

香豆素类化合物合成研究进展

谭玉杰

浙江师范大学含氟新材料研究所, 浙江 金华

收稿日期: 2024年1月8日; 录用日期: 2024年3月14日; 发布日期: 2024年3月25日

摘要

香豆素是一种以特定的苯并吡喃酮为母核的化合物。自1820年香豆素自唐卡豆中分离出来后, 不同的香豆素及其衍生物被研究证实为具有抗凝血、抗肿瘤、抗病毒、抗炎、抗氧化、抗微生物和酶抑制等作用。本文综述了香豆素母核结构的几种经典合成方法, 总结了香豆素及其衍生物的合成研究进展, 并对香豆素未来的发展进行了展望。

关键词

香豆素, 抗肿瘤, 合成方法

Research Progress in synthesis of Coumarins

Yujie Tan

Institute of Advanced Fluorine-Containing Materials, Zhejiang Normal University, Jinhua Zhejiang

Received: Jan. 8th, 2024; accepted: Mar. 14th, 2024; published: Mar. 25th, 2024

Abstract

Coumarin is a compound with a specific benzopyrone as its parent nucleus. Since the isolation of coumarin from Tonka bean in 1820, different coumarins and their derivatives have been investigated and confirmed to possess anticoagulant, antitumor, antiviral, anti-inflammatory, antioxidant, anti-microbial, and enzyme inhibitory effects. In this review, we summarize several classical synthesis methods of the nuclear structure, summarize the synthesis of coumarins and its derivatives, and discuss the future development of coumarins.

Keywords

Coumarin, Antitumor, Synthetic Methods

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

含有香豆素核的化合物是一类重要的杂环化合物，在天然产物和合成有机化学领域占有重要地位。

[1] [2] 香豆素以苯并呋喃衍生物的形式存在于各种植物中，在植物生理生化中具有重要作用。此外，这些化合物还参与植物生长激素和生长调节剂的作用，控制呼吸、光合作用以及抵御感染。[3] 自 1820 年香豆素自唐卡豆中分离出来后[4]，这类含氧芳香杂环化合物及其衍生物已广泛应用于医药、分析和农业等各个领域。

近年来，天然产物在药物发现中发挥着重要作用。香豆素(如图 1)及其衍生物是一类重要的苯并吡酮类化合物，在药物化学中占有重要地位，因为它们能够与生物体内的各种活性位点发挥非共价相互作用[5]，表现出一系列高效的药理特性，如抗增殖、抗癌、抗阿尔茨海默病、抗疟疾、抗菌、抗真菌、抗氧化、抗惊厥、抗炎等活性。[6] 例如：双香豆素(如图 1)在临床上属于抗凝的香豆素类药物，化学结构跟维生素 K 是相似的，能够抑制依赖维生素 K 的凝血因子在肝细胞中合成，发挥竞争性作用，达到抗凝的效果。羟甲基香豆素(如图 1)作为一种具有简单香豆素母核的化合物在医药行业香豆素类化合物活性研究中发挥着重要作用，常作为合成医药活性成分的重要前体。香豆素类药物在临床中的成功应用，使得这类具有广泛生物活性化合物，得到越来越多的科学家关注和研究，由此产生了许多更有效、更环保的合成方法来合成它们。[7]

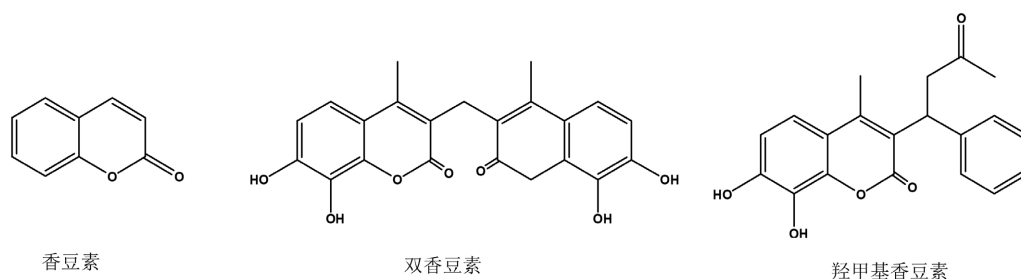


Figure 1. Coumarin and drugs containing coumarin skeletons

图 1. 香豆素和含香豆素骨架的药物

2. 香豆素母核的合成概括

2.1. Perkin 合成法

1868 年，Perkin 以水杨醛和 $\text{CH}_3\text{COOCOCH}_3$ 为原料，在 CH_3COONa 催化、在 180°C 下回流作用下合成香豆素母核，此法缺点十分显眼：耗时长、温度高、产率不高，其反应大致机理[8] (如图 2)。此法也经过众多科研人员的研究，有学者通过改变原料、投料比、改变催化剂以及使用微波辅助等提高其产率。

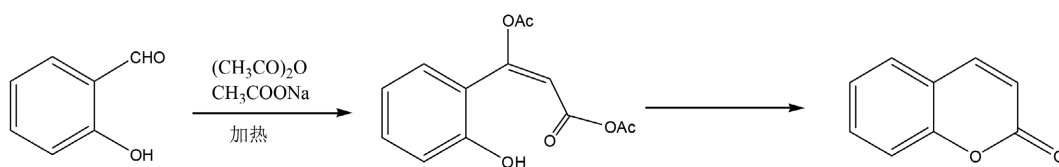


Figure 2. Perkin coumarin preparation by synthesis

图 2. Perkin 合成法制备香豆素

John Kallikat 等人[9]用芳香醛或酮和 2-腈基乙酸为反应原料, 丙基磷酸环酐以醋酸丁酯为溶剂三乙胺催化反应(如图 3), 合成了一系列的香豆素衍生物, 扩张 Perkin 缩合反应的底物适用范围。

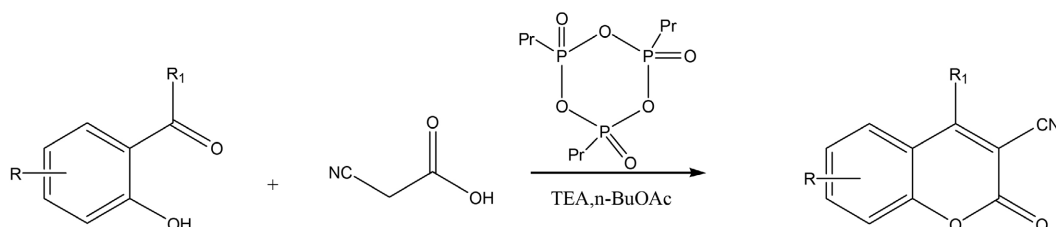


Figure 3. Triethylamine prepared coumarin derivatives by catalytic Perkin synthesis under solvent

图 3. 三乙胺为溶剂下催化 Perkin 合成法制备香豆素衍生物

Bharathi 等人[10]以水杨醛和乙酰甘氨酸为原料, 在微波条件下合成了 3-乙酰胺基香豆素衍生物, 并对其结构进行了表征(如图 4)。与传统加热法相比, 该方法具有产率高、反应清洁、反应时间仅仅需要 10 min、底物用量多等优点, 是合成 3-乙酰胺基香豆素的有效方法。

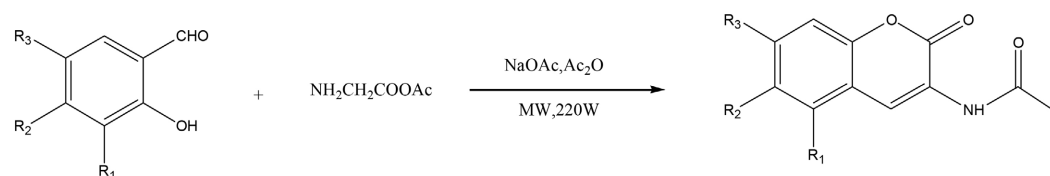


Figure 4. 3-acetaminated coumarin was prepared by Perkin synthesis under microwave conditions

图 4. 微波条件下 Perkin 合成法制备 3-乙酰胺基香豆素

Wang 等人[11]报道了用有取代基的水杨醛和芳基乙酸为原料, 采用醋酸钠为催化剂, 在乙酸酐中通过 Perkin 反应得到在香豆素的母环有取代基的 3-芳基香豆素化合物(如图 5)。

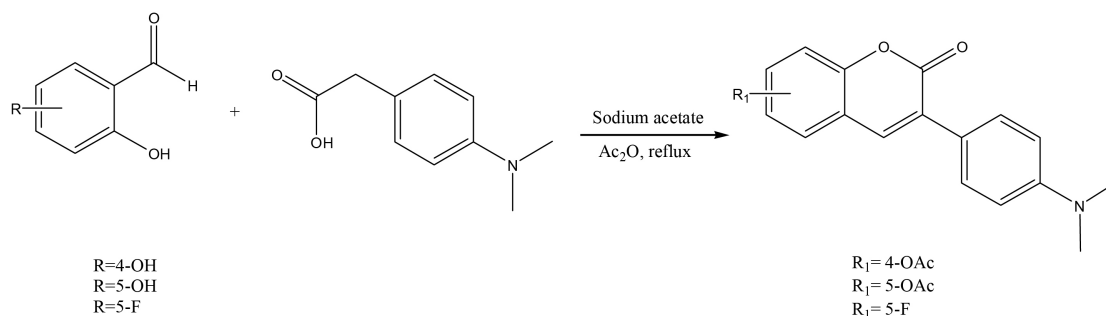


Figure 5. Perkin preparation of 3-aryl coumarin compounds by synthesis

图 5. Perkin 合成法制备 3-芳基香豆素化合物

2.2. Knoevenagel 合成法

1894 年, Knoevenagel 对 Perkin 合成方法作了改进, 在弱碱(三乙胺等)的催化下, 以含有 α -氢原子的化合物(如乙酰乙酸乙酯等)和醛或酮为原料, 脱水缩合形成不饱和羰基类化合物, 是一种比较常见的合成香豆素的方法[12]; 该反应适用于给电子取代的水杨醛合成香豆素。后续相关研究中逐渐发现了吡啶、哌啶和氯化胆碱等也可作为催化剂, 并且在提高产率上有较好表现[13]。

Khan 等人[14]以水杨醛和 α -取代乙酸乙酯为原料, 二乙酸碘苯($\text{PhI}(\text{OAc})_2$)为催化剂, 在乙醇溶液中反应生成 3-取代香豆素衍生物(如图 6)。该方法对环境友好, 反应条件温和, 底物范围广, 官能团耐受性好, 产率高。

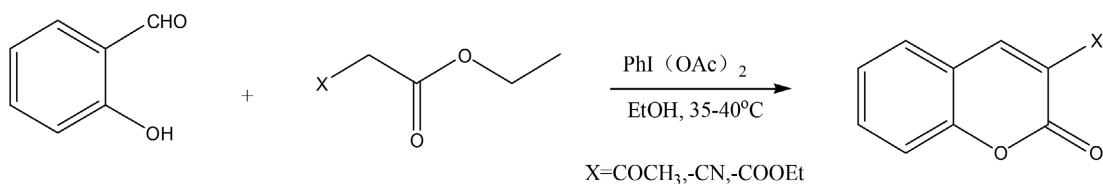


Figure 6. Knoevenagel 3-substituted coumarins by synthesis

图 6. Knoevenagel 合成法制备 3-位取代的香豆素类化合物

Shakil 等人[15]以水杨醛和丙二酸二乙酯为原料, 氧化锌(ZnO)为催化剂, 在乙醇溶液中, 在 100°C 的条件下, 反应 24 h 制备了香豆素类化合物(如图 7)。该方法的优点是在甲醇条件下制备的 ZnO 催化剂可以重复多次循环利用, 节约了成本。

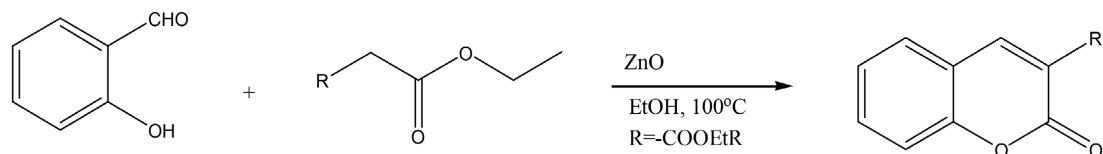


Figure 7. Synthesis of coumarin from salicylaldehyde and diethyl malonate catalyzed by ZnO

图 7. ZnO 催化水杨醛与丙二酸二乙酯合成香豆素

Morris 等人[16]以 4-(二乙氨基)水杨醛和硝基乙酸乙酯为原料, 通过 Knoevenagel 反应缩合得到了 3-硝基-7-二乙氨基香豆素, 再通过 SnCl_2 将硝基还原、重氮化和叠代取代, 得到了 3-叠氮基-7-二乙氨基香豆素(如图 8)。

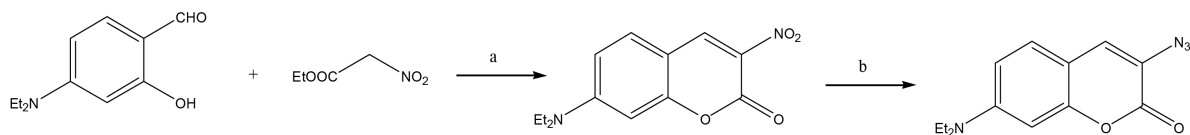


Figure 8. Knoevenagel preparation of 3-azido-7-diethylaminated coumarin by synthesis

图 8. Knoevenagel 合成法制备 3-叠氮基-7-二乙氨基香豆素

2.3. Pechmann 缩合法

Pechmann 合成法是最早由德国化学家 Hans von Pechmann 发现并公布的, 该反应主要以苯酚与 β -酮

酸或者酮酸酯为反应物, 在酸性物质如 CF_3COOH 、 AlCl_3 或浓 H_2SO_4 为催化剂条件下缩合成环, 而得到香豆素类物质[17] (如图 9)。这种合成方法的优点是实验操作简便、产率较高, 不足之处是副产物较多并且要使用较多酸性催化剂。近年来, 科研工作者对 Pechmann 合成方法不断进行改良创新, 产物产率逐步提高, 副产物也逐步减少。其中就发现了许多新型催化剂, 比如 sun 等研究的路易斯酸催化剂 PBr_3 [18]。

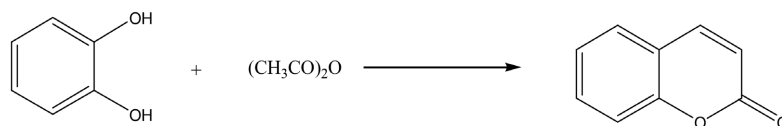


Figure 9. Pechmann reaction to synthesize coumarin

图 9. Pechmann 反应合成香豆素

Bandgar 等人[19]在环境友好型催化剂(如天然高石粘土 EPZ10 和 EPZG)的存在下, 利用 Meldrum's 酸合成了 2-羟基或 2-甲氧基取代的苯甲醛或苯乙酮(如图 10), 并在微波照射下获得了产量优异的 3-羧基香豆素。

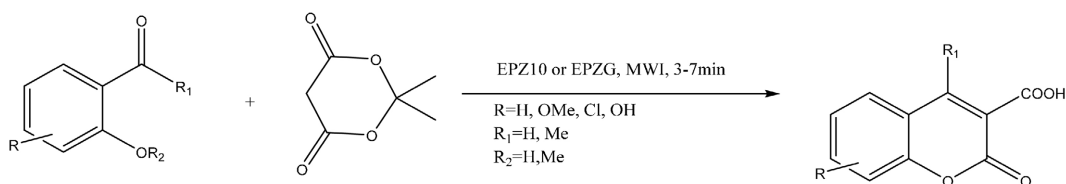


Figure 10. Synthesis of substituted coumarin derivatives by Pechmann condensation method

图 10. Pechmann 缩合法合成取代香豆素衍生物

Zhang 等人[20]以间苯二酚为原料, 用一种廉价的、可重复使用的和有很高的催化效率的胆碱离子液体作催化剂, 通过 Pechmann 缩合反应生成香豆素衍生物(图 11)。

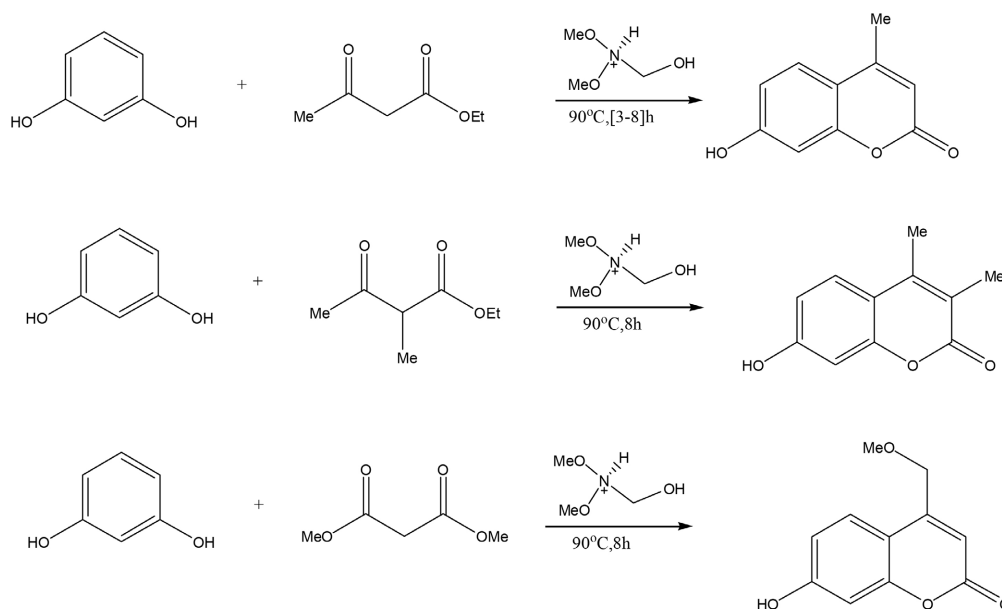


Figure 11. Pechmann the thesis of coumarin derivatives

图 11. Pechmann 缩合法合成香豆素衍生物

Samadzadeh 等人[21]制备了一种以磁性纳米颗粒为载体的磺酸(MNESA),并将其作为高效催化剂用于香豆素的合成。该反应以苯酚与乙酰乙酸乙酯为原料,在 90℃无溶剂条件下反应生成取代香豆素(如图 12)。该催化剂系统的主要优点是可重复使用(催化剂至少可重复使用五次)和易于操作。

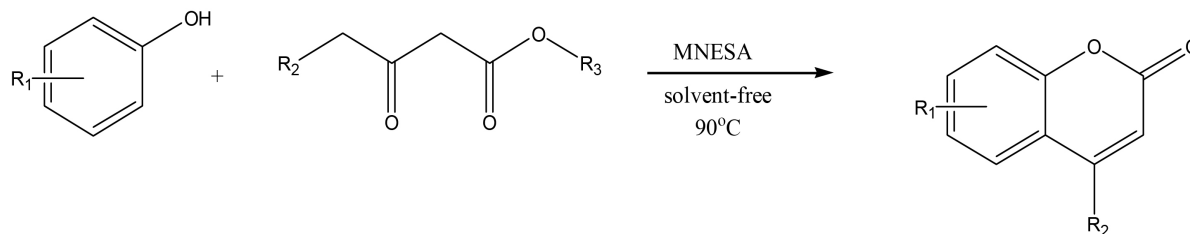


Figure 12. Synthesis of coumarin via Pechmann reaction catalyzed by MNESA

图 12. MNESA 催化 Pechmann 反应合成香豆素

2.4. Wittig 法

Wittig 反应是醛或酮与三苯基磷叶立德作用生成烯烃和三苯基氧磷的一类化学反应,反应底物为水杨醛类衍生物会脱去一小分子有机化合物环合成成香豆素类化合物[22]。该合成法反应条件温和,一般都能够得到较高产率的产物(如图 13)。

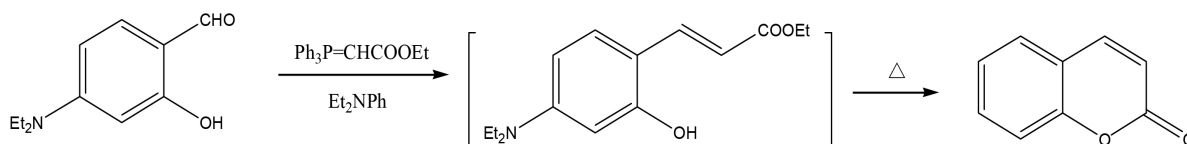


Figure 13. Wittig reaction to synthesize coumarin

图 13. Wittig 反应合成香豆素

Pierre Neveu 等人[23]用 2,4-二羟基苯甲醛在醋酸溶剂中与 Br₂ 反应得到 60% 的 3,5-二溴-2,4-二羟基苯甲醛,在甲苯溶剂中与磷叶立德加热回流 3 h 反应,随后得到 60% 产率的 3,5-二溴-2,4-二羟基肉桂酸乙酯,最终在激光照射下闭环缩合得到 6,8-二溴-7-羟基香豆素(如图 14)。这种合成方法香豆素化合物产率较高,实验操作简单,反应条件也比较温和。

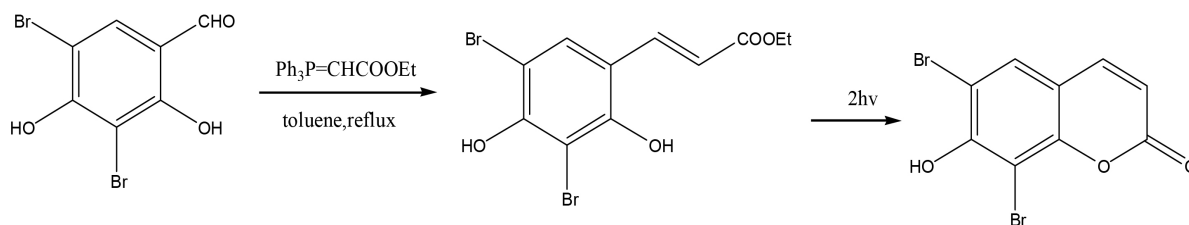


Figure 14. Wittig to of 6,8-dibromo-7-hydroxycoumarin

图 14. Wittig 反应合成 6,8-二溴-7-羟基香豆素

HI shii 等人[24]用 3,6-二甲氧基水杨醛与磷叶立德溶于 N,N-二乙基苯胺中,在 215℃ 加热回流条件下,反应 30 min,最终得到 5,8-二甲氧基香豆素,产率高达 91% (如图 15)。

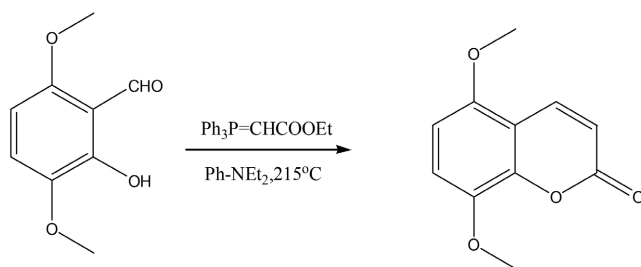


Figure 15. Wittig to of 6,8-dibromo-7-hydroxycoumarin

图 15. Wittig 反应合成 6,8-二溴-7-羟基香豆素

2.5. 其他合成方法

Chandra 等人[25]以 α/β -萘酚为初始原料,开发出了 4-酯基取代苯并[h]香豆素(如图 16)的一锅合成法。该反应可以以 31%~75%的收率合成不同取代的 4-酯基取代的苯并香豆素。反应优点是操作简单,反应条件温和,底物范围广。

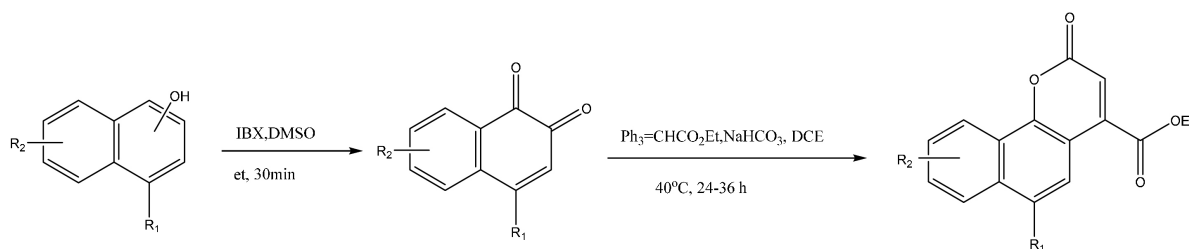


Figure 16. Coumarin derivatives were synthesized in one pot

图 16. 一锅法合成香豆素衍生物

Barry M. Trost [26]等用酚类和丙炔酸酯通过钯催化碳氢活化直接得到香豆素衍生物,研究发现是该过程是零价钯在起作用,而 Tsugio Kitamura [27]等人研究结果起催化作用是二价的钯离子,获得白芷素衍生物(如图 17)。这两种方法获取香豆素衍生物的共同优点是具有原子经济性,没有副产物产生。

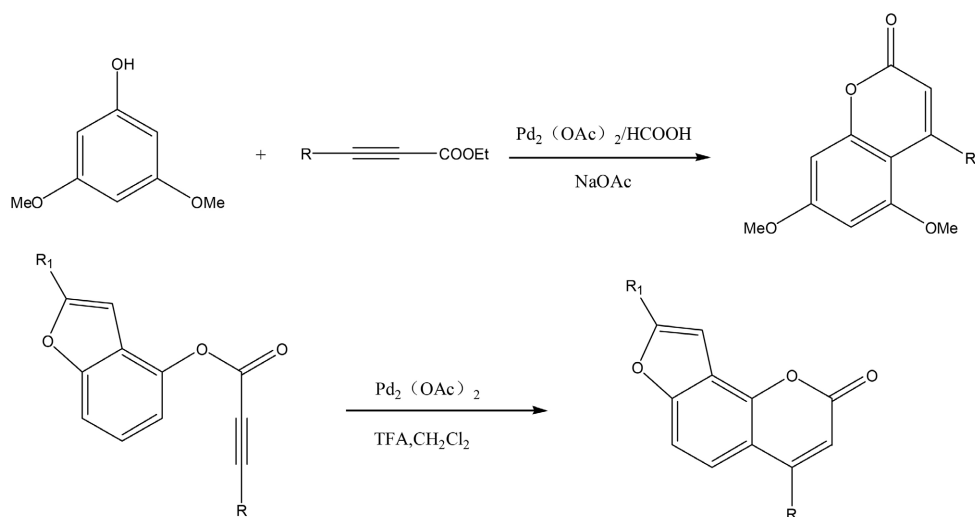


Figure 17. Palladium-catalyzed synthesis of coumarin derivatives

图 17. 金属钯催化合成香豆素衍生物

Liu 等人[28]以间苯二酚和乙酰乙酸乙酯为原料,用硫酸锆四水合物作为催化剂,在微波辐射下合成了 7-羟基-4-甲基香豆素(如图 18)。该反应的反应较短约为 12 分钟,微波辐射功率为 500 W,产物产率最高时可达 87.5%。

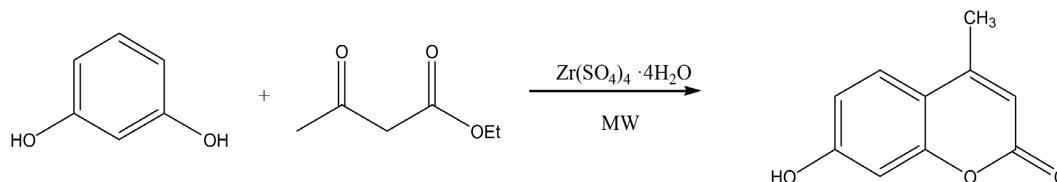


Figure 18. Microwave-assisted synthesis of coumarin derivatives

图 18. 微波辅助合成香豆素衍生物

杜云飞、赵康[29]等采用醋酸碘苯/碘直接氧化环化苯丙烯酸衍生物获得 4-取代香豆素衍生物,该方法非常简单易操作,无过渡金属参与反应; Higashida, Suguru [30]等人则用芳香族化合物菲为起始反应物, TiO_2 -光催化氧化在乙腈溶液中制备香豆素衍生物,该路线拓展香豆素衍生物的来源,可以用无官能团的芳香族化合物直接得到香豆素衍生物(如图 19)。

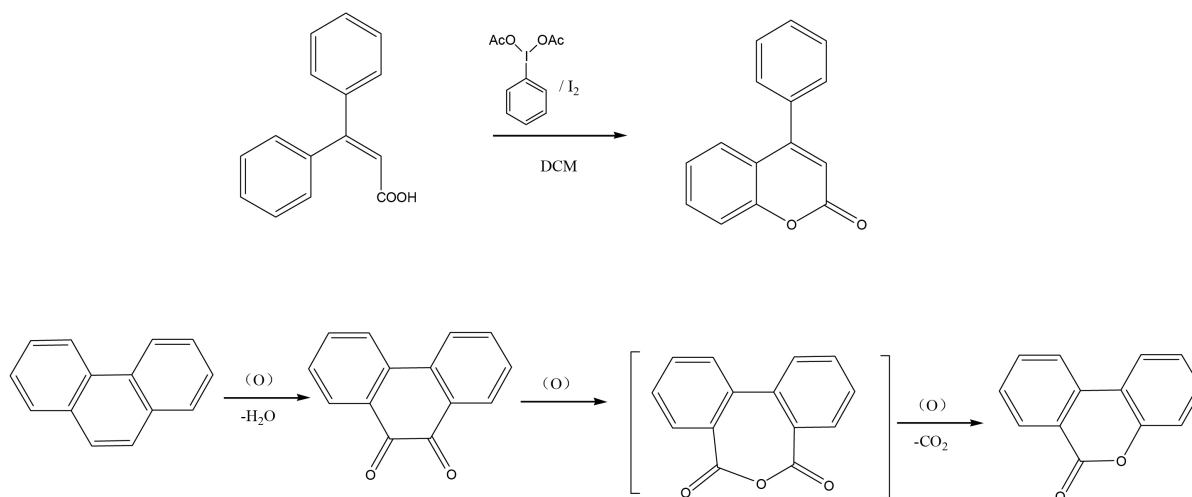


Figure 19. Preparation of coumarin derivatives by the oxidation addition method

图 19. 氧化加成方法制备香豆素衍生物

3. 香豆素及其衍生物的合成研究进展

目前,合成香豆素及其衍生物的方法主要是包括 Pechmann 缩合、Perkin 反应、Knoevenagel 缩合和 Wittig 反应。现阶段新开发的合成方法大多数是这些方法的延伸,主要通过改变原料、投料比、改变催化剂以及使用微波辅助等方法,来提高其产率。因为香豆素具有良好的药理活性,研究者们一直在探索如何高效合成香豆素,但目前为止,能够普遍高效合成香豆素骨架,适用于多种原料的普适性方法尚未见报道。

3.1. 以水杨醛为原料合成香豆素衍生物

在香豆素合成研究中,以水杨酸为原料合成香豆素依旧是研究者的重要研究方向。自 1868 年,Perkin 以水杨醛为原料合成香豆素骨架后,Hamdi 等人[31]报道了水杨醛和丙二腈的两步反应,首先以碳酸氢钠

为碱,水杨醛与丙二腈在常温反应得到亚氨基香豆素,之后亚氨基香豆素在微波照射下进行酸性水解得到产物。此外,作者还通过实验得到了一种以丙基膦酸酐(T3P)为媒介,水杨醛和氰乙酸经 Perkin 反应一锅制得香豆素新型方法。

Sripathi 和 Logeewari [32]报道了一种特殊的方法,用 K_2CO_3 在 THF 中以水杨醛和苯乙酰氯为原料,在超声波作用下,仅仅只需要 20~30 min 就可以合成 3-苯基香豆素。同时,研究者发现,亲电基团对该反应过程有促进作用,这在一定程度上是影响其产率的原因。

最近, Bouissane 等人[33]首次报道:通过水杨醛和硝基吲哚基乙腈的串联 Knoevenagel 和 Pinner 反应高效合成吲哚基氨基亚胺的方法。以哌啶催化,用乙醇为溶剂溶解水杨醛和硝基吲哚基乙腈,室温下反应 10 min 即可,然后在 80℃下,通过乙酸水解片刻,就可以得到相对应产率良好的吲哚基香豆素。(如图 20)与最初以水杨醛为原料的 Perkin 法合成香豆素相比,该方法克服了反应时间长,反应温度高,产率低等问题,为探索以水杨酸为原料合成香豆素提供了前进的方向。

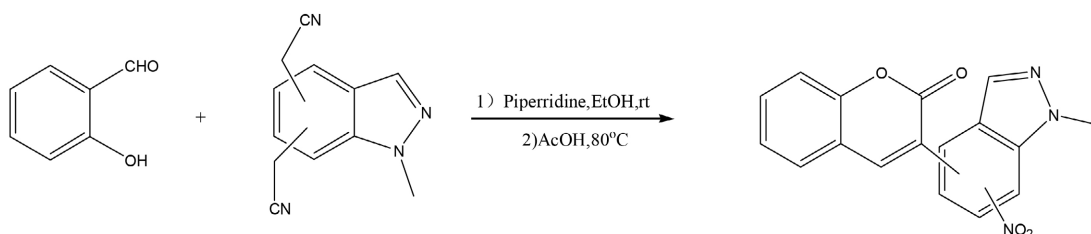


Figure 20. Indazolylcoumarins via tandem Knoevenagel and Pinner reaction

图 20. 吲哚基香豆素的串联 Knoevenagel 和 Pinner 反应

3.2. 酚类化合物合成香豆素衍生物

Elgogary 等人报道了一种三步合成呋喃香豆素的方法[34]。第一步,将间苯二酚和 3-氧代丁酸乙酯,在浓硫酸条件下,反应生成羟基香豆素,第二步,将得到的羟基香豆素,3-氯-2-丁酮和 K_2CO_3 加入到丙酮中,加热回流后,去除溶剂,最后在在 70℃下加入多磷酸(PPA)或在碱性溶液(3% KOH)中加热即可使酮醚中间体分子内环化得到呋喃香豆素(如图 21)。

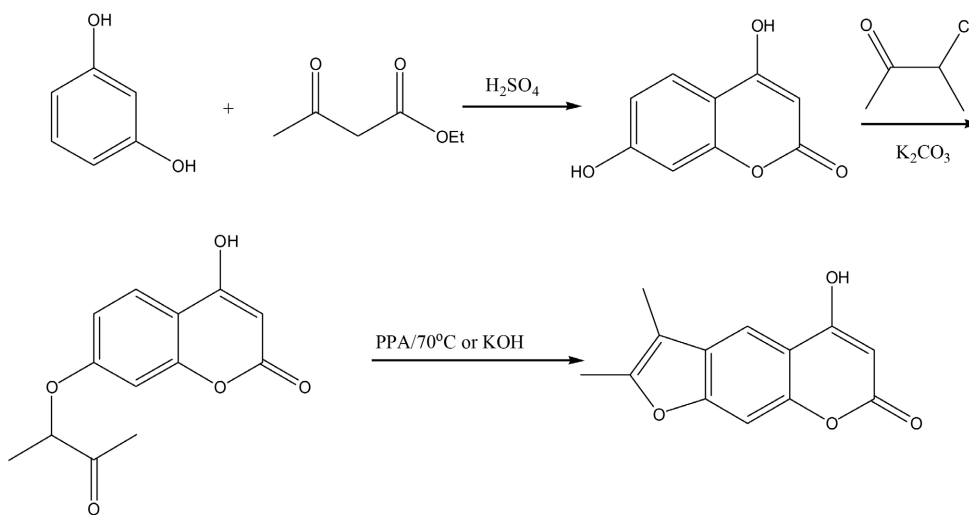


Figure 21. Synthesis of furanocoumarins in three steps

图 21. 呋喃香豆素的三步合成

近期, Sun 等[35]发现了新型催化剂, 仅仅需要含量为 10%的 Wells-Dawson 杂多酸 $H_6P_2W_{18}O_{62}$ 为催化剂, 可以在无溶剂条件下, 将取代基 $R = Me, OMe, OH, NO_2$ 的酚类化合物, 在 $90^\circ C$ 制得了吡喃核未取代的香豆素(如图 22)。

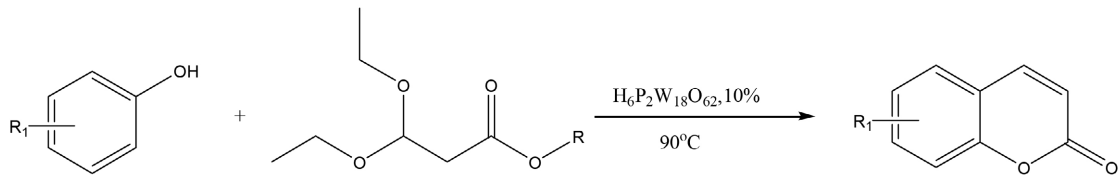


Figure 22. Wells-Dawson heteropolyacid to catalyse unsubstituted coumarins synthesis

图 22. Wells-Dawson 杂多酸催化合成吡喃核未取代的香豆素

3.3. 酮类化合物合成香豆素衍生物

Fiorito 等人[36] [37]实验发现, 在三酸铈($Yb(OTf)_3$)存在下, 通过微波反应器或者超声反应器可以使不同取代基的 2-羟基苯乙酮进行 Knoevenagel 缩合, 分子内环化后得到香豆素 3-羧酸。

方法一: 在三酸铈($Yb(OTf)_3$)存在下, 将不同取代基的 2-羟基苯乙酮和米氏酸在微波下反应, 仅仅需要 5 min 就可得到目标产物; 方法二: 在绿色溶剂和三酸铈($Yb(OTf)_3$)存在下, 将不同取代基的 2-羟基苯乙酮和米氏酸在超声下反应, 反应物在 $60^\circ C$ 下反应 5~10 min 后, 就可得到香豆素衍生物(如图 23)。

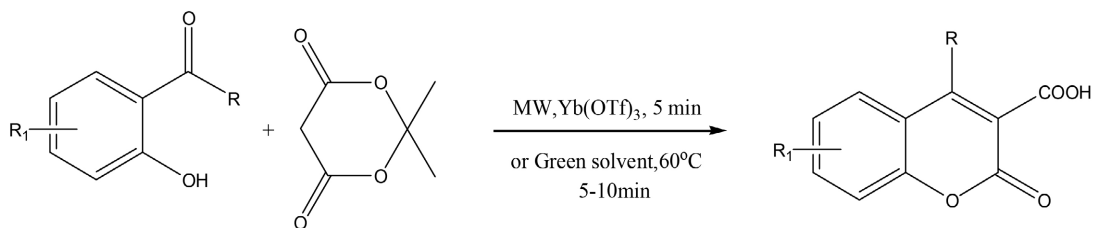


Figure 23. Knoevenagel condensation under green condition

图 23. 绿色条件下的 Knoevenagel 缩合

2015 年, Yan 等[38]和 Liu 等[39]报道了 α -酮酸和炔酸盐参与合成 3-酰基香豆素的反应。研究者研究了 3-苯基丙炔酯与 2-氧-2-苯基乙酸在不同溶剂和催化剂条件下的反应。最终综合二者的实验发现, 在 2 当量 $AgNO_3$ 、1.5 当量 $K_2S_2O_8$ 和 $MeCN:H_2O = 1:1$ 反应条件下, 得到了最高的产率(如图 24)。

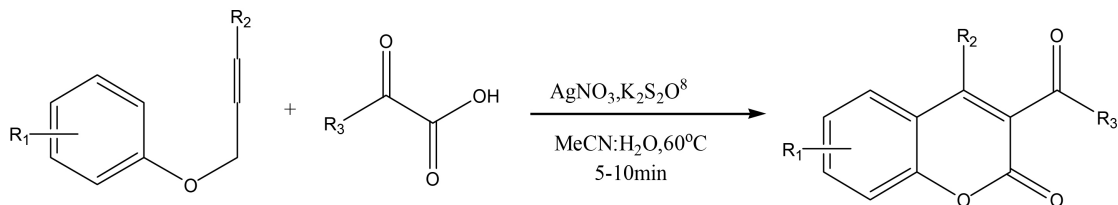


Figure 24. Knoevenagel condensation under green condition.

图 24. 绿色条件下的 Knoevenagel 缩合

3.4. 新型催化剂合成香豆素衍生物的研究

近年来, 由于具有可重复使用、高比表面积的纳米催化剂, 非均相催化剂和多相催化剂的发现, 许

多研究人员对其在各种有机合成中的应用进行了探索。目前研究证实, 这些催化剂对催化合成香豆素杂环效果优异。Pakdel 等人[40]利用核-壳状 $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Boehmite-NH}_2\text{-CO}^{\text{II}}\text{NPs}$ 磁性纳米催化剂, 在 90°C 无溶剂条件下, 通过 Pechmann 缩合反应, 以间苯二酚和乙酰乙酸乙酯为原料合成香豆素衍生物(如图 25)。所得产物收率高达 90%。

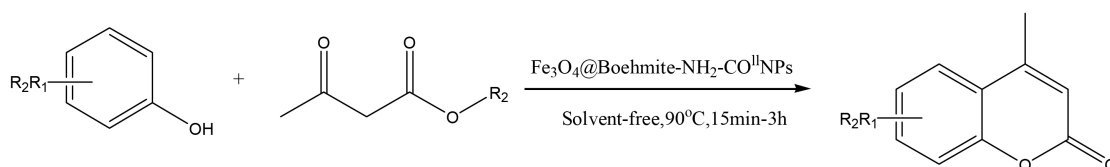


Figure 25. Pechmann condensation catalyzed by magnetic nanocatalysts

图 25. 磁性纳米催化剂催化 Pechmann 缩合反应

Gilanizadeh 和 Zeynizadeh 等人[41]以 $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{Ni-Zn-Fe-LDH}$ 为磁性介孔催化剂, 以回流水为绿色溶剂, 开发了一种新的绿色合成双香豆素衍生物的方法(如图 26)。通过 4-羟基香豆素与芳香醛反应, 得到了双香豆素在类似的研究中, 同一研究小组[42]通过磁性氧化石墨烯与 Zn-Ni-Fe 层状双氢氧化物的结合, 开发了一种新的催化体系, 得到了纳米复合材料 $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{GO}@\text{Zn-Ni-Fe-LDH}$ 。该催化剂在同样反应条件下, 3~40 分钟内也可以以优异的收率成功地得到双香豆素化合物。

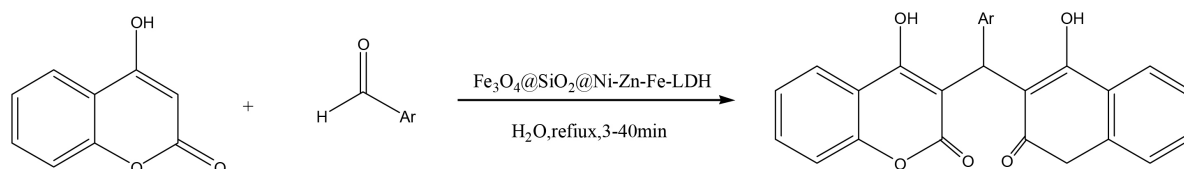


Figure 26. Biscoumarin synthesis under LDH catalysis conditions

图 26. LDH 催化合成双香豆素

Valliappan 等[43]使用 $\text{TiO}_2\text{-SO}_4$ 作为非均相固体酸催化剂, 以水为绿色溶剂(H_2O), 在微波照射下, 通过 4-羟基香豆素、芳香醛和环仲胺缩合, 合成了一系列苯氨基香豆素衍生物。该方法具有反应步骤简单、收率高达 97%、反应时间短、催化剂可重复使用等优点(如图 27)。此外, Sun 等人报道了另一种在保证高多样性和区域选择性的纳米颗粒催化下一锅合成多种 3,4-二取代香豆素衍生物[44]。

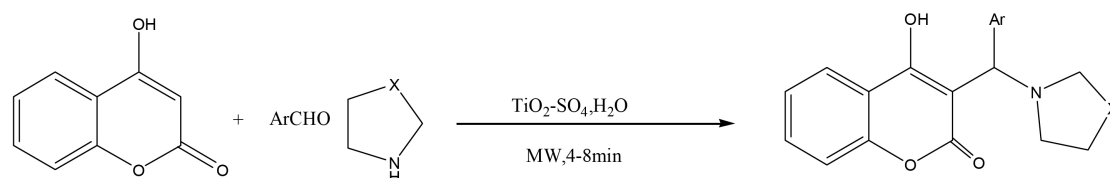


Figure 27. Synthesis of benzylamino coumarins under heterogeneous catalysis conditions

图 27. 非均相催化条件下苯氨基香豆素的合成

4. 总结与展望

传统合成香豆素的方法主要有 Perkin 法、Knoevenagel 缩合法、Pechmann 法等方法, 这些方法已经比较成熟了, 但往往受限于时代及科技的发展, 所以大多数都存在适用的底物少, 反应条件苛刻, 副产

物多等缺点。因此,对简易、高效、绿色的全新合成方法需求迫切,众多新兴的合成方法应运而生,例如一锅法合成,金属钯催化、微波辅助合成、直接氧化关环反应。这些新方法的发现和创造,有效的促进了香豆素合成领域的发展,弥补了传统方法的不足。

本文总结香豆素的合成方法,对该领域的研究人员开发新型的环保、高效、经济的合成方法有一定的参考价值。随着对环境问题的日益关注,开发相对无毒、廉价、绿色的催化剂和试剂,一定是香豆素合成领域的研究方向,期盼今后我们可以看到越来越多合成香豆素的新方法。

参考文献

- [1] Murray, R.D.H. (1995) Coumarins. *Natural Product Reports*, **12**, 477-505. <https://doi.org/10.1039/mp9951200477>
- [2] Hoult, J. and Paya, M. (1996) Pharmacological and Biochemical Actions of Simple Coumarins: Natural Products with Therapeutic Potential. *General Pharmacology: The Vascular System*, **27**, 713-722. [https://doi.org/10.1016/0306-3623\(95\)02112-4](https://doi.org/10.1016/0306-3623(95)02112-4)
- [3] Murray, R., Mendez, J. and Brown, S. (1989) Phenolic Constituents of Licorice. II. : Structures of Licopyranocoumarin, Licoaryl coumarin and Glisoflavone, and Inhibitory Effects of Licorice Phenolics on Xanthine Oxidase. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **37**, 3005-3009. <https://doi.org/10.1248/cpb.37.3005>
- [4] Gleye, C., Lewin, G., Laurens, A., Jullian, J.C., Loiseau, P., Bories, C. and Hocquemiller, R. (2003) Acaricidal Activity of Tonka Bean Extracts. Synthesis and Structure—Activity Relationships of Bioactive Derivatives. *Journal of Natural Products*, **66**, 690-692. <https://doi.org/10.1021/np020563j>
- [5] Ji, Q.G., Ge, Z.Q., Ge, Z.X., Chen, K.Z., Wu, H.L., Liu, X.F., Huang, Y.R., Yuan, L.J., Yang, X.L. and Liao, F. (2016) Synthesis and Biological Evaluation of Novel Phosphoramidate Derivatives of Coumarin as Chitin Synthase Inhibitors and Antifungal Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **108**, 166-176. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.11.027>
- [6] Yule, I.A., Czaplewski, L.G., Pommier, S., Davies, D.T., Narramore, S.K. and Fishwic, C.W.G. (2014) Pyridine-3-Carboxamide-6-Yl-Ureas as Novel Inhibitors of Bacterial DNA Gyrase: Structure Based Design, Synthesis, SAR and Antimicrobial Activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **86**, 31-38. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.08.025>
- [7] Lakum, H.P., Shah, D.R. and Chikhalia, K.H. (2015) The Novel Derivatives of 3-(Iminomethyl)-2H-Chromen-2-One with Thiourea and Piperazine Structural Motive: Rationale, Synthesis, Antimicrobial and Anti-TB Evaluation. *Letters in Drug Design & Discovery*, **12**, 324-341. <https://doi.org/10.2174/1570180811666141009234835>
- [8] Perkin, W.H. (1868) XXIII.—On the Hydride of Aceto-Salicyl. *Journal of Chemical Society*, **21**, 181-186. <https://doi.org/10.1039/JS8682100181>
- [9] Augustine, J.K., Bombrun, A., Ramappa, B. and Boodappa, C. (2012) An Efficient One-Pot Synthesis of Coumarins Mediated by Propylphosphonic Anhydride (T3P) via the Perkin Condensation. *Tetrahedron Letters*, **53**, 4422-4425. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.06.037>
- [10] Bharathi, M.V., Chhabra, M. and Paira, P. (2015) Development of Surface Immobilized 3-Azidocoumarin-Based Fluorogenic Probe via Strain Promoted Click Chemistry. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **25**, 5737-5742. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.10.078>
- [11] Bouhaoui, A., Eddahmi, M., Dib, M., et al. (2021) Synthesis and Biological Properties of Coumarin Derivatives. A Review. *Chemistry Select*, **6**, 5848-5870.
- [12] 肖迪, 郑旺, 魏晓玉, 等. 氯化胆碱催化合成香豆素-3-羧酸[J]. 应用化学, 2017, 34(11): 1295-1299.
- [13] Song, A., Wang, X. and Lam, K.S. (2003) A Convenient Synthesis of Coumarin-3-Carboxylic Acids via Knoevenagel Condensation of Meldrum's Acid with Ortho-Hydroxyaryl Aldehydes or Ketones. *ChemInform*, **34**, 1755-1758. <https://doi.org/10.1002/chin.200321126>
- [14] Khan, D., Mukhtar, S., Alsharif, M.A., et al. (2017) PhI(OAc)₂ Mediated an Efficient Knoevenagel Reaction and Their Synthetic Application for Coumarin Derivatives. *Tetrahedron Letters*, **58**, 3183-3187. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.07.018>
- [15] Shakil, M.R., Meguerdichian, A.G., Tasnim, H., et al. (2019) Syntheses of ZnO with Different Morphologies: Catalytic Activity toward Coumarin Synthesis via the Knoevenagel Condensation Reaction. *Inorganic Chemistry*, **58**, 5703-5714. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.9b00053>
- [16] Morris, J.C., McMurtrie, J.C., Bottle, S.E. and Fairfull-Smith, K.E. (2011) Generation of Profluorescent Isoindoline Nitroxides Usingclick Chemistry. *The Journal of Organic Chemistry*, **76**, 4964-4972.

- <https://doi.org/10.1021/jo200613r>
- [17] 周元清. 新型香豆素类化合物的合成与性质研究[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2017.
 - [18] Sun, M., Hu, J., Song, X., *et al.* (2013) Coumarin Derivatives Protect against Ischemic Brain Injury in Rats. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **67**, 39-53. <https://doi.org/10.1353/plo.2013.0017>
 - [19] Bandgar, B.P., Uppalla, L.S. and Kurule, D.S. (1999) Solvent-Free One-Pot Rapid Synthesis of 3-Carboxycoumarins. Using Focused Microwaves. *Green Chemistry*, **1**, 243-245. <https://doi.org/10.1039/a905811g>
 - [20] Zhang, Y., Zhu, A., Li, Q., *et al.* (2015) Cholinium Ionic Liquids as Cheap and Reusable Catalysts for the Synthesis of Coumarins via Pechmann Reaction under Solvent-Free Conditions. *RSC Advances*, **46**, 22946-22950
 - [21] Samadzadeh, M., Nouri, S. and Moghadam, F.K. (2016) Magnetic Nanoparticles Functionalized Ethane Sulfonic Acid (MNESA): As an Efficient Catalyst in the Synthesis of Coumarin Derivatives Using Pechmann Condensation under Mild Condition. *Research on Chemical Intermediates*, **42**, 6089-6103. <https://doi.org/10.1007/s11164-016-2447-5>
 - [22] Takeuchi, Y., Ueda, N., Uesugi, K., *et al.* (2003) Convenient Synthesis of a Simple Coumarin from Salicylaldehyde and Wittig Reagent. IV1a-c: Improved Synthetic Method of Substituted Coumarins. *Heterocycles*, **59**, 217-224. <https://doi.org/10.3987/COM-02-S23>
 - [23] Gagey, N., Neveu, P. and Jullien, L. (2007) Two-Photon Uncaging with the Efficient 3, 5-Dibromo-2, 4-Dihydroxycinnamic Group. *Angewandte Chemie International Edition*, **46**, 2467-2469. <https://doi.org/10.1002/anie.200604598>
 - [24] Ishii, H., Kaneko, Y., Miyazaki, H. and Harayma, T. (1991) A Convenient Synthesis of a Simple Coumarin. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **39**, 3100-3102. <https://doi.org/10.1248/cpb.39.3100>
 - [25] Chandra, A., Jana, K. and Moorthy, J.N. (2020) One-Pot Synthesis of 4-Carboalkoxy-Substituted Benzo[h]Coumarins from α - and β -Naphthols and Their Excited-State Properties. *ACS Omega*, **5**, 207-218. <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b02489>
 - [26] Trost, B.M., Toste, F.D. and Greenman, K. (2003) Atom Economy. Palladium-Catalyzed Formation of Coumarins by Addition of Phenols and Alkynoates via a Net CH Insertion. *Journal of the American Chemical Society*, **125**, 4518-4526. <https://doi.org/10.1021/ja0286573>
 - [27] Kitamura, T. and Otsubo, K. (2012) Palladium-Catalyzed Intramolecular Hydroarylation of 4-Benzofuranyl Alkynoates. Approach to Angelicin Derivatives. *The Journal of Organic Chemistry*, **77**, 2978-2982. <https://doi.org/10.1021/jo300021a>
 - [28] Huang, Y., Bao, T. and Wang, H. (2013) Synthesis of 7-Hydroxy-4-Methyl Coumarin with Microwave Radiation Catalyzed by Zirconium Sulfate Tetrahydrate. *Advanced Materials Research*, **671**, 2692-2696. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/AMR.671-674.2692>
 - [29] Li, J., Chen, H., Zhang-Negrerie, D., *et al.* (2013) Synthesis of Coumarins via PIDA/I²-Mediated Oxidative Cyclization of Substituted Phenylacrylic Acids. *RSC Advances*, **3**, 4311-4320. <https://doi.org/10.1039/c3ra23188g>
 - [30] Higashida, S., Harada, A., Kawakatsu, R., *et al.* (2006) Synthesis of a Coumarin Compound from Phenanthrene by a TiO₂-Photocatalyzed Reaction. *Chemical Communications*, No. 26, 2804-2806. <https://doi.org/10.1039/b604332a>
 - [31] Augustine, A.K., Bombrun, A., Ramappa, B. and Boodappa, C. (2012) An Efficient One-Pot Synthesis of Coumarins Mediated by Propylphosphonic Anhydride (T3P) via the Perkin Condensation. *Tetrahedron Letters*, **53**, 4422-4425. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.06.037>
 - [32] He, X., Yan, Z., Zuo, Y., Jiang, C., Jin, L. and Shang, Y. (2014) FeCl₃-Catalyzed Cascade Reaction: An Efficient Approach to Functionalized Coumarin Derivatives. *Synthetic Communications*, **44**, 1507-1514. <https://doi.org/10.1080/00397911.2013.862833>
 - [33] Phakhodee, W., Duangkamol, C., Yamano, D. and Pattarawarapan, M. (2017) Ph₃P/I₂-Mediated Synthesis of 3-Aryl-Substituted and 3, 4-Disubstituted Coumarins. *Synlett*, **28**, 825-830. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1588941>
 - [34] Elgogary, S.R., Hashem, N.M. and Khodeir, M.N. (2015) Synthesis and Photooxygenation of Linear and Angular Furcoumarin Derivatives as a Hydroxyl Radical Source: Psoralen, Pseudopsoralen, Isopseudopsoralen, and Allopsoralen. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **52**, 506-512. <https://doi.org/10.1002/jhet.2084>
 - [35] Sun, Z., Zhang, X., Wang, S., *et al.* (2015) Hydrolysis and Alcoholysis of Polysaccharides with High Efficiency Catalyzed by a (C₁₆TA)_xH_{6-x}P₂W₁₈O₆₂ Nanoassembly. *RSC Advances*, **5**, 94155-94163. <https://doi.org/10.1039/C5RA15047G>
 - [36] Fiorito, S., Genovese, S., Taddeo, V.A. and Epifano, F. (2015) Microwave-Assisted Synthesis of Coumarin-3-Carboxylic Acids under Ytterbium Triflate Catalysis. *Tetrahedron Letters*, **56**, 2434-2436. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.03.079>
 - [37] Fiorito, S., Taddeo, V.A., Genovese, S. and Epifano, F. (2016) A Green Chemical Synthesis of Coumarin-3-Carboxylic and Cinnamic Acids Using Crop-Derived Products and Waste Waters as Solvents. *Tetrahedron Letters*, **57**, 4795-4798.

- <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.09.023>
- [38] Yan, K., Yang, D., Wei, W., Wang, F., Shuai, Y., Li, Q. and Wang, H. (2015) Silver-Mediated Radical Cyclization of Alkynoates and α -Keto Acids Leading to Coumarins via Cascade Double C-C Bond Formation. *The Journal of Organic Chemistry*, **80**, 1550-1556. <https://doi.org/10.1021/jo502474z>
- [39] Liu, T., Ding, Q., Zong, Q. and Qiu, G. (2015) Radical 5-*exo* Cyclization of Alkynoates with 2-Oxoacetic Acids for Synthesis of 3-Acylcoumarins. *Organic Chemistry Frontiers*, **2**, 670-673. <https://doi.org/10.1039/C5QO00029G>
- [40] Pakdel, S., Akhlaghinia, B. and Mohammadinezhad, A. (2019) Fe₃O₄@Boehmite-NH₂-CoII NPs: An Environment Friendly Nanocatalyst for Solvent Free Synthesis of Coumarin Derivatives through Pechmann Condensation Reaction. *Chemistry Africa*, **2**, 367-376. <https://doi.org/10.1007/s42250-019-00042-5>
- [41] Zeynizadeh, B. and Gilanizadeh, M. (2019) Synthesis and Characterization of a Magnetic Graphene Oxide/Zn-Ni-Fe Layered Double Hydroxide Nanocomposite: An Efficient Mesoporous Catalyst for the Green Preparation of Biscoumarins. *New Journal of Chemistry*, **43**, 18794-18804. <https://doi.org/10.1039/C9NJ04718B>
- [42] Sahu, P.K., Sahu, P.K. and Agarwal, D.D. (2014) Role of Basicity, Calcinations, Catalytic Activity and Recyclability of Hydrotalcite in Eco-Friendly Synthesis of Coumarin Derivatives. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **395**, 251-260. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2014.07.024>
- [43] Geetha, S., Thangamani, A., Valliappan, R., Vedanayaki, S. and Ganapathi, A. (2020) TiO₂-SO₄²⁻: A Recyclable Heterogeneous Catalyst for the Microwave-Mediated Synthesis of Benzylamino Coumarin Derivatives in Water. *Chemical Data Collections*, **30**, Article ID: 100589. <https://doi.org/10.1016/j.cdc.2020.100589>
- [44] Sun, H., Zhang, Y., Guo, F., Yan, Y., Wan, C. and Zha, Z. (2012) One-Pot Synthesis of 3, 4-Disubstituted Coumarins under Catalysis of Mn₃O₄ Nanoparticles. *European Journal of Organic Chemistry*, **2012**, 480-483. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201101578>