z L, Huang J L. A novel kind of antitumour drugs using sulfonamide as parent compound [J]. *Eur J Med Chem*, 2001, 36: 863-817.
- [12] Patiente N, Sierra S, Airaksinen A. Action of mutagenic agents and antiviral inhibitors on foot-and-mouth disease virus [J]. *Virus Res*, 2005, 107: 183-193.
- [13] Hulme A T, Price S L, Tocher D A. A New Polymorph of 5-Fluorouracil Found Following Computational Crystal Structure Predictions [J]. *J Am Chem Soc*, 2005, 127(4): 1116-1117.
- [14] Hu M L, Yuan J X, Morsali A. La III complexes of uracil-1-acetic acid,  $[La(phen)X_3]n$ , X= racil-1-Acetate (UA) and 5-Fluorouracil-1-Acetate (5-FUA), two 2D coordination polymer, structural and thermal studies [J]. *Solid State Sci*, 2006, 8: 981-987.
- [15] Yuan J X, Hu M L, Morsali A. The first Pb-O=C bond, a novel 2D coordination polymer,  $[Pb(5-FUOAc)_2]n$ , 5-FUOAc=5-fluorouracil-1-acetate [J]. *Inorg Chem Commun*, 2006, 9: 277-280.
- [16] Ji M J, Zhao Z L, Yan D Y. Crystal and molecular structure of N,N'-(dithiodi-2,1-phenylene)bis(benzamide) [J]. *Chin J Struct Chem*, 1999, 18(2): 150-153.
- [17] Jin Z M, Li L, Li M C, et al. Diethyl 3,8-dimethyl-4,7-diazadeca-2,8-dienedioate [J]. *Acta Cryst: C*, 2004, 60: 642-643.
- [18] Hulme A T, Price S L, Tocher D A. A New Polymorph of 5-Fluorouracil Found Following Computational Crystal

Structure Predictions [J]. *J Am Chem Soc*, 2005, 127: 1116-1117.

- [19] Hu M L, Yuan J X, Morsali A. The first terbium (III) complex of 5-fluorouracil-1-acetic acid, a new 2D coordination polymer,  $[\text{Tb}(\text{phen})(5\text{-FUA})_3]n \cdot \text{H}_2\text{O}$ , phen=1,10-phenanthroline and 5-FUA=5-fluorouracil-1-acetate [J]. *J Coord Chem*, 2006, 59(18): 2093-2101.

## Synthesis, Crystal-structure and Thermal Properties of (5-Fluoro-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl) Methyl Thiophene-2-carboxylate

XIE Xiaonuan, YOU Liang, YU Xiaohua, HU Miaolin

(College of Chemistry and Materials Engineering, Wenzhou University, Wenzhou, China 325035)

**Abstract:** A new 5-fluorouracil derivative, (5-fluoro-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl) methyl thiophene-2-carboxylate, has been synthesized. Its structure has been characterized by means of  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR. Single crystal was diffracted with X-ray to ascertain the crystal structure of the compound. And the thermal feature of the compound was analyzed. Crystal data are shown as following: monoclinic, space group P2/c,  $a = 9.6134(14) \text{ \AA}$ ,  $b = 4.8381(7) \text{ \AA}$ ,  $c = 24.534(4) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 97.289(3)^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$ ,  $Z = 4$ ,  $F(000) = 552$ ,  $R_1 = 0.0616$ .

**Key words:** 5-Fluorouracil; 2-Thiophene Acid; Crystal-structure; Thermo-gravimetric Analysis

(编辑: 王一芳)