

四氢小檗碱的拆分

林云, 张灿, 华维一*

(中国药科大学新药研究中心, 南京 210009)

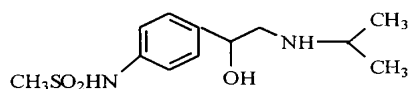
摘要 目的 通过化学拆分得到四氢小檗碱的光学异构体。方法 四氢小檗碱由小檗碱制备, 以 (-)/(+) 二对甲苯甲酰酒石酸为拆分剂对其进行拆分。结果 拆分所得的 (-)/(+) 四氢小檗碱旋光值与文献报道一致。结论 通过化学拆分成功地获得了 (-)/(+) 四氢小檗碱。

关键词 四氢小檗碱; (-)/(+) 二对甲苯甲酰酒石酸; 拆分

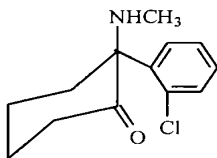
中图分类号: R914 文献标识码: A 文章编号: 1000-5048(2002)06-470-03

手性药物一直是国内外新药研究与开发的重要领域。具有手性的药物, 其对映体在药效和药动学上可能有所不同。如索他洛尔 (Sotalol), 其 *R*(-) 体阻滞 β 受体, 而 *S*(+) 体阻滞 $I_{Kr}^{[1]}$; 又如氯胺酮

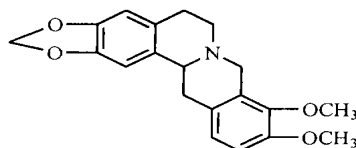
(ketamine), 其副作用主要归因于其 *R*(-) 体^[2]。因而目前手性药物的研究趋势是将单一异构体分离, 再深入地分别研究其药效和药动学特点。



Sotalol



Ketamine



Tetrahydroberberine

外消旋的四氢小檗碱具有多种药理活性, 为探索手性对药效、药动方面的影响, 我们试图通过化学拆分的方法, 获得四氢小檗碱的光学异构体。

四氢小檗碱是一叔胺, 对于该类碱性物质, 常用酸性拆分剂。如酒石酸、樟脑磺酸以及二对甲苯甲酰酒石酸等。拆分剂和溶剂的选择对拆分的结果至关重要。我们曾试用酒石酸-甲醇、樟脑磺酸-甲醇, 将拆分剂和四氢小檗碱以 1:1 的比例成盐拆分, 均未得到良好的效果。曾报道有人用二对甲苯甲酰酒石酸-甲醇实现了对四氢小檗碱的拆分, 但未有具体的操作方法, 且中间体盐的结构也未得到验证; 我们通过改进拆分剂的合成方法, 得到了较高产率和纯度的拆分剂二对甲苯甲酰酒石酸; 通过改变成盐条件, 提高了拆分的产率; 中间体盐经元素分析等, 确证了其结构。

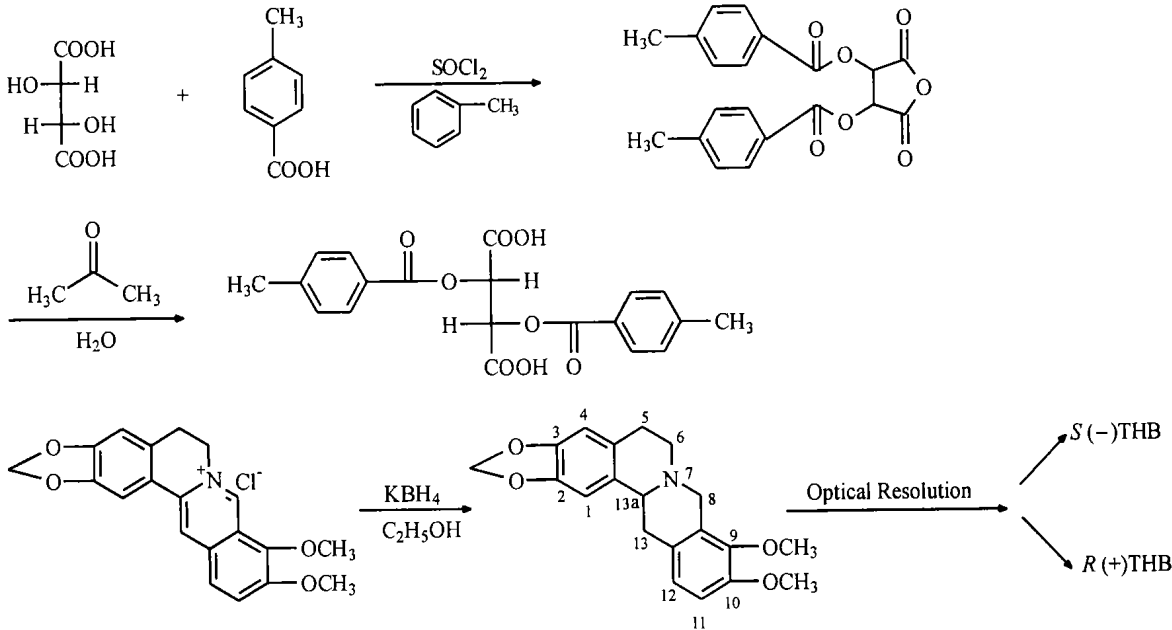
在合成拆分剂时, 先将对甲苯甲酸制成酰氯再与酒石酸在溶媒二甲苯中回流反应生成二对甲苯甲酰酒石酸, 在这一过程中, 由于中间体环酐的生成, 理论

上 1 摩尔的酒石酸至少要与 3 摩尔的酰氯反应, 才能得到 1 摩尔的二对甲苯甲酰酒石酸并同时生成 1 摩尔副产物对甲苯甲酸, 故需多次重结晶, 才能除去这一副产物, 因而产率较低, 原料对甲苯甲酸消耗较大。另外该方法中所用溶媒二甲苯, 虽然反应快, 但回流温度较高, 部分酒石酸可被破坏。另外, 对甲苯甲酸比酒石酸 (α -羟基酸) 易酰氯化^[3], 故考虑直接用对甲苯甲酸和酒石酸为原料, 以甲苯为溶剂, 先在较低温度下使对甲苯甲酸与 $SOCl_2$ 反应生成酰氯, 然后升温至回流温度, 使其与酒石酸生成酯、成酐, 生成的副产物对甲苯甲酸通过补加入 $SOCl_2$ 使之成为酰氯后再与酒石酸反应, 对甲苯甲酸用量减少了 1/3, 同时副产物大大减少, 结晶一次便可得到较纯的产物, 从而减少了原料的用量, 并提高了产率, 又省略去用减压蒸馏得到酰氯这一步骤, 简化了实验操作。另外甲苯为溶剂, 虽然反应时间较长, 但酒石酸不易被破坏, 直接可得白色产物。

在用甲醇为溶剂的拆分过程中,发现四氢小檗碱在该溶剂中的溶解度较差,而溶剂的量加大后,所析出的盐的产率较低,溶剂的量过少时,析出的盐中可混有该盐的非对映体,影响了产物的光学纯

度 通过反复试验,改变溶剂的量,发现当每克四氢小檗碱溶于 45 ml 的甲醇时,析出的盐产率较高,且纯度较好,重结晶一次其旋光便可稳定

合成路线:



1 实验部分

仪器与材料

熔点用 X-4 型显微熔点仪测定 (未校正); IR 用 Nicolet Impact-410 型红外光谱仪测定; 质谱用 VG Quattro 型质谱仪 (ESI-MS) 测定; ^1H NMR 用 Bruker AV-300 型核磁共振仪测定 (内标为 TMS, 溶剂为 CDCl_3); 元素分析用 Elementar Vario EL III; 旋光由 PE-241MC 测定, 所用试剂一般为分析纯。

(±)-四氢小檗碱 (THB)

2,3-次甲二氧基-9,10-二甲氧基-5,8,13,13a-四氢-6H-二苯并 [a,g] 喹啉^[3]

在 1000 ml 三颈瓶中加入小檗碱 30 g (0.089 mol), 甲醇 600 ml, 缓慢加热至回流, 小檗碱全部溶解。分批加入硼氢化钾 9 g (0.17 mol), 保温 20 min, 然后于室温下反应 3~4 h, 有大量淡黄色固体产生, 滤出, 水洗, 烘干, 得淡黄色粉末 25 g 苯重结晶, 得近白色晶体 19 g, 产率 63%。mp 169~171℃。

(-)-二对甲苯甲酰酒石酸 (DPT)^[4]

将 L(+)-酒石酸 15 g (0.10 mol), 甲苯 20 ml 和对甲苯甲酸 30 g (0.22 mol) 一起置于 200 ml 的四颈瓶中, 油浴加热至 80~90℃, 1 h 内滴入 29.8 g

SOCl_2 (0.25 mol), 搅拌 1 h 后, 油浴温度升至 125℃, 保温 2 h, 有白色固体析出, 然后温度降至 75~85℃, 1 h 内滴入 SOCl_2 15 g (0.136 mol), 搅拌 1 h, 再升温至 125℃, 回流 6 h 后, 加入 45 ml 甲苯, 反应液冷至室温后抽虑, 晶体用甲苯洗, 真空干燥, 得 30 g 白色粉末状固体。乙酸乙酯重结晶得白色针状晶体 (24 g, 62.4%); mp. 203~205℃。

IR (cm^{-1}): 2975, 2955, 1884, 1810, 1732, 1708, 1610, 749

将所得二对甲苯甲酰酒石酸酐 19 g (0.0515 mol) 溶于 96 ml 丙酮中, 加水 4.8 ml, 回流反应 2 h, 减压蒸干丙酮和水, 加苯溶解, 趁热过滤, 放置析出白色晶体 (13.4 g, 67%)。mp. 165~167℃。

$[\alpha]_D^{20} = -132.28$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ [lit. $[\alpha]_D^{20} = -132 \pm 2$ ($c = 1$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)]

IR (cm^{-1}): 3400~2500, 1739, 1672, 1611, 1578, 1509, 1248, 749

MS (ESI(-) 70 V, m/z): 385.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$ base peak

(+)-DPT 由 D(-)-酒石酸制备, 制备方法同上。

mp 167~169℃, $[\alpha]_D^{20} = +138.02$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ [lit. $[\alpha]_D^{20} = +134 \pm 2$ ($c = 1$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)]

MS (ESI(-) 70V, m/z): 385.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$ base

peak

$R(+)$ 四氢小檗碱

将 \pm THB 8.8 g (0.0259 mol) 溶于 400 ml 甲醇中, 向其中加入 $(-)$ DPT 10.5 g (0.0259 mol) 的 20 ml 甲醇溶液, 室温放置两周, 得到浅黄色针状晶体 7.1 g 产率 73.8%, 甲醇中重结晶至旋光几乎不变

$(-)$ DPT $(+)$ THB mp 158~159°C, $[\alpha]_D^{20} + 101.64$, CHCl₃ Anal (C₄₀H₃₉NO₁₂ 0.25 H₂O, C%, H%, N%) Req 65.70, 5.41, 1.92; Found 65.85, 5.30, 1.54

将 $(-)$ DPT $(+)$ THB 3 g 用氨水碱化, CHCl₃ 萃取, CHCl₃ 层合并, 饱和 NaCl 水洗, K₂CO₃ 干燥过夜, CHCl₃ 层浓缩至干, 得淡黄色固体 1.25 g, 无水甲醇重结晶, 得近白色针状晶体 (1.0 g, 71.4%) $R(+)$ THB mp 130~132°C $[\alpha]_D^{25} + 303.84$, CHCl₃ [lit mp 132°C $[\alpha]_D^{15} + 299$, CHCl₃]

IR (cm⁻¹): 3050~2800, 1611, 1494, 1488, 1275, 1217, 1081, 1034 ¹HNM R (300 MHz, CDCl₃) δ 6.87~6.76 (2H, dd, J=9.0 Hz, ArH_{1,12}), 6.73 (1H, s, ArH), 6.59 (1H, s, ArH) 5.91 (2H, s, -OCH₂O-), 4.24 (1H, d, CH), 3.84 (6H, s, 2 \times -OCH₃), 3.53 (2H, m, CH), 3.18 (3H, m, CH), 2.82 (1H, m, CH), 2.61 (2H, m, CH) MS (ESI $(+)$ 150V, m/z): 340.1 [M+H]⁺ base peak, 176.1

$S(-)$ THB 的制备: 由 $(+)$ DPT 制备, 制备方法同上

$(+)$ DPT $(-)$ THB mp 156~157°C, $[\alpha]_D^{28} -$

101.36, CHCl₃ Anal (C₄₀H₃₉NO₁₂ C%, H%, N%) Req 66.21, 5.38, 1.93; Found 66.49, 5.50, 1.53 $S(-)$ THB mp 132~134°C, $[\alpha]_D^{25} - 303.45$, CHCl₃ [lit mp 134°C $[\alpha]_D^{15} = -299$, CHCl₃] IR (cm⁻¹): 3050~2800, 1611, 1494, 1488, 1275, 1217, 1081, 1034 ¹HNM R (300 MHz, CDCl₃) δ 6.88~6.77 (2H, dd, J=9.0 Hz, ArH_{11,12}), 6.72 (1H, s, ArH), 6.59 (1H, s, ArH), 5.91 (2H, s, -OCH₂O-), 4.24 (1H, d, CH), 3.84 (6H, s, 2 \times -OCH₃), 3.53 (2H, m, CH), 3.18 (3H, m, CH), 2.82 (1H, m, CH), 2.62 (2H, m, CH) MS (ESI $(+)$ 120V, m/z): 340.1 [M+H]⁺ base peak, 176.1

参考文献

- [1] Johnston GD, Finch MB, Mcneill JA, *et al.* A comparison of the cardiovascular effects of $(+)$ -sotalol and $(+/-)$ -sotalol following intravenous administration in normal volunteers [J]. *Br J Clin Pharmacol.* 1985, **20**(5): 507-510.
- [2] White PF, Ham J. Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients [J]. *Anesthesiology*, 1980, **52**(3): 231-234.
- [3] 黄枕亚 (Huang ZY), 冯玫华 (Feng MH), 彭司勋 (Peng SX) 等. 四氢小檗碱型季铵化合物的合成及其某些结构参数的测定 [J]. 中国药科大学学报 (*J China Pharma Univ*), 1988, **19**(2): 249-252.
- [4] Sato H, Nakai S, Fujino T. Process for producing *o, o*-, diacyltartaric anhydride and process for producing *o, o*-, diacyltartaric acid [P]. EP 0600714, 1993-11-30.

Resolution of Tetrahydroberberine

LIN Yun, ZHANG Can, HU A Wei -Yi

New Drug Research Center, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

ABSTRACT **AIM** The purpose is to resolute tetrahydroberberine. **METHODS** Tetrahydroberberine was synthesized from berberine chloride, then resolute with $(+)$ / $(-)$ di-*o, o*-, *p*-toluyl-tartaric acid which was prepared from *D/L*-tartaric acid. **RESULTS AND CONCLUSION** $S(-)$ / $R(+)$ tetrahydroberberine was successfully obtained and the rotation degree was consistent with that reported.

KEY WORDS Tetrahydroberberine; $(+)$ / $(-)$ Di-*o, o*-, *p*-toluyl-tartaric acid; Resolution