

文章编号:1001-6880(2015)6-0945-07

四种药用异黄酮的全合成

魏 涛, 乔金凤, 王 丁, 韦 威, 贺 云, 张尊听*

教育部药用资源与天然药物化学重点实验室 西北濒危药材资源
开发国家工程实验室 陕西师范大学化学化工学院, 西安 710062

摘要:研究了以2,4-二羟基苯乙酮(1a)、2,4,6-三羟基苯乙酮(1c)和对溴苯酚(8)、对甲氧基溴苯(9a)为起始原料,利用Negishi交叉偶联反应合成芸柄花素(7a)、大豆昔元(7b)和鹰嘴豆芽素A(7c)、染料木素(7d)四种药用异黄酮化合物的新方法。反应中使用的芳基锌试剂易于制备,镍催化剂 $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 廉价易得;与其它合成方法相比,芳基锌试剂的制备、取代3-碘色原酮的制备和Negishi交叉偶联反应都是在室温下进行的,全合成反应不涉及高温,不需要惰性气体保护,操作简便、后处理简单,反应条件温和,对环境友好,产品产率高,具有潜在的应用价值。

关键词:异黄酮; $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$; Negishi交叉偶联反应; 鹰嘴豆芽素A

中图分类号:R284.3; Q946.91; O621.3 文献标识码:A

DOI:10.16333/j.1001-6880.2015.06.002

Total Synthesis of Four Isoflavones

WEI Tao, QIAO Jin-feng, WANG Ding, WEI Wei, HE Yun, ZHANG Zun-ting*

*Key Laboratory of the Ministry of Education for Medicinal Resources and Natural Pharmaceutical Chemistry,
National Engineering Laboratory for Resource Development of Endangered Crude Drugs in Northwest of China,*

School of Chemistry and Chemical Engineering, Shaanxi Normal University, Xi'an 710062, China

Abstract: In this paper, a new method for the synthesis of 4 isoflavones, namely formononetin, daidzein, biochanin A and genistein was studied. Four isoflavones were synthesized starting from substituted 2-hydroxy-acetophenone via Negishi cross-coupling of substituted 3-iodochromones with arylzinc using $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ as catalyst. The method has a potential of industrialization, giving a higher atom utilization and good yield. The synthesis of the arylzinc reagent and the Negishi cross-coupling reactions were carried out at room temperature and did not need inert gas protection. The operation was easy and all process carried out under mild conditions. All of reagents were commonly used and friendly to environment. The structures of synthesized isoflavones were identified by IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR and HR-MS.

Key words: isoflavones; $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$; Negishi cross-coupling reaction; biochanin A

异黄酮类化合物主要存在于大豆、红三叶草、野葛等豆科植物中。现代药理研究表明,该类化合物具有抗肿瘤^[1]、抗病毒^[2]、抗菌^[3]、消炎^[4]、治疗心脑血管疾病^[5]等药理作用和生物活性,是许多中草药的有效成分之一。目前获得异黄酮的方法主要有天然植物提取法和化学合成法。由于提取法存在溶剂消耗量大、溶剂残留、能耗大、产率低以及难以解决重金属残留等缺点,因此进行异黄酮类化合物的合成研究具有重要的意义。文献报道,合成异黄酮主要方法是苯基苄基酮途径^[6](又叫脱氧安息香途径)

和重排查尔酮途径^[7],此外还有偶联反应^[8-10]和邻羟基苯甲醛和烯胺的缩合反应^[11]等方法。苯基苄基酮途径包括两大步反应:一是制备中间体脱氧安息香,另一步是脱氧安息香的环合反应。根据所用原料、试剂及反应过程,有四种合成脱氧安息香的方法,它们分别是苯乙腈法^[12]、苯乙酰氯法^[13]及Fries重排法(图1)^[14]。脱氧安息香的增碳关环反应方法研究较多,可以用脱氧安息香分别与烷基草酰卤^[15]、DMF/甲基磺酰氯^[16]、DMF/五氯化磷^[17]、N-甲醛基咪唑反应构成异黄酮环^[18]。但是采用苯基苄基酮途径合成异黄酮,所用反应条件剧烈、试剂毒性较大、反应时间长、产物纯化比较复杂、产率较低。

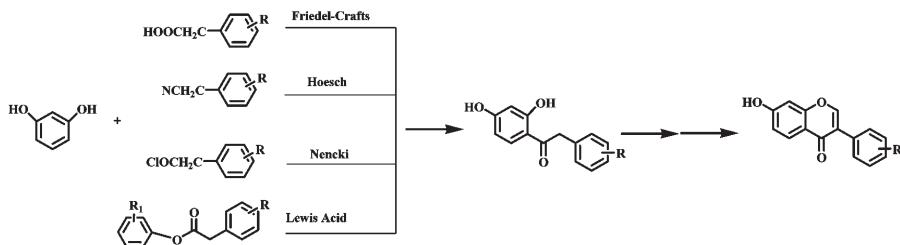


图 1 脱氧安息香途径合成异黄酮

Fig. 1 Synthesis of isoflavones by the deoxybenzoin route

20世纪70年代,出现了查尔酮途径合成异黄酮,主要是以取代苯乙酮和取代苯甲醛为原料,经Claisen-Schmidt缩合生成相应的查尔酮,查尔酮在重金属铊盐作用下经过重排反应合成异黄酮(图2)^[19],该方法产率较低且生产工艺中大量使用铊盐;还可以将查尔酮利用环氧化重排法制备异黄酮^[20],但是产率较低。此外,黄烷酮氧化重排制备异黄酮也是制备异黄酮的方法之一^[21],多以铊盐和高碘化物作催化剂,但催化剂和溶剂对反应产率影响较大。

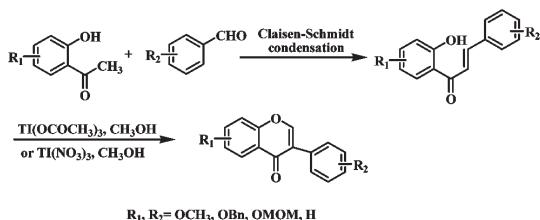


图 2 金属铊的作用下经查尔酮途径合成异黄酮

Fig. 2 Synthesis of isoflavones by the chalcone route with Thallium

随着偶联反应技术的出现,Yoke^[8]、Vasselin^[9]和Rao^[10]分别报道了钯催化的Suzuki偶联反应、Stille有机锡偶联反应和Stille有机铋偶联反应合成异黄酮化合物的新方法(图3)。近年来,我们曾完成了钯/碳催化下3-碘色原酮与四芳基锡偶联反应

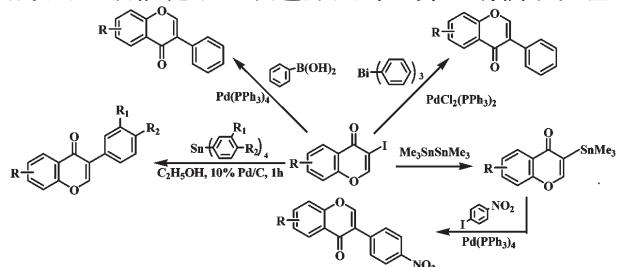


图 3 钯催化偶联反应合成异黄酮

Fig. 3 Synthesis of isoflavones by Pd-catalyzed cross-coupling reactions

合成异黄酮^[22]。偶联反应合成异黄酮,都是以容易制备的3-碘色原酮为原料,反应条件温和,原子利用率高于苯基苄基酮和查尔酮途径,产率可达80%~90%。

Leo 和 Heinz^[11]研究了邻羟基苯甲醛和烯胺的缩合反应,用取代邻羟基苯甲醛与N-苯乙烯基吗啉反应合成异黄酮化合物。该方法合成异黄酮和8-甲氧基异黄酮的产率分别为46.2%和42.8%,反应要求无水溶剂和氮气保护,而且成本较高。Thomsen等还报道了以水杨醛肟与烯胺(N-苯乙烯基吗啉)反应合成异黄酮^[23],需经乙酰化、还原、环合反应得到异黄酮化合物,产率为37%,反应过程复杂,产率低且需用薄层色谱法进行分离纯化,因此工业应用价值较低。本文在我们研究Negishi交叉偶联反应合成异黄酮的基础上^[24],分别以2,4-二羟基苯乙酮(1a)、2,4,6-三羟基苯乙酮(1c)和对溴苯酚(8)、对甲氧基溴苯(9a)为起始原料,利用Negishi交叉偶联反应合成芒柄花素(7a)、大豆昔元(7b)和鹰嘴豆芽素A(7c)、染料木素(7d)四种药用异黄酮化合物,但由于锌试剂(5)无法容忍活泼氢(如羟基)的存在,因此首先需要对1a 4位的羟基、1c 4,6位的羟基和8的羟基用MOMCl(氯甲基甲醚)进行保护;再将2与DMF-DMA(N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛)缩合及与碘关环合成4a、4c;最后再通过4和5的Negishi交叉偶联和水解反应合成7a~7d(图4)。

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器

2,4-二羟基苯乙酮(1a)、2,4,6-三羟基苯乙酮(1c)(北京恒业中远化工有限公司,纯度>97%);对溴苯酚(8)、对甲氧基溴苯(9a),(上海柏卡化学技术有限公司,纯度>98%);DMF-DMA(N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛)(百灵威科技有限公司,纯度>98%);锌粉,溴化钴,氯丙烯,三氟乙酸,溴代芳烃

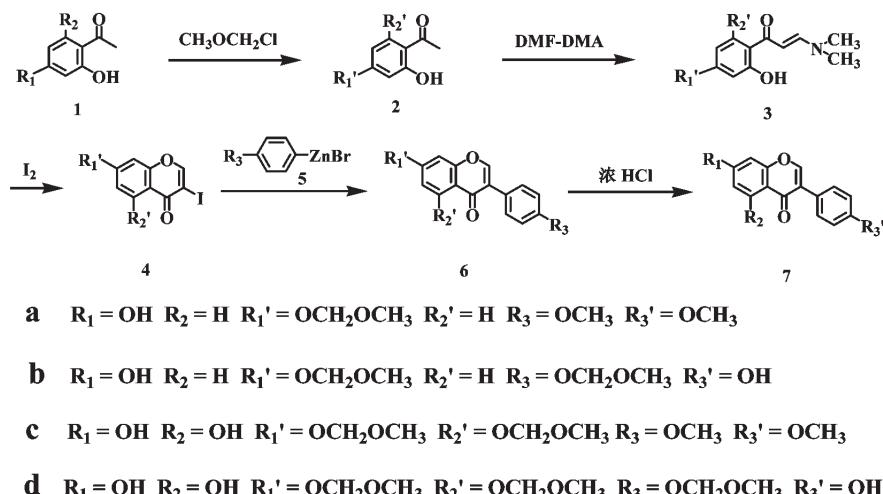


图 4 7a-7d 的全合成路线

Fig. 4 Total synthetic strategy of 7a-7d

(阿拉丁试剂, 纯度 >98%); $NiCl_2(PPh_3)_2$, PPh_3 (上海柏卡化学技术有限公司); 乙腈, 四氢呋喃, DMF (N,N -二甲基甲酰胺), 石油醚, 乙酸乙酯, 甲醇、乙醇, 氯仿等常用试剂均为分析纯。

X-5 显微熔点测定仪(控温型, 温度未经校正); ZF-2 型三用紫外仪; Bruker 170SX FT-IR 红外光谱仪(KBr 压片法); Bruker AM-300 超导傅立叶数字化核磁共振仪(TMS 为内标); Bruker MAXIS 型高分辨质谱仪。

TLC 薄层层析硅胶 GF₂₅₄ (400 目) 和柱层析硅胶(200~300 目) 均为青岛海浪化工厂生产; TLC 薄层层析硅胶检测用 254 nm 和 365 nm 紫外灯。

1.2 合成部分

1.2.1 芳基锌试剂的制备

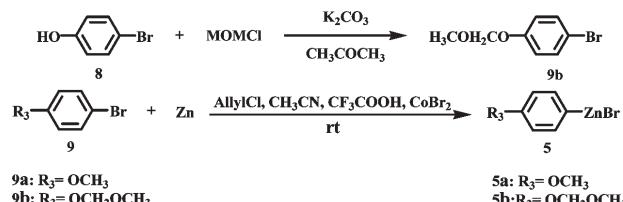
对甲氧基甲醚基溴苯(**9b**)的制备: 称取**8**(47.1 mmol, 8.1 g)于500 mL 圆底烧瓶中, 并向其中加入200 mL 丙酮为溶剂, 在常温搅拌条件下加入无水碳酸钾(84.8 mmol, 11.7 g), 58 °C 水浴回流15 min后, 快速称取MOMCl(51.8 mmol, 4.2 g)于盛有47 mL 丙酮溶剂(稀释MOMCl)的100 mL 圆底烧瓶中,

然后将其倒入连接于反应瓶上方的恒压滴液漏斗中, 缓慢逐滴滴加至完毕, 回流反应1.5 h, TLC 检测原料**8**几乎消耗完全, 停止反应。反应物减压蒸馏回收溶剂, 加入适量水, 用二氯甲烷萃取, 分出有机相并用无水 $MgSO_4$ 干燥, 减压浓缩得到**9b**粗品(40.0 mmol, 8.7 g), 产率为85%。

芳基锌试剂**5**的制备^[25]: 称取锌粉(60 mmol, 3.9 g)和溴化钴(2.1 mmol, 0.7 g)于50 mL 圆底烧瓶中, 并向其中加入16 mL 乙腈, 在搅拌使其混匀的同时依次加入氯丙烯(6.3 mmol, 0.48 mL)和三氟乙酸(0.40 mL), 发现反应液颜色由原来的蓝绿色逐渐加深变为深棕色甚至黑色, 同时会有气体生成且反应放热。常温搅拌5 min后, 加入40.0 mmol 溴代芳烃(**9a**, **9b**)常温搅拌1 h, 停止反应(图5), 得芳基锌试剂**5**, 产率80%~90%。依据文献^[26]对芳基锌试剂的浓度进行了测定。

1.2.2 **7a** 和 **7b** 的合成

1.2.2.1 称取**1a**(26.4 mmol, 4.0 g)于500 mL 圆底烧瓶中, 并向其中加入120 mL 丙酮为溶剂, 在常温搅拌条件下, 加入无水碳酸钾(47.5 mmol, 6.6

图 5 芳基锌试剂 **5a** 和 **5b** 的合成Fig. 5 Synthesis of arylzinc reagents **5a** and **5b**

g), 58 ℃水浴回流 15 min 后, 快速称取 MOMCl(29.0 mmol, 2.3 g)于盛有 20 mL 丙酮溶剂(稀释 MO-MCl)的 50 mL 圆底烧瓶中, 然后将其倒入连接于反应瓶上方的恒压滴液漏斗中, 缓慢逐滴滴加至完毕, 回流反应 1.5 h, TLC 检测原料 **1a** 几乎消耗完全, 停止反应。将反应液减压蒸馏, 回收溶剂, 加入适量水用二氯甲烷萃取, 分出有机相并用无水 MgSO₄ 干燥, 减压浓缩得到 **2a** 粗品 4.7 g, 产率为 91%。

将 **2a**(24.0 mmol, 4.7 g)粗品盛于 500 mL 圆底烧瓶中, 并向其中加入 DMF-DMA(*N,N* 二甲基甲酰胺二甲缩醛)(48.0 mmol, 5.7 g)和 200 mL DMF 为溶剂, 80 ℃水浴加热搅拌 1 h, TLC 检测至原料反应完全, 停止反应。待反应液冷却至室温, 将其倒入 400 mL 饱和食盐水中, 静置片刻, 发现有金黄色针状晶体析出, 抽滤, 用蒸馏水将滤饼洗至中性, 烘干得 **3a** 粗品 5.3 g, 产率 88%; 按照文献^[24]的方法, 将 **3a** 粗品(21.1 mmol, 5.3 g)与碘(31.5 mmol, 10.6 g)在 260mL 氯仿溶剂中室温搅拌 2 h, TLC 检测原料消耗完全, 停止反应。向反应液中加入 100 mL 5% 亚硫酸钠溶液, 搅拌至反应液由深红色变为淡黄色甚至褪至无色之后, 反应猝灭完全, 分离出有机相, 将水相用氯仿萃取三次, 合并有机相, 用蒸馏水洗有机相至中性, 无水 MgSO₄ 干燥, 抽滤, 减压蒸干溶剂即得 **4a**, 5.7 g, 产率 82%。

1.2.2.2 称取 **4a**(17.3 mmol, 5.7 g)、4 × 10⁻³ mol% NiCl₂(PPh₃)₂ 和无水 LiCl(26.0 mmol, 1.1 g)于 500 mL 圆底烧瓶中, 并向其中加入 86 mL THF 溶剂, 室温搅拌 5 min 后, 加入 34.6 mmol 新制备的芳基锌试剂(**5a**), 室温搅拌 1 h, TLC 检测原料几乎消耗完全, 加 2 mL 水停止反应。先将反应液中的溶剂减压蒸干, 加入 86 mL 10% 盐酸, 200 mL MeOH 溶剂, 68 ℃回流 30 min, TLC 检测原料消耗完全, 停止反应。将反应液用 400 mL 氯仿萃取两次, 合并有机相, 用蒸馏水洗至中性, 无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 减压蒸馏除去溶剂, 经乙醇重结晶, 得到芒柄花素(**7a**)纯品 4.2 g, 产率 90%。按照合成 **7a** 的方法, 以 **5b** 代替 **5a** 合成大豆苷元(**7b**), 得到纯品 3.6 g, 产率为 81%。

化合物 7a 白色晶体; mp. 257 ~ 258 ℃; IR (KBr) ν_{max} 3697, 3078, 2985, 2835, 1638, 1600, 1513, 1453, 1386, 1316, 1273, 1249, 1177, 1100, 1025, 887, 840, 813, 780 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO, 300 MHz) δ 10.74 (1H, s), 8.24 (1H, s), 7.90 (1H, d, *J* = 8.7

Hz), 7.43 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 6.86 (4H, m), 3.71 (3H, s); ¹³C NMR (DMSO, 75 MHz) δ : 174.6, 162.5, 158.9, 157.4, 153.01, 30.0, 127.3, 124.2, 123.1, 116.6, 115.1, 113.6, 102.1, 55.1; HR-EI-MS *m/z* [M + Na]⁺ (calcd for C₁₆H₁₂O₄Na: 291.0633, found: 291.0649)。

化合物 7b 白色晶体; mp. 304 ~ 305 ℃; IR (KBr) ν_{max} 3509, 1941, 1816, 1710, 1616, 1536, 1499, 1417, 1323, 1296, 1267, 1207, 1112, 1059, 1029, 971, 913, 862, 805, 762, 704, 564, 536, 515 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 10.70 (1H, s), 9.45 (1H, s), 8.19 (1H, m), 7.89 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.39-7.24 (2H, m), 6.85 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz), 6.78 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 6.74 (2H, d, *J* = 8.6 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 179.9, 167.7, 162.6, 162.4, 158.0, 157.9, 135.3, 132.5, 128.7, 127.8, 121.9, 120.3, 120.2, 107.3; HR-EI-MS *m/z* [M + Na]⁺ (calcd for C₁₅H₁₀O₄Na: 277.0477, found: 277.0499)。

1.2.3 **7c** 和 **7d** 的合成

1.2.3.1 称取 **1c**(23.8 mmol, 4.0 g)于 500 mL 圆底烧瓶中, 并向其中加入 240 mL 丙酮为溶剂, 在常温搅拌条件下, 加入无水碳酸钾(85.6 mmol, 11.8 g), 58 ℃水浴回流 15 min 后, 快速称取 MOMCl(52.4 mmol, 4.2 g)于已装有 50 mL 丙酮溶剂(稀释 MOMCl)的 100 mL 圆底烧瓶中, 然后将其倒入连接于反应瓶上方的恒压滴液漏斗中, 缓慢逐滴滴加至完毕, 回流反应 1.5 h, TLC 检测原料几乎消耗完全, 停止反应, 按照 **1a** 的后处理方法进行处理, 即得 **2c** 粗品, 5.3 g, 产率 87%。同于 **3a** 制备方法, 合成 **3c** 粗品, 5.7 g, 产率 89%; 类似于 **4a** 制备方法, 将其中氯仿溶剂换为甲醇^[27], 室温下反应 2 h 即可得到 **4c**, 5.9 g, 产率 81%。

1.2.3.2 称取 **4c**(14.9 mmol, 5.9 g)、4 × 10⁻³ mol% NiCl₂(PPh₃)₂ 和无水 LiCl(22.4 mmol, 0.9 g)于 500 mL 圆底烧瓶中, 并向其中加入 75 mL THF 溶剂, 室温搅拌 5 min 后, 加入 33 mmol 新制备的芳基锌试剂(**5a**)室温搅拌 1 h, TLC 检测原料几乎消耗完全, 加 2 mL 水停止反应。先将反应液中的溶剂减压蒸干, 再向反应液中加入 70 mL 浓盐酸, 180 mL MeOH 溶剂, 68 ℃回流 1 h, TLC 检测原料消耗完全, 停止反应。反应液用 370 mL 氯仿萃取两次, 合并有机相, 用蒸馏水洗至中性, 无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 减

压蒸馏除去溶剂,经乙醇重结晶得到鹰嘴豆芽素 A (7c)纯品,3.7 g,产率为88%。按照合成7c的方法,以5b代替5a,合成染料木素(7d),得到纯品2.0 g,产率为49%。

化合物7c 白色晶体;mp. 211~213 °C;IR (KBr) ν_{max} 3515, 3355, 3111, 1723, 1636, 1592, 1537, 1482, 1379, 1321, 1279, 1210, 1156, 1074, 1037, 941, 894, 862, 815, 786, 753, 713, 679, 578, 547, 525, 483 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO, 300 MHz) δ 12.91 (1H, s), 10.87 (1H, s), 8.35 (1H, s), 7.49 (2H, d, J =8.4 Hz), 6.99 (d, J =8.3 Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.78 (s, 3H); ¹³C NMR (DMSO, 100 MHz) δ 180.1, 164.3, 162.0, 159.1, 157.6, 154.2, 130.1, 122.9, 121.9, 113.7, 104.4, 99.0, 93.7, 55.1; HR-EI-MS m/z [M+Na]⁺ (calcd for C₁₆H₁₂O₅Na:307.0582, found: 307.0606)。

化合物7d 白色晶体;mp. 299~300 °C;IR (KBr) ν_{max} 3410, 3105, 1816, 1652, 1614, 1568, 1503, 1427, 1394, 1360, 1312, 1256, 1204, 1176, 1143, 1063, 1042, 912, 883, 843, 816, 788, 744, 641, 613, 568, 532, 488, 439 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO, 300 MHz) δ 12.86 (1H, s), 10.79 (1H, s), 9.51 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.28 (2H, d, J =8.4 Hz), 6.73 (2H, d, J =8.4 Hz), 6.20 (2H, m); ¹³C NMR (DMSO, 75 MHz) δ 180.2, 164.2, 162.0, 157.5, 157.4, 153.8, 130.1, 122.3, 121.2, 115.0, 104.4, 98.9, 93.6; HR-EI-MS m/z [M+Na]⁺ (calcd for C₁₅H₁₀O₅Na:293.0426, found: 291.0450)。

表1

2-羟基-4-甲氧基甲醚基苯乙酮的合成条件优化

Table 1 Optimization of synthesis of 1-(2-Hydroxy-4-(methoxymethoxy)phenyl)ethanone



Entry	Solvent	Base	T(°C)	Molar ratios 1a: MOMCl: base	Yield ^b (%)
1	DMF	NaH	0	1:1.1:1.15	82
2	DMF	K ₂ CO ₃	0	1:1.1:1.15	69
3	CH ₃ OH	K ₂ CO ₃	80	1:1.1:1.15	trace
4	CH ₃ COCH ₃	K ₂ CO ₃	60	1:1.1:1.15	74
5	CH ₃ COCH ₃	K ₂ CO ₃	60	1:2.2:2.2	92
6	CH ₃ COCH ₃	K ₂ CO ₃	60	1:1.1:1.8	90
7	CH ₃ COCH ₃	K ₂ CO ₃	60	1:1.1:2.0	91
8	CH ₃ COCH ₃	K ₂ CO ₃	60	1:1.2:1.8	89
9	CH ₃ COCH ₃	K ₂ CO ₃	60	1:1.1:1.6	85
10	CH ₃ COCH ₃	K ₂ CO ₃	60	1:1:1.8	82

^aConditions: 1 a (0.8 mmol, 1 equiv).^bIsolated yield after silica chromatography.

2 结果与讨论

2.1 碱种的种类及用量、溶剂、温度、原料配比对活泼羟基保护反应的影响

以1a合成1b为例,依据文献^[28],以DMF为溶剂,NaH为碱,在冰浴(0 °C)中进行反应,产率可达82%(表1,Entry 1);但由于NaH容易吸水,易爆炸,较危险,不利于实验的扩大化,且溶剂DMF沸点较高,不利于反应的后处理。因此选用实验室常用的K₂CO₃为碱,分别以DMF、乙醇、丙酮为溶剂进行反应,实验结果表明,以乙醇为溶剂,该反应几乎不能进行(表1,Entry 3);以DMF和丙酮为溶剂反应均可以进行且产率分别为69%和74%(表1,Entries 2,4)。故以丙酮为溶剂,K₂CO₃为碱。再对各个反应物的摩尔比进行优化,实验结果表明:1a: MOMCl: K₂CO₃摩尔比为1:1.1:1.8时,产物的产率与1:1.1:2.0或1:1.2:1.8时的产率相差不大,再继续增大K₂CO₃的量或者MOMCl的量对产物的产率影响也不大(表3,Entries 5-8),而若继续减小K₂CO₃的量或者MOMCl的量,产物产率会明显降低(表1,Entries 9,10)。通过实验,确定该反应的最佳条件是:以K₂CO₃为碱,1a: MOMCl: K₂CO₃摩尔比为1:1.1:1.8,在丙酮溶剂中回流2 h,产率可达90%。

2.2 催化剂种类、配体及其用量对Negishi偶联反应的影响

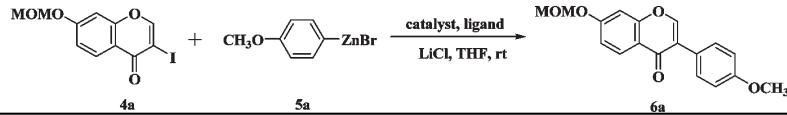
以4a和5a的偶联反应为例优化反应条件。依据文献^[24],选用NiCl₂(PPh₃)₂为催化剂,用量为5 × 10⁻³ mol%,不加入配体,对4a的量进行筛选,发现

其与 5a 的摩尔比从 1:1.2 逐渐增至 1:2 时, 产物产率逐渐增至 92% (表 2, Entries 1-3), 故将 4a 与 5a 的摩尔比确定为 1:2; 随后将催化剂的用量从 5×10^{-3} mol% 逐渐降低, 发现当催化剂用量降为 4×10^{-3} mol% 时, 产物产率几乎没有受到影响 (表 2, Entry 4); 而当催化剂用量为 3×10^{-3} mol% 时, 产物产率明显降低, 只有 78% (表 2, Entry 5), 因此将催化剂

$\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 的用量定为 4×10^{-3} mol%。为了进一步降低成本, 尝试使用无水 NiCl_2 和 PPh_3 配体配合使用来代替 $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 结果发现将该催化剂 NiCl_2 用量由 3×10^{-3} mol% 逐渐增至 10^{-2} mol%, 产物产率都不理想, 仅有 80% (表 2, Entries 6-9)。综上所述 4a 与 5a 的摩尔比是 1:2, 催化剂为 $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 且其用量为 4×10^{-3} mol%。

表 2 镍催化 Negishi 交叉偶联反应的条件优化^a

Table 2 Optimization of synthesis of isoflavone by the Negishi cross-coupling under nickelcatalyst



Entry	Catalyst	Ligand	Molar ratios 4a:5a:catalyst:ligand	Yield ^b (%)
1	$\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	- ^c	1:1.2:0.05:0	79
2	$\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	-	1:1.5:0.05:0	83
3	$\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	-	1:2:0.05:0	92
4	$\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	-	1:2:0.04:0	91
5	$\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	-	1:2:0.03:0	78
6	NiCl_2	PPh_3	1:2:0.03:0.06	76
7	NiCl_2	PPh_3	1:2:0.05:0.1	81
8	NiCl_2	PPh_3	1:2:0.08:0.16	79
9	NiCl_2	PPh_3	1:2:0.1:0.2	80

^a Conditions: 4a(0.2 mmol, 1 equiv), LiCl(0.3 mmol, 1.5 equiv), THF(1.5 mL), room temperature, 1 h. ^b Isolated yield after silica chromatography. ^c No ligand.

3 小结

以取代 2-羟基苯乙酮和取代溴苯为起始原料, 首先合成取代 3-碘色原酮, 再与芳基锌试剂进行 Negishi 交叉偶联反应合成了芒柄花素 (7a)、大豆苷元 (7b) 和鹰嘴豆芽素 A (7c)、染料木素 (7d) 四种药用异黄酮。反应中使用 Co(II) 催化法制备芳基锌试剂, 方法简便, 和其它有机金属催化偶联反应合成异黄酮的方法比较, 所使用的镍催化剂 $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 廉价易得; 芳基锌试剂的制备、取代 3-碘色原酮的制备和 Negishi 交叉偶联反应都是在室温下进行的, 全合成反应不涉及高温, 不需要惰性气体保护, 操作简便、后处理简单, 反应条件温和, 对环境友好, 产品产率高, 具有潜在的应用价值。

参考文献

- 1 Blank VC, Poli C, Marder M, et al. Antiproliferative activity of various flavonoids and related compounds: additive effect of interferon- α 2b. *Med Chem Lett*, 2004, 14:133-136.

- Laupattarakasem P, Houghton PJ, Robin J, et al. Antiinflammatory isoflavanoids from the stems of *Derris scandens*. *Planta Med*, 2004, 70:496-501.
- Damrongkiet A, Jisnuson S, Prasat K, et al. Antiviral isoflavanoid sulfate and steroidal glycosides from the fruits of *Solanum torvum*. *Phytochemistry*, 2002, 59:459-463.
- Kang KA, Zhang R, Piao MJ, et al. Protective effect of irisolidone, a metabolite of kakkalide, against hydrogen peroxide induced cell damage via antioxidant effect. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16:1133-1141.
- Middleton E, Kandaswami C, Theoharides TC. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: Implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol Rev*, 2000, 52: 673-751.
- Balasubramanian S, Nair MG. An efficient "One Pot" synthesis of isoflavones. *Synth Commun*, 2000, 30:469-484.
- Zhang Q, Botting NP. The synthesis of [2,3,4-¹³C₃] glycitein. *Tetrahedron*, 2004, 60:12211-12216.
- Yokoe I, Sugita Y, Shirataki Y. Facile synthesis of isoflavones by the cross-coupling reaction of 3-iodochromone with arylboronic acids. *Chem Pharm Bull*, 1989, 37:529-530.

- 9 Vasselin DA, Westwell AD, Matthews CS, et al. Structural studies on bioactive compounds; synthesis and biological properties of fluoro-, methoxyl-, and amino-substituted 3-phenyl-4H-1-benzopyran-4-ones and a comparison of their anti-tumor activities with the activities of related 2-phenylbenzothiazoles. *J Med Chem*, 2006, 49:3973-3981.
- 10 Rao MLN, Venkatesh V, Jadhav DN. Pd-Catalyzed efficient cross-couplings of 3-iodochromones with triaryl bismuths as stoichiometric multicoupling organometallic nucleophiles. *Synlett*, 2009, 16:2597-2600.
- 11 Pagquette LA, Stucki H. A new general approach to the synthesis of oxygen-containing heterocycles by virtue of hydroxyl neighboring group participation. The condensation of enamines with salicylaldehydes. *J Org Chem*, 1996, 31: 1232-1235.
- 12 Ng LT, Ko HH, Lu TM. Potential antioxidants and tyrosinase inhibitors from synthetic polyphenolic deoxybenzoins. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17:4360-4366.
- 13 Washburn WN. Preparation of *N*-[3-(2-aralkylamino-1-hydroxyethyl) phenyl] methanesulfonamides and analogs as β 3 adrenoceptor agonists. US5776983, 1998.
- 14 Lee JJ, Kim CB, Park SM, et al. Synthesis of isoflavonoids derivatives via synthetic method involving simplified process and formation of (phenyl) acetophenone intermediates via Fries rearrangement reaction. KR2005076282A, 2005.
- 15 Baker W, Ollis WD. A new synthesis of isoflavones. *Nature*, 1952, 169:706.
- 16 Wahala K, Hase TA. Expedient synthesis of polyhydroxy-isoflavones. *J Chem Soc Perkin Trans*, 1991, 1:3005-3008.
- 17 Balasubramanian S, Ward DL, Nair MG. The first isolation and crystal structure of a boron difluoro complex (isoflavone yellow). Biologically active intermediates produced during isoflavone synthesis. *J Chem Soc Perkin Trans*, 2000, 1:567-569.
- 18 Krishnamurty HG, Prasad JS. Synthesis and biological activity of hydroxamic acid derived vasopeptidase inhibitor analogues. *Tetrahedron Lett*, 1977, 35:3071-3072.
- 19 Farkas L, Gottsegen A. Synthesis of sophorol, villanone, lönchearpan, claussequinone, philenopteran, leiocalycin and some other natural isoflavonoids by the oxidative rearrangement of chalcones with thallium (III) nitrate. *J Chem Soc Perkin Trans*, 1974, 1:305-312.
- 20 Rani I. Two syntheses of 7,2'-dimethoxyisoflavone. *Indian J Chem*, 1987, 26B:361-362.
- 21 Singh OV, Kapil RS. A general method for the synthesis of isoflavones by oxldativerearrangement of flavanones using thallium(III) perchlorate. *Indian J Chem*, 1993, 32B:911-915.
- 22 Zhang ZT, Liang B, Xue D, et al. The synthesis and still cross-coupling reaction of isoflavones. CN102241657. 2011.
- 23 Thomsen, Ib Torsell, Kurt BG. Use of nitrile oxides in synthesis. Novel synthesis of chalcones, flavanones, flavones and isoflavones. *Organ Chem Biochem*, 1988, B42:303-308.
- 24 Zhang ZT, Qiao JF, Wang D, et al. Synthesis of isoflavones by room-temperature nickel-catalyzed cross-couplings of 3-iodo (bromo) chromones with arylzincs. *Mol Divers*, 2014, 18: 245-251.
- 25 Kazmierski I, Gosmini C, Paris JM, et al. New progress in the cobalt-catalysed synthesis of aromatic organozinc compounds by reduction of aromatic halides by zinc dust. *Tetrahedron Lett*, 2003, 44:6417-6420.
- 26 Krasovskiy A, Knochel P. Convenient titration method for organometallic zinc, magnesium and lanthanide reagents. *Synthesis*, 2006, 5:890-891.
- 27 Denis JD, Gordon JS, Carroll VM, et al. Novel synthesis of the isoflavone genistein. *Synthesis*, 2010, 10:1590-1592.
- 28 Yu DL, Chen CH, Brossi A, et al. Anti-AIDS agents 60. Substituted 3'R,4'R-di-O-(--) -camphanoyl-2',2'-dimethyldihydropyrano[2,3-f]chromone(DCP) analogues as potent anti-HIV agents. *J Med Chem*, 2004, 47:4072-4082.