

3 氨基香豆素及其衍生物的合成^{*}

孙 一 峰, 宋 化 灿, 许 晓 航, 黄 孟 炜, 许 遵 乐

(中山大学化学与化学工程学院, 广东 广州 510275)

摘 要: 采用改良的西佛碱水解法和 Lossen 重排法合成了 3-氨基香豆素与 3-羟基香豆素, 产率 51%~80%。合成方法更为简便、快速。同时得到 5 种 3-氨基香豆素衍生物, 其结构均得到确认。

关键词: 3-氨基香豆素; 西佛碱; Lossen 重排; 合成

中图分类号: O621.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 0529-6579 (2002) 06-0042-04

香豆素类化合物因具有多种生理活性和非线性光学特性而倍受人们的关注^[1-3]。3-氨基香豆素是一个较简单的香豆素衍生物, 它具有抗菌、降压、解痉、抗氧化等作用, 其类似物 3-羟基香豆素还具有生物调节作用^[4], 3-氨基香豆素、3-羟基香豆素、3-乙酰氨基香豆素都是很好的抗氧化剂。由于它的合成方法产率较低, 致使其价格较贵, 影响了人们对它们的研究。西佛碱类化合物一般都具有多种生

理活性和非线性光学性能^[5-7], 有望在医药、有机光电材料等方面得到应用, 因此 3-氨基香豆素及其衍生物是一类极具研究及应用价值的化合物。为此, 本文用 2 种方法合成了 3-氨基香豆素, 其中用 Lossen 重排法合成 3-氨基香豆素未见文献报道。同时制得了 3 种香豆素西佛碱和 3-乙酰氨基 6-(4 取代苯偶氮) 香豆素化合物, 以期研究该类香豆素衍生物的生理活性和光学性能。其合成路线见图 1。

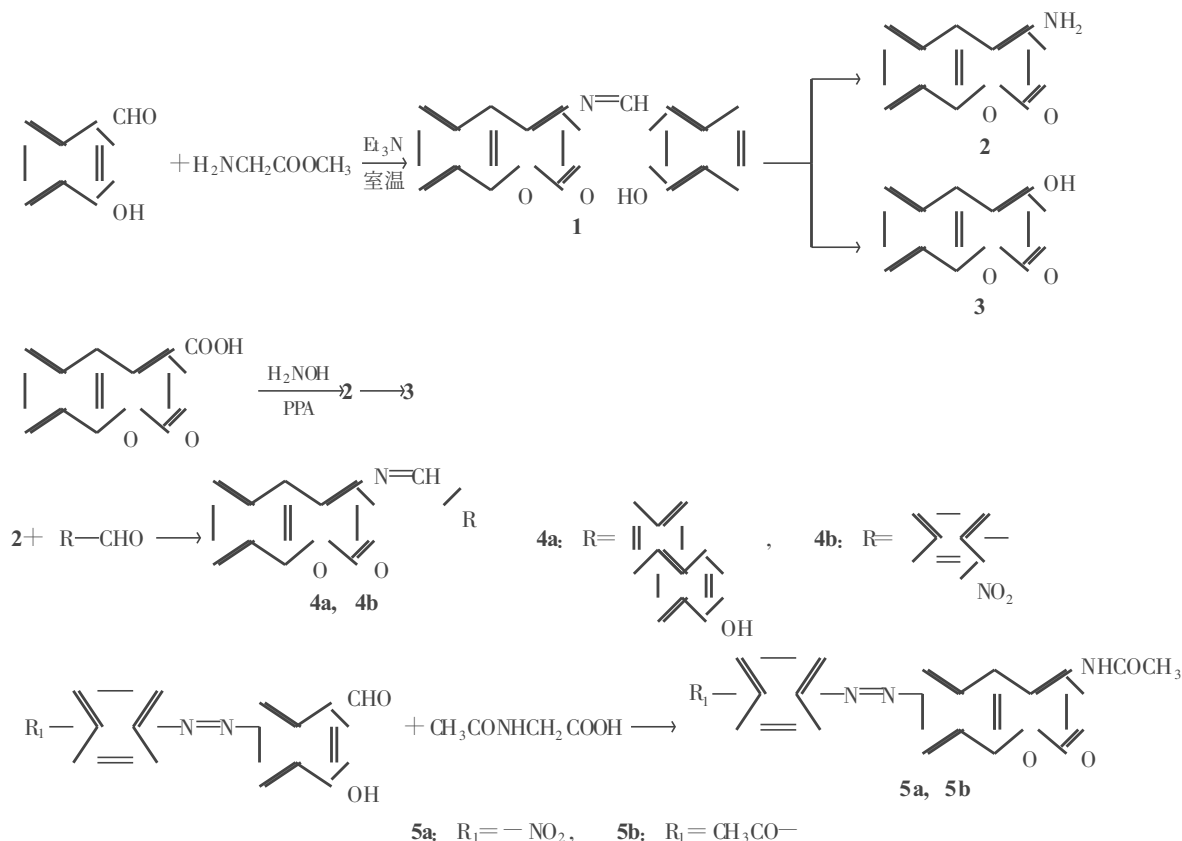


图 1 合成路线

Fig 1 Route of synthesis

* 收稿日期: 2002-05-29

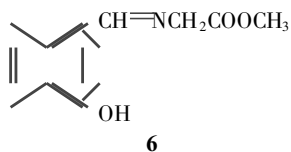
基金项目: 广东省自然科学基金资助项目 (011179); 广州市科委基金资助项目 (2001-J-015-01)

作者简介: 孙一峰 (1967 年生), 男, 博士研究生; 通讯联系人: 许遵乐; E-mail: ced07@zsu.edu.cn

1 结果与讨论

1.1 3-氨基香豆素的制备

在制备3-氨基香豆素时, 用甘氨酸甲酯代替文献[8]所用的甘氨酸乙酯来制备西佛碱1, 发现甲酯更易于反应, 活性更高, 反应时间可相应缩短, 且其产率大为提高, 可以达到80%; 同时水杨醛应是过量的, 以保证有足够的水杨醛来生成1, 否则则是产生混合物1、2、6等给分离造成困难, 并使产率降低, 所以水杨醛为理论量的110%左右。



西佛碱水解制备3-氨基香豆素是非常关键的一步, 由于3-氨基香豆素在强酸性、强碱性条件下稳定性均较差, 而香豆素西佛碱并不像有些西佛碱那样易于水解, 所以把握好酸度和时间尤为重要。尝试用盐酸和硫酸来水解, 结果发现用硫酸水解较容易, 但绝大部分变为3-羟基香豆素; 而用盐酸水解, 只要控制其水解时间, 则可以得到3-氨基香豆素, 不生成或很少生成3-羟基香豆素(见表1)。

表1 酸水解时间对产物的影响

Tah 1 Effect of acid hydrolysis time on yield

酸(V/V)	项目 ^b	水解时间/min				
		20	45	60	90	120
1:3 硫酸	A/%	3	15	7	2	0
	B/%	35	68	72	79	60
1:2 盐酸	A/%	20	70	54	11	0
	B/%	0	1	13	56	82

1) A为3-氨基香豆素产率; B为3-羟基香豆素产率

结合以上结果, 认为用体积比为1:2盐酸和35 min的水解时间对高产率生成3-氨基香豆素是最为适宜的; 而在制备3-羟基香豆素时, 只要水解时间不是太长, 用表1中所列条件均可以得到满意的结果。

多聚磷酸(PPA)是一种十分有效的有机合成试剂, 广泛应用于环化、缩合、水解、重排等有机合成反应之中。Lossen重排是羧酐酸在强酸催化下重排转化成胺的一种反应, 其主要缺点是首先要制成羧酐酸前体; 若用多聚磷酸(PPA)为催化剂, 那么重排反应就可以大为简化, 不需先制成羧酐酸, 只需将羧酸与羟胺在多聚磷酸中加热, 即可将羧基转变成氨基。该反应可应用到许多芳胺的制备, 如2-萘胺、4-硝基苯胺等⁹, 但用该重排反应来制备3-氨基香豆素, 则未见文献报道。为寻找一条制备3-氨基香豆素的便

捷途径, 尝试利用这个反应来合成, 取得了意外的成功。因此, 对它进行了详细地研究, 发现反应温度和升温方式是影响产率的两个重要因素。反应的可能机理见图2。

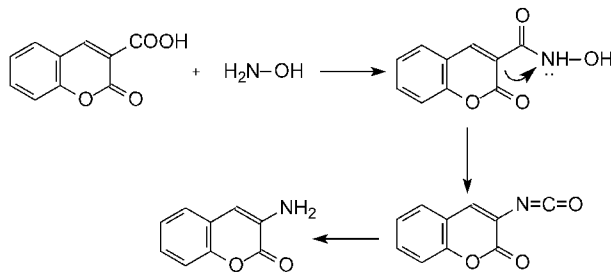


图2 重排反应的可能机理

Fig. 2 Reasonable mechanism for the rearrangement reaction

该反应要注意控制反应温度和时间, 升温要缓慢, 而且温度不能过高, 一般应在150~170℃之间, 否则易于焦化、分解、脱氨基。反应的试验情况见表2。至于水解后产生的不溶物, 还不太清楚。该法具有快速简便、设备简单、一步得到产物的特点, 加之起始原料香豆素3-羧酸易于生产, 故有实际应用价值。

表2 反应温度及升温方式对产率的影响

Tah 2 Effect of reaction temperature and heating mode on yield

反应温度/℃	升温方式	产率/% ¹⁾
120~145	快速升温	<5
	缓慢升温	<5
150~170	快速升温	~14
	缓慢升温	~44
	梯度升温 ²⁾	51
175~200	快速升温	<6(有焦化)
	缓慢升温	≤8(少量焦化)

1) 每种条件试验3次的平均值;

2) 缓慢升至145℃反应15 min, 145~160℃反应30 min, 160~170℃反应至放气完毕

1.2 西佛碱的制备

3-氨基香豆素与2-羟基-1-萘甲醛的反应很易进行, 在室温下即可快速完成, 但须加入几滴冰乙酸或三乙胺催化, 其反应体系可以是水相, 也可以是有机相, 本实验选用无水乙醇作溶剂, 便于底物的溶解和产物的快速形成与分离。其它取代苯甲醛与3-氨基香豆素的反应与其类似, 但是, 反应要在冰乙酸介质中回流完成。

1.3 化合物5的制备

5取代苯偶氮水杨醛的缩合关环一般较水杨醛难, 但是, 发现它与乙酰甘氨酸的关环反应较易进行, 这可能是由于反应所形成的产物5在乙酸酐中

的溶解度较小,有利于反应的进行。

2 实验部分

2.1 仪器与试剂

熔点用毛细管法测定,温度计未校正。¹H NMR 谱使用 DPX 400 核磁共振仪; Nicolet 205FT IR 红外光谱仪, KBr 压片; PE 240 C 元素分析仪。甘氨酸甲酯盐酸盐参考文献[10] 自制; 2-羟基-1-萘甲醛参考文献[11] 自制; 香豆素-3-羧酸按文献[12] 自制; 5-(4'-取代苯偶氮)水杨醛参考文献[13] 自制。乙醇为无水乙醇,其余试剂均为分析纯。

2.2 合成方法

2.2.1 3-氨基香豆素(2)的制备

(1) 西佛碱水解法。在反应瓶中加入甘氨酸甲酯盐酸盐 2.5 g (20 mmol)、水 15 mL、三乙胺 2.6 mL, 并调节体系 pH=9, 在搅拌下滴加水杨醛 5.4 g (44 mmol), 反应随即开始, 室温下快速搅拌反应 16 h, 得到橙色固体悬浮物, 抽滤、水洗数次, 干燥。得西佛碱 1, 用 H₂O-DMF (体积比为 1:2) 重结晶 2 次, 得橙色针状晶体 4.2 g, 收率 80.5%, θ_{mp} 为 191~192 °C (189~190 °C^[8])。

IR ν/cm^{-1} : 1 720 (C=O), 1 608 (C=C), 与文献[8] 吻合。

将(1) 4.2 g 放于烧瓶中, 加入 100 mL $\varphi=14\%$ 盐酸(体积比为 1:2) 回流水解 35 min, 快速抽滤后冷却至室温, 以氨水调 pH=8~9, 析出大量浅棕色沉淀, 冷却后抽滤、水洗, 干燥。将所得固体物质用 EtOH-H₂O (体积比为 1:2) 及适量活性炭脱色重结晶, 得到产物 2, 白色针状晶体 1.8 g, 收率 71.3%, θ_{mp} 为 133~134 °C。

IR ν/cm^{-1} : 3 424, 3 312(NH₂); 1 705(C=O), 1 647(C=C), 与文献[8] 吻合。

(2) Lossen 重排法。在装有温度计、机械搅拌装置、冷凝管的干燥三口瓶中加入香豆素-3-羧酸 4.0 g (21 mmol), 盐酸羟胺 1.6 g (23 mmol), 搅拌下加入多聚磷酸 40 g, 控制油浴缓慢升温, 在大约 150 °C 时放出大量 CO₂ 气体。待气体放出完毕后(此时温度大约在 167 °C), 搅拌下将反应液倾入 200 g 碎冰中水解, 然后抽滤, 滤液用 $\rho=30\%$ NaOH 溶液中和至 pH=8, 产生大量的浅棕色沉淀, 抽滤, 水洗, 干燥, 得到浅棕色固体。再以上述方法重结晶, 得到产物 2, 白色针状或片状晶体 1.7 g, 收率 51.5%, θ_{mp} 为 133 °C。

2.2.2 3-羟基香豆素(3)的制备 取 1.0 g 1 放于烧瓶中, 加入 20 mL $\varphi=14\%$ 盐酸回流 2 h, 或用

$\varphi 38\%$ 硫酸水解 1.5 h, 得到产物 3, 0.5 g 白色粉末, 收率 82%, θ_{mp} 为 150~151 °C (149~151 °C^[8])。

IR ν/cm^{-1} : 3 356(OH), 1 694(C=O), 1 651 (C=C), 与文献[8] 吻合。

2.2.3 西佛碱的制备

4a: 在小烧瓶中加入 3-氨基香豆素 0.25 g (1.55 mmol), 2-羟基-1-萘甲醛 0.27 g (1.57 mmol), 无水乙醇 10 mL, 冰乙酸 3 滴, 室温下搅拌反应, 几分钟后出现橙红色沉淀, 继续反应 1 h, 抽滤, 无水乙醇洗涤 3 次, 干燥, 得橙红色固体。用 EtOH-DMF-H₂O (体积比为 3:3:1) 重结晶, 得到橙红色针状晶体 0.30 g, 产率 61.3%, θ_{mp} 为 219~220 °C。

¹H NMR (DMSO-*d*₆/TMS) δ : 6.90 (d, 1H, *J*=9.6 Hz), 7.37 (t, 1H, *J*=7.4 Hz), 7.44 (t, 1H, *J*=7.4 Hz), 7.49 (d, 1H, *J*=8.4 Hz), 7.55~7.63 (m, 2H), 7.71~7.78 (m, 2H), 7.92 (d, 1H, *J*=9.6 Hz), 8.41 (d, 1H, *J*=8.4 Hz), 8.51 (s, 1H), 9.65 (d, 1H, *J*=7.2 Hz), 15.06 (d, 1H, *J*=6.8 Hz)。

IR ν/cm^{-1} : 1 717 (C=O), 1 618 (C=C)。

元素分析 (C₂₀H₁₃NO₃, *w*/%, 括号里为理论值): C 76.43 (76.18), H 4.61 (4.16), N 4.07 (4.44)。

4b: 参照上述方法合成, 收率 71.5%, θ_{mp} 为 209~210 °C。

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ : 8.64 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.95~7.62 (8H, m), 与文献[14] 吻合。

2.2.4 3-乙酰氨基-6-(4-取代苯偶氮)香豆素(5)的制备

5a: 在烧瓶中加入 5-(4-硝基苯偶氮)水杨醛 0.50 g (1.84 mmol), 乙酰甘氨酸 0.32 g (2.73 mmol), 新蒸的乙酸酐 10 mL, 吡啶 4 滴, 搅拌加热回流 5 h, 冷至室温静置过夜, 得橙色沉淀, 抽滤, 用蒸馏水、无水乙醇洗涤滤饼, 得到橙色固体。以 EtOH-DMF (体积比为 2:1) 重结晶, 得橙色针状晶体 0.40 g, 收率 61.5%, θ_{mp} 为 265~266 °C。

¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ : 2.28 (s, 3H), 7.48 (d, 1H, *J*=9.0 Hz), 8.05~8.10 (m, 4H), 8.16 (d, 1H, *J*=2.0 Hz), 8.40 (d, 2H, *J*=9.0 Hz), 8.80 (s, 1H)。

IR ν/cm^{-1} : 3 339 (CONH), 1 716, 1 679 (C=O), 1 528, 1 341 (NO₂)。

元素分析 (C₁₇H₁₂N₄O₅, *w*/%, 括号里为理论值): C 58.21 (57.96), H 3.14 (3.43), N 15.62 (15.90)。

5b: 方法同上, 以 EtOH-DMF (体积比为 1:2)

重结晶, 得红色粉末, 收率 65.7%, $\theta_{mp} > 250\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$) δ : 2.20(s, 3H), 2.65(s, 3H), 7.61(d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.00~8.06(m, 3H), 8.19(d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.35(d, 1H, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.77(s, 1H), 9.91(s, 1H)。

IR ν/cm^{-1} : 3 337.5(CONH), 1 714.9, 1 680.8($\text{C}=\text{O}$)。

元素分析($\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$, $w/\%$, 括号里为理论值): C 65.71(65.32), H 4.05(4.33), N 11.85(12.03)。

3 结 论

采用改进的方法可以在十分温和的条件下, 在较短生产周期内, 连续合成 **1**、**2**、**3**, 降低了成本, 提高了生产效率。Lossen 法合成 3-氨基香豆素, 快速简便, 拓宽了 Lossen 重排反应的应用范围, 具有一定工业化应用价值。为 3-氨基香豆素和 3-羟基香豆素的进一步开发利用创造了条件。这些化合物的各种活性研究, 特别是光学活性研究, 正在进行之中。

参考文献:

- [1] MLADEN T, ZRINKA I. Syntheses of some new coumarin-quinolone carboxylic acids[J]. J Heterocyclic Chem, 2000, 37: 137—141.
- [2] SOROUSH S, YOKIM, KIYOSHI H. Synthesis and antifungal activity of coumarins and angular furanocoumarins[J]. Bioorg Med Chem, 1999, 7: 1933—1940.
- [3] BIRAU M M, WANG Z Y. A dual-mode molecular switch

based on a chiral binaphthol-coumarin compound[J]. Tetrahedron Lett, 2000, 41: 4025—4028.

- [4] TRIVEDI K N, SETHNA S. 3-Hydroxycoumarins[J]. J Org Chem, 1960, 25: 1817—1819.
- [5] MAN RAO M R, SETHI R K, SHARMA R C. Synthesis and antifungal activity of 2-hydroxy-1-naphthalaniline and its N-phenyl derivatives[J]. J Indian Chem Soc, 1996, 73: 695.
- [6] 邓卫, 钱鹰, 孙岳明. Schiff 碱化合物的分子二阶非线性极化率[J]. 功能材料, 2001, 32(3): 321—322.
- [7] 祁楠, 陈兴, 程侣柏. 芳醛与芳胺的缩合反应及产物的倍频效应[J]. 精细化工, 1997, 14(1): 21—24.
- [8] KOKOTOS G, TZOUGRAKI C. Synthesis and study of substituted coumarins. a facile preparation of *D, L*-tyrosine[J]. J Heterocyclic Chem, 1986, 23: 87—92.
- [9] SNYDBR H R, ELSTON C T, KELLOM D B. Polyphosphoric acid as a reagent in organic chemistry IV. Conversion of aromatic acids and their derivatives to amines[J]. J Am Chem Soc, 1953, 75: 2014—2015.
- [10] 黄润秋, 王惠林, 周嘉. 有机中间体制备[M]. 北京: 化学工业出版社, 1998: 65.
- [11] 霍宁 E C. 有机合成(第三集)[M]. 北京: 科学出版社, 1981: 285.
- [12] 北京大学化学系有机教研室. 有机化学实验[M]. 北京: 北京大学出版社, 1990: 194—196.
- [13] SIKHIBHUSHAN D. A theory of colour on the basis of molecular strain the effect of chromophoric superposition[J]. J Chem Soc, 1926: 1171—1184.
- [14] PRASED K R, DARBARWAR M. Synthesis of 3-(2H-indazol-2-yl)-2H-1-benzopyran-2-ones[J]. Synthetic Commun, 1992, 12: 1713—1722.

Synthesis of 3-Aminocoumarin and Its Derivatives

SUN Yi feng, SONG Hua can, XU Xiao hang, HUANG Meng wei, XU Zun le

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Sun Yat-sen(Zhongshan) University, Guangzhou 510275, China)

Abstract: 3-Aminocoumarin and 3-hydroxycoumarin were synthesized by an improved method and Lossen rearrangement (yields 51%~80%). The novel approach for the synthesis of 3-aminocoumarin is successful and convenient. Meanwhile, 5 derivatives of 3-aminocoumarin were prepared, their structures were confirmed.

Key words: 3-aminocoumarin; Schiff base; Lossen rearrangement; synthesis