

微波及离子液体条件下香豆素类化合物的合成研究

朱占洲¹, 豆甲泰¹, 许维恒¹, 季大伟¹, 王小燕², 何邦平², 孙青龔² (1. 第二军医大学研究生管理大队学员 14队, 上海 200433; 2 第二军医大学药学院, 上海 200433)

摘要 目的:探索操作简便、环境友好的香豆素衍生物的合成方法。方法:以乙酰乙酸乙酯和苯酚类化合物为原料,通过 Pechmann反应,在 4种不同的反应条件(浓硫酸催化、Lewis酸三氯化铋催化、微波 Lewis酸三氯化铋催化、微波离子液体催化)下催化合成多种香豆素衍生物,并对 4种方法进行对比。结果:微波离子液体条件下的 Pechmann反应与传统方法相比革除了有机溶剂的使用,缩短了反应时间且产率较高。结论:微波及离子液体条件下合成香豆素类化合物是一种条件简单、环境友好的合成方法。

关键词 香豆素类化合物;微波加热;离子液体;Pechmann反应

中图分类号:R914.5 文献标识码:A 文章编号:1006-0111(2009)06-0448-03

Synthesis of coumarins by Pechmann reaction under microwave irradiation and green solvent ionic liquid

ZHU Zhan-zhou¹, DOU Jia-tai¹, XU Wei-heng¹, JI Da-wei¹, WANG Xiao-yan², HE Bang-ping², SUN Qing-yan² (1. 14th Team, Graduate Management Unit, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. College of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT Objective: To explore an easily - controled, environmentally-benign synthetic method of coumarin derivatives **Methods:** Several coumarin derivatives are synthesized from phenols and ethyl acetoacetates by the Pechmann reaction under four different conditions (H_2SO_4 , $BiCl_3$, Microwave/ $BiCl_3$, Microwave/ionic liquid). **Results:** Compared with traditional reaction, present method under microwave and ionic liquid avoids using of organic solvent, shorten the reaction period and obtain a good yield **Conclusion:** Microwave accelerated Pechmann reaction using ionic liquid as catalyst is a convenient and green alternative for synthesizing coumarin derivatives

KEY WORDS coumarin derivatives; microwave irradiation; ionic liquid; Pechmann reaction

1 引言^[1,2]

香豆素类化合物具有抗凝血、抗肿瘤,抗病毒,增强自身免疫能力、抗细胞增生、抗菌、抗艾滋病、抗疲劳及钙拮抗性等功效。目前,香豆素可通过 Pechmann反应、Perkin反应及 Knoevenagel反应等方法合成,其中 Pechmann反应应用最为广泛(图 1)。但这些方法存在反应条件苛刻、使用有毒或昂贵试剂、或者后处理困难等缺点。鉴于香豆素衍生物在药物研究中的应用越来越多,迫切需要探索出条件简单、环境友好的合成方法。

离子液体不挥发、无污染,具有高选择性和催化作用且易于回收利用,作为一种新型的高效绿色溶剂/催化剂,以其突出的优势已成为绿色化学研究的

热点之一。微波辐射应用于有机合成有近十年历史,用微波进行快速加热,在短时间内生成产物,可减少分解和副反应的发生。离子液体和微波技术作为实现绿色化工的手段,越来越受到人们的重视。

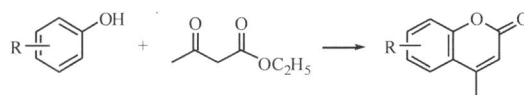


图 1 Pechmann反应制备香豆素衍生物

本研究以乙酰乙酸乙酯和苯酚类化合物为起始原料,通过 Pechmann反应,在 4种不同的反应条件(浓硫酸催化、Lewis酸三氯化铋催化、微波 Lewis酸三氯化铋催化、微波离子液体催化)下,合成了多种香豆素衍生物,并对 4种方法进行对比研究。其中离子液体催化剂为 1-丁基-3-甲基咪唑硫酸氢盐 ($[Bmim][HSO_4]$)。

项目资助:第二军医大学教学研究重点项目(JYB2008004),第二军医大学大学生创新重点项目(2008008)。

作者简介:朱占洲(1987-),男,2006级药学本科学员。

通讯作者:孙青龔, Tel: (021) 81871227, E-mail: sqy_2000@163.com.

1 实验部分

1.1 试剂及仪器 苯酚、间苯二酚、连苯三酚、萘酚、间甲基苯酚、邻甲基苯酚、邻甲氧基苯酚、4-甲氧基苯酚、乙酰乙酸乙酯、N-甲基咪唑、溴代正丁烷、无

水乙醚、二氯甲烷、乙醇、浓硫酸、三氯化铋,均为分析纯。美的家用微波炉(DJ23C-SC型),烘箱,OptMeh熔点仪,紫外光谱仪。

1.2 1-丁基-3-甲基咪唑硫酸氢盐离子液体([Bmim]HSO₄)的制备

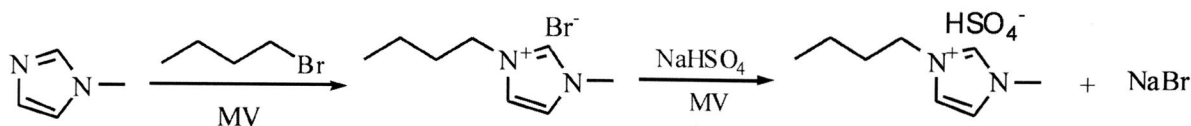


图 2 微波制备离子液体

1.2.1 1-丁基-3-甲基咪唑溴盐离子液体 [Bmim]Br 的制备^[3] 将 N-甲基咪唑 8.2 g(0.1 mol)与溴代正丁烷 15 g(0.11 mol)于 50 mL 烧杯中混匀,将烧杯置于家用微波炉中。微波输入档为中低火,间歇加热 15、10、10、5 s。反应完毕,将烧杯中金黄色油状黏稠液倒入 125 mL 分液漏斗中,用 30 mL 无水乙醚萃取(10 mL ×3),弃去乙醚液,下层液体在室温减压条件下进行旋转蒸发,得黄色液体 1-丁基-3-甲基咪唑溴盐离子液体 [Bmim]Br。

1.2.2 1-丁基-3-甲基咪唑硫酸氢盐离子液体([Bmim]HSO₄)的制备^[4] 取 [Bmim]Br 21.9 g(0.1 mol)和硫酸氢钠 12 g(0.1 mol)置于 50 mL 烧杯中,放入微波炉中。微波输入档为中低火,间歇加热 15、15、15、10 s。冷却,反应混合物用 20 mL 二氯甲烷提取(10 mL ×2),合并弃去二氯甲烷液,剩余物经旋转蒸发浓缩,所得黏性液体在 70 °C 干燥 2 h,备用。

1.3 香豆素制备^[5-7]

1.3.1 浓硫酸催化法(方法一) 称取间苯二酚 5.50 g(50 mmol),与 7.15 g(55 mmol)乙酰乙酸乙酯混合,搅拌使溶解,将所得混合液在冰盐浴条件下滴加至 10 mL 浓 H₂SO₄ 中,继续搅拌反应 8 h。反应完成后,向反应混合物搅拌下加入冰水 50 g,抽滤,滤饼用冰水洗涤 3 次。将滤饼溶于 50 mL 5% 的 NaOH 溶液中,过滤,在搅拌下向滤液中加入 1:10 的浓 H₂SO₄ 调节 pH 至 3 得大量沉淀,过滤,用冰水混合物洗涤,乙醇重结晶得目标化合物 2(用同样方法还合成了表 1 中其它化合物)。

1.3.2 Lewis 酸催化法(方法二) 称取连苯三酚 6.03 g(50 mmol),与 7.15 g(55 mmol)乙酰乙酸乙酯混合,再加催化剂 BiCl₃ 5 mol%,然后回流 1 h, TLC 监测至反应完全。冷却至室温,然后加碎冰 50 g,搅拌 5 min,减压过滤,并用 40 mL 冰水洗涤,乙

醇重结晶得目标化合物 3(用同样方法还合成了表 1 中其它化合物)。

1.3.3 微波 Lewis 酸催化法(方法三) 取 萘酚 7.2 g(50 mmol)和 7.15 g(55 mmol)乙酰乙酸乙酯置于 50 mL 烧杯中,再加入催化剂 BiCl₃ 5 mol%,在烧杯上覆盖蒸发皿。微波输入档为中低火,间歇加热(1~2 min)。反应完后冷却至室温,然后加碎冰 50 g,搅拌 5 min,减压过滤,并用 40 mL 冰水洗涤,乙醇重结晶得目标化合物 6(用同样方法还合成了表 1 中其它化合物)。

1.3.4 微波离子液体催化法(方法四) 取 4-甲氧基苯酚 6.2 g(50 mmol)和 7.15 g(55 mmol)乙酰乙酸乙酯置于 50 mL 烧杯中,加入 [Bmim]HSO₄ 4.72 g(0.02 mol)。在烧杯上覆盖蒸发皿。微波输入档为中低火,间歇加热(2~10 min)。反应完全后冷却,加 50 g 碎冰,过滤所得固体,冰水洗涤,乙醇重结晶得目标化合物 5(用同样方法还合成了表 1 中其它化合物)。

2 结果与讨论

2.1 离子液体的制备 制备离子液体一般需要大量溶剂,加热回流时间长,耗能又耗时。运用微波辅助合成离子液体表现出一定优势。微波是一种强电磁波,在微波照射下能产生热力学方法得不到的高能态原子、分子和离子,可以迅速增加反应体系中自由基或碳阳离子的浓度,从能量角度分析,只要能瞬间提高反应物分子的能量,使体系中活化分子增加,就有可能增加反应速率,缩短反应时间。离子液体能有效地吸收微波能量,如 22 g 的 [Bmim]Br 在中低火的微波条件下,15 s 即可升温至 100 °C。在制备过程中,微波提供了反应分子所需的活化能,但随着离子液体的生成,吸收能量增多,反应体系很容易过热和失控,造成卤代烃的气化和产物的分解。为




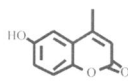

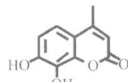

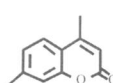

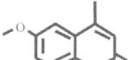

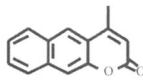
了解决这一问题,我们采用微波间歇加热的方法,快速合成了离子液体 [Bm im]HSO₄。

与常规加热法相比,微波辅助合成离子液体既减

少了有机溶剂的使用(微波法在中间体的合成中不需要溶剂),又极大地缩短了反应时间,且产率较高。

2.2 香豆素类化合物的制备

表 1 4种方法制备香豆素的反应时间与收率的比较

编号	反应物	产物	mp (°C)	方法一		方法二		方法三		方法四	
				反应时间 (min)	收率 (%)	反应时间 (min)	收率 (%)	反应时间 (min)	收率 (%)	反应时间 (min)	收率 (%)
1			78 ~ 80	450	82.3	60	71.5	6.0	67.0	4.5	78.4
2			184 ~ 185	430	86.5	50	81.3	1.5	69.3	1.3	82.4
3			243 ~ 244	480	92.3	55	83.6	2.5	74.8	1.5	87.5
4			221 ~ 223	460	40.5	60	31.3	9.5	25.8	7.0	35.5
5			240 ~ 242	470	45.7	55	37.4	4.5	29.5	3.5	40.5
6			152 ~ 154	450	60.5	60	53.2	2.5	49.5	2.0	57.4

由表 1 可以清楚的看出:浓硫酸催化法和微波离子液体催化法的产率较高,作为合成香豆素衍生物的传统方法,浓硫酸催化法的产率是比较高的,但反应时间很长(约是微波离子液体的 400 倍),更重要的是此反应需要大量浓硫酸,安全性很差,而且浓硫酸作催化剂存在腐蚀设备、污染环境和不能回收重复使用等缺点;Lewis 酸催化同样是合成香豆素衍生物的传统方法,但其催化效率不高,反应时间较长,同样存在着污染环境和不能重复利用等缺点;微波催化法与传统催化法(浓硫酸催化法、Lewis 酸催化法)相比可以大大提高反应速率。以间二苯酚为例,微波离子液体催化法反应速率是浓硫酸催化法的 346 倍,是 Lewis 酸催化法的 46 倍;更重要的是离子液体作催化剂表现出了安全性高、污染少、可重复利用、容易分离、后处理简单等优势。此方法的产率与浓硫酸催化的产率相比尚有差距,相信经过合成条件的进一步优化微波离子液体促进的 Pechmann 反应的产率会有明显的提高。

通过以上 4 种方法的对比,微波催化法表现出无可比拟的优势。香豆素类衍生物作为一种具有很强的生理活性、药理活性及生物活性的化合物,具有很大的应用前景。因此,要想更加高效、环境友好地制备香豆素类化合物,还有一些问题值得进一步探

讨,如设计出更合适地离子液体催化剂,考察其制备条件、制备方法等对反应的选择性和收率影响规律,考察酸催化的反应机理等。

参考文献:

- [1] 李 静,贾晓红. 室温无溶剂合成香豆素-3-甲酸乙酯[J]. 化学试剂, 2008, 30(3): 228.
- [2] Fulchand C, Balaji M, Jagdish B. Silicagel supported NaHSO₄ catalyzed organic reaction: an efficient synthesis of coumarins [J]. Bulletin of the Catalysis Society of India, 2008, 7: 41.
- [3] 王友奇,孙延龙,于 莉,等. 室温离子液体 1-丁基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐的制备及其在有机合成中的应用[J]. 沈阳药科大学学报, 2006, 23(7): 432.
- [4] 李 涛,李心琼,吾满江·艾力,等. 两种新型酸性离子液体的合成及其在酯化反应中的应用[J]. 化学与生物工程, 2007, 24(8): 66.
- [5] Vasundhara S, Sukhbir K, Varinder S M microwave accelerated preparation of [Bm im]HSO₄ ionic liquid: an acid catalyst for improved synthesis of coumarins[J]. Catalysis Communications, 2005, 6(1): 57.
- [6] Fang D, Cheng J, Gong K. Synthesis of coumarins via Pechmann reaction in water catalyzed by acyclic acidic ionic liquids[J]. Catal Lett, 2008, 121: 255.
- [7] 沈 琼,古练权. 生物活性香豆素类化合物的合成研究进展[J]. 广东药学院学报, 2007, 23(3): 342.