



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101906445 A

(43) 申请公布日 2010.12.08

(21) 申请号 201010203543.5

(22) 申请日 2010.06.18

(71) 申请人 西南大学

地址 400715 重庆市北碚区天生路2号

(72) 发明人 何延红 官智 王昌恒

(74) 专利代理机构 北京同恒源知识产权代理有限公司 11275

代理人 赵荣之

(51) Int. Cl.

C12P 17/06 (2006.01)

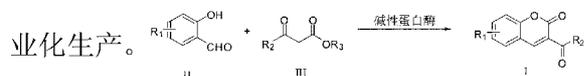
权利要求书 1 页 说明书 7 页

(54) 发明名称

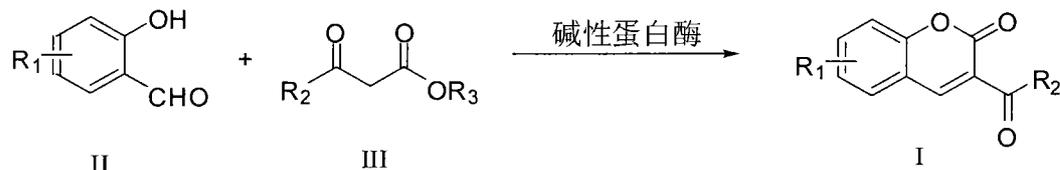
2H-1- 苯并吡喃-2- 酮衍生物的合成方法

(57) 摘要

本发明涉及化学领域,特别涉及 2H-1- 苯并吡喃-2- 酮衍生物的合成方法,该方法是将具有通式 II 的水杨醛或其衍生物与具有通式 III 的 β - 酮酸酯在溶剂中、碱性蛋白酶催化下进行克脑文革反应和分子内酯交换反应,制得具有通式 I 的 2H-1- 苯并吡喃-2- 酮衍生物;该方法具有操作简便、反应条件温和、化学选择性高、产物收率高、酶价廉易得、生产成本低等优点,容易实现工业化生产。



1. 2H-1- 苯并吡喃 -2- 酮衍生物的合成方法, 其特征在于: 将具有通式 II 的水杨醛或其衍生物与具有通式 III 的 β - 酮酸酯在溶剂中、碱性蛋白酶催化下进行克脑文革反应和分子内酯交换反应, 制得具有通式 I 的 2H-1- 苯并吡喃 -2- 酮衍生物;



在上述通式中, R_1 为氢、脂烃基、芳烃基、烷氧基、卤素、硝基或氰基; R_2 为脂烃基、芳烃基或烷氧基; R_3 为脂烃基。

2. 根据权利要求 1 所述 2H-1- 苯并吡喃 -2- 酮衍生物的合成方法, 其特征在于: 所述 R_1 为氢、C1 ~ C4 烷基、芳烃基、C1 ~ C4 烷氧基、卤素、硝基或氰基; R_2 为 C1 ~ C4 烷基、芳烃基或 C1 ~ C4 烷氧基; R_3 为 C1 ~ C4 烷基。

3. 根据权利要求 2 所述 2H-1- 苯并吡喃 -2- 酮衍生物的合成方法, 其特征在于: 所述 R_1 为氢、苯并基、甲氧基、氯或硝基; R_2 为甲基、苯基或乙氧基; R_3 为乙基。

4. 根据权利要求 1 或 2 或 3 所述 2H-1- 苯并吡喃 -2- 酮衍生物的合成方法, 其特征在于: 所述水杨醛或其衍生物与 β - 酮酸酯的投料摩尔比为 1 ~ 4 : 1 ~ 4; 所述溶剂由二甲亚砜和水组成, 其中水占溶剂总体积的 0 ~ 50%; 所述反应温度为 25 ~ 80°C。

5. 根据权利要求 4 所述 2H-1- 苯并吡喃 -2- 酮衍生物的合成方法, 其特征在于: 所述水杨醛衍生物与 β - 酮酸酯的投料摩尔比为 1 : 1 ~ 4; 所述水占溶剂总体积的 5 ~ 15%; 所述反应温度为 50 ~ 60°C。

6. 根据权利要求 5 所述 2H-1- 苯并吡喃 -2- 酮衍生物的合成方法, 其特征在于: 所述水杨醛衍生物与 β - 酮酸酯的投料摩尔比为 1 : 3; 所述水占溶剂总体积的 10%; 所述反应温度为 55°C。

2H-1- 苯并吡喃 -2- 酮衍生物的合成方法

技术领域

[0001] 本发明涉及化合物的合成方法,特别涉及 2H-1- 苯并吡喃 -2- 酮衍生物的合成方法。

背景技术

[0002] 2H-1- 苯并吡喃 -2- 酮及其衍生物具有良好的生物活性如抗炎、镇痛、抗菌、抗病毒、抗凝血、抗氧化、抗增殖、抗癌、调节中枢神经系统等,广泛应用于食品、药品、化妆品、农用化学品、香料、染料等领域;此外,其还可以作为合成苯并吡喃类、香豆酮类等化合物的中间体。因此,2H-1- 苯并吡喃 -2- 酮及其衍生物的合成研究引起了有机化学家和药物化学家的极大关注。

[0003] 2H-1- 苯并吡喃 -2- 酮及其衍生物的传统合成方法是以路易斯酸或无机酸为催化剂,存在多步反应、操作繁琐、反应条件剧烈、催化剂用量大等诸多缺点。近年来,化学家们已尝试采用杂多酸、离子液体、焙烧 Mg-Al 水滑石、微波照射、MAPO-5 与路易斯酸金属离子交换等方法催化合成 2H-1- 苯并吡喃 -2- 酮及其衍生物。酶催化由于具有反应简单、化学选择性高、反应条件温和等优点,已广泛应用于现代有机合成中。但目前文献报道的酶催化反应多为单步反应,由单个酶催化的多步反应的相关报道较少,而通过酶催化的多米诺反应合成 2H-1- 苯并吡喃 -2- 酮衍生物尚未见报道。

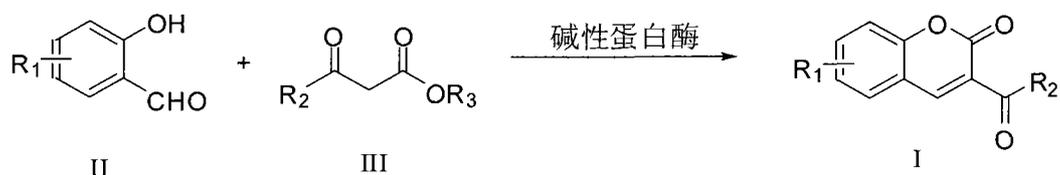
发明内容

[0004] 有鉴于此,本发明的目的在于提供一种通过酶催化的多米诺反应合成 2H-1- 苯并吡喃 -2- 酮衍生物的方法,具有操作简便、反应条件温和、化学选择性高、产物收率高、酶价廉易得、生产成本低等优点。

[0005] 为达到上述目的,本发明提供如下技术方案:

[0006] 1、2H-1- 苯并吡喃 -2- 酮衍生物的合成方法,是将具有通式 II 的水杨醛或其衍生物与具有通式 III 的 β -酮酸酯在溶剂中、碱性蛋白酶催化下进行克脑文革 (Knoevenagel) 反应和分子内酯交换 (intra-molecular transesterification) 反应,制得具有通式 I 的 2H-1- 苯并吡喃 -2- 酮衍生物;

[0007]



[0008] 在上述通式中, R_1 为氢、脂烃基、芳烃基、烷氧基、卤素、硝基或氰基; R_2 为脂烃基、芳烃基或烷氧基; R_3 为脂烃基。

[0009] 进一步,所述 R_1 为氢、C1 ~ C4 烷基、芳烃基、C1 ~ C4 烷氧基、卤素、硝基或氰基; R_2 为 C1 ~ C4 烷基、芳烃基或 C1 ~ C4 烷氧基; R_3 为 C1 ~ C4 烷基;

[0010] 进一步,所述 R_1 为氢、苯并基、甲氧基、氯或硝基; R_2 为甲基、苯基或乙氧基; R_3 为乙基;

[0011] 进一步,所述水杨醛衍生物与 β -酮酸酯的投料摩尔比为 1 ~ 4 : 1 ~ 4;所述溶剂由二甲亚砜 (DMSO) 和水组成,其中水占溶剂总体积的 0 ~ 50%;所述反应温度为 25 ~ 80°C;

[0012] 进一步,所述水杨醛衍生物与 β -酮酸酯的投料摩尔比为 1 : 1 ~ 4;所述水占溶剂总体积的 5 ~ 15%;所述反应温度为 50 ~ 60°C;

[0013] 进一步,所述水杨醛衍生物与 β -酮酸酯的投料摩尔比为 1 : 3;所述水占溶剂总体积的 10%;所述反应温度为 55°C。

[0014] 本发明的有益效果在于:本发明提供了一种通过碱性蛋白酶催化的多米诺克脑文革 / 分子内酯交换反应合成 2H-1-苯并吡喃-2-酮衍生物的方法,具有操作简便、反应条件温和、化学选择性高、产物收率高、酶价廉易得、生产成本低等优点,容易实现工业化生产。

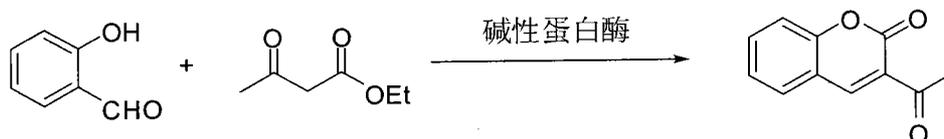
具体实施方式

[0015] 为了使本发明的目的、技术方案和优点更加清楚,下面对本发明的优选实施例进行详细的描述。

[0016] 优选实施例中使用的碱性蛋白酶来源于地衣芽孢杆菌 (*Bacillus licheniformis*) 2709,购自无锡市雪梅酶制剂科技有限公司,酶活力为 200U/mg。优选实施例中采用薄层色谱法 (GF254 硅胶板) 监测反应进程;快速柱色谱法采用 100 ~ 200 目硅胶加压柱,洗脱剂为乙酸乙酯与石油醚的混合液。

[0017] 实施例 1 ~ 35、酶催化的水杨醛与乙酰乙酸乙酯的多米诺克脑文革 / 分子内酯交换反应合成 3-乙酰基-2H-1-苯并吡喃-2-酮

[0018]



[0019] 在圆底烧瓶中加入水杨醛、乙酰乙酸乙酯、有机溶剂、水和酶,恒温搅拌反应,反应完毕后,滤过,滤饼用二氯甲烷洗涤,合并滤液和洗液,加水 (20ml) 稀释后,用二氯甲烷萃取 3 次 (每次 20ml),合并二氯甲烷萃取液,用无水硫酸钠干燥,再减压蒸馏除去溶剂得粗产物,将粗产物用快速柱色谱法纯化,即得目标产物。反应条件及结果见表 1。

[0020] 表 1、3-乙酰基-2H-1-苯并吡喃-2-酮的合成条件及结果

[0021]

实施 例	水杨醛 (mg/mmol)	乙酰乙酸乙 酯(mmol)	有机溶剂 (mL)	水 (mL)	酶 (mg)	温度 (°C)	时间 (h)	收率 (%)
1	100/0.82	1.23	DMSO(2.5)	0	碱性蛋白酶(100)	25	65	27
2	100/0.82	1.23	DMSO(2.5)	0	胰酶(100)	25	65	25
3	100/0.82	1.23	DMSO(2.5)	0	木瓜凝乳酶(100)	25	65	23
4	100/0.82	1.23	DMSO(2.5)	0	谷氨酰胺转氨酶(100)	25	65	18
5	100/0.82	1.23	DMSO(2.5)	0	菠萝蛋白酶(100)	25	65	15
6	100/0.82	1.23	DMSO(2.5)	0	鸡蛋清溶菌酶(100)	25	65	15
7	100/0.82	1.23	DMSO(2.5)	0	木瓜蛋白酶(100)	25	65	13
8	100/0.82	1.23	DMSO(2.5)	0	纤维素酶(100)	25	65	12
9	100/0.82	1.23	DMSO(2.5)	0	Lipozyme TLIM(100)	25	65	11

[0022]

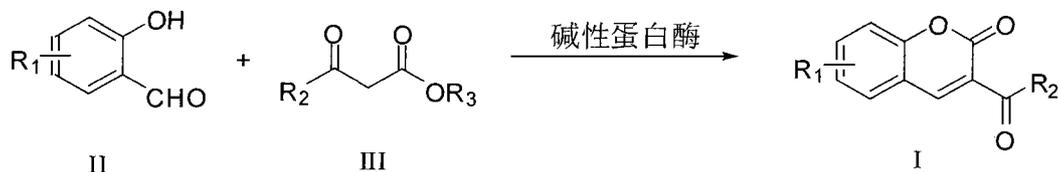
10	100/0.82	1.23	DMSO(2.5)	0	中性蛋白酶(100)	25	65	8
11	100/0.82	1.23	DMSO(2.5)	0	不加酶	25	65	痕量
12	200/1.64	4.9	乙醇(5)	0.5	碱性蛋白酶(200)	25	94	19
13	200/1.64	4.9	DMF(5)	0.5	碱性蛋白酶(200)	25	94	30
14	200/1.64	4.9	DMSO(5)	0.5	碱性蛋白酶(200)	25	94	47
15	200/1.64	4.9	DMSO(5)	0	碱性蛋白酶(200)	25	86	30
16	200/1.64	4.9	DMSO(4.75)	0.25	碱性蛋白酶(200)	25	86	50
17	200/1.64	4.9	DMSO(4.5)	0.5	碱性蛋白酶(200)	25	86	53
18	200/1.64	4.9	DMSO(4.25)	0.75	碱性蛋白酶(200)	25	86	37
19	200/1.64	4.9	DMSO(2.5)	2.5	碱性蛋白酶(200)	25	86	28
20	200/1.64	4.9	DMSO(4.5)	0.5	碱性蛋白酶(200)	45	45	48
21	200/1.64	4.9	DMSO(4.5)	0.5	碱性蛋白酶(200)	50	45	54
22	200/1.64	4.9	DMSO(4.5)	0.5	碱性蛋白酶(200)	55	45	58
23	200/1.64	4.9	DMSO(4.5)	0.5	碱性蛋白酶(200)	60	45	52
24	200/1.64	4.9	DMSO(4.5)	0.5	碱性蛋白酶(200)	80	45	19
25	200/1.64	4.9	DMSO(4.5)	0.5	碱性蛋白酶(50)	55	112	51
26	200/1.64	4.9	DMSO(4.5)	0.5	碱性蛋白酶(100)	55	112	54
27	200/1.64	4.9	DMSO(4.5)	0.5	碱性蛋白酶(150)	55	112	51
28	200/1.64	4.9	DMSO(4.5)	0.5	碱性蛋白酶(200)	55	112	50
29	200/1.64	4.9	DMSO(4.5)	0.5	碱性蛋白酶(300)	55	112	35
30	800/6.56	1.64	DMSO(4.5)	0.5	碱性蛋白酶(100)	55	80	32
31	400/3.28	1.64	DMSO(4.5)	0.5	碱性蛋白酶(100)	55	80	37
32	200/1.64	1.64	DMSO(4.5)	0.5	碱性蛋白酶(100)	55	80	47
33	200/1.64	3.28	DMSO(4.5)	0.5	碱性蛋白酶(100)	55	80	50
34	200/1.64	4.9	DMSO(4.5)	0.5	碱性蛋白酶(100)	55	80	58
35	200/1.64	6.56	DMSO(4.5)	0.5	碱性蛋白酶(100)	55	80	48

[0023] 由表 1 可知,水杨醛与乙酰乙酸乙酯的多米诺克脑文革 / 分子内酯交换反应在无酶催化情况下仅有痕量产物生成(实施例 11);在 10 种测试酶中,碱性蛋白酶的催化活性最好,产物收率最高(实施例 1);胰酶和木瓜凝乳酶的催化活性次之(实施例 2~3);其余 7 种酶的催化活性较低(实施例 6~10)。以碱性蛋白酶为催化剂,水杨醛与乙酰乙酸乙酯的多米诺克脑文革 / 分子内酯交换反应在不同条件下均可以顺利进行并获得目标产物:反应溶剂优选由有机溶剂和水组成,有机溶剂优选乙醇、DMF 或 DMSO,更优选 DMSO(实施例 12~14);水量优选为溶剂总体积的 0~50%,更优选 5~15%,最优选 10%(实施例 15~19);反应温度优选 25~80℃,更优选 50~60℃,最优选 55℃(实施例 20~24);水杨醛

与乙酰乙酸乙酯的投料摩尔比优选为 1 ~ 4 : 1 ~ 4, 更优选 1 : 1 ~ 4, 最优选 1 : 3 (实施例 30 ~ 35); 此外, 酶量对产物收率也有一定影响, 可以通过调节酶量以获得较高的产物收率 (实施例 25 ~ 29)。

[0024] 实施例 36 ~ 49、碱性蛋白酶催化的水杨醛或其衍生物与 β -酮酸酯的多米诺克脑文革 / 分子内酯交换反应合成 2H-1- 苯并吡喃 -2- 酮衍生物

[0025]



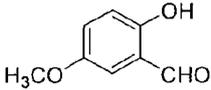
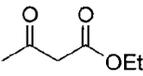
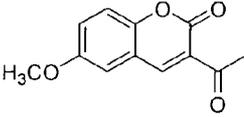
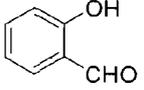
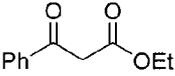
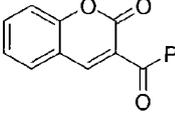
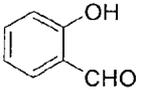
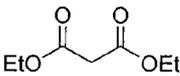
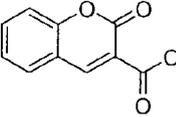
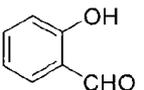
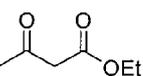
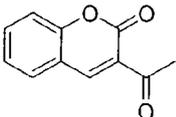
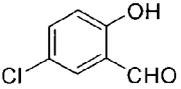
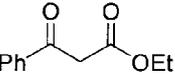
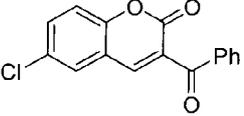
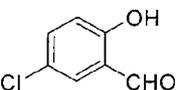
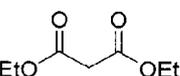
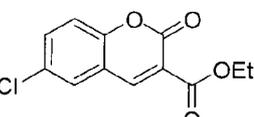
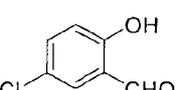
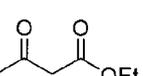
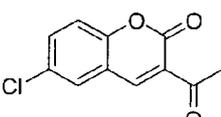
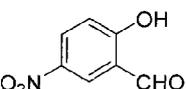
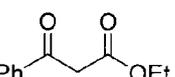
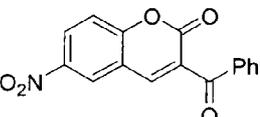
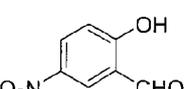
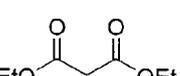
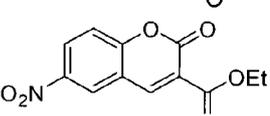
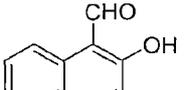
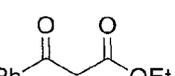
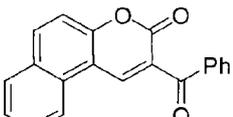
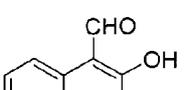
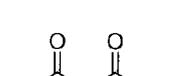
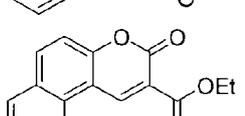
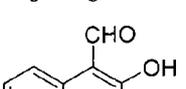
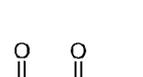
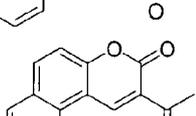
[0026] 在圆底烧瓶中加入水杨醛或其衍生物 (1.64mmol)、 β -酮酸酯 (4.9mmol)、DMSO (4.5mL)、水 (0.5mL) 和碱性蛋白酶 (100mg), 温度 55°C 搅拌反应, 反应完毕后, 滤过, 滤饼用二氯甲烷洗涤, 合并滤液和洗液, 加水 (20ml) 稀释后, 用二氯甲烷萃取 3 次 (每次 20ml), 合并二氯甲烷萃取液, 用无水硫酸钠干燥, 再减压蒸馏除去溶剂得粗产物, 将粗产物用快速柱色谱法纯化, 即得 2H-1- 苯并吡喃 -2- 酮衍生物。反应条件及结果见表 2。

[0027] 表 2、2H-1- 苯并吡喃 -2- 酮衍生物的合成条件及结果

[0028]

实施例	II	III	I	反应时间 (h)	产物收率 (%)
36				48	75
37				163	68

[0029]

38				117	58
39				48	73
40				163	69
41				80	57
42				48	45
43				117	56
44				117	30
45				48	48
46				117	25
47				192	18
48				192	10
49				288	48

[0030] 由表 2 可知,碱性蛋白酶可以催化不同类型的水杨醛或其衍生物与 β -酮酸酯的多米诺克脑文革 / 分子内酯交换反应来合成 2H-1-苯并吡喃-2-酮衍生物。从水杨醛或其衍生物的角度观察,当水杨醛或苯环上含有供电子基团的 5-甲氧基水杨醛与 β -酮酸酯反应时,可以得到较高收率 (57%~75%) 的 2H-1-苯并吡喃-2-酮衍生物 (实施例 36~41);相反,当苯环上含有吸电子基团的 5-硝基水杨醛或 5-氯水杨醛与 β -酮酸酯反应时,

得到较低收率(25%~56%)的2H-1-苯并吡喃-2-酮衍生物(实施例42~46);说明苯环上的电子效应对产物收率有较大影响。2-羟基-1-萘醛与 β -酮酸酯反应获得较低的产物收率(10%~48%,实施例47~49),可能是由于萘基具有较大空间位阻的影响。从 β -酮酸酯的角度观察,与乙酰乙酸乙酯和丙二酸二乙酯相比,苯甲酰乙酸乙酯与水杨醛或其衍生物的反应时间最短且产物收率较高,可能是因为苯甲酰乙酸乙酯比乙酰乙酸乙酯和丙二酸二乙酯更容易生成稳定的负离子。但当苯甲酰乙酸乙酯与2-羟基-1-萘醛反应时,与丙二酸二乙酯相比产物收率较低,可能是由于苯基空间位阻较大的缘故。结合上述实验结果和理论分析,本领域技术人员可以推测得出如下结论:当水杨醛或其衍生物通式中的 R_1 为氢、脂烃基、芳烃基、烷氧基、卤素、硝基或氰基,优选为氢、C1~C4烷基、芳烃基、C1~C4烷氧基、卤素、硝基或氰基; β -酮酸酯通式中的 R_2 为脂烃基、芳烃基或烷氧基,优选为C1~C4烷基、芳烃基或C1~C4烷氧基; R_3 为脂烃基,优选为C1~C4烷基时,通过碱性蛋白酶催化的水杨醛或其衍生物与 β -酮酸酯的多米诺克脑文革/分子内酯交换反应来合成2H-1-苯并吡喃-2-酮衍生物均是可行的。

[0031] 最后说明的是,以上实施例仅用以说明本发明的技术方案而非限制,尽管通过参照本发明的优选实施例已经对本发明进行了描述,但本领域的普通技术人员应当理解,可以在形式上和细节上对其作出各种各样的改变,而不偏离所附权利要求书所限定的本发明的精神和范围。