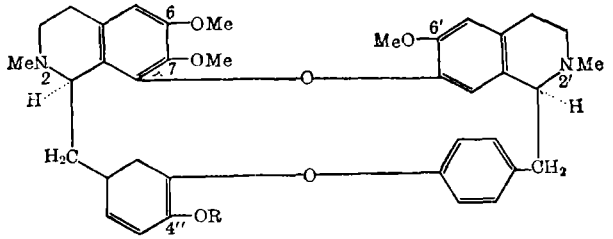
第39卷 第3期 化 学 学 报 Vol. 39, No. 3
1981年6月 ACTA CHIMICA SINICA June, 1981

小檗胺酚羟基的烷基化

陈庆华* 鹿菊仙 陈兰贵 赵学文
（中国医学科学院卫生研究所，北京）

本文探讨了小檗胺酚羟基烷基化方法并提出了草酸酯作为选择性烷基化反应的试剂. 通过小檗胺钠盐与相应的草酸酯作用制得了小檗胺甲醚，乙醚，异丙醚. 此方法具有制备方便、安全无毒的优点，它可以代替有毒易爆的重氮烷烃烷基化反应的经典方法.

小檗胺(Berbamine)(**1**)属于含酚羟基的双苄基异喹啉生物碱类化合物，广存于小檗属(*Berberis*)等植物中，具有提高白血球，降低血压等作用[1]. 为了综合利用及观察其生理活性，我们对小檗胺的化学结构加以改造并采用草酸酯作为选择性烷基化反应试剂，合成了小檗胺的4″位酚醚.



1. R=H; **2**. R=CH_3; **3**. R=C_2H_5; **4**. R=i-C_3H_7

小檗胺酚羟基烷基化反应通常采用经典的重氮烷烃方法[2,3]. 我们曾用重氮甲烷和重氮乙烷分别制得了小檗胺甲醚(**2**)及乙醚(**3**)，但得率均低；小檗胺甲醚仅40%左右而乙醚则更低. 由于重氮烷烃易爆、有毒，至今不能用于大量生产，一般仅适用于实验室. 在小檗胺(**1**)分子中，除4″位的酚羟基外，还有两个四氢异喹啉环的叔胺基. 用硫酸二甲酯，碘甲烷等烷基化试剂不能达到选择性的烷基化酚羟基的目的，它在烷基化的同时还产生季铵盐.

简单的酚类化合物，在酸催化下可直接与醇作用生成酚醚[4]. 我们将小檗胺溶于甲醇中，以不同量的硫酸催化，在不同温度条件下反应都未能得到小檗胺甲醚. 另外，为使酚氧负离子与硫酸二甲酯的反应能优先于叔胺基，我们亦曾用小檗胺的氢氧化钠水溶液进行反应，但得到的主要产物仍是小檗胺季铵盐. 根据芳磺酸酯的烷基化性能，我们将对-甲苯磺酸甲酯与小檗胺钠盐在甲苯中回流半小时，产物经薄层层析鉴定，除生成小檗胺季胺盐外还约含有57%小檗胺甲醚. Rodionow[5]曾以季铵盐作为叔胺类生物碱酚羟基的甲基化试剂，我们用苯三甲基铵硫酸单甲酯[6]与小檗胺钠盐反应3小时，并经水蒸气蒸馏等手续得小檗胺甲醚，其量占产物的75%. 此法不生成季铵盐副产物，但处理过程

1979年5月7日收到.

* 现在北京师范大学化学系.

较为繁琐，且原料来源也不方便.

榊原贤明等[7,8]用草酸酯作为某些酚类化合物的烷基化试剂，根据不同的酚类化合物及不同的反应条件，其产率为20～90%. 我们将小檗胺，金属钠，草酸二甲酯按分子比1:1:2在甲苯中回流3小时，经薄层层析鉴定，目测约有75%的小檗胺转化为甲醚. 乙基化反应则在二甲苯中进行，小檗胺，金属钠，草酸二乙酯的分子比为1:1.5:2. 反应6小时后约有80%小檗胺转化为乙醚，经重结晶小檗胺乙醚的得率为55.9%. 小檗胺异丙醚采用乙基化相似条件，反应14.5小时后薄层层析鉴定，目测有50%的小檗胺转化为异丙醚. 异丙基化反应亦可用金属钠和草酸酯交替加入法进行，小檗胺，金属钠，草酸二异丙酯的分子比为1:3:4.6. 反应25小时约有66.6%的小檗胺转化为异丙醚. 用草酸酯法制得相应的小檗胺甲醚、乙醚及异丙醚，其得率以小檗胺乙醚为最高，产品较纯且易重结晶. 而在甲基化反应产物中，除原料，小檗胺甲醚，季胺盐外，尚有其它未知物，重结晶较困难. 异丙基化反应缓慢，得率亦低.

草酸酯的制备简便，且无毒性，烷基化反应操作亦不繁琐，更有实际意义的是在叔胺基存在下，能选择地将酚羟基烷基化，这是值得注意和探讨的.

实 验

文中熔点温度计未加校正；比旋光度用ORD-UV-5型旋光光谱仪测定；红外光谱用Perkin-Elmer 21型仪测定，溴化钾压片；核磁共振谱用JNM-C-60型仪测定，四甲基硅为内标，$CDCl_3$为溶剂；薄层层析用氧化铝为上海五四农场化学试剂厂产品，200～300目，中性；展开剂为氯仿-甲醇(20:1)；显色剂为碘蒸气.

小檗胺的提取

按刘国声等[1]提取方法从细叶小檗(*Berberis poiretii*)的根皮中所得白色固体粉末用95%乙醇重结晶，得白色片状小檗胺水合物，145℃熔结. 甲醇重结晶后得白色针状结晶，熔点156℃. 用沸程60～90℃石油醚或甲苯蒸馏除去水和醇即得白色小檗胺粉末，熔点219～221℃，比旋$[\alpha]_D^{15}$+114°(c. 1.44，氯仿)，比移值R_f 0.52[文献报道小檗胺水合物147℃熔结[3]；无水物熔点156℃(甲醇)[1,2]，197～210℃(石油醚)[9]；比旋$[\alpha]_D^{20}$+115°(c. 1.0，氯仿)[3]；比移值R_f 0.47[3]].

草酸二异丙酯的制备

把100克无水草酸(1.1摩尔)溶于200毫升异丙醇中，加100毫升苯，回流2小时共沸去水，收集200毫升蒸馏液，再加入200毫升异丙醇，100毫升苯，回流蒸去溶剂，剩余物减压蒸馏得110克无色透明液体，沸点68℃/1毫米，得率57.5%；折光率n_D^{20} 1.4113[文献[10]报道沸点189℃(193～194℃)；折光率n_D^{20} 1.4100].

小檗胺甲醚的制备

1. 草酸二甲酯法　50毫升无水甲醇置于干燥的三颈瓶中，加入0.46克(0.02摩尔)金属钠，作用完毕后加入12.2克(0.02摩尔)小檗胺，加热搅拌溶解. 蒸去甲醇，加入60毫升甲苯，蒸出10毫升甲苯，稍冷，加入4.7克草酸二甲酯[11](0.04摩尔)，加热回流3小时后用薄层层析鉴定，约有75%的小檗胺转化为甲醚. 用2%盐酸提取，再以2%

氢氧化钾水溶液碱化至 pH 10，析出沉淀．过滤，沉淀用水洗至中性，60°C 下干燥，得 9.4 克白色粉末，得率 75.5%．用丙酮重结晶或柱层析纯化，可得 4.7 克无色细粒状结晶，熔点 180～182°C，得率 37.7%；比旋 $[\alpha]_D^{15}+150°$(c. 0.89，氯仿)；比移值 R_f 0.83[文献 [3] 报道熔点 182～183°C(丙酮)；比旋 $[\alpha]_D^{20}+151°$(c. 0.85，氯仿)]．

红外光谱与重氮甲烷方法制得的小檗胺甲醚完全一致．

核磁共振 δ 值：2.26(单峰，3H，N-CH_3)；2.57(单峰，3H，N′-CH_3)；3.10(单峰，3H，C_7-OCH_3)；3.58(单峰，3H，C_6-OCH_3)；3.74(单峰，3H，C_6-OCH_3)；3.90(单峰，3H，$C_{4''}$-OCH_3)，与文献[12]报道一致．

2．*重氮甲烷法*　将 4 克(0.007 摩尔)小檗胺溶于 100 毫升甲醇中，加入干燥过量的重氮甲烷乙醚溶液，室温放置过夜．次日，常规除去过量的重氮甲烷后蒸去溶剂，残留物用 2% 盐酸提取，再以氨水碱化，沉淀以乙醚提取，醚层用无水碳酸钾干燥，蒸去乙醚，得 1.87 克淡黄色粉末．经丙酮重结晶得 1.5 克细粒状结晶，熔点 181～182°C，得率 36.6%．

3．*对-甲基苯磺酸甲酯法*　将 6.1 克(0.01 摩尔)小檗胺热溶于 50 毫升甲苯中，激烈搅拌下逐步加入 0.28 克 (0.012 摩尔)金属钠，回流得棕红色小檗胺钠盐．冷至室温，滴加 2.23 克(0.012 摩尔)对-甲基苯磺酸甲酯的 12 毫升甲苯溶液，搅拌回流半小时，经薄层层析鉴定，产物中小檗胺甲醚：小檗胺：季铵盐含量约为 4:1:2．甲苯溶液用水洗三次，回收甲苯，残留物用稀盐酸溶解，氨水沉淀，氯仿提取，以 5% 氢氧化钾溶液洗三次，水洗至中性，氯仿层用碳酸钾干燥，回收氯仿后得固体 3.7 克．薄层层析鉴定小檗胺甲醚：小檗胺：季铵盐为 4:1:1．

4．*苯三甲基铵硫酸单甲酯法*　取 30 毫升无水甲醇于干燥的三颈瓶中，加入 0.23 克金属钠，待作用完毕加入 3 克 (0.005 摩尔) 小檗胺，搅拌回流半小时，加入 2.7 克 (0.1 摩尔)苯三甲基铵硫酸单甲酯[6]，再回流搅拌 3 小时，蒸出甲醇，加入 20 毫升甲苯，回收甲苯．稠厚物用 18% 醋酸酸化，水蒸气蒸馏分去二甲苯胺，直至馏出液无油珠为止．用 2% 盐酸酸化，再以 2% 氢氧化钠溶液碱化，沉淀用水洗至中性，60°C 干燥后得固体 2.6 克．薄层层析鉴定约含 75% 的小檗胺甲醚．丙酮重结晶后可得 1 克小檗胺甲醚但尚杂有未反应的小檗胺．

小檗胺乙醚的制备

1．*草酸二乙酯法*　方法类同于草酸二甲酯法，但在二甲苯中进行反应．小檗胺用量为 12.2 克(0.02 摩尔)，金属钠为 0.69 克(0.03 摩尔)，草酸二乙酯[13] 为 5.84 克(0.04 摩尔)，回流 6 小时后经薄层层析鉴定约有 80% 转化为小檗胺乙醚．提取处理干燥后得固体 12.4 克，经甲醇重结晶得 7.1 克无色柱状结晶，熔点 185～187°C，得率 55.9%．经甲醇二次重结晶，熔点为 187～188°C；经 95% 乙醇重结晶，熔点 190～192°C；比旋 $[\alpha]_D^{15}+143°$(c. 0.63，氯仿)；比移值 R_f 0.77[文献[3]报道熔点 186～188°C(甲醇)；比旋 $[\alpha]_D^{20}+129°$(c. 0.5，氯仿)]．

红外光谱与用重氮乙烷法制得的小檗胺乙醚完全一致．

核磁共振 δ 值：1.47(三重峰，3H，$C_{4''}$-OCH_2CH_3，$J=7$ 赫)；2.24(单峰，3H，N-CH_3)；2.56(单峰，3H，N′-CH_3)；3.10(单峰，3H，C_7-OCH_3)；3.60(单峰，3H，$C_{6'}$-

OCH_3); 4.12(四重峰, 2H, $C_{4''}$-OCH_2CH_3, $J=7$ 赫).

放大 10 倍量,反应 12 小时后小檗胺乙醚:小檗胺为 4:1, 后处理同前,干燥后得固体粉末 119 克. 用 95% 乙醇重结晶得 83 克无色细粒状结晶, 熔点 185～187°C, 得率 65% (母液中小檗胺乙醚部分回收).

2. 重氮乙烷法 方法与前重氮甲烷法类同. 20 克(0.033 摩尔)小檗胺的 500 毫升甲醇溶液用重氮乙烷乙醚溶液烷基化. 沉淀经提取干燥后得 18.7 克固体粉末. 薄层层析鉴定,小檗胺乙醚:小檗胺为 1:1, 反复多次处理,得淡黄色粉末, 用甲醇重结晶, 得无色细粒状结晶少许, 熔点 185～187°C.

小檗胺异丙醚的制备

将 12.2 克(0.02 摩尔)小檗胺于 50 毫升二甲苯中, 加热回流, 搅拌下逐步加入 0.69 克(0.03 摩尔)金属钠, 使小檗胺转变为钠盐, 然后滴加 6.96 克(0.04 摩尔)草酸二异丙酯, 回流并以薄层层析跟踪反应进程, 同时交替加入金属钠和草酸二异丙酯. 反应 25 小时后约有 66.6% 小檗胺转变为异丙醚, 在这反应过程中共加入金属钠 1.38 克(0.06 摩尔), 草酸二异丙酯 16.3 克(0.093 摩尔). 小檗胺:金属钠:草酸二异丙酯的分子比为 1:3:4.6. 后处理同前, 干燥后得 9 克灰白色粉末, 用 95% 乙醇重结晶三次, 得 3.4 克无色细粒结晶, 熔点 122～123°C, 得率 26.2%. 比旋 $[\alpha]_D^{27}+113$(c. 0.23, 氯仿), 比移值 R_f 0.76.

[分析] $C_{40}H_{46}O_6N_2 \cdot C_2H_5OH$ 计算值: C, 72.35; H, 7.45; N, 4.02. 实测值: C, 72.28, 71.63; H, 7.37, 7.62; N, 4.21, 4.20.

核磁共振 δ 值: 1.38(双峰, 6H, $C_{4''}$-$OCH(CH_3)_2$, $J=6$ 赫); 2.28(单峰, 3H, N-CH_3); 2.59(单峰, 3H, N'-CH_3); 3.14(单峰, 3H, C_7-OCH_3); 3.63(单峰, 3H, C_6-OCH_3); 3.76(单峰, 3H, C_6-OCH_3); 4.50(四重峰, H, $C_{4''}$-$OCHC(CH_3)_2$, $J=6$ 赫).

本工作承中国医学科学院药物研究所黄量教授的热情指导; 药物研究所曲静宜,李秀兰,侯双洲,陈建民等同志进行了元素分析, 红外光谱, 核磁共振谱及比旋光度的测定, 特此致谢.

参 考 文 献

[1] 刘国声,陈碧珠,宋万义,肖培根,*植物学报* **20** (3). 9 (1978).
[2] 近藤平三郎,富田真雄,里见政吉,池田孝文, *药学杂志*(日) **58**, 920 (1938).
[3] I. R. C. Bick, P. S. Clezg, W. D. Crow, *Austr. J. Chem.* **9**, 111 (1956).
[4] W. A. Davis, *J, Chem. Soc.* **77**, 33 (1900).
[5] W. Rodionow, *Bull. Soc. Chem.* **39**, 305 (1926).
[6] M. Fieser, L. F. Fieser, "*Reagents for Organic Synthses*", Vol. 4, p. 386, New York, John Wiley & Sons, Inc. 1974.
[7] 松浦丈夫,榊原贤明,*日本化学杂志* **73**, 367 (1952).
[8] 榊原贤明,同上 **81**, 495 (1960).
[9] Tetsuji Kametani, "*The Chemistry of the Isoquinoline Alkaloids*", p. 52 Tokyo, Hirokawa Publishing Company, Inc. 1968.
[10] I. Heilbron, H. M. Banbury, "*Dictionary of Organic Compounds*", Vol. 4, London, 1953.
[11] A. H. Blatt, "*Organic Syntheses*" Coll. 2, p. 414, New York, John Wiley & Sons, Inc. 1955.
[12] I. R. C. Bick, J. Harley-Mason, N. Sheppard, M. J. Vernengo, *J. Chem. Soc.* 1896 (1961).
[13] P. W. Jewel, J. S. Butts, *J. Am. Chem. Soc.* **53**, 3560 (1931).

THE ALKYLATION OF PHENOLIC HYDROXYL GROUP IN BERBAMINE

CHEN QING-HUA LU JU-XIAN CHEN LAN-GUI ZHAO XUE-WEN
(*Institute of Hygiene, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing*)

ABSTRACT

A method concerning the selective alkylation of phenolic group in berbamine by means of dialkyl oxalate was reported. We succeeded in preparing methyl, ethyl and *iso*-propyl ethers of berbamine without *N*-alkylation by treating sodium berbaminate with the corresponding dialkyl oxalates. The advantage of this method is that the reagent is readily available and the reaction is safe and easy to carry out. It may replace the classical method of using the poisonous and explosive diazoalkanes. This procedure is particularly suitable for the alkylation of berbamine in a large scale preparation.