

Synthesis of 9-O-2-Bromoethylberberine with Microwave Irradiation

Xie Han^{1,2}, Kaiyuan Shao², Wenxiang Hu^{1,2,3*}

¹School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan Hubei

²Xianghu Microwave Chemistry Union Laboratory in North China, Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing

³Space Systems Division, Strategic Support Troops, Chinese People's Liberation Army, Beijing
Email: *huwx66@163.com

Received: Jul. 18th, 2017; accepted: Aug. 2nd, 2017; published: Aug. 10th, 2017

Abstract

In this paper, berberine was used as raw material to synthesize berberrubine. The reaction of berberrubine and 1,2-dibromoethane with microwave irradiation was carried out to synthesize 9-O-2-bromoethylberberine. The different yields effected with microwave power, reaction time, amount of 1,2-dibromoethane and reaction temperature were investigated. The purity and structure of the product were determined by LC-MS, NMR. The optimum conditions were shown: microwave power 500 W, reaction time 30 min, ratio of berberrubine to 1,2-dibromoethane 1:10 (g), the reaction temperature was 70°C. Compared with the traditional heating method, the yield has increased and the reaction time has decreased with microwave irradiation.

Keywords

Berberine, Berberrubine, 9-O-2-Bromoethylberberine, Microwave Irradiation

微波辐射合成9-氧-2-溴乙基小檗碱工艺研究

韩 谢^{1,2}, 邵开元², 胡文祥^{1,2,3*}

¹武汉工程大学化工与制药学院, 湖北 武汉

²北京神剑天军医学科学院华北祥鹤微波化学联合实验室, 北京

³中国人民解放军战略支援部队航天系统部, 北京

Email: *huwx66@163.com

收稿日期: 2017年7月18日; 录用日期: 2017年8月2日; 发布日期: 2017年8月10日

*通讯作者。

摘要

9-氧-2-溴乙基小檗碱,是与贝特类化合物或其它结构类型化合物相结合形成具有降脂降糖等作用药物的关键中间体。本文以小檗碱为原料合成小檗红碱,再将小檗红碱与1,2-二溴乙烷在微波辐射下合成9-氧-2-溴乙基小檗碱。考察了微波功率、反应时间、1,2-二溴乙烷用量、反应温度对于产率的影响。产物纯度和结构经LC-MS和NMR确定,得出最佳合成工艺条件:微波功率500 W、反应时间30 min、小檗红碱与1,2-二溴乙烷用量比1:10 (g)、反应温度70 °C。与传统加热方法相比,微波辅助合成可大幅度提升产率并缩短反应时间。

关键词

小檗碱, 小檗红碱, 9-氧-2-溴乙基小檗碱, 微波辐射

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

小檗碱是存在于中药黄连中的主要生物碱。近年来研究发现,小檗碱及其衍生物对于肿瘤、糖尿病、心血管疾病、高血脂、炎症、细菌和病毒感染、脑缺血性损伤、阿尔茨海默病(Alzheimer disease)、骨质疏松等疾病具有重要的药理作用效能[1]。但因其溶解性差导致生物利用度低,从而其临床应用价值不是很高,因此,有必要对小檗碱进行结构修饰以期改善和提高其药理作用效能。

9-氧-2-溴乙基小檗碱,是与贝特类化合物或其它结构类型化合物相结合形成具有降脂降糖等作用药物的关键中间体。本文应用微波辐射方法两步合成9-氧-2-溴乙基小檗碱,首先以小檗碱为原料微波合成小檗红碱(I),第二步则为小檗红碱在微波辐射条件下与1,2-二溴乙烷反应合成9-氧-2-溴乙基小檗碱(II)。化合物(II)是本文所研究的对象,它是一种重要的药物中间体,其衍生物具有作为新型高效DNA结合剂、抗炎活性、抗肿瘤、酶抑制剂、治疗阿尔茨海默病以及作为端粒DNA中的G-四链稳定配体等[2]-[7]功能。

目前文献所报道的化合物(II)的合成,主要是通过常规加热法反应得到。诸如:蒋廷如[2]采用DMF作溶剂,60 °C氮气保护下反应6 h,产率为77%;Chen J等[4]采用乙腈作溶剂,80 °C下反应4~8小时;Zhang W J等[7]同样使用乙腈作为溶剂,60 °C下反应3 h;邱志兵等[8]采用乙腈回流反应3 h,产率为56%。由此可见,采用常规加热方法存在反应时间长、产率较低、副产物较多以及后处理比较麻烦等缺点。本文首次尝试采用微波辐射合成9-氧-2-溴乙基小檗碱,其反应时间短,一般只要30分钟左右,且副产物较少、后处理简易;产率较高,达到85%以上。本文所采用的微波合成仪是采用北京祥鹤科技有限公司生产的XH-300UL电脑微波超声波紫外光组合催化合成仪,操作简单、温控精准,数据显示可视性好,通过视屏可实时观测反应瓶中的情况,十分适合于本文的合成反应实验。

2. 实验部分

2.1. 仪器与试剂

XH-300UL 电脑微波超声波紫外光组合催化合成仪(北京祥鹤科技有限公司), SHZ-D(III)循环水真空

泵(河南省予华仪器有限公司), 熔点仪(上海精密仪器科技有限公司), XH-2008D 电脑智能温控低温超声波合成萃取仪(北京祥鹤科技有限公司), 真空干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司), Ascend™ 系列 500M 核磁共振仪(德国 Bruker 公司), 6400 系列三重四极杆液质联用(LC-MS, 安捷伦)。

盐酸小檗碱(BBR, $\geq 95\%$), 氯化锂(无水级, $\geq 99\%$), N, N-二甲基甲酰胺(DMF, 无水级, $\geq 99.5\%$), 无水碳酸钾($\geq 99\%$), 以上 4 个试剂均为阿拉丁供应, 其他试剂均为 CP 级。

2.2. 合成实验方法

2.2.1. 合成反应

首先以小檗碱为原料, 在氯化锂的催化下微波辐射合成小檗红碱(I), 然后小檗红碱在微波辐射条件下与 1,2-二溴乙烷快速反应合成 9-氧-2-溴乙基小檗碱(II) (见图 1)。

2.2.2. 实验步骤

实验一、小檗红碱(I)的合成

在 100 ml 三口瓶中加入 4 g 小檗碱、20 ml DMF 和 1.4 g 无水氯化锂, 置于微波反应器中。在 550 W 功率下, 设定温度 160°C, 回流 20 min。反应完毕后, 冷却至室温下加入 50 ml 0.1M 稀盐酸, 置入冰箱冷却过夜。过滤, 得红棕色固体。固体用甲醇/氯仿 = 1:9 硅胶柱层析纯化, 得 3.27 g 小檗红碱(I), 产率为 85%, 纯度 $\geq 99.5\%$ 。小檗红碱, 红色针状结晶, mp. 279°C~280°C, LC-MS m/z 321.8 [M-Cl]⁺(Calcd for C₁₉H₁₆NO₄ 322.11)。¹H NMR (500 MHz, DMSO), δ , 9.89, s, 1H; 8.81, s, 1H; 8.06, d, 1H; 7.78, s, 1H; 7.65, d, 1H; 7.06, s, 1H; 6.16, s, 2H; 4.88, t, 2H; 4.01, s, 3H; 3.19, t, 2H; ¹³C NMR (500 MHz, DMSO), δ , 150.03, 148.10, 146.26, 145.97, 144.92, 136.94, 132.88, 130.90, 125.88, 121.15, 120.22, 118.17, 118.03, 108.86, 105.79, 102.47, 57.48, 55.30, 40.19, 40.02, 39.85, 26.96。

实验二、9-氧-2-溴乙基小檗碱(II)的合成

在 100 ml 三口瓶中加入 4 g 小檗红碱(I), 40 g 1,2-二溴乙烷, 6 g 无水碳酸钾, 40 ml DMF, 置于微波反应器中。在 500 W 功率下, 70°C 反应 30 min。反应结束后, 加入 80 ml 水, 置入冰箱冷却过夜。过滤, 得黄色固体。用甲醇/氯仿 = 1:15 硅胶柱层析纯化, 得 4.96 g 9-氧-2-溴乙基小檗碱(II), 产率为 85.2%, 纯度 $\geq 98\%$ 。(黄色针状结晶, mp. > 300°C LC-MS m/z 427.7 [M-Br]⁺(Calcd for C₂₁H₁₉BrNO₄)428.05, ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD), δ : 9.76, s, 1H; 8.63, s, 1H; 8.04, d, 1H; 7.95, d, 1H; 7.57, s, 1H; 6.87, s, 1H; 6.01, s, 2H; 4.84, s, 2H; 4.66, t, 2H; 4.02, s, 3H; 3.78, t, 2H; 3.18, t, 2H)。

2.2.3. 考察不同因数对实验二的影响

微波功率

在 100 ml 三口瓶中加入 4 g 小檗红碱(I), 40 g 1,2-二溴乙烷, 6 g 无水碳酸钾, 40 ml DMF, 置于微

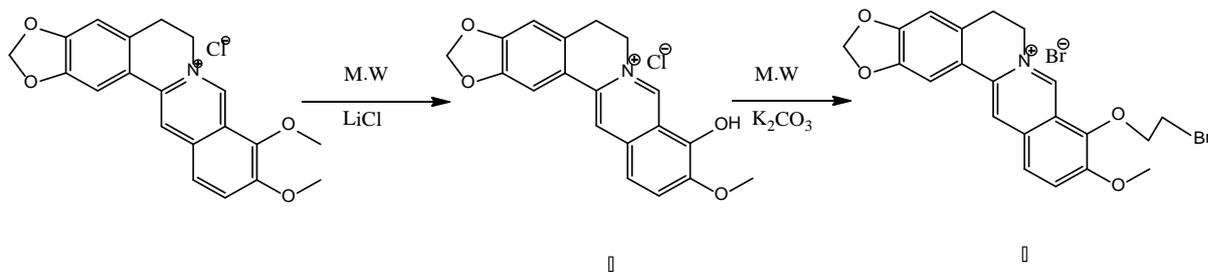


Figure 1. The synthesis of 9-O-2-bromoethylberberine

图 1. 9-氧-2-溴乙基小檗碱的合成

波反应器中,分别采用 300 W、400 W、500 W、600 W 功率,设定温度 70℃ 反应 30 min。反应重复三次,产量取平均值计算产率,结果见表 1。

反应时间

在 100 ml 三口瓶中加入 4 g 小檗红碱(I), 40 g 1,2-二溴乙烷, 6 g 无水碳酸钾, 40 ml DMF, 置于微波反应器中, 设置功率 500 W, 设定温度 70℃, 分别反应 20 min、25 min、30 min、35 min、40 min。反应重复三次, 产量取平均值计算产率, 结果见表 2。

1,2-二溴乙烷用量

在 100 ml 三口瓶中加入 4 g 小檗红碱(I), 6 g 无水碳酸钾, 40 ml DMF, 再分别加入 20 g、30 g、40 g、50 g 1,2-二溴乙烷, 置于微波反应器中, 设定温度 70℃, 反应 30 min。反应重复三次, 产量取平均值计算产率, 结果见表 3。

反应温度

在 100 ml 三口瓶中加入 4 g 小檗红碱(I), 40 g 1,2-二溴乙烷, 6 g 无水碳酸钾, 40 ml DMF, 置于微波反应器中。设定温度分别为 50℃、60℃、70℃、80℃、90℃, 反应 30 min。反应重复三次, 产量取平均值计算产率, 结果见表 4。

Table 1. Effect of microwave power on yield

表 1. 微波功率对产率的影响

编号	功率(W)	产量(g)	产率(%)
1	300	3.60	63.1
2	400	4.36	76.5
3	500	4.96	85.2
4	600	4.23	74.3

Table 2. Effect of reaction time on yield

表 2. 反应时间对产率的影响

编号	时间(min)	产量(g)	产率(%)
1	20	3.32	58.2
2	25	4.12	72.3
3	30	4.96	85.2
4	35	4.59	80.6
5	40	4.56	80.1

Table 3. Effect of amount of 1,2-dibromoethane on yield

表 3. 1,2-二溴乙烷用量对产率的影响

编号	1,2-二溴乙烷(g)	产量(g)	产率(g)
1	20	3.15	55.2
2	30	4.01	70.3
3	40	4.96	85.2
4	50	4.55	79.8
5	60	4.58	80.4

Table 4. Effect of reaction temperature on yield
表 4. 反应温度对产率的影响

编号	温度(°C)	产量(g)	产率(%)
1	50	2.02	35.5
2	60	3.45	60.6
3	70	4.96	85.2
4	80	3.99	70.0
5	90	3.01	52.8

3. 结果及讨论

3.1. 小檗红碱的微波合成

小檗红碱的微波合成反应, 我们参照文献[9]合成。为了改善实验, 我们在微波辐射合成的条件下, 引入了氯化锂作为催化剂, 从而减少了副产物, 并易于纯化, 采用普通的重结晶即可, 后处理简单易行。

3.2. 9-氧-2-溴乙基小檗碱的微波合成

9-氧-2-溴乙基小檗碱的合成一般是两种方法: 其一是间接法(见图 2): 小檗红碱与 2-溴乙醇反应生成 9-氧-2-羟乙基小檗碱, 然后再经溴化氢溴化获得 9-氧-2-溴乙基小檗碱。

其二是直接法: 小檗红碱直接与 1,2-二溴乙烷反应生成 9-氧-2-溴乙基小檗碱。但此法在过高的温度条件下, 生成的 9-氧-2-溴乙基小檗碱易继续与小檗碱反应形成双分子缩合产物。这里采用直接法(见图 3)合成 9-氧-2-溴乙基小檗碱, 通过控制二溴乙烷与小檗红碱的比例以及控制反应温度, 并经微波辐射的快速反应, 极大地降低了双分子小檗碱偶合。

微波功率对产率的影响

由表 1 可知, 随着微波功率增大, 产率也逐渐增大, 500 W 时产率最高, 再增加时产率反而下降, 故选用 500 W 作为较优条件。

反应时间对产率的影响

由表 2 可知, 随着反应时间的增加, 产率逐渐增大, 30 min 后产率基本维持不变, 故选用 30 min 作为较优条件。

1,2-二溴乙烷用量对产率的影响

由表 3 可知, 随着 1,2-二溴乙烷量的增加, 产率逐渐增加, 40 g 以后产率基本维持不变, 这可能是反应已经达到平衡。

反应温度对产率的影响

由表 4 可知, 随着反应温度的提高, 产率逐渐增加, 超过 70°C 以后产率反而大幅度降低, 这是因为当温度过高时, 有可能导致生成的产物(II)与过量的小檗红碱进一步反应, 生成双分子缩合产物, 见图 3。

综上所述, 小檗红碱直接与 1,2-二溴乙烷反应生成 9-氧-2-溴乙基小檗碱的最优反应条件为: 微波设定功率 500 W, 反应时间 30 min, 小檗红碱与 1,2-二溴乙烷用量比为 1:10 (g), 反应温度为 70°C, 此时产率达到 85.2%。

4. 结论

以小檗碱 9 位取代物为研究重点, 研究其反应功率、时间、卤代烷烃用量以及反应温度对于产率影

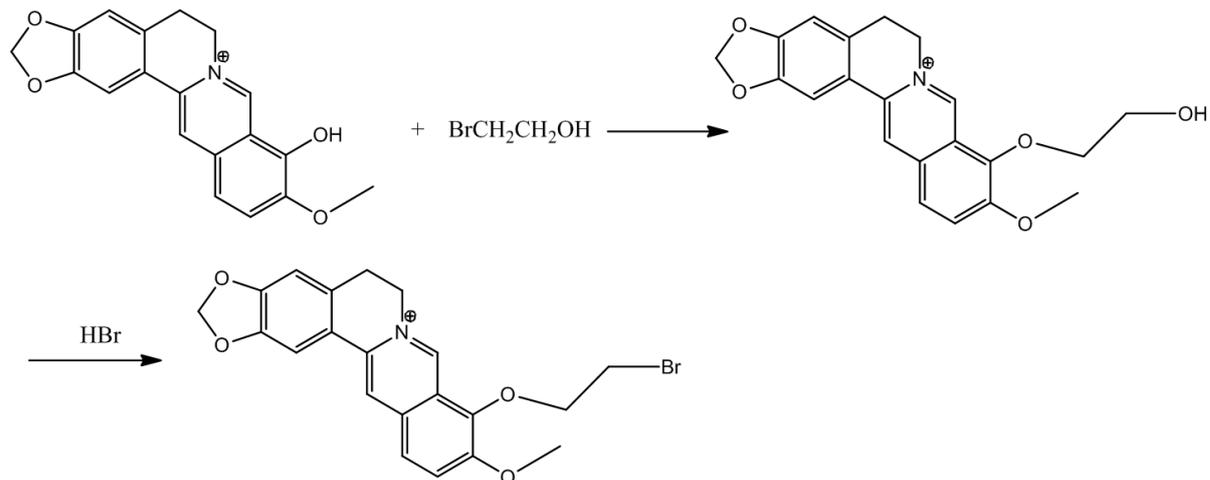


Figure 2. The indirect synthesis of 9-O-2-bromoethylberberine
图 2. 间接法合成 9-氧-2-溴乙基小檗碱

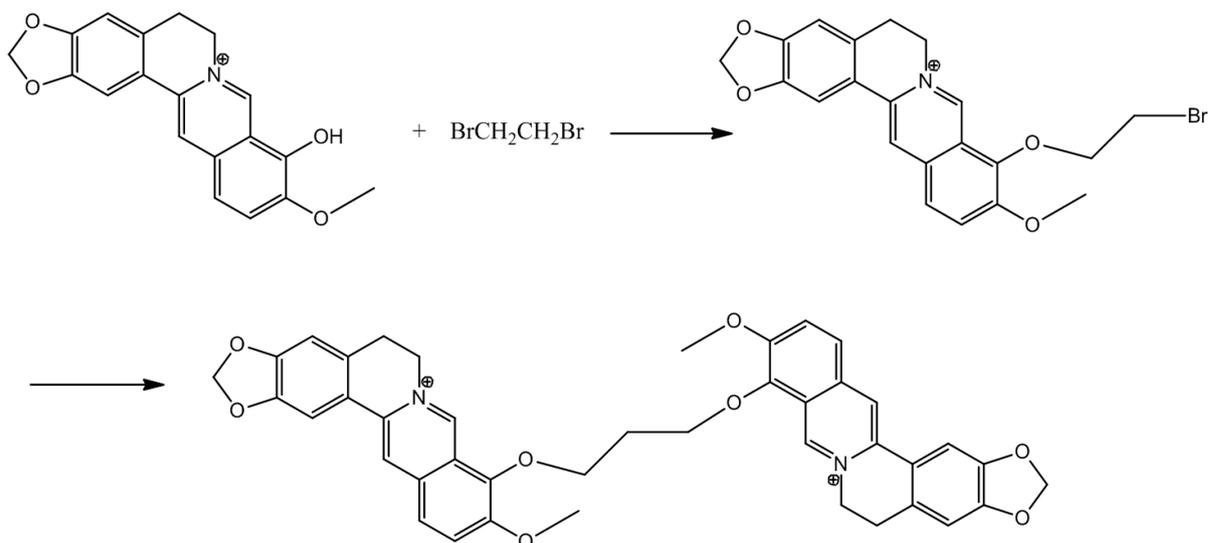


Figure 3. The direct synthesis of 9-O-2-bromoethylberberine
图 3. 直接法合成 9-氧-2-溴乙基小檗碱双分子缩合反应产物

响。实验结果表明,采用二溴乙烷与小檗红碱合成 9-氧-2-溴乙基小檗碱时,一定的试剂配比和反应温度对反应结果影响很大,而微波辐射可以使其在极短的时间内反应完全,从而有效地控制了双分子缩合产物的形成,这为后续制备更多重要的小檗碱衍生物提供一种重要途径,具有重要的应用价值。

参考文献 (References)

- [1] 李波, 朱维良, 陈凯先. 小檗碱及其衍生物的研究进展[J]. 药学报, 2008, 43(8): 773-787.
- [2] 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]: [硕士学位论文]. 广州: 中山大学, 2006.
- [3] 洪娟. 四氢小檗碱衍生物的合成与抗炎活性研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 暨南大学, 2013.
- [4] Chen, J., Wang, T., Xu, S., *et al.* (2017) Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Nitric Oxide-Donating Protoberberine Derivatives as Antitumor Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **132**, 173-183.
- [5] Huang, L., Luo, Z., He, F., *et al.* (2010) Synthesis and Biological Evaluation of a New Series of Berberine Derivatives as Dual Inhibitors of Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **18**, 4475-

4484.

- [6] Jiang, H., Wang, X., Huang, L., *et al.* (2011) Benzenediol-Berberine Hybrids: Multifunctional Agents for Alzheimer's Disease. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **19**, 7228-7235.
- [7] Zhang, W.J., Ou, T.M., Lu, Y.J., *et al.* (2007) 9-Substituted Berberine Derivatives as G-quadruplex Stabilizing Ligands in Telomeric DNA. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **15**, 5493- 5501.
- [8] 邱志兵. 黄连厚朴药对中有效成分结构修饰初探[D]: [硕士学位论文]. 广州: 中医药大学, 2012.
- [9] 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.

Hans 汉斯

期刊投稿者将享受如下服务:

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: mc@hanspub.org