

研究简报

# 基于 F-C 反应的天然产物大豆黄素合成工艺

吴纯鑫<sup>1</sup>, 李晚霞<sup>1</sup>, 李阳阳<sup>1</sup>, 赵德明<sup>1</sup>, 陈英奇<sup>2</sup>

(<sup>1</sup> 浙江工业大学化学工程与材料学院, 浙江 杭州 310032; <sup>2</sup> 浙江大学材料与化学工程学院, 浙江 杭州 310027)

**关键词:** 大豆黄素; Friedel-Crafts 反应; 2-羟基-4,4'-二甲氧基脱氧安息香

**DOI:** 10.3969/j.issn.0438-1157.2011.05.029

**中图分类号:** TQ 244.2; TQ 463.5

**文献标志码:** A

**文章编号:** 0438-1157 (2011) 05-1377-05

## Process for synthesis of daidzein based on Friedel-Crafts reaction

WU Chunxin<sup>1</sup>, LI Wanxia<sup>1</sup>, LI Yangyang<sup>1</sup>, ZHAO Deming<sup>1</sup>, CHEN Yingqi<sup>2</sup>

(<sup>1</sup> College of Chemical Engineering and Materials Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310032, Zhejiang, China; <sup>2</sup> College of Material and Chemical Engineering, Zhejiang University, Hangzhou 310027, Zhejiang, China)

**Abstract:** Daidzein was synthesized from 1,3-dimethoxybenzene and *p*-methoxyphenylacetic acid using a process containing chlorination, Friedel-Crafts acylation, demethylation, cyclization and demethylation. Because of methyl protection, reactivity of hydroxy groups was reduced and the yield of Friedel-Crafts reaction reached to 93.6%. Hydrobromic acid (40%) was used as demethylation reagent, and all methyl in 4',7-dimethoxyisoflavone molecule could be removed. The effect of process parameters such as catalyst amount, reaction temperature and molar ratio of materials were studied, and their optimal values were as follows: (1) in Friedel-Crafts reaction, the ratio of catalyst (aluminum chloride) and 1,3-dimethoxybenzene 1.1 : 1, reaction temperature 25°C, (2) in demethylation, the ratio of demethylation reagent (aluminum chloride) and 2,4,4'-trimethoxydeoxybenzoin 1.1 : 1, (3) in cyclization reaction, the ratio of triethyl orthoformate and 2-hydroxy-4,4'-dimethoxydeoxybenzoin 2 : 1, reaction temperature 135°C, (4) in demethylation reaction of 4',7-dimethoxyisoflavone, reaction temperature 122°C. The structure of product was characterized by <sup>1</sup>H NMR and MS.

**Key words:** daidzein; Friedel-Crafts reaction; 2-hydroxy-4,4'-dimethoxydeoxybenzoin

## 引 言

大豆黄素 (又名大豆苷元、大豆黄酮, daidzein), 化学名为 4',7-二羟基异黄酮, 是从大豆中提取得到的一种异黄酮活性组分, 是大豆异黄酮的一种, 属大豆苷类中的游离型的苷元, 因豆

科植物中的大豆异黄酮大多以糖苷形式存在, 故以游离型苷元形式存在的大豆黄素在豆科植物中的含量非常低, 大约为 0.1%, 提取、分离过程都很困难, 存在生产成本高、投资较大、工艺复杂、产品纯度低等问题。大豆黄素及其糖苷的结构如下

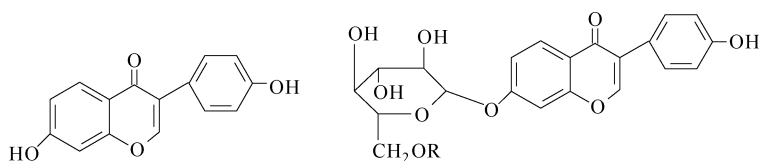
2010-11-17 收到初稿, 2011-01-08 收到修改稿。

**联系人及第一作者:** 吴纯鑫 (1972—), 女, 博士。

**基金项目:** 浙江省教育厅基金资助项目; 浙江省高校青年教师资助计划项目。

**Received date:** 2010-11-17.

**Corresponding author:** Dr. WU Chunxin, annebruce@163.com



其中 R=H, 大豆苷 (daidzin)

R=COMe, 6''-O-乙酰基大豆苷 (6''-O-acetyldaidzin)

R=COCH<sub>2</sub>COOH, 6''-O-丙二酰基大豆苷 (6''-O-malonyldaidzin)

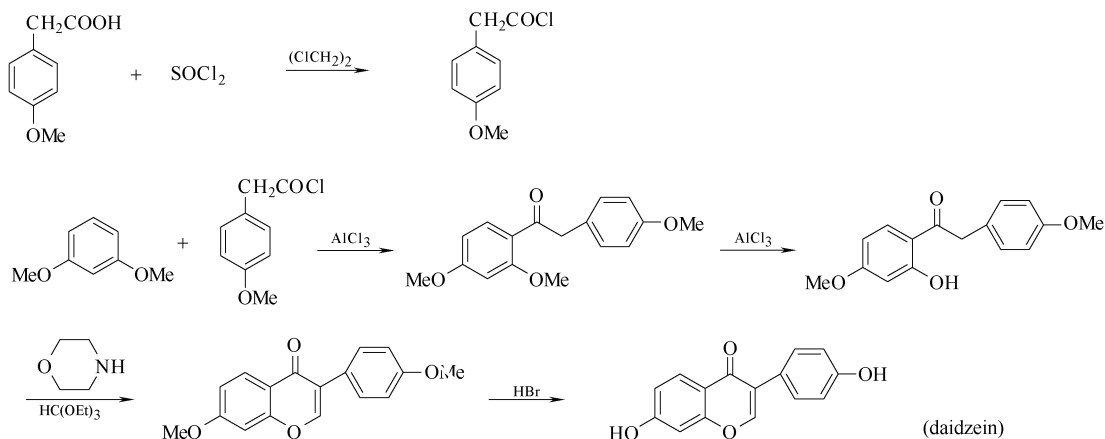
大豆黄素的生理活性广泛, 类似于染料木素, 如抗炎、抗菌、抗氧化、防止早期动脉硬化、防癌<sup>[1-2]</sup>、抗血栓生成、提高非特异性免疫功能<sup>[3]</sup>、治疗心绞痛、心脑血管疾病、降血压等, 实验还证明, 大豆黄素对免疫系统的促进作用强于染料木素<sup>[4]</sup>。大豆黄素还可作为植物雌激素合成某些药品、保健品或饲料添加剂, 或直接被用作成品而被广泛使用, 如大豆黄素可用作保健品, 促进钙吸收, 治疗骨质疏松<sup>[5]</sup>, 利用其雌激素样作用治疗妇女的更年期综合征<sup>[6-9]</sup>, 用作饲料添加剂, 促进鱼类的生长, 增加家禽产肉量, 因大豆黄素不像甾体雌激素一样具有较大的毒性, 因此用作饲料添加剂时, 即使在肉中有残留对人体也是无害的。

大豆黄素的合成目前仍以苯基苯基酮路线为主, 以间苯二酚为主要原料, 经中间体 2,4,4'-三羟基脱氧安息香, 增碳关环得到大豆黄素。其他方法有查尔酮氧化法、黄烷酮氧化法、色酮芳化法

等, 但由于原料难得、试剂昂贵、后处理繁杂等诸多原因, 在工业上的应用价值不大。以苯基苯基酮路线合成大豆黄素主要有两种方法: 方法一是苯乙腈法, 以间苯二酚为原料, 与对羟基(或对甲氧基)苯乙腈在 ZnCl<sub>2</sub>/HCl 的催化下反应得到铵盐, 然后水解, 关环制得; 方法二是间苯二酚在氯化锌的催化下直接与对羟基(或对甲氧基)苯乙酸在熔融状态反应得到中间体 2,4,4'-三羟基脱氧安息香, 再增碳关环得目标产物。其中, 方法一是传统的合成方法, 原料易得, 收率不高, 且后处理繁杂; 方法二路线短, 收率较低, 只有 50% 左右<sup>[10-12]</sup>。

本文提出以间苯二甲醚和价格便宜的对甲氧基苯乙酸为原料, 通过 Friedel-Crafts 酰化、脱甲基化、增碳环化及脱甲基化反应合成得到大豆黄素, 并考察了物料配比、催化剂用量、反应温度等因素的影响, 优化选择了各反应较佳的工艺参数。

合成工艺路线如下



## 1 实验部分

### 1.1 主要试剂和分析仪器

主要试剂: 1,3-二甲氧基苯, 对甲氧基苯乙酸, 氯化亚砷, 1,2-二氯乙烷, 盐酸, 三氯化铝, 原甲酸三乙酯, DMF, 氢溴酸 (40%) (上述试剂为工业品或市售分析纯或化学纯)。

主要仪器: AVANCE DMX500 型核磁共振仪 (TMS 为内标); X4-显微熔点仪 (温度计未校正); HP6890/5973GC/MS 联用仪; HP5989A 质谱仪。

### 1.2 典型实验

1.2.1 2,4,4'-三甲氧基脱氧安息香的合成 取对甲氧基苯乙酸 (10 g, 60.2 mmol) 溶于 1,2-二氯

乙烷 (30 ml) 中, 滴加氯化亚砷 (11 g, 92.4 mmol), 回流 2 h, 减压蒸馏除去过量的氯化亚砷和 1,2-二氯乙烷, 得到的对甲氧基苯乙酰氯直接用于下面的酰化反应。

将上面得到的对甲氧基苯乙酰氯溶于 1,2-二氯乙烷, 加入 1,3-二甲氧基苯 (8.3 g, 60 mmol), 无水三氯化铝 (8.8 g, 66 mmol), 室温反应 2.5 h, TLC 分析 (石油醚与乙酸乙酯的比值为 2 : 1) 确定反应终点, 将反应液倒入 5% 盐酸水溶液中, 1,2-二氯乙烷萃取分离出有机相, 浓缩, 得乳白色固体 2,4,4'-三甲氧基脱氧安息香的粗品, 粗品收率为 93.6%, 取少量样品乙醇重结晶, 得白色粉末状固体。mp: 77~79℃ (文献<sup>[13]</sup> mp: 84℃)。

1.2.2 2-羟基-4,4'-二甲氧基脱氧安息香的合成 取 2,4,4'-三甲氧基脱氧安息香 (20 g, 70 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (80 ml) 中, 加入无水三氯化铝 (10.3 g, 77 mmol), 回流 3 h, TLC 分析 (石油醚与乙酸乙酯的比值为 1.5 : 1) 确定反应终点。将反应液倒入 5% 盐酸水溶液中, 1,2-二氯乙烷萃取分离有机相, 浓缩, 产物 2-羟基-4,4'-二甲氧基脱氧安息香直接以晶体析出, 得粗品 17.3 g, 粗品收率为 91%, 取少量样品甲醇重结晶, 得白色粉末状固体。mp: 99~101℃ (文献<sup>[13]</sup> mp: 104℃)。

1.2.3 4',7-二甲氧基异黄酮的合成 将 2-羟基-4,4'-二甲氧基脱氧安息香 (14.6 g, 53.7 mmol)、原甲酸三乙酯 (15.9 g, 107.4 mmol)、吗啉 (3 ml)、N,N-二甲基甲酰胺 (80 ml) 加入反应器, 回流 3 h, TLC 分析 (石油醚与乙酸乙酯的比值为 1 : 1) 确定反应终点, 减压蒸馏, 抽滤, 得 4',7-二甲氧基异黄酮淡黄色晶体 13 g, 收率为 86.1%, 取少量样品乙醇重结晶, 得白色粉末状固体。mp: 162~164℃ (文献<sup>[14]</sup> mp: 162~164℃)。

1.2.4 4',7-二羟基异黄酮 (大豆黄素) 的合成 将 4',7-二甲氧基异黄酮 (2 g, 7.1 mmol)、四丁基溴化铵 (0.2 g, 0.62 mmol)、氢溴酸 (40%) (20 ml) 加入反应器, 回流, TLC 分析 (石油醚与乙酸乙酯的比值为 1 : 1) 确定反应终点, 抽滤, 干燥, 得 4',7-二羟基异黄酮粗品 1.8 g, 收率为 99.7%, 粗品甲醇重结晶得乳白色粉末状固体, 重结晶收率 92%。mp: 319~321℃ (文献<sup>[14]</sup> mp: 323℃); HPLC 纯度 96.3% (文献<sup>[15]</sup> HPLC 纯度 92.1%)。

MS (*m/z*): 254 (M, 100%), 253 (M-H,

63.7%), 237 (M-OH, 0.6%)。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO): 6.80~6.82 (2 H, d, *J*=8.4, ArH), 6.86 (H, s, ArH), 6.93~6.95 (H, d, *J*=10.75, ArH), 7.38~7.39 (2H, d, *J*=8.4, ArH), 7.96~7.98 (H, d, *J*=8.75, ArH), 8.29 (H, s, CH), 9.53 (H, s, OH), 10.78 (H, s, OH)。

2 结果与讨论

2.1 Friedel-Crafts 酰基化反应

2.1.1 酰化温度 酰化反应过程中反应对温度比较敏感, 考察了反应温度对收率的单因素影响 (表 1)。

由表 1 可以看出, Friedel-Crafts 酰基化反应较佳的反应温度为 25℃, 随着反应温度的升高, 收率呈明显下降趋势, TLC 分析显示, 随着反应温度的升高杂质点增多, 原料反应也不完全。其原因可能是酰化反应为放热反应, 温度升高, 不利于反应的进行, 导致 2,4,4'-三甲氧基脱氧安息香收率降低。

表 1 反应温度对收率的影响

Table 1 Effect of reaction temperature on yield

| Temperature/℃ | Yield/% |
|---------------|---------|
| 25            | 93.6    |
| 35            | 85.4    |
| 45            | 70.5    |

Note: A is 1,3-dimethylbenzene; B is *p*-methoxyphenylacetic acid; A : B (mol) is 1 : 1; reaction time is 2.5 h; AlCl<sub>3</sub> : A (mol) is 1.1 : 1.

2.1.2 催化剂用量 Friedel-Crafts 酰化反应过程中, 催化剂三氯化铝用量对反应收率和后处理有较大影响, 用量少, 则酰化反应不完全, 用量过多对搅拌和反应不利, 后处理时会生成较多的氯化氢气体, 造成仪器设备腐蚀、环境污染和浪费。因此考察了催化剂三氯化铝用量对收率的影响 (表 2)。

表 2 三氯化铝用量对收率的影响

Table 2 Effect of aluminium chloride amount on yield

| AlCl <sub>3</sub> : A (mol) | Yield/% |
|-----------------------------|---------|
| 1 : 0.8                     | 71.8    |
| 1 : 1                       | 89.2    |
| 1.1 : 1                     | 93.6    |
| 1.2 : 1                     | 93.1    |
| 1.3 : 1                     | 86.6    |

Note: A is 1,3-dimethylbenzene; B is *p*-methoxyphenylacetic acid; A : B (mol) is 1 : 1; reaction time is 2.5 h; reaction temperature 25℃.

由表 2 可以看出, 催化剂三氯化铝的较佳用量为 1.1 : 1。当三氯化铝用量低于 1.1 : 1 时, TLC 分析表明, 尚有少量原料未反应完全; 三氯化铝的用量为 1.1 : 1 时, 收率最高, TLC 分析原料点基本消失; 继续增大三氯化铝用量, 则反应收率有所下降, TLC 分析在产物点的下方有杂质点出现。

## 2.2 脱甲基反应

2,4,4'-三甲氧基脱氧安息香的脱甲基反应中, 脱甲基催化剂的用量对反应收率有一定的影响, 考察了脱甲基催化剂三氯化铝对反应时间和收率的影响 (表 3)。

表 3 三氯化铝用量对反应收率的影响

Table 3 Effect of aluminium chloride amount on yield

| AlCl <sub>3</sub> : C(mol) | Reaction time/h | Yield/% |
|----------------------------|-----------------|---------|
| 1 : 1                      | 4               | 87.3    |
| 1.1 : 1                    | 3               | 91.0    |
| 1.2 : 1                    | 2.5             | 91.2    |
| 1.4 : 1                    | 2               | 91.1    |

Note: C is 2,4,4'-trimethoxydeoxybenzoin; reaction temperature 82℃.

由表 3 可知, 脱甲基催化剂与 2,4,4'-三甲氧基脱氧安息香的配比低于 1.1 : 1 时, TLC 分析显示反应不完全, 脱甲基催化剂三氯化铝的用量高于 1.1 : 1 时收率变化不大, 但随着三氯化铝用量的增加, 反应时间相应缩短。因此, 三氯化铝与 2,4,4'-三甲氧基脱氧安息香较佳的摩尔比为 1.1 : 1。

## 2.3 增碳关环反应

2.3.1 增碳试剂用量 通过筛选采用原甲酸三乙酯作为增碳关环试剂, 考察了原甲酸三乙酯用量对收率的影响 (表 4)。

表 4 原甲酸三乙酯用量对收率的影响

Table 4 Effect of triethyl orthoformate amount on yield

| HC(OEt) <sub>3</sub> : D(mol) | Yield/% |
|-------------------------------|---------|
| 1.2 : 1                       | 63.7    |
| 1.6 : 1                       | 75.5    |
| 2.0 : 1                       | 86.1    |
| 2.2 : 1                       | 86.5    |

Note: D is 2-hydroxy-4,4'-dimethoxydeoxybenzoin; reaction time is 2.5—3 h; reaction temperature 135℃.

由表 4 可以看出, 原甲酸三乙酯与原料 2-羟基-4,4'-二甲氧基脱氧安息香的较佳配比为 2 : 1。当原甲酸三乙酯的用量不足 2 : 1 时, TLC 分析尚有少量原料反应不完全, 当原甲酸三乙酯的用量达到 2 : 1 时, 原料基本反应完全, 继续增大原甲酸三乙酯的用量, 4',7-二甲氧基异黄酮的收率基本

保持稳定。实验过程中因过量的原甲酸三乙酯可通过减压蒸馏回收, 所以原甲酸三乙酯的用量可适当过量, 以保证 2-羟基-4,4'-二甲氧基脱氧安息香反应完全。

2.3.2 环合温度 实验过程中发现环合反应对温度比较敏感, 考察了反应温度对反应时间和收率的影响 (表 5)。

表 5 反应温度对反应时间和收率的影响

Table 5 Effect of reaction temperature on reaction time and yield

| Temperature/℃ | Reaction time/h | Yield/% |
|---------------|-----------------|---------|
| 135           | 2.5—3           | 86.1    |
| 125           | 6—7             | 85.3    |
| 110           | 10—11           | 76.5    |

Note: D is 2-hydroxy-4,4'-dimethoxydeoxybenzoin; D : HC(OEt)<sub>3</sub> is 1 : 2.

由表 5 可以看出, 在 135℃ 反应较佳, 反应条件温和, 易于控制, 反应时间适中, 收率稳定。反应温度降低, 使反应速率降低, 反应时间明显延长。实验过程中发现, 若继续提高反应温度, 则原甲酸三乙酯的蒸发损失量明显增大。

## 2.4 异黄酮脱甲基反应

2.4.1 脱甲基温度 本文中氢溴酸 (40%) 起脱甲基催化剂和溶剂的作用。脱甲基过程中发现, 反应对温度较为敏感, 考察了温度对反应时间和收率的影响 (表 6)。

表 6 反应温度的影响

Table 6 Effect of reaction temperature

| Temperature/℃ | Reaction time/h | Yield/% |
|---------------|-----------------|---------|
| 122(reflux)   | 13—14           | 99.7    |
| 120           | 17—19           | 97.5    |
| 115           | 28—30           | 78.2    |

Note: Demethylation reagent is HBr (40%).

由表 6 可以看出, 反应温度降低, 反应时间明显延长, 收率也呈下降趋势, 因此在 HBr (40%) 的脱甲基反应中, 较佳的反应温度为 122℃。

2.4.2 脱甲基催化剂种类 用三氯化铝作为对比试剂进行了脱甲基反应, 结果见表 7。

表 7 不同脱甲基试剂对合成 4',7-二羟基异黄酮的影响

Table 7 Effect of kind of demethylation reagent on yield

| Demethylation reagent | Reaction time/h | Yield/% |
|-----------------------|-----------------|---------|
| HBr(40%)              | 13—14           | 99.7    |
| AlCl <sub>3</sub>     | 38—40           | 94.4    |

Note: Ratio of aluminum chloride and 4',7-dimethoxyisoflavone is three.

由表 7 可以看出, HBr (40%) 作为脱甲基催化剂较好。反应时间相对较短, TLC 分析表明, 产品的纯度相对要好。以三氯化铝作为脱甲基催化剂对 4',7-二甲氧基异黄酮进行脱甲基反应, 反应约 40 h 后, 可脱除全部甲基, 得到终产物大豆黄素, 与脱甲基催化剂 HBr (40%) 相比, 反应时间过长, 优点是产物的颜色相对较好。

### 3 结 论

(1) 以 1,3-二甲氧基苯替代 1,3-二羟基苯为原料, 经 Friedel-Crafts、选择性脱甲基、增碳关环和脱甲基反应合成了大豆黄素。反应过程中因甲基对羟基的保护作用, 降低了羟基的反应活性, 减少了副反应的发生, 使 Friedel-Crafts 酰基化反应收率可以达到 93.6%, 且产品可不经纯化, 直接用于下一步脱甲基反应; 脱甲基反应中, 可选择性地脱除 2 位甲基, 得到 2-羟基-4,4'-二甲氧基脱氧安息香, 反应收率可达 91%; 关环反应采用原甲酸三乙酯作为增碳试剂, 环合产品 4',7-二甲氧基异黄酮可不经重结晶直接用于下一步反应, 且收率稳定; 最后一步脱甲基反应采用价格便宜的氢溴酸 (40%) 作为脱甲基试剂, 成功脱除全部甲基, 反应时间适中, 收率较高, 避开了价格昂贵的氢碘酸 (文献中均采用氢碘酸作为脱甲基试剂)。

(2) 考察了物料配比、催化剂用量、反应温度等因素的影响, 优化选择了各反应较佳的工艺参数。

① Friedel-Crafts 酰基化反应: 催化剂三氯化铝与 1,3-二甲氧基苯的摩尔比 1.1 : 1, 反应温度 25℃;

② 选择性脱甲基反应: 三氯化铝与 2,4,4'-三甲氧基脱氧安息香摩尔比 1.1 : 1;

③ 关环反应所用原甲酸三乙酯与 2-羟基-4,4'-二甲氧基脱氧安息香摩尔比 2.0 : 1, 反应温度 135℃;

④ 4',7-二甲氧基异黄酮脱甲基反应: 反应温度 122℃, 选用氢溴酸 (40%) 作为脱甲基催化剂脱甲基效果较好, 可脱除全部甲基, 收率较高。

### References

[1] Ingram D, Sanders K, Kolybaba M, Lopez D. Case-control study of phytoestrogens and breast cancer [J]. *Lancet*, 1997, **350**: 990-994

[2] Lamartiniere C A, Murrill W B, Manzillo P A. Genistein alters the ontogeny of mammary gland development and protects against chemically-induced mammary cancer in rats [J]. *Pro. Soc. Exp. Bio. Med.*, 1995, **208**: 120-123

[3] Zhang R Q, Li Y, Wang W. Enhancement of immune function in mice fed high doses of soy daidzein [J]. *Nutr. Cancer*, 1997, **29** (1): 24

[4] Wang W Q, Higuchi C M, Zhang R. Individual and combinatory effects of soy isoflavones on the *in vitro* potentiation of lymphocyte activation [J]. *Nutr. Cancer*, 1997, **29** (1): 29-34

[5] Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, Forini E, DeAloysio D. The effect of dietary soy supplementation on hot flushes [J]. *Obstet. Gynecol.*, 1998, **91**: 6-11

[6] Shutt D A, Cox RI. Steroid and phytoestrogen binding to sheep uterine receptors *in vitro* [J]. *Endocrinology*, 1972, **52**: 299-310

[7] Cassidy A, Bingham S, Setchell K D. Biological effects of a diet of soy protein rich in isoflavones on the menstrual cycle of premenopausal women [J]. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1994, **60**: 333

[8] Arjmandi B H, Khan D A, Juma S S, Svanborg A. The ovarian hormone deficiency hypercholesterolemia is reversed by soy protein and the synthetic isoflavone, ipriflavone [J]. *Nutr. Res.*, 1997, **17** (5): 885-894

[9] Nestel P J, Yamashita T, Sasahara T. Effect of soyisoflavones on arterial compliance in menopausal and perimenopausal women [J]. *Vasc. Biol.*, 1997, **17** (12): 3392-3398

[10] Johannes S B, Walter S I. The isomeric desoxybenzoinisols [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 1932, **54** (7): 3012-3013

[11] Zhang Xiaolin (张小林), Zhang Haiyan (张海燕), Wang Minwei (王敏炜), Hu Yanlei (胡延雷), Yan Fengxin (严奉新). Synthesis of 2,4,4',6-tetrahydroxydeoxybenzoin [J]. *Chemical World* (化学世界), 2008 (11): 677-679

[12] Yan Xi (延玺), Wu Fuli (吴福丽), Zheng Zebao (郑泽宝). Synthesis, crystal structure and study on properties of 2,3,4,4'-tetrahydroxydeoxybenzoin [J]. *Acta Chimica Sinica* (化学学报), 2005, **63** (4): 332-336

[13] Badcock G G, Cavill G W K, Robertson A, *et al.* The chemistry of the "insoluble red" woods (IV): Some mixed benzoinis [J]. *JCS*, 1950: 2961-2965

[14] Wessely F, Kornfeld L, Lechner F. Synthesis of daidzein and of 7-hydroxy-4'-methoxyisoflavone [J]. *Ber.*, 1933, **66B**: 685-687

[15] Jia Naikun (贾乃昆), Yuan Qipeng (袁其朋). Preparation of the high purity daidzin and daidzein [J]. *Soybean Science*, 2004, **23** (1): 11-14