

异香豆素类化合物的合成研究及新进展

李 丽, 杨锦飞, 袁相爱

(南京师范大学 化学与环境科学学院, 江苏 南京 210097)

[摘要] 介绍了异香豆素类化合物在抗癌和其他药理方面的作用, 综述了异香豆素类化合物的合成方法, 着重介绍其中的二氢类异香豆素化合物的臭氧氧化法、金属有机合成法、催化氧化法、分子间成环缩合法等合成方法, 并进行了比较. 对于多取代异香豆素类化合物的合成研究也进行了初步的探讨. 最后对异香豆素类化合物在生理和生物活性方面的发展前景提出了展望.

[关键词] 异香豆素, 合成, 生物活性

[中图分类号] O 623 52 [文献标识码] B [文章编号] 1672-1292(2005)02-0064-04

Study on Synthesis of Isocoumarins and its Evolution

L I L i YANG Jinfei YUAN Xiangai

(School of Chemistry and Environment Science, Nanjing Normal University, Jiangsu Nanjing 210097, China)

Abstract The article introduces the antitumor and other pharmacologic effects of the isocoumarins, reviews the methods of synthesizing isocoumarins, and places an emphasis on introducing and comparing such methods of synthesizing synthetic routes of dihydroisocoumarins as ozone oxidation, organic metal synthesis, catalytic oxidation and so on. The article also makes a preliminary investigation of the synthesis of polysubstituted isocoumarin, and finally suggests an expectation for its prospect in physiological and biological activity.

Key words isocoumarin, synthesis, bioactivity

异香豆素(学名: 1H-2-苯并吡喃-1-酮)是一些天然产物的基本结构, 广泛分布于自然界中, 种类繁多, 人们曾用多种方法对此类化合物进行了合成^[1]. 特别是最近发现其衍生物具有抗菌、消炎^[2]、抗癌^[3]、抑制蛋白酶^[4]和除草等生理和生物活性, 并有明显的抗癌活性, 对此类化合物研究更加活跃. 为了研究这类化合物的构效关系, 寻找有实用价值的抗癌药物, 人们对此类化合物还进行了大量的生物活性研究. 本文拟对近几年的研究进展作如下综述和展望.

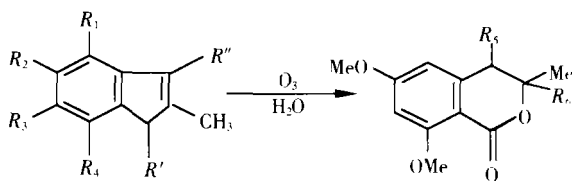
1 二氢异香豆素类化合物的合成

二氢异香豆素是广泛存在于自然界植物体内的天然物质. 其衍生物具有较高的生物活性.

1.1 茛的臭氧氧化法

茛分子中五员环上的不饱和键很容易被臭氧氧化, 再水解成环, 即合成出二氢异香豆素衍生物.

1985 年, Furuta 等人^[2]以茛衍生物 (1a) 为原料, 采用臭氧氧化法, 合成出 (2a). 1989 年, Kendall 等人^[5]也用同样的方法, 由原料 (1b) 合成出 (2b).



(1a/1b)

(2a/2b)

(1a): $R_1 = R_3 = H$, $R_2 = R_4 = OMe$

(2a): $R_5 = CH_3$, $R_6 = OH$, $R' = CH_3COO$, $R'' = CH_3$

(1b): $R_1 = R_3 = OMe$, $R_2 = R_4 = R' = H$

(2b): $R_5 = R_6 = H$, $R' = CH_3COO$

1.2 金属有机合成法

该法在合成中常用铈、钡、锂等金属有机物做为活性中间体. 1987 年, Larock 等^[6]人用邻二乙氧

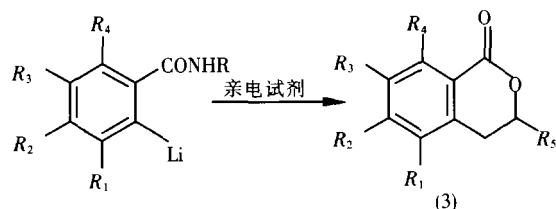
收稿日期: 2004-09-03

基金项目: 南京师范大学环境友好实验室基金资助项目 (181090H 603).

作者简介: 李 丽, (1979-), 女, 硕士研究生, 主要从事精细化学品及阻燃剂的合成的学习与研究. E-mail: babyli2003@sina.com.cn

通讯联系人: 杨锦飞 (1956-), 教授, 主要从事阻燃剂与医药中间体合成的教学与研究. E-mail: yangjinfe@njnu.edu.cn

基砷苯甲酸与 PdCl_2 和烯烃反应, 合成出 3, 4-二氢异香豆素. 1989年, Brahmabhatt等人^[7]以苯基锂衍生物为原料, 与 1, 2-环氧丁烷反应, 合成出 3-乙基-3, 4-二氢异香豆素衍生物 (3a b) ($R_5 = \text{Et}$), 反应式如下:



a: $R_1 = R_2 = R_4 = \text{OMe}$, $R_3 = \text{H}$

b: $R_1 = R_2 = \text{OMe}$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{OH}$

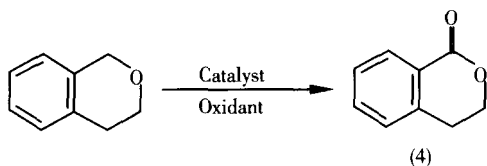
c: $R_1 = R_4 = \text{H}$, $R_2 = R_3 = \text{Me}$

d: $R_1 = R_3 = \text{H}$, $R_2 = \text{Me}$, $R_4 = \text{OH}$

1992年, Bhile等人^[8]用类似的方法, 合成出 3-甲基衍生物 (3c d) ($R_5 = \text{CH}_3$).

1.3 异色满催化氧化法

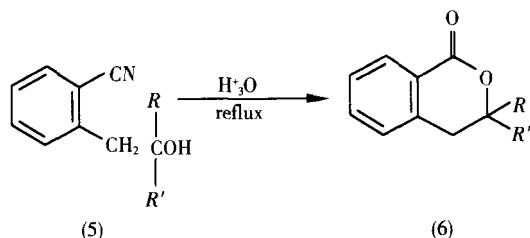
该法是利用异色满分子中 1 位上的 CH_2 很容易催化氧化羰基的化学性能而进行的. Balavoine 等人^[9]曾以异色满为原料, 采用三氯化钨做催化剂, 利用次氯酸钠做氧化剂, 合成出 3, 4-二氢异香豆素 (4). 1993 年, Nakayama 等人^[10]利用复合催化剂 $\text{NPV}_6\text{M}_{66}$ 和氧气, 也完成了合成. 上述催化氧化反应, 氧化剂和催化剂的种类, 对产物收率影响较大.



1.4 环缩合法

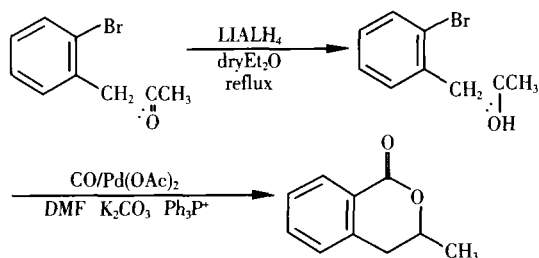
1.4.1 分子内成环缩合法

1992年, Sinha 等人^[11]以邻苯二甲酸二甲酯为原料, 在丙酸酐及吡啶催化下, 环化合成出 4-羧酸酯基-3, 4-二氢异香豆素. 该反应温度对产物收率影响较大. 室温下反应, 得不到产物. 然而以邻苯基苯基羟基为原料, 于酸性介质中水解后缩合, 高产率地合成出 3, 3-二取代或 3-取代-3, 4-二氢异香豆素. 反应式如下:

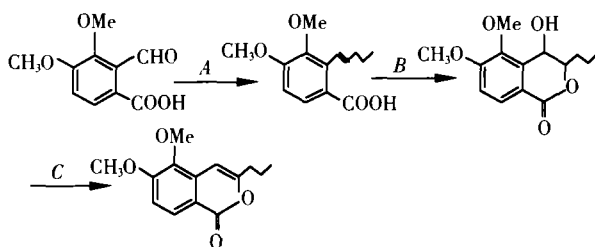


($R' = \text{Me}, \text{Et}$; $R = \text{H}, \text{Me}, \text{Et}$)

袁斌等^[12]以邻溴苯基丙酮为原料, 用四氢化铝锂作还原剂, 合成了 1-(2-溴苯基)-2-丙醇. 在醋酸钨和微量胍催化作用下, 1-(2-溴苯基)-2-丙醇与一氧化碳于 125°C 反应, 以 99% 的产率合成了 3-甲基-3, 4-二氢异香豆素.



闫福林等^[13]采用通过 2, 3-二甲氧基-6-羧基苯甲醛与 Wittig 试剂反应, 然后氧化、环合脱水, 得到了目标产物 3-丙基-5, 6-二甲氧基异香豆素.

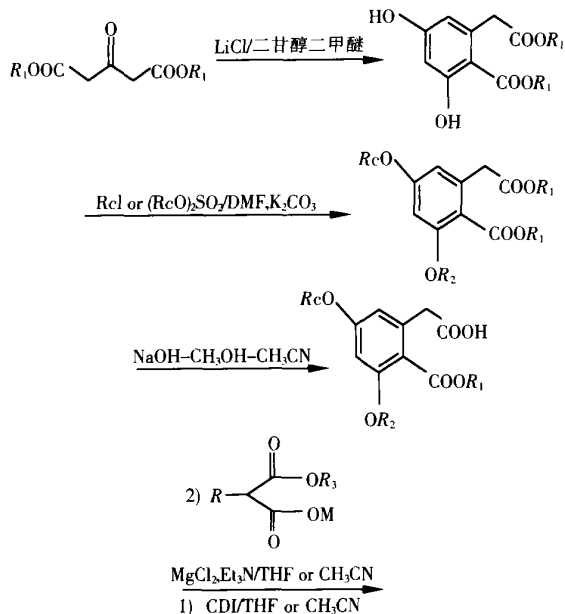


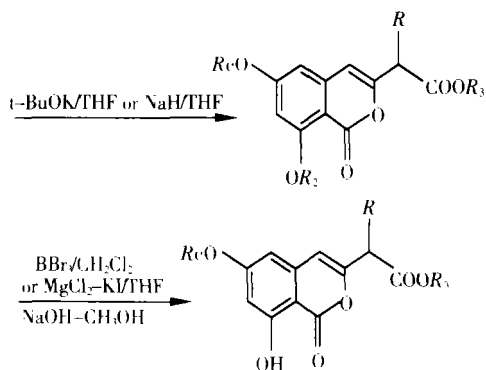
A: $\text{Ph}_3\text{P}^+ \equiv \text{N}$, $t\text{-BuOK}/t\text{-BuOH}$; B: AcOH , H_2O_2 ;

C: P-TsOH , Benzene

该方法合成路线短, 原料和试剂易得, 反应条件温和, 收率较高.

由高邻苯二酸衍生物与丙二酸衍生物在碱缩合剂及惰性有机溶剂存在下反应制备异香豆素-3-基-乙酸衍生物^[14], 反应过程如下:





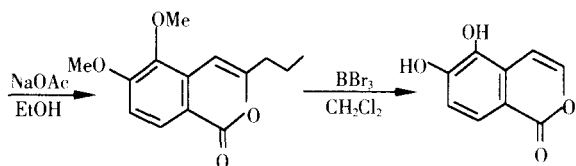
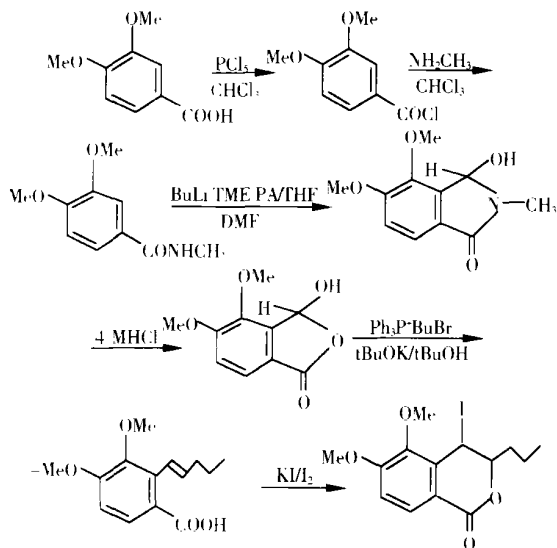
其中: R 为氢原子、烷基、链烯基、链炔基、烷氧基、保护的氨基等; R_1 为羧基保护基; R_2 为低级烷基; R_3 为氢原子或羧基保护基; R_4 为氢原子或羧基保护基; X 为溴、氯、-OM 基 (M 为碱金属或碱土金属)

1.4.2 分子间成环缩合法

该法是通过邻苯二酸酐、邻取代苯甲酸酯与醛类化合物进行分子间缩合反应实现的. 1986 年, Barber 等人^[15]以 2-乙基-4,6-二甲氧苯甲酸乙酯为原料, 与乙醛缩合, 合成出 3,4-二甲基-6,8-二甲氧基-3,4-二氢异香豆素. 1993 年, Kessar 等人^[16]以芳醛和 6-甲氧基-2-甲基苯甲酸乙酯为原料, 采用类似地合成法, 合成出 3-取代芳基-8-甲氧基-3,4-二氢异香豆素.

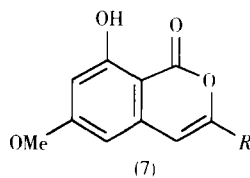
2 多取代异香豆素的合成

国内外一些化学工作者通过不同的原料和途径, 对此类化合物进行了化学合成和生物活性试验. 本法提供了一个合成异香豆素类化合物的新方法, 用于合成多取代异香豆素更为方便和简捷. 本法用易得的 3,4-二甲氧基苯甲酸为原料, 采用一般的化学试剂, 经 8 步反应, 以较高的总收率得到了多取代基的 3-丙基-5,6-二羟基异香豆素. 合成路线如下^[17]:

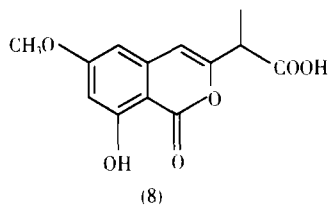


3 异香豆素类生物活性的展望

近 20 年来研究结果表明, 异香豆素类化合物具有多方面的生理和生物活性. Furuta^[2]等人的早期研究证明了某些异香豆素衍生物, 如 3,4-二甲基-6-甲氧基-8-羟基异香豆素等具有极强的消炎作用. 1992 年, Yoshika 等人^[18]的生物试验结果表明: 由 (7) 式所示的化合物均具有良好的抗菌作用. 另有报道: 由 8-羟基-3-甲基-6-甲氧基-异香豆素经过几步反应制备的异香豆素-3-乙酸衍生物^[19] (8) 可有效地预防和治疗异常免疫调节作用或血管生成后疾病. 1993 年, Myata 等人^[3]经小白鼠动物试验证明: 3-氯甲基-6-甲氧基-8-羟基异香豆素对白鼠体内的埃尔利希癌细胞 (Ehrlich Cell) 具有极强的抑制作用. 1996 年, Canedo 等人^[20]的动物试验研究表明: 8-羟基-3-取代-3,4-二氢异香豆素也具有抗癌活性. 随着异香豆素类化学的发展, 可望有更多的异香豆素衍生物的生理和生物活性被人类所认识和发现.



$R = \text{CH}_2\text{OH}, \text{COOH}, (\text{CH}_2)_n\text{CH}_3 (n = 2, 4, 6)$



[参考文献]

- [1] Roger D B Isocoumarins development since 1950 [J]. Chem Rev 1964, 64 (3): 229.
- [2] Furuta Takuya Isocoumarin derivatives [P]. JP Patent JP 60142976 1985-07-29.
- [3] Myata Ryoichi Yoshika Takeo Preparation of anticancer isocoumarins [P]. JP Patent JP 0597841 1993-04-20.
- [4] Hemmi Keiji Biochemistry [J]. J Org Chem, 1985, 24 (8): 1841.

- (1): 113-115
- [5] Kendall JK, Fisher TH, Schultz H P. An improved synthesis of 6,8-dimethoxy-3-methylisocoumarin a fungalmethylolite precursor [J]. *J Org Chem*, 1989, 54(17): 4218-4220.
- [6] Laroock R C, Varaparth S. Synthesis of isocoumarins via thalliumolefination of arenes [P]. *US Patent* US4650881, 1987-03-17.
- [7] Brahmabhatt D I. Application of ortholithiation reaction synthesis of some 3-ethyl-3,4-dihydroisocoumarins [J]. *J Indian Chem Soc*, 1989, 66(7): 481-482.
- [8] Bhile B H, Aklolkar V D, Brahmabhatt D I. Synthesis of some enone derivatives [J]. *Indian J Chem*, 1992, 31B(2): 116-117.
- [9] Bahvoine G, Ekenazi C, Meunier F. Catalytic oxidation of ethers by ruthenium(III) chloride/sodium hypochlorite system [J]. *J Mol Catal*, 1985, 30(1-2): 125-133.
- [10] Nakayama Kouichi, Hamamoto Masatoshi, Nishiyama Yutaka *et al*. Oxidation of benzylic derivatives with dioxygen catalyzed by mixed addenda metallophosphate containing vanadium and molybdenum [J]. *Chem Lett*, 1993, (10): 1699-1702.
- [11] Sinha N K, Sahay L K, Prasad K, *et al*. Synthesis of some new 3-ethyl and 3-phenylisocoumarins [J]. *J Heterocycl Chem*, 1992, 1(5): 235-240.
- [12] 袁斌, 袁世平, 徐凇然, 等. 天然物 3-甲基-3,4-二氢异香豆素的合成 [J]. *哈尔滨理工大学学报*, 1998, 3(1): 113-115.
- [13] 闫福林. 异香豆素类化合物的合成研究 [J]. *新乡医学院学报*, 1995, 12(3): 217-219.
- [14] 美露香株式会社. 制备异香豆素及其中间体的方法 [P]. *JP Patent* PCT/JP00/04371, 2002-12-25.
- [15] Barker J A, Staunton J, Wilkinson M R. A diastereoselective synthesis of the polyketide antibiotic citrin in using toluene anion chemistry [J]. *J Chem Soc Perkin Trans I*, 1986, (12): 2101-2109.
- [16] Kessar S V, Gupta Y P, Singh S. O-Toluato carbanions facile synthesis of hydrangenol and phyllostadien [J]. *Indian J Chem*, 1993, 32B(6): 668-669.
- [17] 闫福林. 多取代异香豆素的合成研究 [J]. *河南师范大学学报(自然科学版)*, 1999, 27(2): 46-47.
- [18] Yoshika Takeo, Miyata Ryoichi, Tone Hiroshi *et al*. Antibiotic M143-37F11 and its manufacture and synthetic intermediates [P]. *JP Patent* JP 04112884, 1992-04-14.
- [19] Mercian Corporation. Process for producing isocoumarins and intermediates for the same [P]. *JP Patent* WO97/48693, 2003-04-15.
- [20] Canedo H L, Acebal S C, Garcia G D. Antitumor isocoumarins [P]. *GE Patent* WO9627594, 1996-09-12.

[责任编辑: 严海琳]