文章编号: 1008-1542(2007)01-0024-02

6,7-二甲氧基香豆素的合成工艺改进

张树芬, 马吉海, 陈韶蕊, 李海于, 信建峰

(河北科技大学理学院, 河北石家庄 050018)

摘 要: 对苯醌与乙酸酐经 1,4-加成生成 1,2,4-苯三酚三乙酸酯, 然后与苹果酸反应经水解、环合反应得 6,7-二羟基香豆素, 再经甲基化得到 6,7-二甲氧基香豆素, 总收率为 74.4%, 整个过程反应条件温和, 操作方便, 适合工业生产的要求, 对产品结构进行了 IR 和 ^{1}HNMR 表征。

关键词: 6,7-二甲氧基香豆素; 对苯醌; Pechmann 反应; 合成; 工艺改进

中图分类号: O629.9 文献标识码: A

Improved synthesis technics of 6,7-dimethoxy coumarin

ZHANG Shu-fen, MA Ji-hai, CHEN Shao-rui, LI Hai-yu, XIN Jian-feng

(College of Sciences, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang Hebei 050018, China)

Abstract: Hydroxyquinol triacetate was prepared from *p*-benzoquinone by 1,4-addition reaction with acetic anhydride and then 6,7-dihydroxy coumarin was synthesized from it by hydrolyze and cyclization in concentrated sulfuric acid. Then 6,7-dimethoxy coumarin was synthesized by methylating from 6,7-dihydroxy coumarin with an overall yield of 74.4%. The procedure was practical. Its structure was confirmed by IR and ^{1}HNMR.

Key words: 6,7-dimethoxy coumarin; *p*-benzoquinone; Pechmann reaction; synthesis; technical improvement

6,7-二甲氧基香豆素又名滨蒿素, 化学名为 6,7-二甲氧基-2-氢-苯并吡喃-2-酮, 无色结晶, 熔点为 144~146 ℃[1], 除有明显的保肝、利胆功效外, 还具有控制血管扩张和低血压、抑制免疫、抗动脉粥样硬化、抗心绞痛等作用[2]。

文献[3]以对苯二酚为原料, 将其与硫酸和溴化钾反应生成 1,2,4-苯三酚三乙酸酯, 然后与苹果酸、浓硫酸发生 Pechmann 反应, 经水解、环合制得 6,7-二羟基香豆素, 再通过甲基化经柱色谱分离而得到产物 6,7-二甲氧基香豆素, 总收率为 26.6%。笔者对该法进行了改进, 以便宜易得的对苯醌为原料, 与乙酸酐经 1,4-加成生成 1,2,4-苯三酚三乙酸酯[4], 收率为 94.4%(文献[3]中其值为 82.0%)。制备 6,7-二羟基香豆素时, 通过单因素实验法改变反应条件, 使产率由 47.2%提高到 89.9%。制备 6,7-二甲氧基香豆素时, 用重结晶代替柱色谱分离, 使后处理操作简单化。改进后的工艺操作方便, 适于放大生产, 总收率为 74.4%。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

对苯醌, 乙酸酐, 浓硫酸, 苹果酸, 氢氧化钠, 硫酸二甲酯, 丙酮, 无水碳酸钾等试剂, 均为分析纯。

X-4 显微熔点测定仪, 北京福凯科技发展有限公司提供; 81-2 型磁力搅拌器, 上海可乐仪器厂提供, ZF-2 型三用紫外仪, 上海实验仪器有限公司提供; ZK-82BB 电热真空干燥箱, 上海实验仪器有限公司提供; 电热鼓

收稿日期: 2006-10-22; 修回日期: 2006-11-24; 责任编辑: 张士莹

作者简介: 张树芬(1980-), 女, 河北鹿泉人, 硕士研究生, 主要从事药物及药物中间体合成方面的研究。

联系人: 马吉海, 男, 教授, 博士, 研究生导师。E-mail: mz99@tom.com

© 1994-2011 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

风干燥箱, 天津市华北实验仪器有限公司提供; FTS-135 傅里叶红外光谱仪, 美国 BIO-RAD 公司提供; AV400 核磁共振仪, 美国 Brucker 公司提供; RE-52A 旋转蒸发仪, 上海亚荣生化仪器厂提供; SHB-B95 型循环水多用真空泵, 郑州长城科工贸有限公司提供。

1.2　合成过程

1.2.1　1,2,4-苯三酚三乙酸酯的合成

把乙酸酐(40.0 g, 0.39 mol)和浓硫酸(1.0 mL)加入到三口瓶中, 然后在搅拌下分批加入对苯醌(14.1 g, 0.13 mol), 控制加入的量和速度, 使反应温度保持在 40~ 50 ℃, 加完后水浴反应约 3 h(反应温度保持在 40~ 50 ℃)。向三口瓶中加冰水, 产生白色沉淀, 过滤。将滤饼用冷水洗涤, 减压干燥, 得 1,2,4-苯三酚三乙酸酯 31.07 g, 收率为 94.4%, 熔点为 95~ 96 ℃(文献[4]中其熔点为 96~ 97 ℃)。IR(KBr)如下: ν= 3 076 cm^{-1}(苯环上的氢); 2 949 cm^{-1}(—CH_3); 1 766 cm^{-1}(C═O); 1 611, 1 499, 1 429 cm^{-1}(苯环 C═C); 1 138 cm^{-1}(C—O)。^{1}HNMR(400 MHz, $CDCl_3$)如下: δ(1×10^{-6}, 下同) = 6.95~ 7.15(m, 3H, 苯环上的氢), 2.24(s, 9H, —OOCCH_3)。

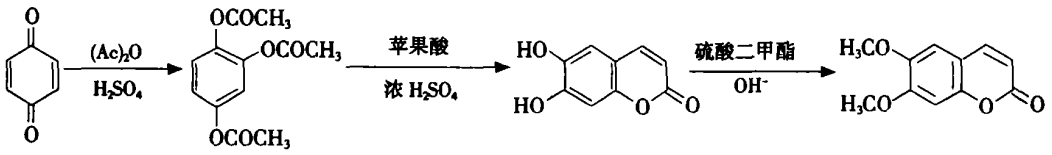
1.2.2　6,7-二羟基香豆素的合成

将 1,2,4-苯三酚三乙酸酯(25.2 g, 0.10 mol)、苹果酸(16.0 g, 0.12 mol)和浓硫酸(40 mL)在 110 ℃、氮气保护下反应 2 h。将粗产物投入有碎冰的水中, 析出棕色沉淀。过滤并收集沉淀, 用 10%(质量分数)的氢氧化钠溶液溶解沉淀, 再用 10%(质量分数)的硫酸酸化至 pH= 4, 析出白色固体 6,7-二羟基香豆素 16.0 g, 收率为 89.9%, 熔点为 277~ 279 ℃(文献[3]中其收率为 47.2%, 熔点为 276~ 277 ℃)。IR(KBr)如下: ν= 3 392 cm^{-1}(—OH); 1 746 cm^{-1}(C═O); 1 612, 1 516, 1 472 cm^{-1}(苯环 C═C); 1 217, 1 017 cm^{-1}(═C—O—C)。^{1}HNMR(300 MHz, DMSO)如下: δ= 10.17(s, 1H, 6-OH), 9.36(s, 1H, 7-OH), 7.83~ 7.86(d, 1H, 3-H), 6.96(s, 1H, 8-H), 6.72(s, 1H, 5-H), 6.13~ 6.16(d, 1H, 4-H)。

1.2.3　6,7-二甲氧基香豆素的合成

将 6,7-二羟基香豆素(25.0 g, 0.14 mol)和干燥的丙酮(200 mL)加入到三口瓶中, 在搅拌下加入碳酸钾(40.0 g, 0.29 mol)和硫酸二甲酯(50 mL), 加完后回流反应约 5 h, 之后将碳酸钾过滤出来, 将丙酮蒸干, 得白色固体 6,7-二甲氧基香豆素 25.2 g, 收率为 87.2%, 熔点为 142~ 144 ℃(文献[3]中其收率为 69.2%, 熔点为 144~ 145 ℃)。IR(KBr)如下: ν= 3 014 cm^{-1}(环上—C═CH—); 2 951, 2 847 cm^{-1}(—CH_3); 1 723 cm^{-1}(C═O); 1 564, 1 518, 1 422 cm^{-1}(苯环 C═C); 1 283, 1 028 cm^{-1}(═C—O—C)。^{1}HNMR(400 MHz, $CDCl_3$)如下: δ= 7.63(d, 1H, 3-H), 6.87(s, 1H, 8-H), 6.85(s, 1H, 5-H), 6.30(d, 1H, 4-H), 3.97(s, 3H, 6-OCH_3), 3.94(s, 3H, 7-OCH_3)。

3 步反应式见式(1)。



(1)

2　结果与讨论

2.1　合成 **1,2,4-**苯三酚三乙酸酯反应条件对产率的影响

1) 反应温度对产率的影响　在加对苯醌时, 反应温度尽量不要超过 50 ℃, 水浴温度也不要超过 50 ℃, 否则反应液会变黑, 影响产物的纯度和色泽。

2) 催化剂浓硫酸用量对产率的影响　在 0.4 mol 醋酸酐中加入 1.0 mL 浓硫酸, 尽量不要超过此量, 否则反应物易树脂化。

3) 反应时间对产率的影响　原料量大时应适当延长反应时间; 否则, 未反应的对苯醌会使产品变为棕黑色, 也可能会有副产物 1,2,4-苯三酚的单酯或二酯生成, 影响产品的纯度。

2.2　合成 **6,7-**二羟基香豆素反应条件的优化

实验发现, 影响 Pechmann 反应产率的主要因素有反应温度、催化剂用量、原料物质的量比和反应时间, 因此拟采用单因素实验法来寻找该反应的最佳反应条件, 实验结果见表 1- 表 4。　(下转第 **40** 页)

© 1994-2011 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

具有强大的报表处理功能。

4 结 论

采用无线方式进行数据传输,实现主控设备与 PC 机的信息交互,减少了施工难度,利于日后管理者对门禁网络的改造。因此,基于无线传输的智能小区门禁系统定会有广阔的应用前景。

参考文献:

[1] 查振元, 朱华炳. 电子门禁系统组成[J]. 机电产品开发与创新, 2003, (2): 13-14.
[2] 陈启平, 白敏丹. 非接触式 IC 卡门禁系统[J]. 煤矿设计, 1999, (6): 47-48.
[3] 何勇辉. 基于非接触式 RF 卡的门禁系统测试分析[J]. 电子质量, 2005, (5): 15-18.
[4] 贺利芳, 范俊波. 感应卡门禁系统的研究与实现[J]. 信息技术, 2004, 28(4): 73-75.
[5] 佚 名. 单片机通讯技术与工程实践[M]. 北京. 人民邮电出版社, 2005.
[6] 王琳丽, 林立新, 贾辉然, 等. 全串行结构的单片机控制无线传输系统[J]. 河北科技大学学报, 2002, 23(4): 56-58.

(上接第 25 页)

表 1 反应温度对产率的影响

Tab. 1 Effect of temperature on the yield of the reaction

反应温度/℃	80	90	100	110	120
产率/%	56.2	58.4	62.4	67.4	55.1

表 2 催化剂用量对产率的影响

Tab. 2 Effect of catalyst's volume on the yield of the reaction

浓硫酸体积/mL	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0
产率/%	64.0	68.8	70.8	59.6	49.4

表 3 原料物质的量比对产率的影响

Tab. 3 Effect of the material's scale on the yield of the reaction

n(1,2,4-苯三酚三乙酸酯)∶ n(苹果酸)	1.0∶0.8	1.0∶1.0	1.0∶1.2	1.0∶1.4	1.0∶1.6
产率/%	67.4	65.2	88.8	84.3	83.9

表 4 反应时间对产率的影响

Tab. 4 Effect of the reaction's time on the yield of the reaction

反应时间/h	1	2	3	4	5
产率/%	86.5	89.9	80.9	85.4	85.4

由表 1- 表 4 可知,合成 6,7-二羟基香豆素的适宜条件如下:反应温度为 110 ℃, n(1,2,4-苯三酚三乙酸酯)∶ n(苹果酸)为 1.0∶1.2,浓硫酸体积为 2.0 mL,反应时间为 2 h。

3 结 语

1)以 1,2,4-苯三酚三乙酸酯和苹果酸合成 6,7-二羟基香豆素,经单因素考察,确定了 6,7-二羟基香豆素的适宜合成条件:反应温度为 110 ℃, n(1,2,4-苯三酚三乙酸酯)∶ n(苹果酸)为 1.0∶1.2,浓硫酸体积为 2.0 mL,反应时间为 2 h,在此条件下,6,7-二羟基香豆素的产率达 89.9%,比文献[3]报道的产率提高近 40%。

2)以便宜易得的对苯醌为原料,经 1,4 加成反应生成 1,2,4-苯三酚三乙酸酯;再发生 Pechmann 反应,经水解、环合制得 6,7-二羟基香豆素;再经甲基化 3 步合成了 6,7-二甲氧基香豆素,经过熔点测定、红外及核磁共振波谱测定对其结构进行了确认,总收率由文献[3]报道的 26.6% 提高到 74.4%。

参考文献:

[1] STEIMEGGER E, BRANTSCHEN A. Coumarins of artemisia dracunculus[J]. Sci Pharm, 1959, 27: 184-185.
[2] YAMAHARA J, KOBAYASHI G, MATSUDAET I, et al. The effect of scoparine, a collmar inderivative isolated from the Chinese crude drug artemisiae capillaris flos on the heart[J]. Chem Pharm Bun, 1989, 37:1 297-1 299.
[3] THAKUR R S, JAIN M P, RAO P R. Scoparone: Isolation from arteisia scoparia Waldst and Kit and synthesis[J]. Research and Industry, 1975, 20(3): 129-131.
[4] 徐克勋. 精细有机化工原料及中间体手册[M]. 北京: 化学工业出版社, 2002

© 1994-2011 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net