

3-氰基-7-羟基香豆素的合成

张超, 牛亮峰*, 徐杨, 贾乙森, 周云豪, 姚泮函

许昌学院化工与材料学院, 河南 许昌

收稿日期: 2024年7月1日; 录用日期: 2024年8月30日; 发布日期: 2024年9月12日

摘要

3-氰基-7-羟基香豆素是一种重要的香豆素类有机合成中间体, 被广泛用于医药合成和构建荧光染料的骨架等。本文研究了两种3-氰基-7-羟基香豆素的合成方法, 起始原料选用2,4-二羟基苯甲醛, 另一反应物分别选择了丙二腈、氰基乙酸酯两种化合物, 以收率、合成经济性和“三废”处理的难度为评价标准, 比较得出了较优方法, 随后优化了该方法中的催化剂、溶剂和反应时间等条件, 并用红外光谱(IR)、核磁共振谱(NMR)和高效液相色谱对目标产物进行了结构确证与纯度分析。实验结果显示产物收率为86%, 结构正确, 纯度 $\geq 95\%$, 该合成方法可以实现3-氰基-7-羟基香豆素的高效制备。

关键词

3-氰基-7-羟基香豆素, 2,4-二羟基苯甲醛, 催化剂, 高效制备

Synthesis of 3-Cyano-7-Hydroxycoumarin

Chao Zhang, Liangfeng Niu*, Yang Xu, Yisen Jia, Yunhao Zhou, Fenghan Yao

College of Chemical Engineering and Materials, Xuchang University, Xuchang Henan

Received: Jul. 1st, 2024; accepted: Aug. 30th, 2024; published: Sep. 12th, 2024

Abstract

3-cyano-7-hydroxy-coumarin is an important intermediate of coumarin, which is widely used in pharmaceutical synthesis, construction of fluorescent dye skeleton and so on. In this paper, two synthesis methods of 3-cyano-7-hydroxy-coumarin were studied. The starting material was 2,4-dihydroxybenzaldehyde, and the other reactant was malonitrile and cyanoacetate, respectively, to construct benzopyranone ring parent nucleus. Based on the evaluation criteria of yield, synthesis economy and difficulty of “three wastes” treatment, a better method was obtained. The catalyst, solvent and reaction time of this method were optimized, and the target products were analyzed by infrared spectroscopy (IR), NMR and HPLC. The experimental results showed that the yield of the product was 86%, the structure of the product is correct, and the purity was $\geq 95\%$. This synthesis method could realize the efficient preparation of 3-cyano-7-hydroxycoumarin.

*通讯作者。

Keywords

3-Cyano-7-Hydroxy-Coumarin, 2,4-Dihydroxybenzaldehyde, Catalyst, Efficient Preparation

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

3-氰基-7-羟基香豆素又名 3-氰基伞形酮、3-氰基伞形花内酯，是一种重要的香豆素衍生物，其母核为苯骈- α -吡喃酮结构，这是一种刚性共轭平面结构，其可用在医学、精细化学品与化学分析等领域中[1]-[3]，另外 3-氰基-7-羟基香豆素也可被灵活修饰，用于构建其它化合物的碳架结构，如抗凝血药华法林、抗癌药物邪蒿内酯，以及香豆素类荧光染料等[4]-[8]。

目前文献报道的 3-氰基-7-羟基香豆素合成方法主要有三种：(1) Perkin 法[9]，此法采用两步法合成香豆素，起始原料为水杨醛与乙酸酐，通过缩合环化合成香豆素母核结构，然后然后用-OH 取代基进行亲电取代反应，反应副产物多，产品纯度较低；(2) Vilsmeier-Haack 法[10]是以水杨醛为反应物，在高氯酸作用下和 N,N-二甲基取代的酰氯通过亲核加成和环化反应等步骤，制备香豆素骨架，该方法在环合的过程中用到了高氯酸，具有强腐蚀性，对操作人员和设备要求较高；(3) Knoevenagel 缩合法，2020 年 Molnar M 等[11]用 2-羟基苯甲醛和丙二酸二乙酯为原料，N,N-二甲基甲酰胺为溶剂，在三氯化铝催化下合成，这种方法所得产物为粘度高的油状物，用溶剂难以结晶，且产率较低，因此，亟需寻找成本低、操作安全、环境友好的且能实现大量制备的 3-氰基-7-羟基香豆素合成方法。本文以 2,4-二羟基苯甲醛为原料，合成 3-氰基-7-羟基香豆素，通过筛选构成吡喃酮环的另一反应物及其反应条件，以期达到经济、高效制备 3-氰基-7-羟基香豆素的目的。

2. 实验方法

2.1. 试剂与仪器

2,4-二羟基苯甲醛，AR，上海毕得医药科技股份有限公司；丙二腈、无水乙醇、二甲亚砜，AR，天津市大茂试剂有限公司；氰基乙酸乙酯、碳酸氢钠、碘苯二乙酸、盐酸，AR，天津市科密欧化学试剂有限公司。

电子分析天平，TE214S，北京赛多利斯仪器有限公司；傅里叶变换红外-全反射光谱仪，TENSOR II，瑞士布鲁克公司；核磁共振波谱仪，AVANCE III HD，400 MHz，瑞士布鲁克公司。

2.2. 3-氰基-7-羟基香豆素合成

2.2.1. 合成方法 1

在 100 mL 三口瓶上装上温度计、恒压滴液漏斗和冷凝管，加入 2.50 g (18 mmol) 2,4-二羟基苯甲醛、1.20 g (18 mmol) 丙二腈和 50 mL NaHCO₃ 水溶液(0.05 mol·L⁻¹)，控制反应温度在 25℃~30℃，搅拌反应。用薄层色谱(TLC)跟踪监测，至无 2,4-二羟基苯甲醛斑点。随后在滴液漏斗中加入 10 mL 浓盐酸，缓慢滴入反应液，搅拌均匀，缓慢升温至 100℃，继续反应 4 h 后，结束反应，冷却至室温，随后 4℃ 冷藏 2 h，抽滤，滤饼用冷水洗涤 2 次，干燥并称量，该路线反应式如图 1。

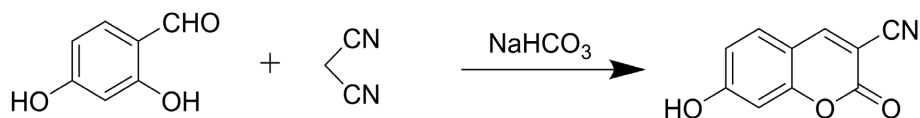


Figure 1. 2,4-dihydroxybenzaldehyde and malonitrile synthesis reaction

图 1. 2,4-二羟基苯甲醛与丙二腈合成反应式

2.2.2. 合成方法 2

在 100 mL 三口瓶上装上温度计、恒压滴液漏斗和冷凝管，加入 2.50 g (18 mmol) 2,4-二羟基苯甲醛、2.04 g (18 mmol) 氰基乙酸乙酯和 0.45 g (1.4 mmol) 碘苯二乙酸，加入 50 mL 二甲基亚砜(DMSO)，加热至 80℃，搅拌反应 2 h，溶液由无色透明变为橙黄色，用 TLC 监测至无 2,4-二羟基苯甲醛斑点，继续反应 1 h，反应液倒入 20 ml 冰水中，搅拌均匀，并于 4℃ 冷藏 1 h 后抽滤，滤饼用冷水洗涤 2 次，60℃ 烘干并称量，反应式如图 2。

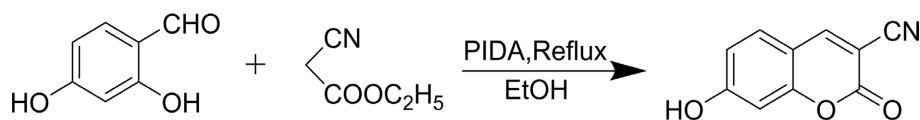


Figure 2. 2,4-dihydroxybenzaldehyde and cyanoacetate synthesis reaction

图 2. 2,4-二羟基苯甲醛与氰基乙酸酯合成反应式

2.3. 合成方法优化

在上述实验的基础上，以合成经济性、收率、操作难易程度为标准，确定路线 1、2 中的较优路线，在该合成路线反应条件下，通过优化催化剂种类、催化剂加入量、溶剂与反应时间等条件，开发出一种更经济、高效的制备方法。

3. 结果与讨论

3.1. 合成方法的比较

合成路线 1 涉及到 Knoevenagel 缩合、氰基水解、酯化三种反应。氰基水解过程较慢，中间态经过三个过程，首先水解为酰胺，接着在酸性条件下转变为羧酸，最后与酚羟基酯化。在生成羧酸的中间态时，产物有可能会脱羧，此可能是导致该路线收率较低的原因，与路线 2 的对比见表 1；合成路线 2 涉及 Knoevenagel 缩合、酯交换两种反应，此路线没有氰基水解过程，过程相对简单。两种合成路线对比如表 1，由于路线 2 产率较高，过程又不需使用盐酸调节体系酸性，由此优选路线 2，但是所用的催化剂碘苯二乙酸较昂贵，且反应时间较长，因此对合成路线 2 进行优化。

Table 1. Comparison of synthetic routes

表 1. 合成路线的比较

方法	反应物	催化剂	反应时间	收率
合成路线 1	丙二腈	碳酸氢钠	8 h	76.40%
合成路线 2	氰基乙酸乙酯	碘苯二乙酸	4 h	81.53%

3.2. 合成路线 2 的优化

3.2.1. 催化剂种类对反应的影响

从合成机理考虑，需选用碱性催化剂，夺取亚甲基上的质子，使亚甲基形成电负性离子，因此选择

二乙胺、三乙胺、L-脯氨酸、吡啶和哌啶进行比较。当选用二乙胺、三乙胺时，催化效率较低，考虑可能是空间位阻的影响；当选用吡啶与哌啶时，收率均可达到 75% 以上，选用 L-脯氨酸为催化剂时，反应产率为 76.20%，比哌啶低，不同催化剂下产品收率结果见表 2。尽管哌啶作为催化剂催化效率最高，但哌啶属于易制毒试剂较难购买，试剂毒性较大，生产和后处理不方便，而 L-脯氨酸没有上述缺点，因此选择 L-脯氨酸为催化剂，为进一步提高收率，尝试通过改变 L-脯氨酸加入量提高收率。

Table 2. Product yield with different catalysts

表 2. 不同催化剂催化下的产品收率

序号	催化剂种类	催化剂用量/eq	反应时间/h	收率/%
1	二乙胺	0.10	3	41.70
2	三乙胺	0.10	3	52.63
3	L-脯氨酸	0.10	3	76.20
4	吡啶	0.10	3	75.56
5	哌啶	0.10	3	81.39

3.2.2. 催化剂用量对反应的影响

选择 L-脯氨酸为催化剂，通过改变 L-脯氨酸与 2,4-二羟基苯甲醛的物质的量之比进行反应，反应条件与产品收率结果见表 3。从表中可以看出，L-脯氨酸加入当量从 0.05 eq 增加到 0.20 eq 时，产品收率从 57.09% 增加到 84.76%，收率增加明显，但增加到 0.40 eq 时，产品收率增加却很少，波动范围仅 1.21%，这说明该当量的 L-脯氨酸催化效率已达到了最佳，由于催化剂只改变化学反应的速率，而不能改变化学平衡，推测在 0.20 eq 催化剂加入量的条件下，此时已经达到化学平衡状态，因此继续增加催化剂用量对收率影响较小，从成本收益出发，L-脯氨酸用量选择 0.20 eq。

Table 3. Effect of catalyst dosage on product yield

表 3. 催化剂用量对产品收率的影响

序号	催化剂用量/eq	反应温度/°C	反应时间/h	收率/%
1	0.05	80	2	57.09
2	0.10	80	2	76.20
3	0.20	80	2	84.76
4	0.40	80	2	85.40
5	0.80	80	2	85.95

3.2.3. 溶剂对反应的影响

加入 0.20 eq 的 L-脯氨酸为催化剂，比较不同溶剂对反应的影响，选择的溶剂均为极性溶剂，并选择了一种极性非质子溶剂，实验结果见表 4。以无水乙醇为溶剂时，产品收率可达 86.03% 为最高，原因在于两个方面：(1) 对反应物的溶解性以及能使催化剂很好的参与反应中，从而使反应体系达到良好的兼容效果；(2) 在不加压或密闭的条件下，反应能达到的最高温度为溶剂的沸点。相对于甲醇、乙腈，乙醇沸点较高，温度是反应进行较好的基础；水为溶剂产率低，是因为其略显酸性，会影响反应过程中的醛缩合，因为催化剂的目的正是为了使亚甲基的氢活性增加，而水阻止了这一过程；极性非质子溶剂收率低的原因，可能

是其作为溶剂, 酚氢键断裂相对于其它质子溶剂较为困难, 综上选择无水乙醇作为反应溶剂。

Table 4. Effects of different solvents on product yield

表 4. 不同溶剂对产品收率的影响

序号	溶剂	反应温度/°C	反应时间/h	收率/%
1	二甲基亚砷	78	3	70.49
2	甲醇	78	3	73.42
3	乙醇	78	3	86.03
4	乙腈	78	3	84.50
5	水	78	3	69.11

3.2.4. 时间对反应的影响

加入 0.20 eq 的 L-脯氨酸为催化剂, 以无水乙醇为溶剂, 考察反应时间对 3-氰基-7-羟基香豆素收率的影响, 结果如表 5, 随着反应时间的增加, 产率在逐步上升, 当反应时间为 1.5 h 时, 收率达到最高为 86.03%, 之后随着反应时间的增加, 收率几乎无差别, 并有略微下降的趋势, 因此判断 1.5 h 后反应达到平衡。随着反应时间增加, 收率有下降趋势, 推测产物在反应体系中发生了变化, 这从薄层色谱检测时产生新斑点产生可以看出, 由此反应时间选择 1.5 h。

Table 5. Effect of different reaction time on yield

表 5. 不同反应时间对收率的影响

序号	反应时间/h	溶剂	反应温度/°C	收率/%
1	0.5	无水乙醇	78	59.00
2	1.0	无水乙醇	78	84.76
3	1.5	无水乙醇	78	86.03
4	2.0	无水乙醇	78	86.30
5	3.0	无水乙醇	78	86.14

3.2.5. 合成条件优化的结果

经过合成条件优化后, 合成路线 2 最优工艺条件是: 以 L-脯氨酸为催化剂, 原辅料物质的量之比为 n(2,4-二羟基苯甲醛): n(氰乙酸乙酯): n(L-脯氨酸) = 1:1:0.2, 以无水乙醇为溶剂, 反应温度 80°C, 搅拌反应 1.5 h, 可使 3-氰基-7-羟基香豆素的收率达到最优。

3.3. 产品结构表征与纯度分析

红外光谱: 如图 3 所示, 3220 cm^{-1} 波数处的吸收峰为酚羟基 O-H 伸缩振动吸收峰, 表现为强的宽带吸收峰; 3040 cm^{-1} 处吸收峰为芳环上 C-H 的伸缩振动吸收峰; 2230 cm^{-1} 吸收峰为 C≡N 键的伸缩振动吸收峰; 1750 cm^{-1} 为环上内酯 C=O 键的伸缩振动; 1613 cm^{-1} , 1570 cm^{-1} 和 1495 cm^{-1} 为苯环骨架伸缩振动; 1270 cm^{-1} 处的吸收峰为 C-O 键的伸缩振动。

核磁共振谱: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.38 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 164.86 (s), 157.61 (s), 156.68 (s), 153.33 (s), 131.87 (s), 115.26 (s), 114.64 (s), 110.35 (s), 102.53 (s), 96.11 (s)。

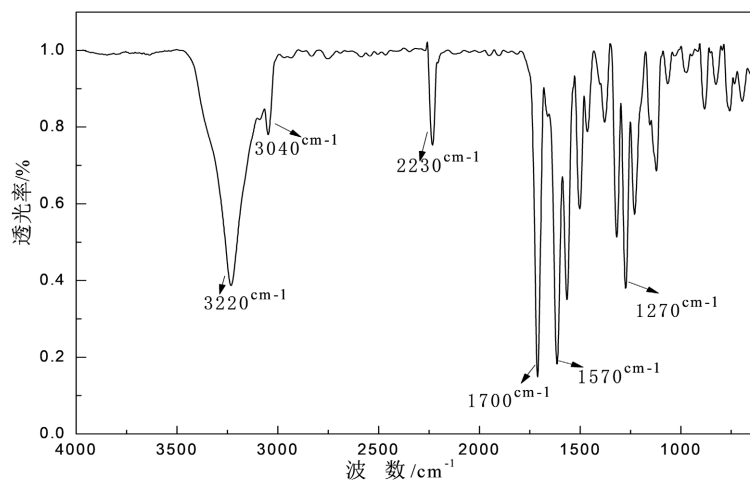


Figure 3. Infrared spectrum of 3-cyano-7-hydroxycoumarin
图 3. 3-氰基-7-羟基香豆素红外光谱

3.4. 产品纯度分析

HPLC 分析: 采用 25005-254630 C18 色谱柱(250 mm × 4.6 mm), 检测波长为 361 nm, 流动相: 乙腈: 0.1% 磷酸水溶液 = 3:7, 流速为 1.0 mL·min⁻¹, 样品进样量 5 μL, 经高效液相色谱检测, 保留时间 7.046 min 为目标化合物, 2.941 为杂质(为未完全反应的 2,4-二羟基苯甲醛), 按峰面积归一化法显示结果如表 6 所示, 其中 3-氰基-7-羟基香豆素色谱峰面积为 98.50%, 这说明按该合成方法制得的产品纯度较高, 其液相色谱图, 如图 4 所示。

Table 6. Chromatographic peak of 3-cyano-7-hydroxycoumarin products

表 6. 3-氰基-7-羟基香豆素产品色谱峰情况

序号	保留时间/min	峰面积/mAU	相对峰面积/%
1	2.941	6.413	1.50
2	7.046	165.510	98.50

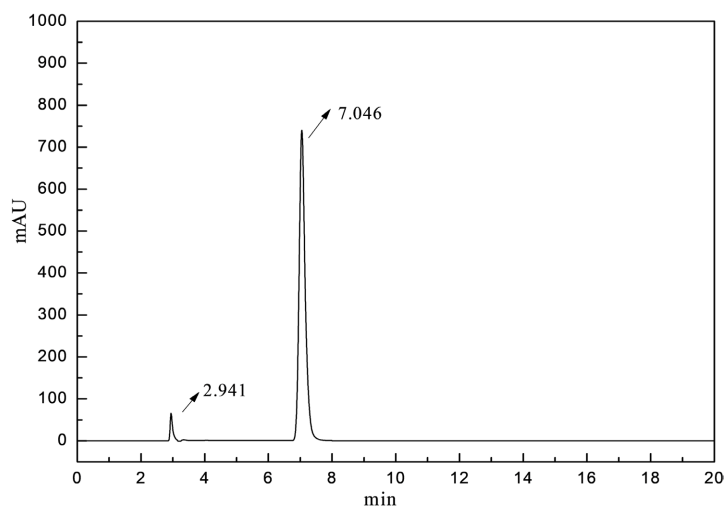


Figure 4. Liquid chromatogram of 3-cyano-7-hydroxycoumarin
图 4. 3-氰基-7-羟基香豆素液相色谱图

4. 结论

为了经济、高效地合成出 3-氰基-7 羟基香豆素, 本文以 2,4-二羟基苯甲醛为起始原料, 分别用两种底物丙二腈、氰基乙酸酯参与反应, 均可合成出该产品, 底物选择氰基乙酸酯时, 反应时间更短、产率更高。进一步优化反应条件, 当原辅料投料量 $n(2,4\text{-二羟基苯甲醛}):n(\text{氰基乙酸酯})=1:1$, 无水乙醇为溶剂, 以 0.2 eq L-脯氨酸催化, 加热回流 1.5 h, 可以使产品收率达到 86%, 纯度 $\geq 95\%$ 。该合成方法收率高, 杂质含量少, 反应时间短, 产品纯度高, 可为 3-氰基-7 羟基香豆素工业化生产提供借鉴。

基金项目

2021 年河南省高等教育教学改革研究与实践项目(No.2021SJGLX227Y), 许昌学院校内科研基金项目(No.2023ZX063)。

参考文献

- [1] Lončar, M., Jakovljević, M., Šubarić, D., Pavlić, M., Buzjak Služek, V., Cindrić, I., *et al.* (2020) Coumarins in Food and Methods of Their Determination. *Foods*, **9**, 645-649. <https://doi.org/10.3390/foods9050645>
- [2] 顾宏霞, 何冰, 谭鸿舟, 等. 7-羟基-香豆素-3-羧酸衍生物的合成及抗肿瘤活性[J]. 化学研究与应用, 2023, 35(11): 2711-2717.
- [3] Tolba, M.S., ul-Malik, M.A.A., El-Dean, A.M.K., Geies, A.A., Radwan, S.M., Zaki, R.M., *et al.* (2022) An Overview on Synthesis and Reactions of Coumarin Based Compounds. *Current Chemistry Letters*, **11**, 29-42. <https://doi.org/10.5267/j.ccl.2021.9.007>
- [4] 罗年华, 郑大贵, 林娜, 等. 手性华法林类化合物的合成[J]. 合成化学, 2018, 26(4): 234-239.
- [5] Awin, T., Darwish, K., Aldifar, H., *et al.* (2021) Synthesis of Novel Series of Coumarin Derivatives. *Chemistry and Chemical Technology*, **12**, 1-8.
- [6] 王荣香, 宋佳, 孙博, 等. 香豆素类化合物功能及生物合成研究进展[J]. 中国生物工程杂志, 2022, 42(12): 79-90.
- [7] Khan, D., Mukhtar, S., Alsharif, M.A., Alahmdi, M.I. and Ahmed, N. (2017) $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 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>
- [8] 李智慧. 新型香豆素衍生物的设计合成及其荧光性能的研究[D]: [硕士学位论文]. 西安: 陕西科技大学, 2021.
- [9] 王慧彦, 苏梦洋, 朱陈浩. 香豆素类化合物合成研究进展[J]. 化学研究与应用, 2023, 35(1): 28-38.
- [10] Elshemy, H.A.H. and Zaki, M.A. (2017) Design and Synthesis of New Coumarin Hybrids and Insight into Their Mode of Antiproliferative Action. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **25**, 1066-1075. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.12.019>
- [11] Molnar, M., Lončarić, M. and Kovač, M. (2020) Green Chemistry Approaches to the Synthesis of Coumarin Derivatives. *Current Organic Chemistry*, **24**, 4-43. <https://doi.org/10.2174/1385272824666200120144305>