

doi:10.3969/j.issn.2095-0411.2019.06.004

脂溶性小檗碱衍生物的合成及其表观 油水分配系数测定

滕巧巧,朱信辉,华 佳,蒋卫华,孟 启

(常州大学 石油化工学院,江苏 常州 213164)

摘要:以 3/4-羟基取代苯甲醛为初始原料,经烷基化、醛胺缩合、还原、环合等步骤分别合成了 9-甲氧基-10-烷氧基取代(**6f—6h**)和 10-甲氧基-11-烷氧基取代小檗碱衍生物(**5a—5e**),其中(**5c—5e**)为新化合物,结构和纯度经熔点,¹H NMR,¹³C NMR,ESI-MS 多重表征确认。采用摇瓶法,结合紫外分光光度法考察了两类衍生物在正辛醇-水体系中的表观油水分配系数(log*P*),结果显示引入长碳链使得小檗碱衍生物的脂溶性普遍性增强。当碳链长度为 12 时,油水分配系数增幅最大,由-0.62 分别增至 1.04(**5e**)和 1.40(**6h**),将更利于肠道吸收。

关键词:小檗碱;表观油水分配系数;合成;脂溶性

中图分类号:O 629.3

文献标志码:A

文章编号:2095-0411(2019)06-0023-08

Synthesis of Lipophilic Berberine Derivatives and Determination of Their Apparent Oil/Water Partition Coefficient

TENG Qiaoqiao, ZHU Xinhui, HUA Jia, JIANG Weihua, MENG Qi

(School of Petrochemical Engineering, Changzhou University, Changzhou 213164, China)

Abstract: Using 3/4-hydroxybenzaldehyde as the initial raw material, the 9-methoxy-10-alkoxy-(**6f—6h**) and 10-methoxy-11-alkoxy substituted berberines (**5a—5e**) were synthesized by successive alkylation, condensation, reduction and cyclization, etc. New compounds **5c—5e** were characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR, ESI-MS and melting point analysis. The apparent oil/water distribution coefficient (log*P*) of these two types of derivatives in n-octanol/aqueous system was investigated by using Shaker method combined with ultraviolet spectrophotometry. The results showed that introducing carbon long chains at the C10 and C11 positions is effective in enhancing the lipophilicity of berberines. Among the long chains, the C₁₂H₂₅ substituents always lead to the maximum increase of the log *P* values from -0.62 (berberine) to 1.04 (**5e**) and 1.40 (**6h**), respectively. They will thus be better for in-

收稿日期:2019-04-11。

作者简介:滕巧巧(1988—),女,浙江温州人,博士,讲师。通信联系人:孟启(1965—),E-mail: mengqi@cczu.edu.cn

引用本文:滕巧巧,朱信辉,华佳,等. 脂溶性小檗碱衍生物的合成及其表观油水分配系数测定[J]. 常州大学学报(自然科学版),2019,31(6):23-30.

testinal absorption.

Key words: berberine; apparent oil-water partition coefficient; synthesis; lipophilic

小檗碱(Berberine, BBR)是一种存在于黄连中的异喹啉生物碱,在传统中医药中主要用来治疗由细菌引起的胃肠道疾病^[1]。近年来,研究人员发现小檗碱还具有抗肿瘤^[2]、抗神经病变^[3]、降血糖^[4]和抗心血管疾病^[5]等作用。然而,无论是传统的抗菌活性或是潜在的抗肿瘤活性都因其有限的脂溶性和水溶性而受到了限制。因此,对小檗碱结构进行修饰,通过增加其脂溶性或水溶性来改善小檗碱药物在体内的吸收、分布、运转及代谢^[6]是当前提高小檗碱生物活性的重要手段之一。

李学刚^[7]和 Iwasa 课题组^[8]分别用格氏试剂对小檗碱 C=N 进行亲核加成,再经液溴氧化后合成了一系列 8-烷基取代小檗碱衍生物。当碳链长度小于 8 时,所得衍生物的抗菌活性与碳链长度成正相关,8-辛基小檗碱对革兰氏阳性菌和阴性菌均有较好的抑制作用,其中对枯草杆菌的抗菌活性比小檗碱提高了 128 倍,而碳链长度大于 8 个碳时,抗菌活性呈现下降趋势。Wu 等^[9]利用小檗红碱和卤代烷烃反应合成了一系列 9-O-烷基和萜烯基取代的小檗碱衍生物,抗肝癌活性研究表明,法尼基化小檗碱对人类肝癌 HepG2 细胞系表现出最强的细胞毒性,是潜在的抗癌药物。Hu 课题组^[10]合成了 9-和 13-烷基取代的小檗碱衍生物,并测定了所合成的化合物在正辛醇-水体系中的油水分配系数。结果表明,在 C9 或者 C13 引入中等长度(12 个碳)的碳链均使小檗碱的亲脂性得到改善,更重要的,这种改善使所得小檗碱衍生物对 C6 和 U87 两种胶质瘤的抑制活性提高了 7~13 倍,因此验证了小檗碱衍生物油水分配系数与其结构及生物活性的相关性。

以上课题组在 C8 位、C9 位和 C13 位引入烷基,相比于小檗碱本身,均显示出良好的脂溶性和较好的生物活性^[11]。然而,目前对 C10 和 C11 位进行烷基修饰的小檗碱衍生物的合成及相关系数测定还鲜有报道^[12]。不同于 C8, C9, C13 位修饰衍生物的直接合成, C10 和 C11 位烷基取代衍生物需要通过其前体的修饰再经多步合成来得到^[13-15]。基于此,将以 3/4-羟基取代苯甲醛为初始原料,通过多步反应在 C10 和 C11 位引入烷基,并研究所得小檗碱衍生物在正辛醇-水体系中的表观油水分配系数。此研究一方面是对小檗碱衍生物结构的拓展;另一方面也将通过所得衍生物在正辛醇-水体系中的油水分配系数的测定,来进一步验证脂溶性与结构的关系,以此为后期小檗碱衍生物的生物活性测试,乃至对药物给药形式的预测提供参考。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

仪器:SGW X-4 型显微熔点仪(上海精密仪器有限公司,温度未校正);UV1800PC 紫外可见分光光度计(上海奥析科学仪器有限公司);AVANCE 型 300 MHz 核磁共振仪(Bruker 公司,CDCl₃和 d₆-DM-SO 为溶剂,以氘代试剂的残余溶剂峰为内标);LCMS-2020v 型液质联用仪(日本岛津公司);THZ-82 型回旋水浴恒温振荡器(江苏金坛市亿通电子有限公司);TG16-WS 型离心机(湖南湘仪离心机仪器有限公司)。

试剂:3-羟基-2-甲氧基苯甲醛参照文献^[16]合成;柱层析所用试剂为工业级,其他常用试剂均为分析纯。

1.2 实验步骤

1.2.1 取代苯甲醛 2 的合成

在 100 mL 的圆底烧瓶中加入 4-羟基-3-甲氧基苯甲醛或 3-羟基-2-甲氧基苯甲醛(3.0 g,

20.0 mmol),碳酸钾(5.5 g,40.0 mmol)和乙腈(50 mL),在室温下搅拌1 h后加入相应的溴代烷(50.0 mmol),加热回流10~12 h(TLC监测),待原料点消失后,减压除去溶剂,粗产物经硅胶柱层析(洗脱剂:V(石油醚)/V(乙酸乙酯)=30/1~10/1)纯化,得到产物,物理化学常数与文献[17-18]报道一致。

1.2.2 二级胺中间体4的合成

在100 mL的圆底烧瓶中加入苯甲醛衍生物(15.0 mmol)和3,4-亚甲二氧基苯乙胺(2 mL,15.0 mmol),在110 °C下反应1~2 h(TLC监测),待反应瓶冷却至室温后加入甲醇(30 mL),在冰浴条件下分批加入NaBH₄(1.7 g,45.0 mmol)后,于70 °C回流1 h(TLC监测),待原料点消失后,减压除去溶剂,加入100 mL水溶解残渣,乙酸乙酯(50 mL)萃取3次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,经柱层析(中性Al₂O₃,洗脱剂:V(石油醚)/V(乙酸乙酯)=30/1~10/1)得到二级胺中间体4。

化合物4f:黄色液体,收率76%;¹H NMR(300 MHz,CDCl₃): δ 6.95(t, J =7.8 Hz,1H,Ar-H),6.83~6.79(m,2H,Ar-H),6.71~6.61(m,3H,Ar-H),5.87(s,2H,CH₂),3.97(t, J =6.6 Hz,2H,CH₂),3.80~3.78(m,5H,CH₂ & OCH₃),2.84~2.69(m,4H,CH₂),1.85~1.76(m,2H,CH₂),1.58~1.45(m,3H,NH & CH₂),1.24(t, J =7.2 Hz,3H,CH₃);MS(+ESI) m/z : [M+H]⁺ 358。

化合物4g:黄色液体,收率65%;¹H NMR(300 MHz,CDCl₃): δ 6.96(t, J =7.8 Hz,1H,Ar-H),6.83~6.79(m,2H,Ar-H),6.72~6.62(m,3H,Ar-H),5.88(s,2H,CH₂),3.96(t, J =6.3 Hz,2H,CH₂),3.81(ps-d,5H,CH₂ & OCH₃),2.84~2.69(m,4H,CH₂),1.87~1.77(m,2H,CH₂),1.51~1.24(m,11H,NH & CH₂),0.91~0.85(m,3H,CH₃);MS(+ESI) m/z : [M+H]⁺ 414。

化合物4h:黄色液体,收率69%;¹H NMR(300 MHz,CDCl₃): δ 6.96(t, J =8.1 Hz,1H,Ar-H),6.83~6.80(m,2H,Ar-H),6.73~6.62(m,3H,Ar-H),5.90(s,2H,CH₂),3.97(t, J =6.6 Hz,2H,CH₂),3.80(ps-d,5H,CH₂ & OCH₃),2.84~2.69(m,4H,CH₂),1.87~1.78(m,2H,CH₂),1.53~1.27(m,19H,NH & CH₂),0.88(t, J =6.3 Hz,3H,CH₃);MS(+ESI) m/z : [M+H]⁺ 470。

1.2.3 铵盐(4·HCl)的合成

合成步骤同1.2.2,萃取后无需柱层析分离,而是经30%的盐酸-乙醇调节pH至3~4,静置,析出固体,用乙醚洗涤后干燥即得季铵盐中间体4·HCl^[19]。

1.2.4 小檗碱衍生物(5,6)的合成

在100 mL的圆底烧瓶内加入甲酸(8 mL,88%),搅拌下加入无水硫酸铜(1.5 g,9.4 mmol),50~55 °C保温脱水0.5 h,随后加入化合物4·HCl(5.0 mmol)和乙二醛水溶液(2.2 g,15.0 mmol,40%),升温至100 °C,在4 h内分批次加入浓盐酸(0.6 mL)后继续加热过夜。反应结束后冷却至室温,放冰箱冷藏后有固体析出,抽滤并用乙醚洗涤滤饼。将滤饼溶于水和甲醇混合液,在80 °C搅拌1 h,用氧化钙粉末调节溶液pH至9~10,趁热过滤,收集滤液,滴加10%盐酸调节pH至3~4,浓缩,抽滤,洗涤,滤饼干燥后即得到产物5和6^[13,20]。其中已知的小檗碱衍生物6f—6h的物理化学常数与文献[12,21]报道一致。

化合物5c:黄色固体,收率64%,m.p. 245~246 °C;¹H NMR(300 MHz,*d*₆-DMSO): δ 9.60(s,1H,H-8),8.74(s,1H,H-13),7.69(d, J =6.3 Hz,2H,H-11 & H-1),7.58(s,1H,H-12),7.09(s,1H,H-4),6.17(s,2H,OCH₂O),4.77(t, J =6.0 Hz,2H,H-6),4.25(t, J =6.6 Hz,2H,OCH₂),3.99(s,3H,OCH₃),3.19(t, J =6.0 Hz,2H,H-5),1.88~1.78(m,2H,CH₂),1.56~1.43(m,2H,CH₂),0.98(t, J =7.2 Hz,3H,CH₃)。 ¹³C NMR(75 MHz,*d*₆-DMSO):

δ 157.2, 152.7, 150.3, 148.1, 145.9, 138.4, 137.0, 131.1, 122.4, 120.9, 118.6, 108.9, 107.0, 106.2, 105.7, 102.6 (OCH₂O), 69.6 (OCH₃), 56.8 (OCH₂), 54.9 (C-6), 30.7 (CH₂), 26.9 (C-5), 19.1 (CH₂), 14.1 (CH₃); MS (+ESI) m/z : [M-Cl]⁺ 378。

化合物 **5d**: 黄色固体, 收率 54%, m.p. 230~231 °C; ¹H NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO): δ 9.57 (s, 1H, H-8), 8.76 (s, 1H, H-13), 7.72 (d, J =1.8 Hz, 2H, H-11 & H-1), 7.59 (s, 1H, H-12), 7.10 (s, 1H, H-4), 6.18 (s, 2H, OCH₂O), 4.78 (t, J =5.7 Hz, 2H, H-6), 4.26 (t, J =6.6 Hz, 2H, OCH₂), 4.00 (s, 3H, OCH₃), 3.20 (t, J =5.7 Hz, 2H, H-5), 1.90~1.81 (m, 2H, CH₂), 1.46~1.25 (m, 10H, CH₂), 0.85 (t, J =6.3 Hz, 3H, CH₃)。 ¹³C NMR (75 MHz, *d*₆-DMSO): δ 157.2, 152.7, 150.3, 148.1, 145.9, 138.5, 137.1, 131.1, 122.4, 121.0, 118.6, 109.0, 107.1, 106.3, 105.7, 102.6 (OCH₂O), 69.8 (OCH₃), 56.8 (OCH₂), 56.1 (C-6), 31.8 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.2 (CH₂), 28.6 (CH₂), 25.9 (C-5), 22.6 (CH₂), 14.4 (CH₃); MS (+ESI) m/z : [M-Cl]⁺ 434。

化合物 **5e**: 黄色固体, 收率 58%, m.p. 228~229 °C; ¹H NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO): δ 9.57 (s, 1H, H-8), 8.76 (s, 1H, H-13), 7.72 (d, J =1.8 Hz, 2H, H-11 & H-1), 7.59 (s, 1H, H-12), 7.10 (s, 1H, H-4), 6.18 (s, 2H, OCH₂O), 4.78 (t, J =5.7 Hz, 2H, H-6), 4.26 (t, J =6.6 Hz, 2H, OCH₂), 4.00 (s, 3H, OCH₃), 3.20 (t, J =5.7 Hz, 2H, H-5), 1.90~1.81 (m, 2H, CH₂), 1.46~1.25 (m, 18H, CH₂), 0.85 (t, J =6.3 Hz, 3H, CH₃)。 ¹³C NMR (75 MHz, *d*₆-DMSO): δ 157.2, 152.7, 150.3, 148.1, 145.9, 138.5, 137.1, 131.1, 122.4, 121.0, 118.6, 109.0, 107.1, 106.3, 105.7, 102.6 (OCH₂O), 69.8 (OCH₃), 56.8 (OCH₂), 56.1 (C-6), 31.8 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.2 (CH₂), 28.6 (CH₂), 25.9 (C-5), 22.6 (CH₂), 14.4 (CH₃); MS (+ESI) m/z : [M-Cl]⁺ 490。

化合物 **6f**: 黄色固体, 收率 50%; ¹H NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO): δ 9.89 (s, 1H, H-8), 8.91 (s, 1H, H-13), 8.20 (d, J =9.0 Hz, 1H, H-11), 7.96 (d, J =9.0 Hz, 1H, H-12), 7.78 (s, 1H, H-1), 7.09 (s, 1H, H-4), 6.18 (s, 2H, OCH₂O), 4.94 (s, 2H, H-6), 4.30 (t, J =7.5 Hz, 2H, OCH₂), 4.18 (s, 3H, OCH₃), 3.21 (s, 2H, H-5), 1.87~1.77 (m, 2H, CH₂), 1.59~1.46 (m, 2H, CH₂), 0.99 (t, J =7.5 Hz, 3H, CH₃)。

化合物 **6g**: 黄色固体, 收率 57%; ¹H NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO): δ 9.88 (s, 1H, H-8), 8.91 (s, 1H, H-13), 8.18 (d, J =9.0 Hz, 1H, H-11), 7.96 (d, J =9.0 Hz, 1H, H-12), 7.77 (s, 1H, H-1), 7.09 (s, 1H, H-4), 6.17 (s, 2H, OCH₂O), 4.94 (s, 2H, H-6), 4.28 (s, 2H, CH₂), 4.11 (s, 1H, OCH₃), 3.21 (s, 2H, H-5), 1.82 (s, 2H, CH₂), 1.49~1.28 (m, 10H, CH₂), 0.87 (s, 3H, CH₃)。

化合物 **6h**: 黄色固体, 收率 50%; ¹H NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO): δ 9.88 (s, 1H, H-8), 8.92 (s, 1H, H-13), 8.19 (d, J =9.0 Hz, 1H, H-11), 7.96 (d, J =9.0 Hz, 1H, H-12), 7.79 (s, 1H, H-1), 7.09 (s, 1H, H-4), 6.18 (s, 2H, OCH₂O), 4.93 (t, J =5.7 Hz, 2H, H-6), 4.29 (t, J =6.0 Hz, 2H, CH₂), 4.11 (s, 3H, OCH₃), 3.21 (t, J =5.7 Hz, 2H, H-5), 1.85~1.80 (m, 2H, CH₂), 1.49~1.25 (m, 18H, CH₂), 0.85 (t, J =6.6 Hz, 3H, CH₃)。

1.3 油水分配系数的测定

1.3.1 试液的制备

将正辛醇和去离子水在 37 °C 下恒温振荡 24 h, 使有机相和水相充分饱和, 随后将混合液离心处理, 分别收集上层去离子水饱和的正辛醇油相和下层正辛醇饱和的水相备用。

1.3.2 对照品溶液的制备

精密称取盐酸小檗碱和小檗碱衍生物(**5**、**6**)各 5.0 mg 加入 50 mL 容量瓶中,用一定量饱和正辛醇水溶液溶解并定容,制成 0.1 mg/mL 的正辛醇溶液,黑暗环境中保存备用。

1.3.3 线性范围

将 1.3.2 中溶液分别稀释成质量浓度为 0.002, 0.004, 0.008, 0.016, 0.020 mg/mL 的正辛醇溶液,在 300~700 nm 范围内用紫外分光光度计进行扫描,以化合物的质量浓度(ρ , mg/mL)作为横坐标,分别选取最大吸收波长 317 nm (**5a**—**5e**)和 351 nm (**6f**—**6g**)处的吸光度 A 作为纵坐标,得标准曲线的回归方程(表 1),各回归方程在 0.002~0.020 mg/mL 范围内均有 $R^2 > 0.99$ (表 1)。

1.3.4 精密度和稳定性

将 1.3.2 中溶液分别稀释成质量浓度为 0.005, 0.010, 0.020 mg/mL 的正辛醇溶液,连续检测吸光度 5 次,相对标准偏差在 0.01%~1.59%,表明仪器精密度较好。另外,连续 3 d 检测吸光度 1 次,相对标准偏差在 0.07%~1.66%,表明所制备的化合物在 72 h 内稳定。

1.3.5 表观油水分配系数的测定

将 1.3.2 中溶液分别稀释到 0.020 mg/mL,精密量取 5 mL 置于具塞锥形瓶中,再分别加入正辛醇饱和的水溶液 5 mL,置于恒温振荡器中,37 °C 下恒温振荡 24 h,5 000 r/min 离心 10 min,分别收集上层油相和下层水相,记录相应波长处的吸光度 A 。根据相应线性回归方程计算质量浓度,并根据表观油水分配系数的计算公式进行计算

$$P = \rho / \rho_w = \rho / (\rho_0 - \rho)$$

式中: P 为化合物在正辛醇相和水相中溶解达到平衡时的质量浓度之比; ρ 为分配平衡时化合物在正辛醇相中的质量浓度; ρ_w 是分配平衡时化合物在水相中的质量浓度; ρ_0 为化合物在正辛醇相中的初始质量浓度。

2 结果与讨论

2.1 合成

在 C8 位、C9 位和 C13 位引入长链烷基多是通过小檗碱与相应卤代烃的反应实现(参见前文),而本文拟合成的于 C10 和 C11 取代的小檗碱衍生物则需要合成相应取代苯甲醛再通过多步合成获得^[13]。取代苯甲醛 **2** 由相应羟基苯甲醛在碱性条件下和卤代烃反应制备(图 1),在常温下,它们大多为无色至黄色的液体,少数为白色的固体,这些化合物在常用有机溶剂如 CH_2Cl_2 , THF, CH_3CN , Et_2O 中都具有良好的溶解性。

所得取代苯甲醛与 3,4-亚甲二氧基苯乙胺在无溶剂条件下,于 110 °C 发生脱水缩合,得到席夫碱中间体 **3**,并经硼氢化钠还原胺化得到二级胺 **4**。在化合物 **4f**, **4g**, **4h** 的氢谱中,芳香区特征峰化学位移值基本一致;NH 均以宽峰的形式出峰,并且化学位移值出现在 1.6×10^{-6} 附近,随着烷基链的增长,NH 峰与亚甲基的峰重叠,使亚甲基的共振区域内出现峰的积分为奇数。当二级胺被酸化成盐后,中间体 **4** 可以不经柱层析分离纯化,所得铵盐从乙醇中沉淀析出,因而经简单无水乙醚洗涤,便可得到白色粉末状固体化合物 **4**·HCl。后续实验表明,铵盐能直接参与下步环合反应,因而大大简化了这类化合物的纯化过程。

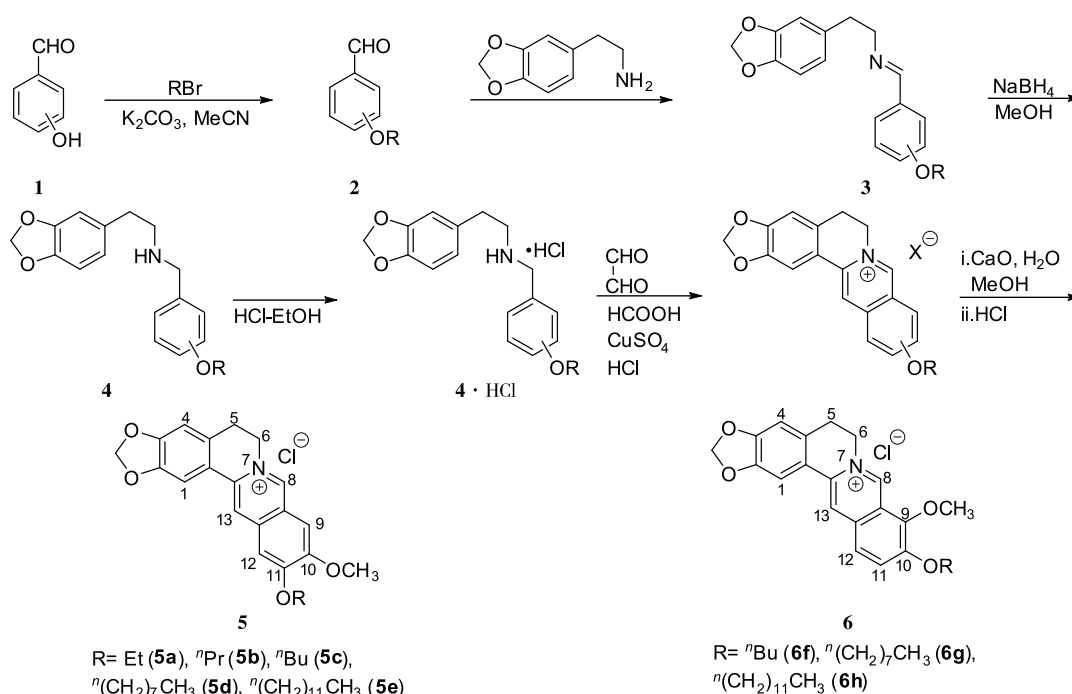


图1 小檗碱衍生物的合成路线

在甲酸、浓盐酸催化条件下铵盐中间体 **4**·HCl 与乙二醛发生双重环合反应,顺利构建出小檗碱的基本结构。其中,CuSO₄是脱水剂,初步反应条件探索表明,CuSO₄对环合反应起促进作用,以 **5a** 为例,空白对照实验,产率仅为 5%;对照实验进一步表明,CuSO₄比 MgSO₄,Na₂SO₄能更有效促进反应的进行(产率 43%对比 15%,20%)。此外,分批加入浓盐酸可以使反应进行得更彻底,产率进一步提高到 67%。

上述环合反应后,体系中存在 Cl⁻,SO₄²⁻,HCOO⁻ 3 种阴离子,通过加入 CaO 一方面可以使不同阴离子置换成 OH⁻,另一方面也可以使反应中存在的 Cu²⁺以沉淀的形式除去;后续 10% 盐酸调节 pH 至酸性最终将阴离子全部置换为 Cl⁻,得到了 9-甲氧基-10-烷氧基取代(**6f—6h**)和 10-甲氧基-11-烷氧基取代小檗碱衍生物(**5a—5e**)。

2.2 油水分配系数

油水分配系数 log*P* 表示化合物在油相和水相的分配系数比值的对数值,是反映化合物亲水和亲脂性的重要物理参数,可以体现药物在生物膜中的通透性,因此是设计药物处方及研究药物在体内的溶解、吸收、分布、转运等的重要参数之一^[22-26]。一般认为,log*P* 的值在 0~3 时,药物较容易在肠道中被吸收,而当 log*P* 的值小于 0 时适合血管给药^[27]。

由表 2 可以看出:小檗碱烷基链碳原子个数小于等于 4 时,小檗碱衍生物的油水分配系数均为负数,表明它们相对亲水;当碳链个数大于 4 时,所得衍生物则更为亲油,且油水分配系数随着碳链增长而增大。当碳原子数达到 12 时,log*P* 分别增加到 1.04(**5e**)和 1.40(**6h**),相比于小檗碱

表2 表观油水分配系数测定及计算

化合物	$\rho / (\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1})$	$\rho_w / (\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1})$	<i>P</i>	log <i>P</i>
BBR	3.82	16.18	0.24	-0.62
5a	3.17	16.83	0.19	-0.72
5b	4.54	15.46	0.29	-0.54
5c	6.29	13.71	0.46	-0.34
5d	15.65	4.35	3.60	0.56
5e	18.32	1.68	10.90	1.04
6f	5.61	14.39	0.39	-0.41
6g	15.79	4.21	3.75	0.57
6h	10.23	0.77	24.97	1.40

(-0.62),脂溶性得到了极大提升。

3 结 论

本文以3/4-羟基取代苯甲醛为原料经烷基化后,再和3,4-亚甲二氧基苯乙胺缩合等多步反应,分别合成了9-甲氧基-10-烷氧基取代(**6f**—**6h**)和10-甲氧基-11-烷氧基取代小檗碱衍生物(**5a**—**5e**)。对这些化合物进行了表观油水分配系数的测定,发现在C10位和C11位分别引入月桂基时(即化合物**6h**和**5e**),log*P*达到1.40和1.04,相比于小檗碱更有利于在肠道中被吸收,因此是改善小檗碱脂溶性,提高其生物利用率和生物活性的有效方法之一。

参考文献:

- [1]林媛,司书毅,蒋建东.小檗碱的抗菌作用[J].药学学报,2018,53(2):163-168.
- [2]WANG N, TAN H Y, LI L, et al. Berberine and Coptidis Rhizoma as potential anticancer agents: recent updates and future perspectives[J]. J Ethnopharmacol, 2015, 176:35-48.
- [3]AHMED T, GILANI A U, ABDOLLAHI M, et al. Berberine and neurodegeneration: a review of literature[J]. Pharmacol Rep, 2015, 67(5):970-979.
- [4]NI W J, DING H H, TANG L Q. Berberine as a promising anti-diabetic nephropathy drug: an analysis of its effects and mechanisms[J]. Eur J Pharmacol, 2015, 760:103-112.
- [5]ZHANG M, FENG L, LI J, et al. Therapeutic potential and mechanisms of berberine in cardiovascular disease[J]. Curr Pharmacol Rep, 2016, 2(6):281-292.
- [6]吴宇娟,李兰芳,孟俊华.小檗碱的药代动力学研究概况[J].数理医药学杂志,2008,21(2):217-219.
- [7]杨勇,叶小利,郑静,等.8-烷基小檗碱的合成[J].有机化学,2007,27(11):1438-1440.
- [8]IWASA K, LEE D U, KANG S I, et al. Antimicrobial activity of 8-alkyl- and 8-phenyl-substituted berberines and their 12-bromo derivatives[J]. J Nat Prod, 1998, 61(9):1150-1153.
- [9]LO C Y, HSU L C, CHEN M S, et al. Synthesis and anticancer activity of a novel series of 9-O-substituted berberine derivatives: a lipophilic substitute role[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2013, 23(1):305-309.
- [10]FU S N, XIE Y Q, TUO J, et al. Discovery of mitochondria-targeting berberine derivatives as the inhibitors of proliferation, invasion and migration against rat C6 and human U87 glioma cells[J]. Med Chem Commun, 2015, 6(1):164-173.
- [11]丁阳平,叶小利,周洁,等.小檗碱衍生物合成及生理活性研究进展[J].有机化学,2012,32:667-685.
- [12]孟启,华佳,蒋卫华,等.新型10-取代小檗碱衍生物的合成[J].合成化学,2019,27(3):183-188.
- [13]林维凤.关于盐酸黄连素合成中环合反应的研究[J].沈阳化工,1981(1):18-22.
- [14]BIAN X, HE L, YANG G. Synthesis and antihyperglycemic evaluation of various protoberberine derivatives[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2006, 16(5):1380-1383.
- [15]LI Y H, YANG P, KONG W J, et al. Synthesis and structure-activity relationships of berberine analogues as a novel class of low-density-lipoprotein receptor up-regulators[J]. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2008, 18(16):4675-4677.
- [16]RADIX S, BARRET R. Total synthesis of two natural phenanthrenes: confusarin and a regioisomer[J]. Tetrahedron, 2007, 63(50):12379-12387.
- [17]KATRITZKY A R, LONG Q H, HE H Y, et al. Preparation of 2-alkoxy-5-methoxybenzaldehydes and 2-ethoxy-5-alkoxybenzaldehydes[J]. ARKIVOC, 2000, 1(6):868-875.
- [18]MYSLIWIEC D, DONNIO B, CHMIELEWSKI P J, et al. Peripherally fused porphyrins via the Scholl reaction:

- synthesis, self-assembly, and mesomorphism[J]. *J Am Chem Soc*, 2012, 134(10):4822-4833.
- [19]潘俊芳,余琛,朱大元,等.六种异喹啉生物碱:CN 1314347 A[P],2001-09-26.
- [20]陈帅,童元峰,吴松.盐酸黄连碱的全合成[J].*合成化学*,2009,17(4):512-513.
- [21]YANG P, SONG D Q, LI Y H, et al. Synthesis and structure-activity relationships of berberine analogues as a novel class of low-density-lipoprotein receptor up-regulators[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(16):4675-4677.
- [22]黄嗣航,龙晓英,袁飞,等.盐酸小檗碱的溶解度及油水分配系数与大鼠在体肠吸收之间的相关性研究[J].*中国现代应用药学*,2012,29(3):233-238.
- [23]王庆蓉,朱万仁.醋酸泼尼松水中溶解度及正辛醇/水分配系数的测定[J].*玉林师范学院学报*,2007,28(3):39-41.
- [24]吴义辉,伍玉甜.药物在辛醇-水体系分配系数的应用[J].*广东药学*,2000,10(4):12-14.
- [25]张玉玲,陈健龙,王虑虎,等.小檗碱的油水分分配系数及其在体肠循环灌流模型中的肠吸收特性[J].*中国实验方剂学杂志*,2013,19(16):1-4.
- [26]林婉婷,龙晓英,陈文荣,等.葛根素、黄芩苷、小檗碱及其在葛根芩连制剂(汤剂及微丸)中溶解度及油水分分配系数的比较[J].*广东药科大学学报*,2014,30(5):533-538.
- [27]陆慧,贾晓斌,韦英杰,等.灵芝三萜表观油水分分配系数的测定及其在体肠吸收[J].*中国实验方剂学杂志*,2011,17(21):12-16.

(责任编辑:殷丽莉)

【上接第 16 页】

- [12]XIAO J P, PAN X L, ZHANG F, et al. Size-dependence of carbon nanotube confinement in catalysis[J]. *Chemical Science*, 2017, 8: 278-283.
- [13]RAO R G, BLUME R, HANSEN T W, et al. Interfacial charge distributions in carbon-supported palladium catalysts[J]. *Nature Communications*, 2017, 8: 1-10.
- [14]LIU Y, ZHANG Y M, ZHAI C P, et al. Nitrogen-doped porous carbons supported Pt nanoparticles for methanol oxidation in alkaline medium[J]. *Materials Letters*, 2016, 166: 16-18.
- [15]WANG Q, QIU X, HUA W H, et al. Facile synthesis of three-dimensional porous nitrogen doped carbon supported Co_3O_4 for oxygen reduction reaction and oxygen evolution reaction[J]. *Materials Letters*, 2017, 190: 169-172.
- [16]LAMA S M G, PAMPEL J, FELLINGER T P, et al. Efficiency of Ni nanoparticles supported on hierarchical porous nitrogen-doped carbon for hydrogenolysis of kraft lignin in flow and batch systems[J]. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 2017, 5: 2415-2420.
- [17]LI H, REN J, QIN X, et al. Ni/SBA-15 catalysts for CO methanation: effects of V, Ce, and Zr promoters[J]. *RSC Advances*, 2015, 5: 96504-96517.
- [18]CHEN H, SUN F, WANG J, et al. Nitrogen doping effects on the physical and chemical properties of mesoporous carbons[J]. *Journal of Physical Chemistry C*, 2013, 117: 8318-8328.
- [19]SMITH E L, ABBOTT A P, RYDER K S. Deep eutectic solvents (DESs) and their applications[J]. *Chemical Reviews*, 2014, 114: 11060-11082.
- [20]CARRIAZO D, SERRANO M C, GUTIERREZ M C, et al. Deep-eutectic solvents playing multiple roles in the synthesis of polymers and related materials[J]. *Chemical Society Reviews*, 2012, 41: 4996-5014.

(责任编辑:殷丽莉)