

药物化学综合实验三：苯妥英锌的合成

1 实验目的和原理

1.1 实验目的

1. 学习二苯羟乙酸重排反应机理。
2. 掌握用三氯化铁氧化的实验方法。
3. 熟悉合成药物的结构确证方法。
4. 了解常见抗癫痫药物的构效关系。

1.2 实验原理

苯妥英锌（Phenytoin-Zn）可作为抗癫痫药，用于治疗癫痫大发作，也可用于三叉神经痛。苯妥英锌化学名为 5,5-二苯基乙内酰脲锌，化学结构式为：

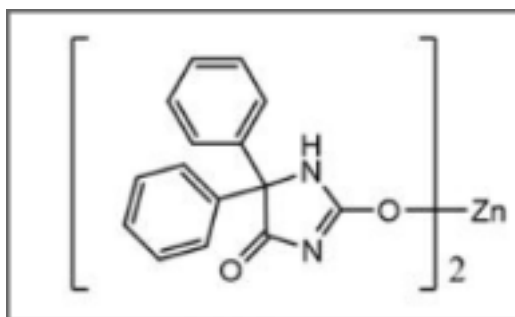


Figure 1: 苯妥英锌的结构式

苯妥英锌为白色粉末，mp.222~227°C（分解），微溶于水，不溶于乙醇、氯仿、乙醚。合成路线如下：

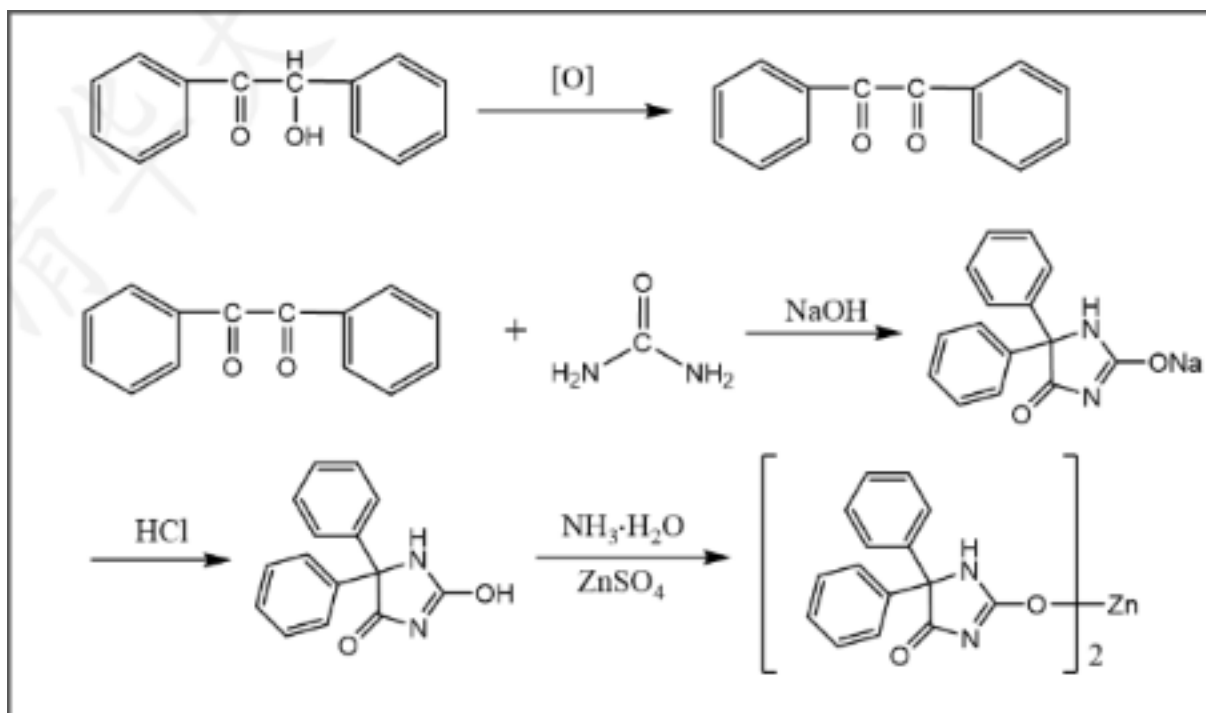


Figure 2: 反应流程

2 原始实验数据记录及现象记录

2.1 实验准备

检视通风橱状态并清理整理厨内台面，打开通风。打开磁力加热搅拌器，将盛有硅油的油浴皿放置在上面。利用三爪夹将蛇形冷凝器固定在磁力搅拌器的架子上，将冷凝器通过橡胶管连接进水口和出水口，打开冷凝水。称取 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 14g，二苯基乙醇酮（安息香）2.5g。

2.2 实验过程

在装有蛇形冷凝器的 250mL 圆底烧瓶中，依次加入三氯化铁 14g、冰醋酸 15mL、水 6mL 及沸石少许，油浴加热沸腾 5min。稍冷，加入安息香（二苯基乙醇酮）2.5g，120℃ 加热回流 50min。稍冷，加入 50mL 水，再加热至沸腾后，将反应液倾入 250mL 烧杯中，搅拌，放冷，析出黄色固体，抽滤。结晶用少量水洗，干燥，得联苯甲酰粗品。

在装有蛇形冷凝器的 250mL 圆底烧瓶中，依次加入联苯甲酰 2g、尿素 0.7g、20%NaOH 6mL、50% 乙醇 10mL，100℃ 加热回流 30min，然后加入沸水 60mL，活性炭 0.3g，煮沸脱色 10min，放冷过滤。滤液用 10%HCl 调节 pH 值为 6 左右，析出结晶，抽滤。用少量水洗，干燥，得粗品苯妥英。其熔点测定如下：



Figure 3: 苯妥英熔点测定

将苯妥英 0.5g 置于 50mL 烧杯中，加入氨水（15mL 氨水+10mL 水），搅拌，尽量使苯妥英溶解，如有不溶物抽滤除去。然后加入硫酸锌溶液（取 0.3g 硫酸锌，加 3mL 水溶解），析出白色沉淀，抽滤。用少量水洗，干燥，得苯妥英锌，称重。无法测定分解点。

3 思考题

1. 使用一种检索数据库对苯妥英、苯妥英钠、苯妥英锌进行检索，查阅相关信息

苯妥英

功能主治：适用于治疗全身强直 - 阵挛性发作、复杂部分性发作、单纯部分性发作和癫痫持续状态。也可用于治疗三叉神经痛，隐性营养不良性大疱性表皮松解，发作性舞蹈手足徐动症等。还适用于洋地黄中毒所致的室性及室上性心律失常。

不良反应

血液及淋巴系统：少见血小板减少、贫血、白细胞升高、发绀等。

消化系统：常见便秘，少见消化不良、腹泻、食欲缺乏等。

整体感觉：常见发热、注射部位反应、感染等，少见败血症、注射部位炎症等。

苯妥英钠

功能主治：与苯妥英类似，用于治疗全身强直 - 阵挛性癫痫发作、单纯部分性癫痫发作等，还可用于治疗三叉神经痛、肌强直症等，也可作为抗心律失常药用于治疗洋地黄中毒引起的室上性及室性心律失常。

用法用量

抗癫痫：成人每日 250-300mg，开始时 100mg，每日二次。小儿开始每日 5mg/kg，分 2-3 次服用，按需调整，以每日不超过 250mg 为度。

抗心律失常：成人 100-300mg，一次服或分 2-3 次服用。小儿开始按体重 5mg/kg，分 2-3 次口服。

不良反应

常见反应：齿龈增生，儿童发生率高。长期服用后或血药浓度达 30μg/ml 可能引起恶心、呕吐甚至胃炎。

神经系统：常见眩晕、头痛，严重时可引起眼球震颤、共济失调等。较少见的有头晕、失眠、一过性神经质等。

造血系统：可影响造血系统，致粒细胞和血小板减少，罕见再障；常见巨幼红细胞性贫血。

苯妥英锌

药理作用

通过阻断电压依赖性钠通道来抑制神经元的异常放电，在控制局灶性发作和全面性强直 - 阵挛发作方面效果显著。

药代动力学

在胃肠道的吸收速度较慢，但可以维持更稳定的血药浓度，生物利用度约为 70-80%，半衰期约为 22 小时。

2. 试述二苯羟乙酸重排的反应机理。

二苯羟乙酸重排是指 α - 二酮类化合物在强碱作用下发生分子内重排，生成 α - 羟基酸的反应，其反应机理如下：

碱对羰基的进攻

反应体系中的强碱（如氢氧根离子）首先进攻 α - 二酮中一个羰基的碳原子，因为羰基碳具有一定的电正性，容易受到亲核试剂的进攻。这一步形成了一个带负电荷的四面体中间体。以二苯乙二酮为例，反应式可表示为：

芳基迁移

带负电荷的氧原子具有很强的电子云密度，它会推动与之相连的一个芳基（如苯基）向相邻的羰基碳原子迁移。这个过程中，原来的碳 - 碳键断裂，同时形成了一个新的碳 - 碳键，迁移的芳基与另一个羰基的碳原子相连，而原来的羰基氧原子则带上了一个负电荷，生成一个新的中间体

质子转移

在反应体系中存在溶剂分子或其他质子供体，新中间体中带负电荷的氧原子从质子供体上夺取一个质子，生成 α - 羟基酸的盐。

互变异构

得到的产物存在烯醇式和酮式的互变异构，通常情况下，烯醇式不稳定，会转化为更稳定的酮式结构，即最终生成 α - 羟基酸。

互变异构

二苯羟乙酸重排反应是一个典型的通过亲核进攻、芳基迁移、质子转移和互变异构等步骤完成的反应，能够将 α - 二酮类化合物转化为具有不同结构和性质的 α - 羟基酸类化合物，在有机合成中具有重要的应用价值，可用于构建多种具有生物活性和特殊结构的有机化合物。

3. 为何不利用第二步反应中已生成的苯妥英钠，直接同硫酸锌反应制备苯妥英锌，而是把已生成的苯妥英钠制成苯妥英后，再与氨水和硫酸锌作用制备苯妥英锌？

苯妥英钠直接与硫酸锌反应，可能会由于苯妥英钠中的杂质或反应过程中的副反应，导致产物苯妥英锌的纯度不高。先将苯妥英钠转化为苯妥英，可以通过一些纯化手段，如重结晶等，对苯妥英进行提纯，得到较纯净的苯妥英。再用纯净的苯妥英与氨水和硫酸锌反应，能有效减少杂质的引入，提高最终产物苯妥英锌的纯度。

4. 三氯化铁催化安息香氧化的机理是什么？安息香氧化时，还可以用什么方法？

Fe (III) 与安息香的配位：安息香分子中的羰基氧具有孤对电子，能与三氯化铁中的 Fe 发生配位作用，形成一个具有一定稳定性的配合物。这使得安息香分子中与羰基相连的碳 - 碳单键的电子云密度发生变化，为后续的反应创造了条件。

氧化还原反应：

具有较强的氧化性，在与安息香形成配合物后，会从安息香分子中与羰基相连的碳原子上夺取一个电子，使该碳原子的氧化态升高，形成一个碳正离子中间体。同时，被还原为 Fe²⁺

中间体的转化：碳正离子中间体不稳定，会与体系中的溶剂或其他亲核试剂发生反应。在常见的反应体系中，溶剂中的水分子会进攻碳正离子，形成一个羟基取代的中间体。产物生成与催化剂再生：羟基取代的中间体发生分子内的质子转移和脱水反应，最终生成二苯乙二酮产物。同时，反应体系中的溶解氧或其他氧化剂会将 Fe²⁺ 重新氧化为 Fe³⁺，使催化剂得以再生，继续参与反应。

安息香氧化的其他方法

硝酸氧化法

反应原理：硝酸具有强氧化性，能够将安息香中的醇羟基氧化为羰基。硝酸中的氮元素处于较高的氧化态，在反应中得到电子被还原，安息香中的相关碳原子失去电子被氧化。

优缺点：优点是反应活性高，氧化能力强，能较快速地将安息香氧化为二苯乙二酮。缺点是硝酸的腐蚀性强，反应条件较为剧烈，需要严格控制反应温度和硝酸的浓度等条件，否则容易发生副反应，生成一些杂质，且反应过程中会产生氮氧化物等有害气体，对环境造成污染。

二氧化锰氧化法

反应原理：二氧化锰在酸性或其他合适的条件下具有氧化性，可将安息香氧化。其氧化过程涉及到二氧化锰与安息香之间的电子转移，二氧化锰得到电子被还原，安息香被氧化。

优缺点：优点是二氧化锰相对温和，反应条件相对较容易控制，选择性较好，能在一定程度上减少副反应的发生。缺点是反应速率可能较慢，需要较长的反应时间，且二氧化锰的用量通常较大，反应后处理过程中需要分离和回收二氧化锰等固体物质，操作相对繁琐。

氧气氧化法

反应原理：在催化剂（如过渡金属配合物等）的作用下，氧气可以作为氧化剂将安息香氧化。氧气分子在催化剂的作用下发生活化，与安息香分子发生一系列的反应，实现安息香的氧化。

优缺点：优点是氧气是一种绿色、廉价的氧化剂，反应过程相对环保，原子经济性较高。缺点是反应通常需要高效的催化剂来促进反应进行，且反应速率可能受到氧气在反应体系中的溶解度和扩散等因素的影响，反应条件的优化较为复杂。