



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106674175 B

(45)授权公告日 2019.03.26

(21)申请号 201611168346.8

(22)申请日 2016.12.16

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106674175 A

(43)申请公布日 2017.05.17

(73)专利权人 西交利物浦大学

地址 215123 江苏省苏州市工业园区独墅湖高等教育区仁爱路111号

(72)发明人 李毅 湛坤

(74)专利代理机构 苏州创元专利商标事务有限公司 32103

代理人 范晴

(51)Int.Cl.

C07D 311/10(2006.01)

C07D 311/18(2006.01)

C07D 311/14(2006.01)

C07D 311/16(2006.01)

(56)对比文件

Takahiro Suzuki等.Third Generation Photo-Cross-Linked Small-Molecule Affinity Matrix: A Photoactivatable and

Photocleavable System Enabling Quantitative Analysis of the Photo-Cross-Linked Small Molecules and Their Target Purification.《Bioconjugate Chemistry》.2015,第26卷全文.

TAJ MOHAMMAD等.LIGHT-MEDIATED CYCLIZATION OF (E)-3-(5-[6-HYDROXY-7-METHOXY] BENZOFURANYL)PROPENOIC ACID, A WATER-SOLUBLE PRECURSOR OF 8-METHOXYPSORALEN.《Photochemistry and Photobiology》.1994,第59卷(第2期),全文.

Maikel Wijtmans等.Visible Light Excitation of CdSe Nanocrystals Triggers the Release of Coumarin from Cinnamate Surface Ligands.《J. AM. CHEM. SOC.》.2006,第128卷(第35期),参见第11721页图1.

Youqing Yu等.Time-Resolved and Mechanistic Study of the Photochemical Uncaging Reaction of the o-Hydroxycinnamic Caged Compound.《The Journal of Physical Chemistry A》.2013,第117卷全文.

审查员 崔怡迪

权利要求书1页 说明书6页

(54)发明名称

香豆素类化合物的合成方法

(57)摘要

本发明公开了香豆素类化合物的一种合成

方法,其结构式如下:

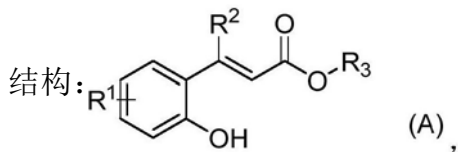
其中,R¹

选自-H、-CH₃、-OCH₃、-F、-Cl、-Br、-OH、-NO₂、N(CH₂CH₃)₂的一种或几种,R²选自-H、-CH₃或CH₂CH₃的一种。本发明直接利用2-羟基肉桂酸酯类化合物为原料,在可见光催化的作用下,一步合成得到了香豆素类化合物。本发明的香豆素类化合物的合成方法,与现有合成方法相比,具有方法简

单,条件温和,产率高的特点,反应在常温下进行,利用可见光作为反应能量来源,绿色无公害。

1. 香豆素类化合物的合成方法,其包括如下步骤:

(1) 在惰性气体气氛中,向2-羟基肉桂酸酯类化合物中加入光催化剂和乙腈,将反应体系在搅拌情况下置于蓝光环境照射12-36小时;所述2-羟基肉桂酸酯类化合物具有所示式A

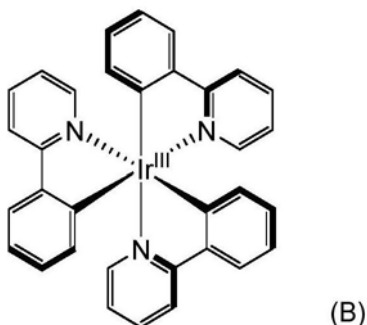


其中, R^1 选自 -H、-CH₃、-OCH₃、-F、-Cl、-Br、-OH、-NO₂、-N(CH₂CH₃)₂ 的一种或几种,

R^2 选自 -H、-CH₃ 或 CH₂CH₃ 的一种,

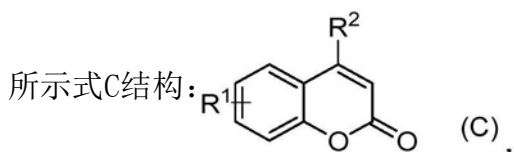
R^3 选自 -CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、或 -CH(CH₃)₂ 的一种;

所述光催化剂为三(2-苯基吡啶)合铱(III),具有所示式B结构:



(2) 待反应结束后,有机溶剂萃取,合并有机相;

(3) 待所述有机相干燥后,进行色谱分离,得到香豆素类化合物,香豆素类化合物具有



其中, R^1 选自 -H、-CH₃、-OCH₃、-F、-Cl、-Br、-OH、-NO₂、-N(CH₂CH₃)₂ 的一种或几种,

R^2 选自 -H、-CH₃ 或 CH₂CH₃ 的一种。

2. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于,所述步骤(1)中,惰性气体选自氩气、氮气。

3. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于,所述步骤(2)中,用乙酸乙酯进行萃取。

4. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于,所述步骤(3)中,色谱分离中使用的色谱柱为硅胶柱,使用的洗脱剂为己烷和乙酸乙酯的混合溶剂,其体积比为10:1~15:1。

5. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于,所述步骤(3)中,利用无水硫酸镁对所述有机相干燥。

6. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于,所述2-羟基肉桂酸酯类化合物和光催化剂的摩尔比为1~2:0.01~0.04。

7. 根据权利要求1所述的合成方法,其特征在于,所述2-羟基肉桂酸酯类化合物在乙腈中的摩尔浓度为0.05~0.2M。

香豆素类化合物的合成方法

技术领域

[0001] 本发明涉及有机物合成技术领域,尤其涉及香豆素及其衍生物的合成方法。

背景技术

[0002] 香豆素英文名称为Coumarin,分子式: $C_9H_6O_2$,相对分子量146.15,白色结晶固体,熔点 $68\sim 70^\circ C$,沸点 $298^\circ C/266Pa$,相对密度0.9350,是一类具有内酯环结构的有机含氧杂环化合物。

[0003] 香豆素根据环上取代基以及取代基位置不同可以分为简单香豆素、呋喃香豆素、吡喃香豆素等,天然发现存在于黑香豆、香蛇鞭菊、野香荚兰、兰花中,具有新鲜干草香和香豆香。这类化合物具有较好的药物生物活性,例如抗癌、抗免疫缺陷、抗菌、抗氧化、抗炎症、以及抗精神病的特性(参见J. Med. Chem. 2013年56卷4671-4690页)。与此同时,这类化合物同样具有光学特性,被广泛应用于激光器件、发光二极管和荧光探针上(参见J. Am. Chem. Soc. 2015年137卷757-769页)。

[0004] 目前,现有的合成香豆素类化合物的方法大多需要高温与过多添加剂的参与,例如:2012年报道的利用邻羟基肉桂酸乙酯和正三丁基磷在70摄氏度的温度下可合成香豆素类化合物(参见Beilstein. J. Org. Chem, 2012年8卷1630-1636页)。此外,在2015年还有报道表明利用2-烯丙基苯酚和钴催化剂在一氧化碳和氧化剂的作用下,以邻二甲苯为溶剂合成香豆素类化合物(参见Organic Letter, 2015年17卷5404-5407页)。

[0005] 采用上述方法合成香豆素类化合物时,所使用的反应体系均较为苛刻,不仅需要加热,而且需要添加过多的添加剂参与反应。

发明内容

[0006] 本发明目的在于提供一种香豆素及其衍生物的合成方法,能够直接利用2-羟基肉桂酸酯类化合物在可见光催化下合成香豆素类化合物,该方法简单,条件温和,在常温下反应,利用可见光作为反应能量来源,环境友好。

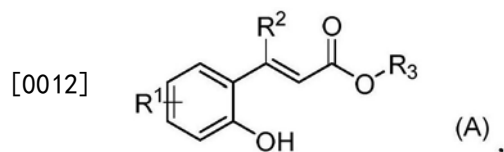
[0007] 本发明所提供的香豆素类化合物的合成方法,包括如下步骤:

[0008] (1) 在惰性气氛中,向2-羟基肉桂酸酯类化合物中加入光催化剂和乙腈,将反应体系在搅拌情况下置于蓝光环境照射12-36小时;

[0009] (2) 待反应结束后,有机溶剂萃取,合并有机相;

[0010] (3) 待所述有机相干燥后,进行色谱分离,得到香豆素类化合物。

[0011] 优选的,所述2-羟基肉桂酸酯类化合物具有所示式(A)结构:



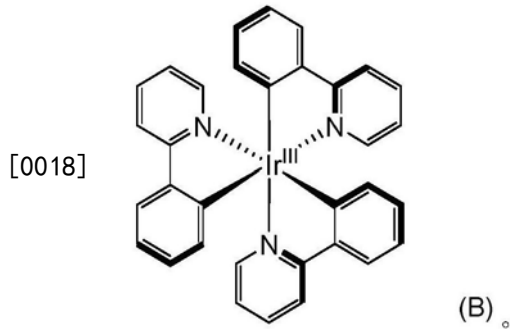
[0013] 其中, R^1 选自-H、-CH₃、-OCH₃、-F、-Cl、-Br、-OH、-NO₂、N(CH₂CH₃)₂的一种或几种,

[0014] R^2 选自-H、-CH₃或CH₂CH₃的一种,

[0015] R³选自-CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, 或-CH(CH₃)₂的一种。

[0016] 优选的, 所述惰性气体选自氩气、氮气。

[0017] 优选的, 所述光催化剂为三(2-苯基吡啶)合铱(III), 具有所示式(B)结构:



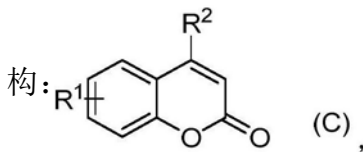
[0019] 优选的, 所述步骤(2)中, 用乙酸乙酯进行萃取。

[0020] 优选的, 所述步骤(3)中, 色谱分离中使用的色谱柱为硅胶柱, 使用的洗脱剂为己烷和乙酸乙酯的混合溶剂, 其体积比为10:1~15:1。

[0021] 优选的, 所述步骤(3)中, 利用无水硫酸镁对所述有机相干燥。

[0022] 优选的, 所述2-羟基肉桂酸酯类化合物、光催化剂的摩尔比为1~2:0.01~0.04, 所述2-羟基肉桂酸酯类化合物在乙腈中的摩尔浓度为0.05~0.2M, 优选为0.1M。

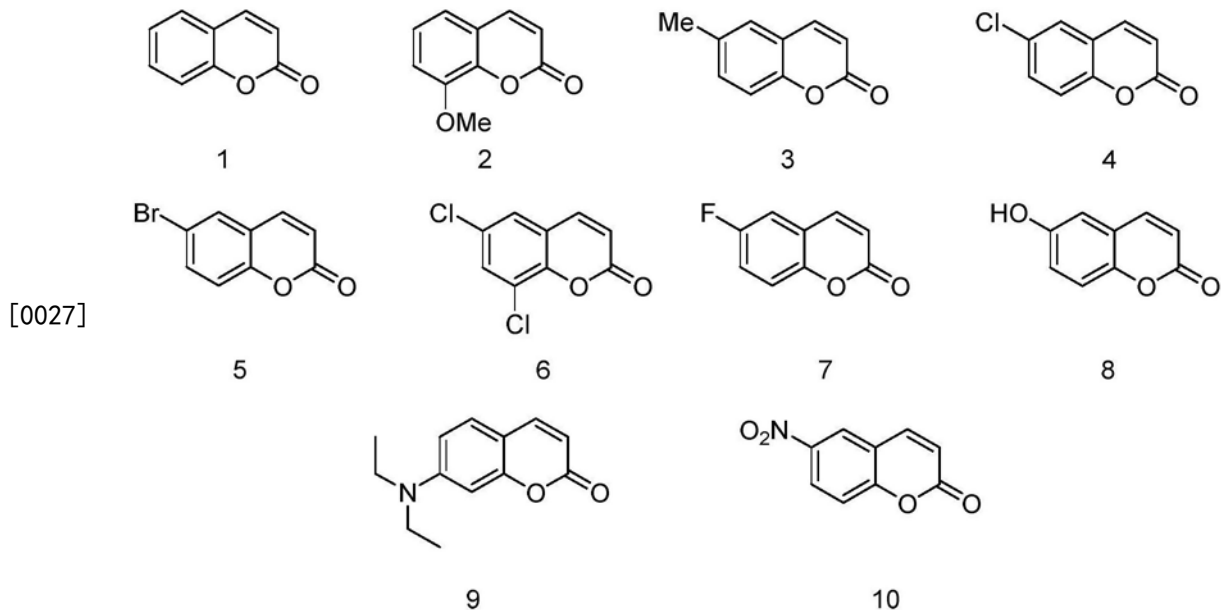
[0023] 本发明提供了通过所述合成方法合成得到的香豆素类化合物具有所示式(C)结



[0024] 其中, R¹选自-H, -CH₃, -OCH₃, -F, -Cl, -Br, -OH, -NO₂, N(CH₂CH₃)₂的一种或几种,

[0025] R²选自-H, -CH₃或CH₂CH₃的一种。

[0026] 所述式(C)结构具体包括下述化合物:



[0028] 本发明所提供的香豆素及其衍生物的合成方法, 包括如下步骤:

[0029] S1: 向反应管中加入2-羟基肉桂酸酯类化合物, 光催化剂三(2-苯基吡啶)合铱

(III), 乙腈和搅拌子, 封口后用氩气置换, 将反应管置于蓝光LED环境下常温搅拌照射24小时。

[0030] 在本步骤中, 2-羟基肉桂酸酯类化合物的双键在可见光催化下发生异构化, 由反式结构转化为顺式结构, 可以理解的是, 伴随着乙醇的消去, 这个顺式结构很容易形成内酯环状化合物。

[0031] S2: 待反应结束后, 利用有机溶剂进行萃取, 合并有机相。

[0032] 在本步骤中, 利用乙酸乙酯对S1中得到的产物进行萃取, 可萃取多次, 将所得到的香豆素类化合物萃取的更加完全。

[0033] S3: 待所述有机相干燥后, 进行色谱分离, 得到高纯度的香豆素类化合物。

[0034] 在步骤S3中, 所选用的干燥剂为无水硫酸镁, 在色谱分离时, 通过梯度洗脱得到高纯度的香豆素类化合物。

[0035] 其中, 所述2-羟基肉桂酸酯类化合物、光催化剂的毫摩尔比为1:0.01。

[0036] 本发明中所述蓝光, 具体而言是指波长范围为400nm~480nm的光波, 特别优选是LED蓝光。

[0037] 本发明中所述香豆素类化合物是指包括香豆素及其衍生物在内的一类化合物。

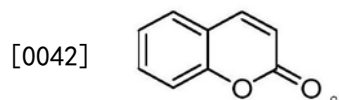
[0038] 相对于现有技术中的方案, 本发明的优点是: 本发明提供了一种香豆素类化合物的合成方法, 相比于现有的技术而言, 本发明提供的合成方法能够直接利用2-羟基肉桂酸酯类化合物为原料, 在可见光的催化作用下, 合成香豆素类化合物。该方法不仅操作简单, 条件温和, 而且合成产物的产率高, 均能够达到80%以上, 可为本领域技术人员提供一种合成香豆素类化合物的新方法。而且反应在常温下进行, 利用可见光作为反应能量来源, 绿色无公害。

具体实施方式

[0039] 以下结合具体实施例对上述方案做进一步说明。应理解, 这些实施例是用于说明本发明而并不限于限制本发明的范围。实施例中采用的实施条件可以根据具体厂家的条件做进一步调整, 未注明的实施条件通常为常规实验中的条件。

[0040] 实施例1

[0041] 向反应管中加入2-羟基肉桂酸乙酯(0.2mmol)、三(2-苯基吡啶)合铱(III)(0.002mmol)和2mL乙腈, 并加入一枚磁子, 封口后用氩气置换反应管中空气, 置于蓝色LED光照下搅拌照射24小时, 反应温度为室温。待反应结束后, 利用乙酸乙酯进行萃取, 合并乙酸乙酯相并对乙酸乙酯相干燥后进行色谱分离, 洗脱剂为己烷和乙酸乙酯, 比例为10:1, 最终得到白色固体, 即香豆素(1):



[0043] 对上述白色固体进行核磁波谱分析, 数据如下:

[0044] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 7.58-7.44 (m, 2H), 7.37-7.27 (m, 2H), 6.43 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H).

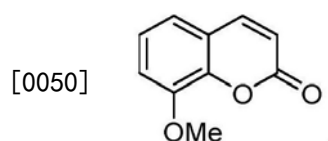
[0045] ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 160.78, 154.08, 143.41, 131.84, 127.85, 124.42, 118.85, 116.94, 116.74.

[0046] 对上述白色固体进行质谱分析,数据如下:HRMS (ESI) calculated for $[M+Na]^+$ requires m/z 169.0256, found 169.0222.

[0047] 经鉴定后,核磁共振数据和质谱数据与结构式相对应,证明合成的产物为香豆素,产率为94%。

[0048] 实施例2

[0049] 向反应管中加入2-羟基-4-甲氧基肉桂酸乙酯(0.2mmol)、三(2-苯基吡啶)合铱(III)(0.002mmol)和2mL乙腈,并加入一枚磁子,封口后用氩气置换反应管中空气,置于蓝色LED光照下搅拌照射24小时,反应温度为室温。待反应结束后,利用乙酸乙酯进行萃取,合并乙酸乙酯相并对乙酸乙酯相干燥后进行色谱分离,洗脱剂为己烷和乙酸乙酯,比例为15:1,最终得到白色固体,即8-甲氧基香豆素(2),



[0051] 对上述白色固体进行核磁共振分析,数据如下:

[0052] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.07 (ddd, $J=10.1, 7.9, 1.4$ Hz, 2H), 6.43 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H).

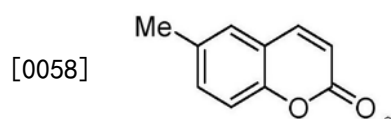
[0053] ^{13}C NMR (101MHz, $CDCl_3$) δ 160.19, 147.27, 143.77, 143.59, 124.29, 119.47, 119.26, 116.96, 113.73, 56.26.

[0054] 对上述白色固体进行质谱分析,数据如下:HRMS (ESI) calculated for $[M+Na]^+$ requires m/z 199.0371, found 199.0356.

[0055] 经鉴定后,核磁共振数据和质谱数据与结构式相对应,证明合成的产物为8-甲氧基香豆素,产率为88%。

[0056] 实施例3

[0057] 向反应管中加入2-羟基-5-甲基肉桂酸乙酯(0.2mmol)、三(2-苯基吡啶)合铱(III)(0.002mmol)和2mL乙腈,并加入一枚磁子,封口后用氩气置换反应管中空气,置于蓝色LED光照下搅拌照射24小时,反应温度为室温。待反应结束后,利用乙酸乙酯进行萃取,合并乙酸乙酯相并对乙酸乙酯相干燥后进行色谱分离,洗脱剂为己烷和乙酸乙酯,比例为15:1,最终得到白色固体,即6-甲基香豆素(3),



[0059] 对上述白色固体进行核磁共振分析,数据如下:

[0060] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.37-7.16 (m, 3H), 6.39 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H).

[0061] ^{13}C NMR (101MHz, $CDCl_3$) δ 161.06, 152.16, 143.42, 134.13, 132.82, 127.68, 118.58, 116.58, 116.57, 20.73.

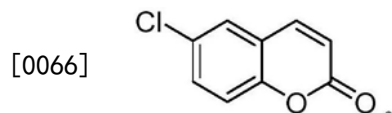
[0062] 对上述白色固体进行质谱分析,数据如下:HRMS (ESI) calculated for $[M+Na]^+$ requires m/z 183.0422, found 183.0475.

[0063] 经鉴定后,核磁共振数据和质谱数据与结构式相对应,证明合成的产物为6-甲基

香豆素,产率为94%。

[0064] 实施例4

[0065] 向反应管中加入2-羟基-5-氯肉桂酸乙酯(0.2mmol)、三(2-苯基吡啶)合铱(III)(0.002mmol)和2mL乙腈,并加入一枚磁子,封口后用氩气置换反应管中空气,置于蓝色LED光照下搅拌照射24小时,反应温度为室温。待反应结束后,利用乙酸乙酯进行萃取,合并乙酸乙酯相并对乙酸乙酯相干燥后进行色谱分离,洗脱剂为己烷和乙酸乙酯,比例为15:1,最终得到白色固体,即6-氯香豆素(4),



[0067] 对上述白色固体进行核磁波谱分析,数据如下:

[0068] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.64 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.31-7.24 (m, 1H), 6.47 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H).

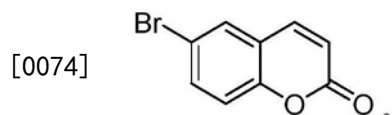
[0069] $^{13}\text{C NMR}$ (101MHz, CDCl_3) δ 160.04, 152.44, 142.21, 131.78, 129.71, 127.13, 119.82, 118.35, 117.89.

[0070] 对上述白色固体进行质谱分析,数据如下:HRMS (ESI) calculated for $[\text{M}+\text{Na}]^+$ requires m/z 202.9876, found 202.9831.

[0071] 经鉴定后,核磁波谱数据和质谱数据与结构式相对应,证明合成的产物为6-氯基香豆素,产率为92%。

[0072] 实施例5

[0073] 向反应管中加入2-羟基-5-溴肉桂酸乙酯(0.2mmol)、三(2-苯基吡啶)合铱(III)(0.002mmol)和2mL乙腈,并加入一枚磁子,封口后用氩气置换反应管中空气,置于蓝色LED光照下搅拌照射24小时,反应温度为室温。待反应结束后,利用乙酸乙酯进行萃取,合并乙酸乙酯相并对乙酸乙酯相干燥后进行色谱分离,洗脱剂为己烷和乙酸乙酯,比例为15:1,最终得到白色固体,即6-溴香豆素(5),



[0075] 对上述白色固体进行核磁波谱分析,数据如下:

[0076] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.67-7.57 (m, 3H), 7.25-7.18 (m, 1H), 6.46 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H).

[0077] $^{13}\text{C NMR}$ (101MHz, CDCl_3) δ 159.96, 152.92, 142.11, 134.60, 130.18, 120.32, 118.65, 117.87, 116.99.

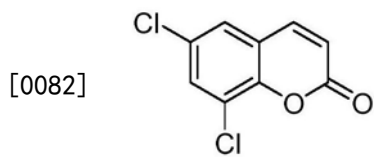
[0078] 对上述白色固体进行质谱分析,数据如下:HRMS (ESI) calculated for $[\text{M}+\text{Na}]^+$ requires m/z 246.9371, found 246.9320.

[0079] 经鉴定后,核磁波谱数据和质谱数据与结构式相对应,证明合成的产物为6-溴基香豆素,产率为98%。

[0080] 实施例6

[0081] 向反应管中加入2-羟基-3,5-二氯肉桂酸乙酯(0.2mmol)、三(2-苯基吡啶)合铱(III)(0.002mmol)和2mL乙腈,并加入一枚磁子,封口后用氩气置换反应管中空气,置于蓝

色LED光照下搅拌照射24小时,反应温度为室温。待反应结束后,利用乙酸乙酯进行萃取,合并乙酸乙酯相并对乙酸乙酯相干燥后进行色谱分离,洗脱剂为己烷和乙酸乙酯,比例为15:1,最终得到白色固体,即6,8-二氯香豆素(6),



[0083] 对上述白色固体进行核磁波谱分析,数据如下:

[0084] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.63 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.52 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H).

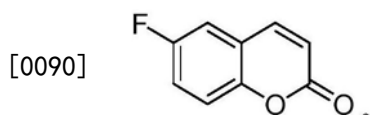
[0085] $^{13}\text{C NMR}$ (101MHz, CDCl_3) δ 158.82, 148.46, 141.94, 131.89, 129.58, 125.73, 122.81, 120.62, 118.56.

[0086] 对上述白色固体进行质谱分析,数据如下:HRMS (ESI) calculated for $[\text{M}+\text{Na}]^+$ requires m/z 236.9486, found 236.9410.

[0087] 经鉴定后,核磁波谱数据和质谱数据与结构式相对应,证明合成的产物为6,8-二氯基香豆素,产率为80%。

[0088] 实施例7

[0089] 向反应管中加入2-羟基-5-氟肉桂酸乙酯(0.2mmol)、三(2-苯基吡啶)合铱(III)(0.002mmol)和2mL乙腈,并加入一枚磁子,封口后用氩气置换反应管中空气,置于蓝色LED光照下搅拌照射24小时,反应温度为室温。待反应结束后,利用乙酸乙酯进行萃取,合并乙酸乙酯相并对乙酸乙酯相干燥后进行色谱分离,洗脱剂为己烷和乙酸乙酯,比例为15:1,最终得到白色固体,即8-氟香豆素(7),



[0091] 对上述白色固体进行核磁波谱分析,数据如下:

[0092] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.66 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.11 (m, 3H), 6.47 (d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H).

[0093] $^{13}\text{C NMR}$ (101MHz, CDCl_3) δ 160.32, 159.93, 157.50, 150.18, 142.47, 119.48, 119.24, 118.44, 117.88, 113.18.

[0094] 对上述白色固体进行质谱分析,数据如下:HRMS (ESI) calculated for $[\text{M}+\text{Na}]^+$ requires m/z 187.0171, found 187.0186.

[0095] 经鉴定后,核磁波谱数据和质谱数据与结构式相对应,证明合成的产物为6-氟基香豆素,产率为90%。

[0096] 上述实例只为说明本发明的技术构思及特点,其目的在于让熟悉此项技术的人是能够了解本发明的内容并据以实施,并不能以此限制本发明的保护范围。凡根据本发明精神实质所做的等效变换或修饰,都应涵盖在本发明的保护范围之内。