

大豆素衍生物的合成

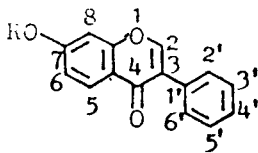
理學院 化研所

曾德煌·許順吉

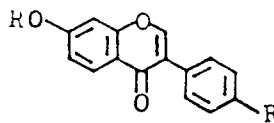
摘要

大豆素為葛根的主要藥效成份，其相關化合物亦多具藥理活性。本研究以 4- 羥基或 4- 甲氧基苯乙酸為起始物進行環化及烷化反應，合成 7 個化合物（包括 4 個新化合物），發現取代基大小及羥基的存在似與若干藥理活性有關連。

大豆素 (Daidzein) 1，係葛根 (Pueraria root) 的主要藥效成份⁽¹⁾⁽²⁾，已知具有鎮痙、治頭痛、降血壓等功效，其相關化合物亦具不同的藥理活性：(A) 7- 羥基或 7- 甲氧基 -3- 苯基 -1, 4- 苯駢吡啶具有抗動脈粥狀硬化的活性⁽³⁾，(B) 3- 苯基 -1, 4- 苯駢吡啶的衍生物具有抗菌活性⁽⁴⁾⁽⁵⁾，(C) 在苯駢吡啶的苯環上有兩個羥基的 5, 7- 二羥基 -3- (4'- 羥基苯基) -1, 4- 苯駢吡啶亦有抗金黃色葡萄球菌的特殊作用⁽⁶⁾，而化合物 D 之苯環上取代基的個數亦不會影響其降膽固醇活性⁽⁷⁾。以大豆素為基準，其苯駢吡啶環或苯環上羥基的個數，似與其藥理活性沒有直接關係，但當大豆素的兩個羥基都被葡萄糖氧基取代時却失去其原有的療效⁽¹⁾⁽²⁾，或許羥基或小取代基有特殊意義。本研究合成七個大豆素的衍生物 (1 ~ 7) 以探討取代基的改變與藥理活性間的關係。

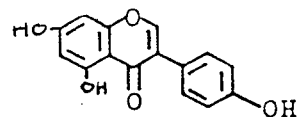


R = H, CH₃

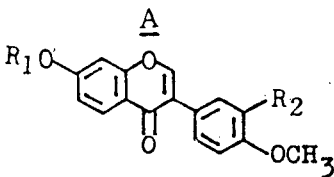


R = H, OCH₃

B



C

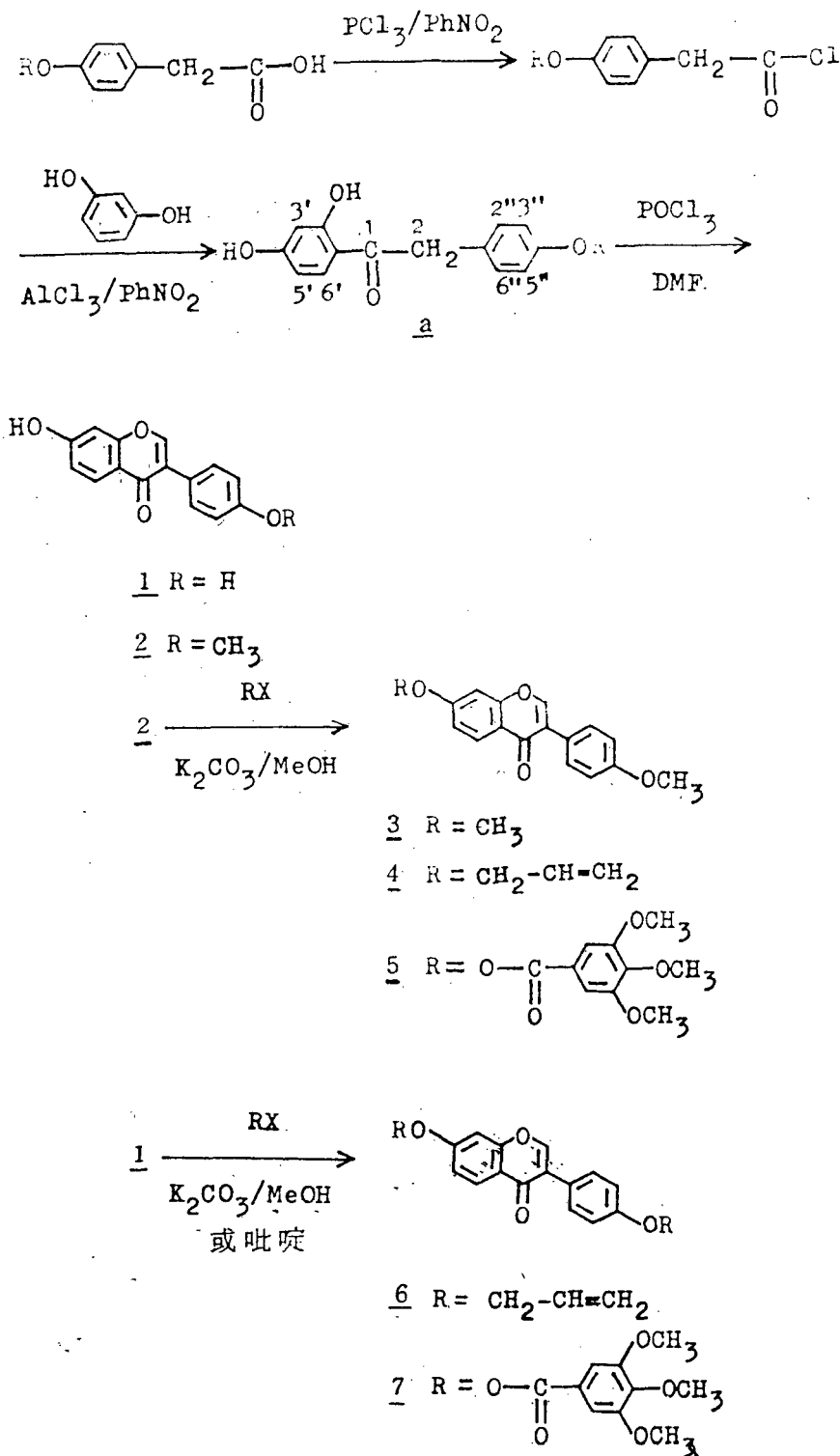


R = H, CH₃, R₂ = H, OCH₃

D

本研究仿照文獻記載合成異黃酮類 (Isoflavones) 的方法^{(8) (9)}，依下列步驟合成七個大豆素的衍生物 (圖 1)，其中化合物 4-7 為新化合物，其分子結構經光譜分析確定。

圖 1 Daidzein 衍生物合成途徑



本研究的主要反應在苯駢吡啶環的形成，其反應機構 Kagal 等人⁽¹⁰⁾ 已有報告。由 4- 經基苯乙酸或 4- 甲氧基苯乙酸在硝基苯中與三氯化磷反應，得到氯化 -4- 經基或甲氧基苯乙酸，再與 1, 3- 經基苯反應，即可得到中間產物 a，反應後硝基苯須用減壓蒸餾蒸乾，否則不易再結晶。將氧氯化磷滴入保持 10°C 的二甲基甲醯胺中，攪拌 40 分鐘，加入化合物 a 即可得化合物 1 或 2 經烷化或醯化反應即可得到各目的物。

從藥理試驗發現，化合物 1，2，3，4，5，6，7 均無抗菌活性；化合物 1 (daidzein) 有兩個自由經基，在 Antiserotonin 一項有特別明顯的活性；當一個經基置換成甲氧基時，則在 Uterine relaxation, Antihistamine, Anticholine, Antiserotonin 等項都有良好活性；兩個經基均變成甲氧基時，與其他具較大取代基者相同，生物活性極低；化合物 7 擁有一龐大的酯類基，但却具強烈的 Antiserotonin 活性。各化合物的藥理試驗結果如下表：

item dose Compound	Uterine relax.	β -Adren. stim.	β -Adren. inhibit.	Antihis.	Anticholine	Antisero.
1	50	—	—	—	—	10
2	30	—	—	10	30	30
3	—	—	—	—	—	—
5	—	—	—	—	—	—
6	—	—	—	—	—	—
7	—	—	—	—	—	10

- a. “—” 表示劑量達 50 時尚無效
 b. 表示劑量單位為 mcg / ml
 c. 數值表示最小有效劑量

實驗部份

本研究使用下列儀器

熔點測定器：Yamato melting point apparatus model MP-21.

紅外線光譜儀：Perkin-Elmer 567 Grating Infrared Spectrophotometer & Perkin-Elmer 735B Infrared Spectrophotometer.

核磁共振儀：JEOL FX 100, 100 MHz FT NMR Spectrometer. 以 TMS 為內標準。

質譜儀：JEOL JMS-D 300 Spectrometer.

一 1-(2', 4' - 二經基苯基) - 2-(4'' - 經基苯基) - 乙醯

(1 - (2, 4 - Dihydroxyphenyl) - 2 - (4'' - hydroxyphenyl) - ethanone) a-1

將 15.2g (0.1 mole) 的 4 - 羥基苯乙酸 (4 - Hydroxy-phenyl ethanoic acid) 溶於 100ml 硝基苯中，然後滴入 5 ml (0.05 mole) 三氯化磷 (溶於 25 ml 的硝基苯)，在 90°C 加熱六小時，冷卻至室溫，將混合溶液倒入 17.5ml 濃鹽酸與 50g 冰的混合液中，用分液漏斗分離，收集有機層，用無水硫酸鎂乾燥，蒸去硝基苯，再用甲醇結晶，得產物 12.9g，產率 53%。進一步純化可用矽膠柱層析分離，沖提劑為丙酮 / 正己烷 (5 : 6)，或用甲醇再結晶，得到 11.4g，產率 47%，熔點 187-188°C (文獻值⁽¹⁾ : 186-188°C)。

IR (KBr, cm^{-1}) : 3600-2500 ($\nu_{\text{O-H}}$), 1635 ($\nu_{\text{C=O}}$). NMR (DMSO, δ ppm) : 4.1 (2H, s, - C-CH₂-), 6.3 (2H, m, at C - 3', C - 5'), 6.8 (2H, d, J = 8.4 Hz, at C - 2'', C - 6'') 7.9 (1H, d, J = 8.6 Hz, at C - 6'), 9.3 (1H, s, - OH, 加 D₂O 後消失), 10.7 (1H, s, - OH, 加 D₂O 後消失), 12.5 (1H, s, OH, 加 D₂O 後消失)。

≡ 1 - (2', 4' - 二羥基苯基) 1 - 2 - (4'' - 甲氧基苯基) 乙酮

(1 - (2', 4' - Dihydroxyphenyl) - 2 - (4'' - methoxyphenyl) ethanone a-2

同上法，將 19.9g (0.12 mole) 4 - 甲氧基苯乙酸、100ml 硝基苯、5.2ml (0.06 mole) 三氯化磷 (溶於 20ml 的硝基苯) 混合加熱，然後與 13.2g (0.12 mole) 1, 3 - 二羥基苯、41.6g (0.31 mole) 氯化鋁反應，即可得結晶 20.2g，產率 65%。進一步純化可用矽膠柱層分離，沖提劑為丙酮 / 正乙烷 (5 : 6)，或用甲醇再結晶一次，得到 18.1g 化合物 a-2，產率 58%，熔點 162-163°C (文獻值⁽¹²⁾ : 160-163°C)。

IR (KBr, cm^{-1}) : 3500 - 2500 ($\nu_{\text{O-H}}$), 1625 ($\nu_{\text{C=O}}$) NMR (DMSO, δ ppm) : 3.7 (3H, s, - oCH₃), 4.2 (2H, s, - O - CH₂-), 6.3 (2H, m, at C - 3', C - 5'), 6.9 (2H, d, J = 8.6 Hz, at C - 3'', C - 5''), 7.2 (2H, d, J = 8.5 Hz, at C - 2'', C - 6''), 8.0 (1H, d, J = 8.9 Hz, at C - 6'), 10.5 (1H, b, - OH, 加 D₂O 後消失), 12.5 (1H, s, - OH, 加 D₂O 後消失)。

≡ 7 - 羥基 - 3 - (4' - 羥基苯基) - 1, 4 - 苯駢吡啶

(7 - Hydroxy - 3 - (4' - hydroxyphenyl) - 1, 4 - benzopyrone) 1

在 10°C 將 4.13ml (0.044 mole) 氧氯化磷 (Phosphorous oxychloride) 滴入 30 ml 的二甲基甲醯胺 (N, N - Dimethyl formamide) 中，於室溫攪拌 40 分鐘，再加入 10.8g (0.044 mole) 的 1 - (2', 4' - 二羥基苯基) - 3 - (4'' - 羥基苯基) 乙酮 a-1。該溶液在 110°C 油浴中加熱二小時，冷卻至室溫，倒入水中，放置一天，濾取沈澱，於 50% 的乙醇水溶液中再結晶，得微黃色稜柱狀結晶 5.63g，產率 50%，熔點 320°C (分解) (文獻值⁽¹²⁾ : 320°C (分解))。

IR (KBr, cm^{-1}) : 3500 - 2500 ($\nu_{\text{O-H}}$), 1635 ($\nu_{\text{C=O}}$) .

NMR (DMSO, δ_{ppm}): 6.8 - 6.9 (4H, m, at C - 3', C - 5', C - 6 - 8), 7.4 (2H, d, J = 8.4Hz, at C - 2', C - 6') 8.0 (1H, d, J = 8.9Hz, at C - 5), 8.3 (1H, s, at C - 2), 9.5 (1H, s, -OH, 加D₂O後消失), 10.8 (1H, s, -OH, 加D₂O後消失)。

四 7-羥基-3-(4'-甲氧基苯基)-1,4-苯駢吡啶

(7-Hydroxy-3-(4'-methoxyphenyl)-1,4-benzopyrone) 2

同上法, 使 13ml (0.007mole) 氧氯化磷、20ml 二甲基甲醯胺、3.50g (0.014 mole) 1-(2', 4'-二羥基苯基)-2-(4''-甲氧基苯基)乙酮 a-2 反應, 用 95% 乙醇再結晶即得無色針狀結晶的化合物 2.51g, 產率 67%, 熔點 256 - 257°C (文獻值⁽¹⁰⁾ (11): 256 - 257°C)。

IR (KBr, cm^{-1}): 3500 - 2500 (ν_{O-H}), 1625 ($\nu_{C=O}$)。

NMR (DMSO, δ_{ppm}): 3.8 (3H, s, -OCH₃), 6.9 (2H, m, at C - 6, C - 8), 7.0 (2H, d, J = 8.8Hz, at C - 3', C - 5') 7.5 (2H, d, J = 8.8Hz, at C - 2', C - 6'), 8.0 (1H, d, J = 8.4Hz, at C - 5), 8.3 (1H, s, at C - 2), 10.8 (1H, s, -OH, 加D₂O後消失)。

五 7-甲氧基-3-(4'-甲氧基苯基)-1,4-苯駢吡啶

(7-Methoxy-3-(4'-methoxyphenyl)-1,4-benzopyrone) 3

7-羥基-3-(4'-甲氧基苯基)-1,4-苯駢吡啶 2

0.268g (0.001mole) 於 15ml 熱甲醇中, 加無水碳酸鉀 0.4g (0.003mole), 再加碘甲烷 0.13ml (0.002mole) 加熱回流 8 小時, 過濾, 濾液減壓蒸餾至乾, 加入 5ml 之 2N 氫氧化鈉水溶液, 再加入 10ml 氯仿, 以分液漏斗分離, 再用 15ml 氯仿萃取水層一次, 合併萃取液, 用少量水洗一次, 以減壓濃縮抽乾, 用 95% 乙醇再結晶, 得白色針狀結晶 0.220g, 產率 79%, 熔點 163 - 164°C (文獻值⁽¹¹⁾: 162 - 164°C)。

IR (KBr, cm^{-1}): 1630 ($\nu_{C=O}$)。

NMR (CDCl₃, δ_{ppm}): 3.8 (3H, s, -OCH₃), 3.9 (3H, s, -OCH₃), 6.9 - 7.3 (4H, m, at C - 3', C - 5', C - 6, C - 8), 7.5 (2H, d, J = 8.4Hz, at C - 2', C - 6'), 7.9 (1H, s, at C - 2), 8.2 (1H, d, J = 8.8Hz, at C - 5)。

六 7-丙烯氧基-3-(4'-甲氧基苯基)-1,4-苯駢吡啶

(7-Allyloxy-3-(4'-methoxyphenyl)-1,4-benzopyrone) 4

7-羥基-3-(4'-甲氧基苯基)-1,4-苯駢吡啶

0.134g (0.0005mole) 與 0.4g (0.015mole) 無水碳酸鉀以及 0.87ml (0.01mole) 溴化丙烯反應, 用乙醇再結晶, 得白色針狀結晶 0.134g, 產率 87%, 熔點 136 - 138°C (分解)。

IR (KBr, cm^{-1}): 1638 ($\nu_{C=O}$)。

NMR (CDCl₃, δ ppm) : 3.8 (3H, s, -OCH₃), 4.6 (2H, d, J=5.2Hz, CH₂=CH-CH₂-), 5.4 (2H, m, CH₂=CH-CH₂-), 6.2 (1H, m, CH₂=CH-CH₂-), 6.8-7.0 (4H, m, at C-3', C-5', C-6, C-8), 7.4 (2H, d, J=8.8Hz, at C-2', C-6'), 7.9 (1H, s, at C-2), 8.2 (1H, d, J=8.8Hz, at C-5)。

七 7-(3', 4', 5'-三甲氧基苯甲酰氧基)-3-

(4''-甲氧基苯基)-1, 4-苯駢吡啶(7-(3', 4', 5'-Trimethoxybenzoxy)-3-(4''-methoxyphenyl)-1, 4-benzopyrone) 5

7-羥基-3-(4'-甲氧基苯基)-1, 4-苯駢吡啶
0.169g (6.3×10⁻⁴ mole) 溶於 6ml 無水吡啶, 與 0.350g (1.5×10⁻³ mole) 氯化 3, 4, 5-三甲氧基苯甲酰(3, 4, 5-Trimethoxybenzoyl chloride) 反應, 用乙酸乙酯再結晶, 得白色針狀結晶 0.262g, 產率 90%, 熔點 189-189.5°C, M⁺ 462。

IR (KBr, cm⁻¹) : 1728 (ν_{C=O}), 1645 (ν_{C=C}) 1623 (ν_{C=O})。

NMR (CDCl₃, δ ppm) : 3.8 (3H, -OCH₃), 4.0 (9H, s, -OCH₃), 7.2 (2H, d, J=8.6Hz, at C-3'', C-5''), 7.3-7.7 (6H, m, at C-2'', C-6'', C-6, C-8, C-2', C-6'), 8.0 (1H, s, at C-2), 8.3 (1H, d, J=8.5Hz, at C-5)。

八 7-丙烯氧基-3-(4'-丙烯氧基苯基)-1, 4-

苯駢吡啶(7-Allyloxy-3-(4-allyloxyphenyl)-1, 4-benzopyrone) 6

同上法, 7-羥基-3-(4'-羥基苯基)-1, 4-苯駢吡啶 1, 0.200g (7.87×10⁻⁴ mole) 與無水碳酸鉀 0.20g (1.45×10⁻³ mole)、溴化丙烯 0.30ml (3.47×10⁻³ mole) 反應, 用 95% 乙醇再結晶, 得白色針狀結晶 0.236g, 產率 80%, 熔點 138.5-139.5°C (分解), M⁺ 334。

IR (KBr, cm⁻¹) : 1635 (ν_{C=O})。

NMR (CDCl₃, δ ppm) : 4.5-4.7 (4H, m, CH₂=CH-CH₂-), 5.3-5.5 (4H, m, CH₂=CH-CH₂-), 5.9-6.0 (2H, m, CH₂-CH-CH₂-), 6.8-7.1 (4H, m, at C-3', C-5', C-6, C-8), 7.5 (2H, d, J=8.8Hz, at C-2', C-6'), 7.9 (1H, s, at C-2), 8.2 (1H, d, J=9.1Hz, at C-5)。

九 7-(3', 4', 5'-三甲氧基苯甲酰氧基)-3-(4''-(3''', 4''', 5''', -三甲氧基苯甲酰氧基)苯基)-1, 4-

苯駢吡啶(7-(3', 4', 5'-Trimethoxybenzoxy)-3-(4''-(3''', 4''', 5''', -trimethoxybenzoxy)phenyl)-1, 4-benzopyrone) 7

化合物 1 0.268g (1.06×10⁻³ mole)、氯化-3, 4, 5-三甲氧基苯甲酰 1.23g (

5.34×10^{-3} mole) 與吡啶反應，用乙酯乙酯及少量氯仿再結晶，得白色柱狀結晶 0.565 g，產率 83%，熔點 $198.5 - 199.5^{\circ}\text{C}$ 。

IR (KBr, cm^{-1}): 1728 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1645 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1623 ($\nu_{\text{C=O}}$)。

NMR(CCl_4 , δ ppm): 4.0 (18H, s, $-\text{OCH}_3$), 7.3 - 7.5 (8H, m, at C-6, C-8, C-2', C-6', C-3'', C-5'', C-2''', C-6'''), 7.7 (2H, d, $J=8.5$ Hz, at C-2'', C-6''), 8.1 (1H, s, at C-2), 8.4 (1H, d, $J=8.5$ Hz, at C-5)。

六 藥理試驗依 R. A. Turner 著之 *Screening Methods in Pharmacology*⁽¹³⁾ 委託必安研究所進行。

參考文獻

1. K. Miura, R. Takeda, H. Nakamoto and H. Saito, *Oyo Yakuri*, 5, 247 (1971); *Chem Abstr.*, 76, 81166c (1972).
2. S. Shibata, M. Harada and T. Murakami, *Yakugaku Zasshi*, 79, 863 (1959).
3. G. N. Dorofeenko, A. L. Ahinkorenko, L. I. Lisenvitskaya, V. V. Mezheritskii, A. L. Kazakov and Y. A. Zhdanov, *Biol. Nauki*, 18, 35 (1975).
4. A. Ravise and B. S. Kirkiacharian, *Phyto. Pathol. Z.*, 85, 74 (1976); *Chem. Abstr.*, 84, 145868h (1976).
5. A. Ravise, A. E. Khatib and B. S. Kirkiacharia, *Poljor. Znan. Smotra*, 39, 107 (1976); *Chem. Abstr.*, 87, 63369u (1977).
6. A. S. Palamarchuk and V. E. Bundarenko, *Kastit. Resur.*, 12, 229 (1976); *Chem. Abstr.*, 85, 37126b (1976).
7. Y. K. Vasilenko, G. N. Durofeenko, A. L. Kazakov, L. I. Lisevitskaya, T. P. Lenoteva and V. V. Shinkarenko, *Izv. Sev. Kavk. Nauchr. Tsentra Vyssh. Shk. Estestv. Nauki*, 6, 99 (1978); *Chem. Abstr.*, 91, 49412d (1979).
8. C. F. H. Allen and W. E. Barker, *Organic Synthesis Col. Vol. II* p156, John Wiley & Sons Inc., New York (1955).
9. L. Farkas and J. Varady, *Magyar Ken. Folyoirat*, 65, 94 (1959); *Chem. Abstr.*, 54, 14238a (1960).
10. S. A. Kagal, P. Madhavan Nair and K. Venkataramn, *Tetrahedron Letters*, 593 (1962).
11. S. Pelter, *Synthesis*, 326 (1975).
12. S. Shibata, T. Murakami, Y. Nishikawa and M. Harada, *Chem. Pharm. Bull.*, 7, 134 (1959).

13. R. A. Turner, "Screening Methods in Pharmacology" , 1965 , Academic Press ,New york and London .

THE SYNTHESIS OF DAIDZEIN DERIVATIVES

by

Tehuang Tseng and Shuenn-Jyi Sheu

Abstract

Daidzein is the most important active component in Pueraria root. Many compounds related to it are also found to have special biological activities. In order to find the relationship between the structure and the biological activities, daidzein, 1, and its 6 derivatives, 2-7, have been synthesized from 4-hydroxy or 4-methoxyphenyl ethanoic acid via cyclization and alkylation reaction. The pharmacological test showed that the factor of the size of substituents and the presence of hydroxyl group on the benzene ring could not be ignored.