

## 9-O-(4'-胺丁基)小檗碱的合成

张磊<sup>1</sup>, 袁晓<sup>2</sup>, 刘丽贤<sup>1</sup>, 李卫民<sup>1\*</sup>

(1. 广州中医药大学 中药学院, 广州 510006; 2. 广州牌牌生物科技有限公司, 广州 510000)

**[摘要]** 目的:为了使小檗碱能与一定的化学成分拼接,很大程度上需要形成一个中间体。通过设计与实验,合成出9-O-氨基小檗碱衍生物。**方法:**以小檗碱为起始物,通过去甲基、溴代、氨基化等反应,先后制得小檗红碱,9-O-(4'-溴丁烷)小檗碱,最终合成9-O-(4'-胺丁基)小檗碱,并通过波谱手段确定其相对分子质量和分子结构。**结果:**通过一系列化学反应有机合成成功制得小檗红碱与9-O-(4'-溴丁烷)小檗碱,通过对文献方法的综合、优化制备出9-O-(4'-胺丁基)小檗碱衍生物,并通过ESI-MS、核磁谱确定了其相对分子质量、分子式以及分子结构。**结论:**通过对方法的优化,大大提高了产物9-O-(4'-胺丁基)小檗碱的得率,并且合成过程简便易操作。从目标物结构来看,端基为氨基,是活泼的基团,可与多种化学基团进行反应,进而引入新的基团,合成得到更多衍生物。

**[关键词]** 小檗碱; 衍生物; 胺丁基; 合成

**[中图分类号]** R284.1;R284.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)04-0037-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015040037

**Synthesis of 9-O-(4'-Butyl Amine) Berberine** ZHANG Lei<sup>1</sup>, YUAN Xiao<sup>2</sup>, LIU Li-xian<sup>1</sup>, LI Wei-min<sup>1\*</sup>

(1. College of Chinese Materia Medica, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China; 2. PI & PI Biotechnology (Guangzhou) INC, Guangzhou 510000, China)

**[Abstract]** **Objective:** In order to make the berberine and splicing of certain chemical composition, needing to form an intermediate largely, through design and experiment, synthesis of 9-O aminoberberine derivatives. **Method:** With berberine as starting material, through to methyl, bromo, amination reaction, obtain berberrabine, 9-O-(4'-bromobutane) berberine, the final synthesis of 9-O-(4'-butyl amine) berberine, and to determine its relative molecular mass and molecular structure by means of spectroscopic. **Result:** Through a series of chemical reactions in organic synthesis are berberrabine and 9-O-(4'-bromo-butane) of berberine, through the optimization of the literature method to prepare 9-O-(4'-butyl amine) berberine derivative, and through the ESI-MS, NMR spectroscopy to determine the structure. **Conclusion:** By optimizing the method greatly improves the product of 9-O-(4'-butyl amine) berberine yield, and the synthesis process is simple and easy to operate. From the object structure, the terminal amino, can react with various chemical groups, and then introduce the new group, to synthesize more derivatives.

**[Key words]** berberine; derivative; butyl amine; synthetise

小檗碱是从黄连、十大功劳、三颗针、黄柏等植物中提取出来的一种生物碱<sup>[1]</sup>。小檗碱属异喹啉类生物碱,生理功能十分丰富,近年来研究发现,小檗碱及其衍生物在治疗肿瘤、细菌和病毒感染、炎症、糖尿病、心血管疾病、高血脂等多方面具有药理作用<sup>[2]</sup>。以小檗碱为先导物进行结构改造,合成一系列的衍生化合物,研究其构效关系,优化母体化合

物的活性,成为中药新药开发的一条重要途径。正是如此,国内外对于小檗碱衍生物的研究越来越多,报道也越来越多,很大一部分都是以期望得到具有良好效用的一系列小檗碱衍生物。

就查阅文献来看,小檗碱的修饰最多体现在9位的改造,对于小檗红碱以及9-O-(溴烷)小檗碱的制备报道较多,对于9-O-(4'-胺丁基)小檗碱在文献

**[收稿日期]** 20140624(018)

**[第一作者]** 张磊,在读硕士,从事中药新药研究与开发,Tel:13824473256,E-mail:414946748@qq.com

**[通讯作者]** \*李卫民,教授,博士生导师,从事中药新药的研究与开发,Tel:13925023915,E-mail:13925023915@139.com

中提及很少,大多数文献都是制得的两三个碳链的衍生物,文献[4-6]中设计思路相似,通过不同的反应条件制备出了二三链的9-O氨基小檗碱。但是实际中两个化合物的拼接由于有很大的位阻,需要长的碳链来减小阻力,因此多个碳的中间体也成为需要。

但是随着碳链延长,产物得率降低,文献中对于9-O-(4'-胺丁基)小檗碱并未进行结构确定。本研究参考相关文献,以盐酸小檗碱为原料,在微波高温下,脱甲基加氢得小檗红碱(2),2在乙腈中与1,4-二溴丁烷亲和取代得到单取代化合物9-O-(4'-溴丁烷)小檗碱(3),3在25%氨水碱性条件下发生氨基亲和取代制得目标产物9-O-(4'-胺丁基)小檗碱。

## 1 材料

**1.1 药品及试剂** 盐酸小檗碱对照品(BBR,纯度96%,武汉远城科技发展有限公司),小檗红碱对照品(自制,纯度 $\geq 98\%$ ),中性氧化铝(色谱用100~200目)(上海五四化学试剂有限公司,批号090426),1,4-二溴丁烷(阿拉丁),*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF,天津市富宇精细化工有限公司),甲醇为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

**1.2 仪器** EasySep-1020UV型液相色谱仪[通微(上海)分析技术有限公司],AVANCE-300型超导核磁共振仪(德国BRUKER公司),Dr Flash-S型分离纯化系统(江苏利穗科技),AR2140型 Adventurer电子天平(奥豪斯仪器上海有限公司)。

## 2 方法

**2.1 小檗红碱的制备** 参照文献[3],在圆底烧瓶中加入盐酸小檗碱1 g,加入DMF 25 mL,沸石数颗,冷凝回流,在400 W微波辐射下,反应15 min。取出反应瓶,趁热加入1.5倍水稀释冷却,冷藏过夜,使析晶完全,抽滤,干燥,得红色针晶2约0.7 g;滤液另以PiPo-02大孔树脂柱分离,依次用40%,45%,50%,55%,60%,65%及70%甲醇洗脱,收集70%甲醇洗脱部位,浓缩,得红色针晶2约0.2 g,纯度 $\geq 98\%$ 。

**2.2 9-O-(4'-溴丁烷)小檗碱的制备** 精密称取小檗红碱5 g(约0.0135 mol),置于1 000 mL三口圆底烧瓶中,加入200 mL无水乙腈(乙腈经过0.4 nm分子筛脱水),冷凝回流,至溶剂微沸再加入1,4-二溴丁烷30 mL,磁力搅拌,温度保持在85℃,反应1 h,停止。静置趁热将反应液浓缩若干,密封冷藏过夜。抽滤,滤饼用少量乙腈冲洗去除红色,然后用少量石油醚冲洗3次,70℃真空干燥。得黄色粉末3。

**2.3 9-O-(4'-胺丁基)小檗碱的制备**<sup>[4]</sup> 称取9-O-4'-溴丁烷小檗碱0.3 g(约0.6 mmol),置于250 mL三口圆底烧瓶中,加入20 mL甲醇溶解,然后加入0.25 g(约0.005 mol)氯化氨,10 mL 25%氨水,超声溶解。密封,30℃磁力搅拌,反应过夜。将反应液抽滤,收集滤液。二氯甲烷萃取(50 mL×3)收取有机层。中性氧化铝柱色谱分离,洗脱液采用三氯甲烷-甲醇(60:1,40:1)体系,洗脱至无色,最后用纯甲醇洗脱,收集纯甲醇洗脱液,浓缩甲醇洗脱液得到棕黄色固体4,即为目标物。

色谱条件 YMC-Triart C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm×250 mm,5 μm),柱温30℃,流动相甲醇-0.2%甲酸水(60:40),流速1 mL·min<sup>-1</sup>,检测波长265 nm。纯度 $\geq 98\%$ 。

## 3 结果

**3.1 小檗红碱的波普数据** 小檗红碱得约0.9 g。 $[C_{19}H_{16}NO_4]^+$ , mp 281.6~282.4℃。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ: 7.35(1H, s, H-1), 6.76(1H, s, H-4), 3.04(1H, t, *J* = 5.8, H-5), 4.53(1H, t, *J* = 5.8, H-6), 9.20(1H, s, H-8), 6.83(1H, d, *J* = 9.1, H-11), 7.46(1H, d, *J* = 9.1, H-12), 7.97(1H, s, H-13), 5.95(1H, s, H-14), 3.81(3H, s, H-20);<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ: 106.27(C-1), 121.81(C-16), 151.42(C-2), 149.97(C-3), 109.14(C-4), 131.16(C-15), 57.04(C-6), 143.72(C-8), 134.21(C-19), 147.84(C-9), 147.84(C-10), 120.21(C-11), 123.21(C-12), 131.16(C-18), 124.22(C-13), 136.23(C-14), 103.68(C-15), 55.94(C-20); ESI-MS *m/z* 322.1074 [M - Cl]<sup>+</sup>。与文献[8-10]基本一致。

**3.2 9-O-(4'-溴丁烷)小檗碱的波普数据** 9-O-(4'-溴丁烷)小檗碱6.2 g,得率91.1%。 $[C_{23}H_{23}BrNO_4]^+$ , mp 273.3~274.1℃, ESI-MS *m/z* 456.0805 [M - Cl]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ: 7.800(1H, s, H-1), 7.093(1H, s, H-4), 3.680(2H, t, *J* = 12.5, H-5), 4.953(1H, t, *J* = 12, H-6), 9.770(1H, s, H-8), 4.317(2H, t, *J* = 12.5, H-21), 1.991~2.070(2H, m, H-22), 2.083~2.124(2H, m, H-23), 3.212(2H, t, *J* = 12, H-24);<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ: 105(C-1), 150.30(C-2), 149.72(C-3), 108.32(C-4), 130.59(C-15), 28.12(C-5), 56.97(C-6), 145.20(C-8), 137.35(C-19), 120.13(C-9), 147.58(C-10), 120.34(C-

11), 123.34 (C-12), 132.90 (C-18), 126.53 (C-13), 142.60 (C-14), 101.99 (C-15), 55.21 (C-20), 73.29 (C-21), 26.22 (C-22), 28.78 (C-23), 34.87 (C-24)。

**3.3 9-O-(4'-胺丁基)小檗碱的波普数据** 9-O-(4'-胺丁基)小檗碱 0.23 g, 得率 88.5%,  $[C_{23}H_{25}N_2O_4]^+$ , mp 218.2 ~ 219.1 °C。ESI-MS  $m/z$  393.180 9。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$ : 7.807 (1H, s, H-1), 7.087 (1H, s, H-4), 8.204 (1H, d,  $J = 9$ , H-12), 8.017 (1H, d,  $J = 9$ , H-11), 3.213 (2H, t,  $J = 11.5$ , H-5), 5.071 (2H, t,  $J = 11.5$ , H-6), 9.884 (1H, s, H-8), 6.167 (2H, s, H-14), 4.311 (2H, t,  $J = 12$ , H-21), 1.940 (1.980 (2H, m, H-22), 1.861 (1.905 (2H, m, H-23), 2.866 (2H, t,  $J = 12$ , H-24), 4.058 (3H, s, H-20); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$ : 105.40 (C-1), 145.24 (C-2), 149.69 (C-3), 120.18 (C-4), 26.25 (C-5), 57.02 (C-6), 137.35 (C-8), 142.64 (C-9), 150.19 (C-10), 108.35 (C-11), 123.29 (C-12), 130.67 (C-13), 101.99 (C-14), 126.53 (C-15), 121.48 (C-16), 147.57 (C-17), 132.96 (C-18), 120.39 (C-19), 55.17 (C-20), 73.49 (C-21), 23.55 (C-22), 26.49 (C-23), 38.11 (C-24)。

#### 4 讨论

在实验过程中,小檗红碱采用微波制备,方法简便易操作;通过对文献方法的改进与优化,使得 9-O-(4'-溴丁烷)小檗碱的制备更加简单易得并且得率提高;尤其是最终产物的制备,采用优化后的方法,不仅步骤得到优化而且大大提高了产物的得率。

文献[4-6]制备 9-O-(4'-溴丁烷)小檗碱(化合物 3),反应溶剂为 DMF,反应液用乙醚沉淀上柱分离,文献<sup>[7]</sup>制备化合物 3,反应溶剂为乙腈,直接趁热抽滤,粗品上样分离;本研究选用反应溶剂为乙腈,90 °C 冷凝回流,缩短反应时间至 55 min ~ 1 h,趁热浓缩,冷藏析晶,无需柱色谱,收率 91%,较文献收率高<sup>[4-7]</sup>(文献收率 75%, 77.9%, 73%, 62%)可直接用于下一步反应。

文献[4-6]制备 9-O-(4'-胺丁基)小檗碱(化合物 4)是在 70, 80 °C, 室温时进行反应,反应时间为 6 h, 过夜, 5 h, 并且中性氧化铝柱色谱收集的三氯甲烷-甲醇洗脱比例为 40:1, 20:1, 8:1。通过实验发现反应温度在 70 °C 或 80 °C 时化合物 3 多会分解生成 2, 使得 4 的得率很少, 洗脱比例流出来的红色液体多为 2; 反应温度为在室温时, 3 分解的少, 但是反应

时间为 5 h 时 3 反应不完全, 且洗脱比例流出来的也多为 2。本研究对其优化确定反应温度为 30 °C, 反应时间为 24 h, 中性氧化铝柱色谱, 三氯甲烷-甲醇洗脱比例为 60:1, 40:1, 0:100, 收集纯甲醇黄色洗脱液, 得率由文献[4]报道最高的 71% 提高到 80% 以上。依据此方法, 得到了五六碳的的衍生物, 甚至更长的也可以得到, 很大程度上克服了由于空间位阻 2 个化合物无法拼接的难题。

从目标物结构分析, 9 位链末端是一个氨基, 氨基比较活泼, 又因为碳链加长, 可以和多种基团进行反应, 进而引入新的基团, 形成更多的新的衍生物, 小檗碱的衍生物一般具有较高的药理价值, 这样形成的目标物就可以作为中间体获得衍生物, 对于小檗碱的研究具有一定意义。

#### [参考文献]

- [1] 黄祖良, 何有成, 韦国锋, 等. 从植物十大功劳中制取四氢小檗碱的工艺研究[J]. 广西化工, 2002, 31(2): 16-17, 49.
- [2] Li B, Zhu W L, Chen K X. Advances in the study of berberine and its derivatives [J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2008, 43(8): 773-787.
- [3] 刘丽贤, 袁晓, 高英, 等. 微波辐射合成小檗红碱的工艺研究[J]. 天然产物研究与开发, 2014, 26(3): 427-430.
- [4] 黎珊. 多氨基小檗碱衍生物作为新型高效 DNA 结合剂的研究[D]. 广州: 中山大学, 2007.
- [5] 蒋廷如. 多氨基小檗碱衍生物作为新型高效 DNA 结合剂的研究[D]. 广州: 中山大学, 2006.
- [6] Pang J Y, Qin Y, Chen W H, et al. Synthesis and DNA-binding affinities of monomodified berberines [J]. Bioorg Med Chem, 2005, 13(20): 5835-5840.
- [7] 中山大学. 9-脂肪氨基取代小檗碱衍生物及其制备方法作为抗癌药物的应用: 中国, ZL200710027985.7 [P]. 2007-10-10.
- [8] Hardik S, Bodiwala A, Sudeep Sabde B, et al. Synthesis of 9-substituted derivatives of berberine as anti-HIV agent [J]. Eur J Med Chem, 2011, 46(4): 1045-1049.
- [9] Das B, Srinivas K. Conversion of Berberine into berberrubine by selective demethylation under microwave irradiation [J]. Synth Commun, 2002, 32(19): 3027-3029.
- [10] 吕道锡. 暗红小檗化学成分及生物活性研究[D]. 重庆: 西南大学, 2007.

[责任编辑 顾雪竹]