

猫豆胍的合成研究

蓝彬, 李清, 植国繁, 蒋敏捷, 蒋伟哲*, 巫玲玲**

(广西医科大学药学院, 南宁 530021)

摘要 为了合成猫豆中的一种吡嗪类生物碱——[3,4-二氢-5-(羟甲基)-4-甲基-3-氧-吡嗪]-胍(猫豆胍), 以苄氧基乙醛作为原料, 经过缩合、关环、取代和氢化4步反应, 合成得到目标化合物, 总收率达到27.9%, 纯度大于97.5%。所有中间体及终产物均经IR、¹H NMR和MS确证结构。该项工艺研究具有原料易得、操作简便、反应条件较温和、成本低等特点, 是一种合成该化合物的理想方法。

关键词 猫豆胍; 镇静催眠; 抗炎; 合成; 吡嗪酮

中图分类号 R914.5 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2017)03-0289-04

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20170306

引用本文 蓝彬, 李清, 植国繁, 等. 猫豆胍的合成研究[J]. 中国药科大学学报, 2017, 48(3):289–292.
Cite this article as: LAN Bin, LI Qing, ZHI Guofan, et al. Synthesis of mucunaguanide[J]. J China Pharm Univ, 2017, 48(3):289–292.

Synthesis of mucunaguanide

LAN Bin, LI Qing, ZHI Guofan, JIANG Minjie, JIANG Weizhe*, WU Lingling**

Pharmaceutical College, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

Abstract The aim of this study was to synthesize 1-(5-(hydroxymethyl)-4-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-pyrazin-2-yl) guanidine (mucunaguanide), a pyrazinone alkaloid compound extracted from the seed of *Stizotobium cochinchinensis*. Starting from benzylxy acetaldehyde, following four steps in reaction including condensation, cyclization, substitution and hydrogenation reaction, mucunaguanide was synthesized with total yield of 27.9%, and purity of more than 97.5%. Structures of all the intermediates and target compound were confirmed by IR, ¹H NMR and MS. This synthetic process was characterized with raw materials available, simple in operation with much milder reaction conditions, and was an ideal method of synthesis of this compound.

Key words mucunaguanide; sedative-hypnotic; anti-inflammatory; synthesis; pyrazinone

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81260511)

猫豆胍(mucunaguanide, MDG, 图1), 化学名为[3,4-二氢-5-(羟甲基)-4-甲基-3-氧-吡嗪]-胍, 是本课题组首次从猫豆中提取分离出来的一个全新结构的吡嗪类生物碱^[1]。初步的药理活性测试表明, 该化合物在一定剂量时能够延长戊巴比妥钠诱导的睡眠时间, 具有镇静催眠作用^[2]。而且, 该化合物可显著抑制二甲苯引起的急性炎症反应, 减轻炎症性水肿, 具有一定的抗炎镇痛作用^[3]。但

猫豆胍在猫豆中含量很低, 前期研究表明, 猫豆中的猫豆胍含量仅约为0.35%^[4]。本课题组曾经使用732型阳离子交换树脂交换、氨水洗脱和乙醇重结晶得到猫豆胍^[5]。但该工艺在分离过程中使用了大量的氨水洗脱, 乙醇反复重结晶, 过程繁琐, 环境污染大, 因此, 从猫豆中提取分离而得到大量高纯度的猫豆胍难度较大。由于目前尚无有关猫豆胍合成的文献报道, 本文拟通过化学合成的方法来

获取猫豆胍,为今后猫豆胍的进一步研究奠定基础。

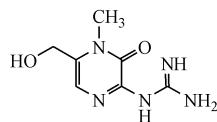


Figure 1 Structure of mucunaguanide

1 仪器和试剂

X-5 数字显微熔点测定仪(北京和众视野科技有限公司的),温度未经校正;LC-20AT 高效液相色谱仪(日本岛津公司);PE Spectrum One FI-IR Spectrometer 傅里叶变换红外光谱仪(美国珀金埃尔默公司);Agilent QTOF-6502 型质谱仪(美国安捷伦科技公司);Bruker AV-600 MHz 核磁共振仪

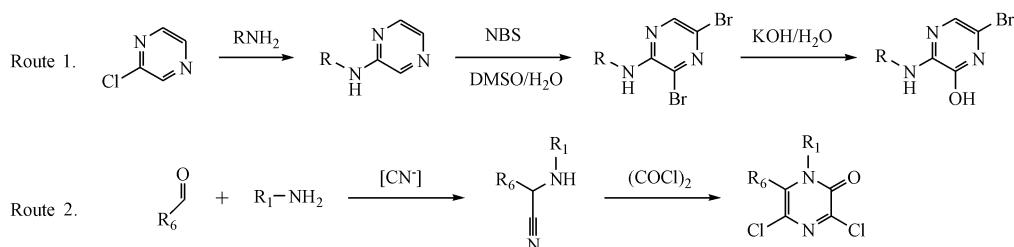
(瑞士布鲁克公司),DMSO-*d*₆ 为溶剂。甲醇为色谱纯,其他试剂均用市售分析纯。

2 路线设计

吡嗪酮(图2)是猫豆胍的母核,构建吡嗪酮环是整个猫豆胍合成的关键步骤。文献报道吡嗪酮的合成方法主要有两种^[6–9]:一种是用1-氯吡嗪为原料,经过氨基取代、溴化试剂溴代、碱性条件下水解得到6-羟基吡嗪;另一种是用醛为原料,与胺缩合、腈基离子取代、草酰氯关环得到4,6-二氯吡嗪酮,见路线1。



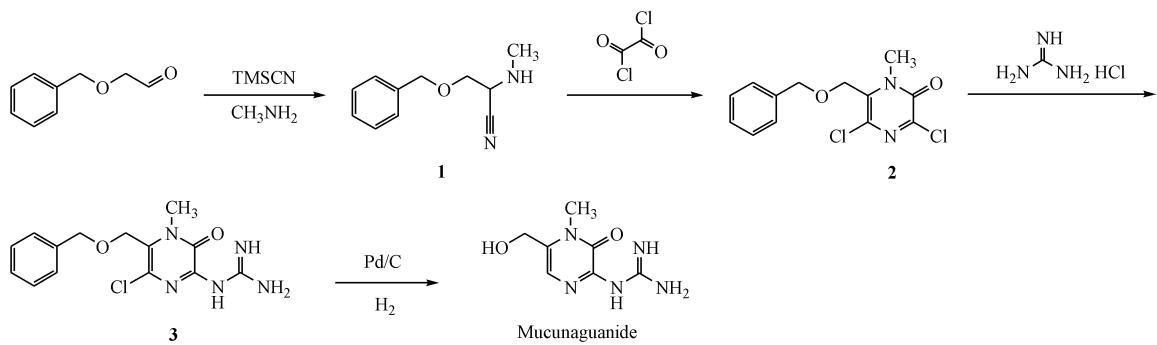
Figure 2 Structure of pyrazinone



Scheme 1 Synthesis of pyrazinone in reported article

根据猫豆胍的结构,第2种方法更适合在吡嗪环3-位胍基取代。因此,本研究选择第2种方法来进行猫豆胍母核的合成,合成路线见路线2。以苄氧基乙醛为原料,和甲胺和TMSCN 反应得到3-(苄氧基)-2-(甲氨基)丙腈;与草酰氯关环生成6-[(苄氧基)甲基]-3,5-二氯吡嗪-2-酮;和盐酸胍取代得到1-(5-[(苄氧基)甲基]-6-氯4-甲基3-氧-3,4-二氢)胍;最后用10% 镍碳在氢气下脱苄脱氯得到猫豆胍。

[(苄氧基)甲基]-3,5-二氯吡嗪-2-酮;和盐酸胍取代得到1-(5-[(苄氧基)甲基]-6-氯4-甲基3-氧-3,4-二氢)胍;最后用10% 镍碳在氢气下脱苄脱氯得到猫豆胍。



Scheme 2 Synthesis of mucunaguanide

3 实验部分

3-(苄氧基)-2-(甲氨基)丙腈(中间体1)的合成

将苄氧基乙醛(5.10 mL, 33.29 mmol)、30%的甲胺醇溶液(4.90 mL, 33.29 mmol)、二氯甲烷(30 mL)置于三颈瓶中,冰浴下搅拌30 min,将配好的三甲基氯硅烷(4.44 mL, 33.29 mmol)的二氯甲烷溶液(25 mL)逐滴加入其中,室温搅拌12 h, TLC检测(石油醚-乙酸乙酯,2:1),反应完全。减压回收溶剂,得粗品。将粗品用乙酸乙酯50 mL溶解,依次用水、饱和氯化钠洗涤,无水硫酸钠干燥,旋干,进行柱色谱(石油醚-乙酸乙酯,2:1),减压干燥,得浅黄色油状液1(4.45 g, 76.4%)。IR(KBr, ν): 3 335, 2 213, 1 496, 1 454, 1 100 cm^{-1} ; ESI-MS(m/z): 191.1 [$\text{M} + \text{H}$]⁺; ¹H NMR(DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ : 7.37 ~ 7.35(5H, m, Ar-H); 4.58(2H, s, Ar-CH₂); 4.56(2H, s, O-CH₂-); 3.46(3H, s, N-CH₃)。

6-[(苄氧基)甲基]-3,5-二氯吡嗪-2-酮(中间体2)的合成

将中间体1(4.00 g, 18.9 mmol)、草酰氯(2.67 mL, 47.24 mmol)、邻二氯苯(25 mL)置于圆底烧瓶中,室温搅拌10 min后再将温度升至100 °C搅拌16 h,TLC检测(石油醚-乙酸乙酯,2:1),反应完全。冷却至室温,加入水50 mL,用乙酸乙酯100 mL萃取,饱和氯化钠洗涤,无水硫酸钠干燥,旋干,进行柱色谱(石油醚-乙酸乙酯,3:1),减压干燥,得浅棕色油状液2(3.68 g, 65.3%)。IR(KBr, ν): 1 673, 1 573, 1 496, 1 185, 1 070 cm^{-1} ; ESI-MS(m/z): 299.1 [$\text{M} + \text{H}$]⁺; ¹H NMR(DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ : 7.38 ~ 7.34(5H, m, Ar-H); 4.71(2H, s, Ar-CH₂); 4.61(2H, s, O-CH₂-); 3.60(3H, s, N-CH₃)。

1-(5-[(苄氧基)甲基]-6-氯-4-甲基-3-氧-3,4-二氢)脲(中间体3)的合成

将中间体2(3.00 g, 10.03 mmol)、盐酸脲(1.44 g, 15.04 mmol)、碳酸钾(2.08 g, 15.04 mmol)、*N,N*-二甲基甲酰胺(30 mL)置于圆底烧瓶中,将温度升至60 °C搅拌18 h,TLC检测(乙酸乙酯-甲酸-水,10:1:1),反应完全。冷却至室温,加入水100 mL,析出黄色固体,减压抽滤,分

别用乙酸乙酯和乙醇洗,减压烘干,得浅黄色固体3(2.02 g, 62.6%)。mp: 167.5 ~ 171.5 °C; HPLC纯度96.5%[面积归一化法^[4]: Luna 5u C₁₈(2) 100A色谱柱(250 mm × 4.6 mm),流动相甲醇-1%冰乙酸(5:95),检测波长324 nm,柱温25 °C,流速1 mL/min]。IR(KBr, ν): 3 419, 1 646, 1 576, 1 507, 1 155, 1 067 cm^{-1} ; ESI-MS(m/z): 322.1 [$\text{M} + \text{H}$]⁺; ¹H NMR(DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ : 7.37 ~ 7.35(5H, m, Ar-H); 4.58(2H, s, Ar-CH₂); 4.56(2H, s, O-CH₂-); 3.46(3H, s, N-CH₃)。

[3,4-二氢-5-(羟甲基)-4-甲基-3-氧-吡嗪]-脲(猫豆脲)的合成

将中间体3(2.00 g, 6.22 mmol)、10% Pd/C(4.00 g)、甲醇(50 mL)置于圆底烧瓶中,回流管顶端加氢气球,室温下搅拌24 h,TLC检测(乙酸乙酯-甲酸-水,10:2:3),反应完全。减压抽滤,减压蒸去溶剂,加入水30 mL,用饱和碳酸钠调pH 7,析出白色固体,减压抽滤,烘干,得白色固体,即猫豆脲(1.10 g, 89.2%)。mp: 209.5 ~ 211.5 °C(分解),与文献报道一致^[10]。HPLC纯度大于97.5%[面积归一化法^[4]: Luna 5u C₁₈(2) 100A色谱柱(250 mm × 4.6 mm),流动相甲醇-1%冰乙酸(5:95),检测波长324 nm,柱温25 °C,流速1 mL/min]。IR(KBr, ν): 3 354, 3 128, 1 652, 1 223, 1 031 cm^{-1} ; ESI-MS(m/z): 198.1 [$\text{M} + \text{H}$]⁺; ¹H NMR(DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ : 7.71 ~ 6.81(1H, m, Ar-H); 6.67(1H, s, C = NH); 5.23(1H, s, -OH); 4.26(2H, s, Ar-CH₂-); 3.38(3H, s, N-CH₃)。

4 讨论

本研究参考文献报道的方法^[7-8],以苄氧基乙醛作为原料,与甲胺缩合成Schiff碱,再与TMSCN反应得到中间体1,此反应条件温和,副产物少,收率为76.4%。

以邻二氯苯为溶剂,中间体1经草酰氯关环得到中间体2。文献表明^[9,11],温度对反应的影响很大。本研究考察发现,在60、80、100、120 °C下反应,收率(%)分别为12.3、21.4、65.3、38.6,即当反应温度为100 °C时,收率最高。

以DMF为溶剂,中间体2在碱性条件下经脲基取代得到中间体3。本研究参考文献报道的方法^[11-12],试图在吡嗪环3-位上进行脲基取代,但在

该反应条件无法得到目标产物,通过考察碱性条件和温度对反应的影响,发现相对于 $(C_2H_3)_3N$ 、NaH和KOH,使用 K_2CO_3 收率较高。以 K_2CO_3 为碱性试剂,反应温度为40、60、80℃时,收率(%)分别为36.5、62.6、46.9,即当反应温度为60℃时,收率最高。

猫豆胍是终产物,中间体3在催化剂条件下经脱苄脱氯“一锅法”得到。常用的脱苄催化剂有两种,10% Pd/C和Ni。实验过程中,本研究发现脱氯和脱苄同时进行,随后脱氯产物逐渐变淡,终产物点逐渐变浓,而且滴加少量的甲酸能够加快反应的速度。于是本研究通过考察这两种催化剂和甲酸有无对反应的影响,结果表明:当有少量甲酸存在情况下,10%钯碳作催化剂,反应时间短,收率高,为89.2%(表1)。

Table 1 Effect of catalyst and formic acid whether on the reaction

Solvent	Reaction time/h	Catalyst	Yield/%
CH ₃ OH	48	10% Pd/C	44.5
	48	Ni	15.6
CH ₃ OH + HCOOH	12	10% Pd/C	89.2
	12	Ni	0.0

5 结 论

本研究通过缩合、关环、取代和氢化4步反应成功得到猫豆胍,总收率达到27.9%。通过IR,¹H NMR测定,综合图谱解析结果,可确证所合成的终产物为猫豆胍。该工艺具有原料易得、操作简便、反应条件较温和、成本低等特点,是一种合成该化合物的理想方法。

参 考 文 献

[1] Jiang WZ, Huang ZQ, Huang XZ, et al. An alkaloid compounds and its preparation method and uses; CN,200810073635.9[P].

2008-12-10[2016-10-20].

- [2] Huang ZQ, Jiang WZ, Huang XZ, et al. Mucunaguanide sedative hypnotic and anti-parkinsonism action research[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*(中草药), 2009, 40(2):276-278.
- [3] Huang ZQ, Jiang WZ, Wu LL, et al. Anti-inflammatory and analgesic effects of MDG[J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*(时珍国医国药), 2011, 22(9):2089-2090.
- [4] Huang ZQ, Jiang WZ, Wang M, et al. Determination of mucunaguanide in *Stizolobium cochinchinensis* by RP-HPLC[J]. *J China Pharm*(中国药房), 2010, 21(11):1000-1001.
- [5] Jiang WZ, Huang ZQ, Huang XZ, et al. Separation of MDG from the seed of *Stizolobium cochinchinensis* by 732 cation exchange resin[J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*(时珍国医国药), 2009, 20(9):2115-2116.
- [6] Jones DE, South MS. Synthesis of a versatile 2(1H)-pyrazinone core for the preparation of tissue factor-factor VIIa inhibitors[J]. *Tetrahedron*, 2010, 66(14):2570-2581.
- [7] Gising J, Ortvist P, Sandstrom A, et al. A straightforward microwave method for rapid synthesis of N-1, C-6 functionalized 3,5-dichloro-2(1H)-pyrazinone[J]. *Org Biomol Chem*, 2009, 7(13):2809-2815.
- [8] Heeres J, de Jonge MR, Koymans LMH, et al. Design, synthesis, and SAR of a novel pyrazinone series with non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitory activity[J]. *J Med Chem*, 2005, 48(6):1910-1918.
- [9] Francois IE, Cammue BP, Bresseleers S, et al. Synthesis and fungicidal activity of 3,5-dichloropyrazin-2(1H)-one derivatives[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(15):4064-4066.
- [10] Huang ZQ, Jiang WZ, Huang XZ, et al. Quality research of mucunaguanide[J]. *Chin Tradit Pat Med*(中成药), 2010, 32(10):1834-1836.
- [11] Vachhani DD, Modha SG, Sharma A, et al. A facile diversity-oriented synthesis of imidazo[1,2-a]pyrazinone via gold-catalyzed regioselective heteroannulation of propynylaminopyrazinones[J]. *Tetrahedron*, 2013, 69(1):359-365.
- [12] Sanderson PEJ, Lyle TA, Cutrona KJ, et al. Efficacious, orally bioavailable thrombin inhibitors based on 3-aminopyridinone or 3-aminopyrazinone acetamide peptidomimetic templates[J]. *J Med Chem*, 1998, 41(23):4466-4474.