

学校编码: 10384

分类号 _____ 密级 _____

学号: 20620131151498

UDC _____

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

7-羟基-4-甲基香豆素的合成研究

Study on synthesis of 7-hydroxy-4-methylcoumarin

戚晓霞

指导教师姓名: 黎 四 芳 教 授

企业导师姓名: 李连石 高级工程师

专 业 名 称: 化 学 工 程

论文提交日期: 2016 年 5 月

论文答辩时间: 2016 年 5 月

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2016 年 月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为()课题(组)的研究成果,获得()课题(组)经费或实验室的资助,在()实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月

摘要

本文主要针对磷钨酸(HPW)催化合成 7-羟基-4-甲基香豆素效率低、成本高等问题, 选取聚乙烯基吡咯烷酮(PVP, K30)和 N-甲基吡咯烷酮(NMP)为载体, 通过浸渍法制备负载磷钨酸催化剂, 改善其催化性能, 建立 7-羟基-4-甲基香豆素高产率的新工艺。主要开展了以下几方面研究:

1. 聚乙烯基吡咯烷酮负载磷钨酸催化剂(PVP-HPW)和 N-甲基吡咯烷酮负载磷钨酸催化剂($[NMP]_3PW$)的制备及表征: 采用浸渍法制备 PVP-HPW 和 $[NMP]_3PW$ 催化剂, 运用红外光谱、热重分析、元素分析、紫外-可见漫反射-近红外光谱分析等多种表征方法对合成的催化剂进行表征。结果表明, PVP-HPW 和 $[NMP]_3PW$ 催化剂不仅保持了磷钨酸(HPW)原有的 Keggin 的四面体结构, 而且还具有很好的热稳定性和很强的酸性。

2. 7-羟基-4-甲基香豆素的合成: 以 7-羟基-4-甲基香豆素的收率为指标, 在反应物的摩尔比为 1:1(间苯二酚 0.1 mol), 反应时间为 3 h, 催化剂用量为间苯二酚质量的 9%, 反应温度为 100 °C 的条件下, 比较 HPW、N-甲基咪唑硫酸氢盐($[HMIM]HSO_4$)、聚乙烯基吡咯烷酮负载浓硫酸($[HPVP]HSO_4$)、N-甲基吡咯烷酮硫酸氢盐($[HNMP]HSO_4$)、 H_2SO_4 、PVP-HPW(1:9, 1:5, 1:3)、 $[NMP]_3PW$ 催化剂的催化活性; 以 PVP-HPW(1:9)和 $[NMP]_3PW$ 为催化剂, 通过单因素实验和正交试验研究 PVP-HPW(1:9)和 $[NMP]_3PW$ 催化合成 7-羟基-4-甲基香豆素的工艺条件。结果表明, 在相同的条件下, PVP-HPW(1:9)和 $[NMP]_3PW$ 催化活性明显优于其他几种催化剂, 产品收率分别为 89.80%和 80.24%。PVP-HPW(1:9)为催化剂的最佳工艺条件为: 反应温度为 110 °C, 反应时间为 2 h, 催化剂用量为间苯二酚质量的 9%, 间苯二酚与乙酰乙酸乙酯物质质量的比为 1:1.3, 收率为 96.70%; $[NMP]_3PW$ 催化合成目标产品的最佳工艺条件为: 反应温度为 100 °C, 反应时间为 2 h, 催化剂用量为 0.25 mmol, 间苯二酚与乙酰乙酸乙酯物质的量的比为 1:1.3, 收率为 91.66%。

关键词: 7-羟基-4-甲基香豆素; PVP-HPW 催化剂; $[NMP]_3PW$ 催化剂

Abstract

In order to solve the problems of the low catalytic efficiency and high cost in synthesis of 7-hydroxy-4-methylcoumarin which is catalyzed by phosphotungstic acid, We selected PVP (K30) and NMP as supporter to improve the catalytic performance by the method of impregnation to prepare supported phosphotungstic acid catalysts and build new 7-hydroxy-4-methylcoumarin's synthetic processes with high yield. In this thesis we mostly focus on:

1. Preparation and characterization of PVP-HPW and $[\text{NMP}]_3\text{PW}$: PVP-HPW and $[\text{NMP}]_3\text{PW}$ were prepared by the method of impregnation. FT-IR, TG, Elemental analysis and UV-Vis were applied to characterize these catalysts. The results indicates that PVP-HPW and $[\text{NMP}]_3\text{PW}$ are not only in structure remain intact, but also have high thermal stability and strong acidity.

2. Synthesis of 7-hydroxy-4-methylcoumarin: the yield of 7-hydroxy-4-methylcoumarin is used as the evaluation index, the catalytic efficiency of the HPW, $[\text{HMIM}]\text{HSO}_4$, $[\text{HPVP}]\text{HSO}_4$, $[\text{HNMP}]\text{HSO}_4$, H_2SO_4 , PVP-HPW(1:9), PVP-HPW(1:5), PVP-HPW(1:3) and $[\text{NMP}]_3\text{PW}$ were evaluated through synthesis of 7-hydroxy-4-methylcoumarin via Pechmann reaction under the conditions that the mole ratio of reactants is 1:1(resorcinol mole is 0.1 mol), reaction time is 3 h, mass of catalyst is 0.99 g and reaction temperature is 100 °C. Then, the process conditions on synthesis of 7-hydroxy-4-methylcoumarin catalyzed by PVP-HPW (1:9) and $[\text{NMP}]_3\text{PW}$ were studied via the singal factor experiments and orthogonal experimental design. The results indicates that comparing with other catalysts, PVP-HPW (1:9) and $[\text{NMP}]_3\text{PW}$ perform better and the yield of 7-hydroxy-4-methylcoumarin catalyzed by PVP-HPW(1:9) and $[\text{NMP}]_3\text{PW}$ are 89.8% and 80.24% under the same condition. The optimized conditions catalyzed by PVP-HPW(1:9) are at reaction temperature of 110 °C, reaction time of 2 h, catalyst dosage is 0.99 g and the mole ratio of resorcinol and ethyl acetoacetate is 1:1.3 (resorcinol 0.1 mol) and the yield is 96.70%. The optimized conditions catalyzed by $[\text{NMP}]_3\text{PW}$ are at reaction temperature of 100 °C, reaction time of 2 h, catalyst dosage

of 0.25 mmol, the mole ratio of resorcinol and ethyl acetoacetate is 1:1.3 (resorcinol 0.1 mol) and the yield is 91.66%.

Keywords: 7-hydroxy-4-methylcoumarin; PVP-HPW catalyst; [NMP]₃PW catalyst

厦门大学博硕士学位论文摘要库

目 录

第一章 绪论	1
1.1 前言	1
1.2 7-羟基-4-甲基香豆素合成技术概况	1
1.2.1 香豆素类化合物的合成方法.....	2
1.2.2 Pechmann 反应催化合成 7-羟基-4-甲基香豆素技术的改进.....	7
1.3 7-羟基-4-甲基香豆素的应用	13
1.3.1 工业方面的应用.....	13
1.3.2 农业方面的应用.....	13
1.3.3 医药方面的应用.....	14
1.4 杂多酸及负载杂多酸的研究进展	16
1.4.1 杂多酸的概述.....	16
1.4.2 杂多酸的性质.....	16
1.4.3 负载型杂多酸.....	19
1.5 本论文的研究目的及研究内容	23
第二章 实验部分	25
2.1 前言	25
2.2 实验试剂及仪器设备	25
2.3 PVP-HPW 催化剂和[NMP]₃PW 催化剂的制备工艺	27
2.3.1 磷钨酸的前处理.....	27
2.3.2 磷钨酸催化剂的负载.....	28
2.4 负载型浓硫酸催化剂的制备	29
2.4.1 [HNMP]HSO ₄ 催化剂的制备.....	29
2.4.2 [HMIM]HSO ₄ 催化剂的制备.....	29
2.4.3 [HPVP]HSO ₄ 催化剂的制备.....	30
2.5 负载磷钨酸催化剂的表征	30
2.5.1 傅立叶红外光谱分析.....	30

2.5.2 元素分析法.....	30
2.5.3 热重分析.....	31
2.5.4 紫外-可见-近红外分光光度计分析.....	31
2.6 7-羟基-4-甲基香豆素的合成.....	32
2.6.1 实验步骤.....	32
2.6.2 实验的反应装置.....	33
2.6.3 产物的定性定量分析方法.....	33
第三章 结果与讨论.....	35
3.1 催化剂的表征.....	35
3.1.1 傅立叶红外表征.....	35
3.1.2 热分析表征.....	36
3.1.3 元素分析表征.....	37
3.1.4 紫外-可见漫反射-近红外光谱分析.....	38
3.2 催化剂的活性比较.....	40
3.3 PVP-HPW(1:9)为催化剂的单因素研究.....	41
3.3.1 反应温度对反应收率的影响.....	41
3.3.2 反应时间对反应收率的影响.....	42
3.3.3 催化剂用量对反应收率的影响.....	43
3.3.4 反应物配比对反应收率的影响.....	44
3.4 PVP-HPW(1:9)为催化剂的正交试验结果.....	45
3.5 [NMP]₃PW 为催化剂的单因素研究.....	47
3.5.1 反应温度对反应收率的影响.....	47
3.5.2 反应时间对反应收率的影响.....	48
3.5.3 催化剂用量对反应收率的影响.....	49
3.5.4 反应物配比对反应收率的影响.....	50
3.6 [NMP]₃PW 为催化剂的正交试验结果.....	51
3.7 7-羟基-4-甲基香豆素的检测和分析.....	53
3.7.1 红外光谱分析.....	53
3.7.2 熔点的测定.....	55

3.7.3 高效液相色谱检测.....	56
第四章 结 论	58
参考文献	60
附 录	71
攻读硕士期间发表的论文	74
致 谢	75

厦门大学博硕士论文摘要库

Contents

Chapter 1 Introduction	1
1.1 Preface	1
1.2 General situation of methods on synthesis of 7-hydroxy-4-methylcoumarin	1
1.2.1 Methods on synthesis of 7-hydroxy-4-methylcoumarin.....	2
1.2.2 Improvements of methods on synthesis of 7-hydroxy-4-methylcoumarin by the Pechmann reaction.....	7
1.3 Application of 7-hydroxy-4-methylcoumarin	13
1.3.1 Industrial field.....	13
1.3.2 Agriculture field.....	13
1.3.3 Pharmaceutical field.....	14
1.4 Development of heteropoly acids and supported catalysts research	16
1.4.1 General situation of heteropoly acids.....	16
1.4.2 Properties of heteropoly acids.....	16
1.4.3 Supported heteropolyacid catalysts.....	19
1.5 Significance and research outline of this thesis	23
Chapter 2 Experiment	25
2.1 Preface	25
2.2 Materials and experiment apparatus	25
2.3 Preparation technics of PVP-HPW and [NMP]₃PW catalysts	27
2.3.1 Pretreatment of phosphotungstic acid acid.....	27
2.3.2 Preparation of supported phosphotungstic acid catalysts.....	28
2.4 Preparation technics of supported sulfuric acid catalysts	29
2.4.1 Preparation of [HNMP]HSO ₄	29
2.4.2 Preparation of [HMIM]HSO ₄	29
2.4.3 Preparation of [HPVP]HSO ₄	30
2.5 Characterization of supported phosphotungstic acid catalysts	30
2.5.1 FI-IR spectrum analysis.....	30

2.5.2 Elemental analysis.....	30
2.5.3 Thermogravimetry analysis.....	31
2.5.4 DRS UV–vis analysis.....	31
2.6 Synthesis of 7-hydroxy-4-methylcoumarin.....	32
2.6.2 Experimental procedures.....	32
2.6.2 Experiment apparatus of reaction.....	33
2.6.3 Analysis and calculation method.....	33
Chapter 3 Results and discussion.....	35
3.1 Catalyst characterization.....	35
3.1.1 FT-IR spectrum analysis.....	35
3.1.2 Thermogravimetry analysis.....	36
3.1.3 Elemental analysis.....	37
3.1.4 DRS UV-vis analysis.....	38
3.2 Comparison on activity of catalysts.....	40
3.3 Single factor experiments using PVP-HPW(1:9) as catalyst.....	41
3.3.1 Effect of reaction temperature on the yield.....	41
3.3.2 Effect of reaction time on the yield.....	42
3.3.3 Effect of catalyst mass fraction on the yield.....	43
3.3.4 Effect of the molar ratio of reactant on the yield.....	44
3.4 Result of orthogonal test using PVP-HPW(1:9) as catalyst.....	45
3.5 Single factor experiments using [NMP]₃PW as catalyst.....	47
3.5.1 Effect of reaction temperature on the yield.....	47
3.5.2 Effect of reaction time on the yield.....	48
3.5.3 Effect of catalyst mass dosage on the yield.....	49
3.5.4 Effect of molar ratio on the yield.....	50
3.6 Result of orthogonal test using [NMP]₃PW as catalyst.....	51
3.7 Test and analysis of 7-hydroxy-4-methylcoumarin.....	53
3.7.1 FT-IR spectrum analysis.....	53
3.7.2 Melting point test.....	55

3.7.3 HPLC spectrum analysis.....	56
Chapter 4 Conclusion.....	58
References.....	60
Appendix.....	71
Publication.....	74
Acknowledgement.....	75

厦门大学博硕士论文摘要库

第一章 绪论

1.1 前言

7-羟基-4-甲基香豆素(7-Hydroxy-4-methylcoumarin)不仅是合成香料、医药、农药、及染料的重要的中间体化合物^[1],而且还可作利胆药^[2]、荧光增白剂^[3]、激光染料及食品和化妆品添加剂^[4-5]等,此外,其母核也具有较高的生物活性。合成7-羟基-4-甲基香豆素的传统方法^[6-7]主要是以浓硫酸为催化剂,以间苯二酚与乙酰乙酸乙酯为原料的 Pechmann 反应法。浓硫酸虽然价格低廉,催化活性高,但是浓硫酸作为催化剂的选择性较低,给产品的后处理带来很多不必要的困难,包括反应完成后酸催化剂需要经过中和、水洗等程序。以浓硫酸作为催化剂催化合成7-羟基-4-甲基香豆素不仅产生大量的废酸液,污染环境,同时浓硫酸还无法回收利用。另外,长期使用浓硫酸这种催化剂也对设备的耐腐蚀性有更高的要求,从而使生产成本增大。因此,浓硫酸催化合成7-羟基-4-甲基香豆素的方法与绿色化学的基本理念相悖。故而寻找高效、低毒、环保、无害型催化剂成为目前的主要任务之一。

杂多酸作为一种新型绿色固体催化剂,具有强而均一的质子酸中心,并且还具有假液相行为,使其在诸多酸催化反应中显示出优异的催化性能^[8]。因此,杂多酸被应用于多种酸催化的反应中,如:碳烯烃水合反应、醇酸酯化反应、脂肪烃的烷基化反应、四氢呋喃高分子聚合反应及 Pechmann 缩合反应等。但是杂多酸在催化7-羟基-4-甲基香豆素合成的 Pechmann 缩合反应过程中,反应剧烈,反应温度不容易控制,所以在实际应用中常需要将杂多酸负载到合适的载体上,以提高它的催化活性,使反应条件更加温和,降低生产成本。本文主要选用聚乙烯基吡咯烷酮(PVP, K30)和 N-甲基吡咯烷酮(NMP)为载体,将 Keggin 型磷钨酸负载到这两种载体上,旨在开发出制备工艺简单、催化活性高的催化剂用于催化合成7-羟基-4-甲基香豆素,从而提高7-羟基-4-甲基香豆素的产率。这一技术路线的开发与应用也必将会推动我国精细化工行业的发展。

1.2 7-羟基-4-甲基香豆素合成技术概况

香豆素类化合物大多数存在于芸香科和伞形科等高等植物的次生代谢产物中，少数存在于微生物的代谢产物中^[9-10]。7-羟基-4-甲基香豆素（图 1-1）是重要的香豆素类衍生物，又名羟甲基香豆素（Hymecromone），也称 4-甲基伞形酮，属于杂环芳香族化合物。7-羟基-4-甲基香豆素为白色或者类白色针状结晶，无臭无味，易溶于丙酮和碱溶液，在甲醇、乙醇中微溶，不溶于水^[3]，其饱和水溶液的酸碱度为 6~7。其母核为苯骈 α -吡喃酮，分子式为 $C_{10}H_8O_3$ ，分子量为 176.17，熔点为 184~190 $^{\circ}C$ 。若将 7-羟基-4-甲基香豆素溶于乙醇，其溶液在紫外光下便会显示蓝色荧光，而在日光下则显现出紫色荧光，若将其溶于碱溶液中，荧光更为显著。紫外分光光度法测定其最大吸收波长在 323 nm。

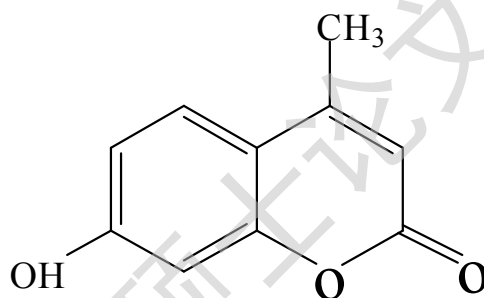


图 1-1 7-羟基-4-甲基香豆素

Fig.1-1 Structure of 7-hydroxy-4-methylcoumarin

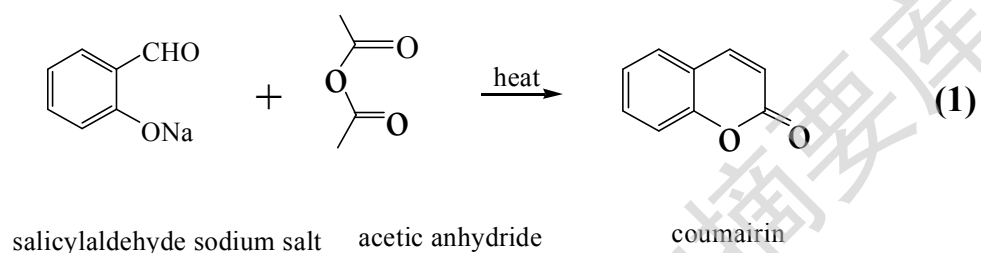
1.2.1 香豆素类化合物的合成方法

香豆素类化合物的合成研究一直是有机合成研究的热点之一，常见的合成方法有：（1）Perkin 反应法^[11]；（2）Knoevenagel 反应法^[12]；（3）Reformatsky 反应法^[13]；（4）Athertorr Todd 反应法^[14]；（5）Wittig 反应法^[15]；（6）Michael 反应法^[16]；（7）Pechmann 反应法^[17]。

1.2.1.1 Perkin 反应法

Perkin 反应又称普尔金反应，是潘金在十九世纪中叶发明的。Perkin 反应法是最早实现工业化的一种合成香豆素的方法^[18]。Perkin 反应法是指酸酐（如乙酸酐、丙酸酐）在碱性条件下，与芳香醛（如苯甲醛）发生脱水缩合反应制取香豆素类化合物的一种方法。最早的报道是 1868 年，W. H. Perkin^[19-20]以水杨醛和乙酸酐为反应物，以乙酸钠为催化剂催化合成香豆素，反应方程式见（1）式。张

彦英等^[21]以水杨醛和对溴苯乙酸为原料，在乙酸酐和吡啶等碱性条件下，通过 Perkin 反应法制得 3 位苯环取代的香豆素，反应方程式见(2)式。近年来，对于 Perkin 反应法合成香豆素类化合物的研究主要集中在对催化剂的开发和工艺条件的改进方面。虽然这是一条很老的工艺路线，但因其具有制备工艺简单、收率较高等优点，目前在工业生产中仍然采用。

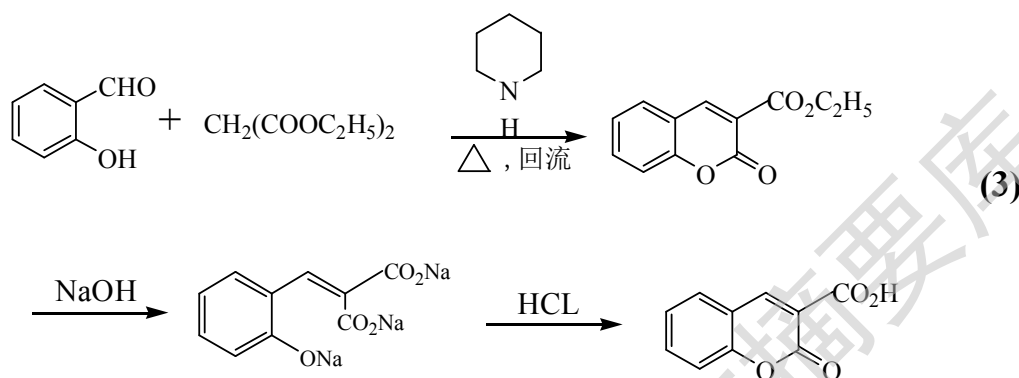


1.2.1.2 Knoevenagel 反应法

Knoevenagel 反应法是指在伯、仲或者胺存在的条件下，脂肪醛或芳香醛与含活泼氢的亚甲基化合物发生缩合反应制取香豆素类化合物的一种方法，这类反应与羟醛缩合反应相似。关于 Knoevenagel 反应的记录，最早的是 1885 年，德国化学家亚瑟·汉斯(Arthur Hantzsch)用乙酰乙酸乙酯、苯甲醛与氨为反应原料发生反应，生成了对称的缩合产物 2,6-二甲基-4-苯基-1,4-二氢吡啶-3,5-二甲酸二乙酯，同时还生成了少量的 2,4-二乙酰基-3-苯基戊二酸二乙酯。此外，1894 年，德国化学家 Emil Knoevenagel 对以水杨醛和苯乙腈为反应原料，合成 3-苯基香豆素的反应从多方面进行了研究，进而形成了 Knoevenagel 反应的幼型。Emil Knoevenagel 研究发现，Knoevenagel 缩合反应合成 3-苯基香豆素的收率比较高。

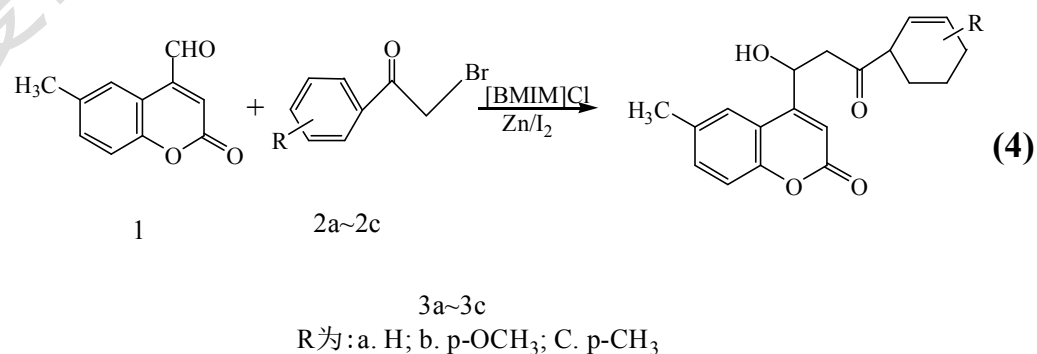
刘秀娟等^[22]以六氢吡啶为催化剂，以水杨醛与丙二酸二乙酯为反应物，无水乙醇为溶剂，利用 Knoevenagel 反应法对香豆素-3-羧酸及其酯的合成进行了研

究。研究发现,在最佳的工艺条件下,目标产物的收率达到 87.6%。赵玉玲等^[23]对 Knoevenagel 反应进行了改进,以 2-羟基-1-萘甲醛为原料,合成了苯并香豆素-3-羧酸中间体,反应方程式见(3)式。



1.2.1.3 Reformatsky 反应法

Reformatsky 反应最早是由俄国化学家 Reformatsky^[24]提出的,通常是指 α -卤代酯在金属锌的诱导作用下与醛或酮发生反应,生成 β -羟基酸酯一种合成反应。近年来,随着对 Reformatsky 反应的深入研究,Reformatsky 反应有了新的定义,即只要是由于金属插入使邻近的羰基或者类羰基的亲电基团活化的碳-卤所发生的反应^[25]都属于 Reformatsky 反应的范畴。Reformatsky 反应作为一种传统的有机合成反应,在香豆素类化合物的合成中也得到了广泛的应用。赵彬等^[26]以离子液体氯化-1-丁基-3-甲基咪唑([BMIM]Cl)为催化剂,以 Zn 粉活化的 α -溴代苯乙酮类化合物和 6-甲基-4-醛基香豆素为反应原料,通过 Reformatsky 反应合成三种香豆素取代的 β -羟基酮类化合物,反应方程式见(4)式:



Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库