

研究与开发

毒扁豆碱的合成前体化合物的制备研究

彭雅娟, 崔书铭, 陈玉清, 邵文尧

(厦门大学化学化工学院, 福建 厦门 361005)

摘要: 本文以5-甲氧基色胺为起始原料, 经胺基保护、分子内环化、甲基化及酰胺还原四步反应制备毒扁豆碱(Physostigmine)合成前体。该合成路线具有合成试剂价廉易得、合成操作简便、对环境友好等优点, 工业化生产可行性高。作为毒扁豆碱(Physostigmine)的合成前体, 本中间体也同样可作为苯胺基甲酸酯毒扁豆酚碱(Phenserine)以及各类毒扁豆碱衍生物的合成前体, 因此具有很好的应用价值和发展潜力。

关键词: 毒扁豆碱; 前体合成; 5-甲氧基色胺; 分子内环化; 酰胺还原

中图分类号: O 62

文献标识码: A

文章编号: 1671-9905(2018)02-0001-04

毒扁豆碱(Physostigmine)是一种天然生物碱, 主要存在于非洲西部的一种名叫毒扁豆的豆科植物种子当中, 科学家J. 约布斯和O. 黑塞于1864年首次从毒扁豆种子(Physostigma venenosum)中提取得到。研究表明, 毒扁豆碱对乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)具有非常优异的抑制活性, 因此最早被科学家应用于抗胆碱酯酶治疗^[1]。此外, 鉴于其优良的生物活性, 毒扁豆碱也被广泛用于青光眼、老年痴呆等疾病的治疗当中^[2-4]。

作为一种优良的老年痴呆治疗药物, 毒扁豆碱(Physostigmine)及其前体化合物的需求量与日俱增, 也引起很多有机合成领域科学家的浓厚兴趣, 并研发了大量毒扁豆碱及其前体化合物 esermethole 的合成方法^[5-10]。相关方法有些要用到昂贵的金属催化剂或环化试剂, 且对环境不友好; 有些方法步骤较长, 收率较低, 不利于工业化生产。因此, 开发一种简洁、高效、低廉的合成路线具有很重要的意义。

本文开发了一条全新的毒扁豆碱前体的简洁合成路线, 拓展了毒扁豆碱的原料来源途径, 解决了传统合成方法步骤较长、对环境不友好、收率不高的问题。

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

质谱仪 FT-ICR-MS, 电热恒温鼓风干燥箱

基金项目: 国家自然科学基金项目(21406185); 厦门大学校长基金项目(20720170027)

通信联系人: 邵文尧(1980-), 男, 汉族, 福建厦门人, 硕士研究生, 工程师, 研究方向: 膜材料制备及应用、纳米功能材料的制备及应用、天然产物应用开发、发酵工业新型工艺。E-mail: wyshao@xmu.edu.cn

收稿日期: 2017-11-03

DHG-9023A, 电子天平 PRACTUM124。

5-甲氧基色胺、4-N,N-二甲基胺基吡啶、乙腈、三乙胺、氯甲酸苄酯、饱和氯化铵溶液、二氯海因、无水二氯甲烷溶液、乙酸乙酯、无水硫酸钠、无水四氢呋喃、二氯甲烷(均为分析纯)。

1.2 技术路线及实验步骤

本合成方法的技术路线如图1所示。以商品化的5-甲氧基色胺为起始原料, 经吲哚及胺基双保护制备化合物10, 然后在二氯海因的作用下进行关键的分子内环化制备中间体11, 接着进行官能团转换, 发生甲基化以及将酰胺还原总四步反应制备

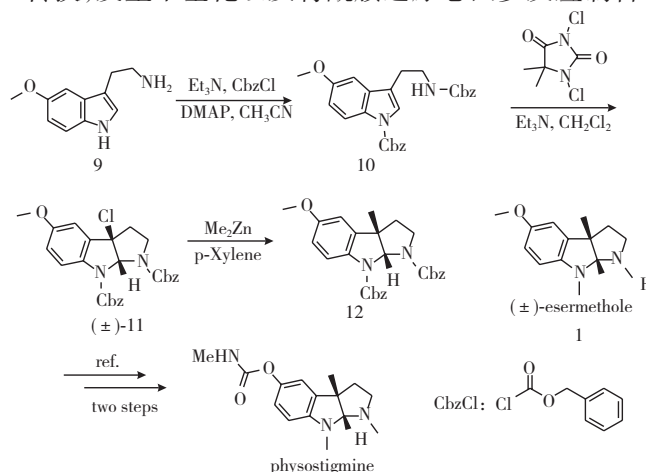


图1 化合物 Esermethole 的合成路线 (Cbz: 苄氧羰基)

Fig.1 Synthetic route of Esermethole

得到毒扁豆碱的合成前体化合物 1 (Esermethole)。该化合物再经两步便可制备得到毒扁豆碱^[11]。

1.2.1 胺基保护反应

室温条件下,将 5-甲氧基色胺(19g, 100mmol)和 4-N,N-二甲基胺基吡啶(DMAP, 1.22g, 10mmol)溶于乙腈(0.1~10mol·L⁻¹, 400mL)中,再加入三乙胺(30.3g, 300mmol)。反应物室温下搅拌 1h 后,降至 0℃,然后缓慢加入氯甲酸苄酯(CbzCl, 35.8g, 210mmol)的乙腈溶液(10mL),然后升至室温搅拌 12h。待原料反应完全后加入饱和氯化铵溶液(100mL)淬灭,减压浓缩除去乙腈溶剂,然后加水(300mL)稀释,用乙酸乙酯萃取(100mL×3)水相,合并有机相,用饱和氯化钠溶液洗涤有机相,用无水硫酸钠干燥。有机相经过滤、浓缩后,用乙酸乙酯重结晶得到产物。胺基保护反应式如图 2 所示。

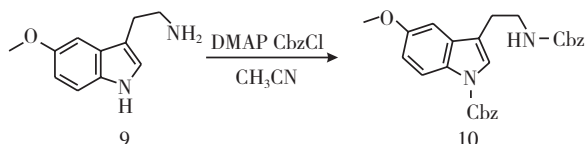


图 2 胺基保护反应式 (DMAP: 4-N,N-二甲基胺基吡啶)

Fig.2 Amino protection reaction

1.2.2 分子内环化反应

在氮气保护下,将化合物 10 (22.9g, 50mmol)与二氯海因(5.78g, 30mmol)溶解于无水二氯甲烷溶液(200mL)中,将溶液放入冰浴中冷却至 0℃,然后缓慢加入三乙胺(10.1g, 100mmol),加完后在 0℃搅拌 8h。反应完全后,加入饱和氯化铵溶液(100mL)淬灭,然后加水(300mL)稀释,分离有机相,用二氯甲烷萃取(100mL×3)水相,合并有机相,用饱和氯化钠溶液洗涤有机相,用无水硫酸钠干燥。有机相经过滤、浓缩后,用乙酸乙酯重结晶得到产物。分子内环化反应式如图 3 所示。

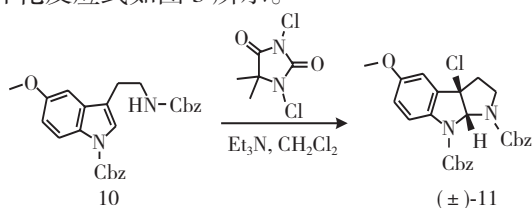


图 3 分子内环化反应式

Fig.3 Intramolecular cyclization reaction

1.2.3 甲基化反应

在氮气保护下,将化合物 11 (14.8g, 30mmol)溶于无水对二甲苯溶剂(150mL)中,将溶液放入冰浴中冷却至 0℃,然后缓慢加二甲基锌的甲苯溶液(45mL, 45mmol),之后将反应液加热回流搅拌 8h 至

反应完全。反应结束后放入冰浴中冷却至 0℃,然后加入 100mL 饱和氯化铵溶液淬灭,水相用乙酸乙酯萃取,合并有机相。先用无水硫酸钠干燥,有机相经浓缩、纯化得到产物。甲基化反应式如图 4 所示。

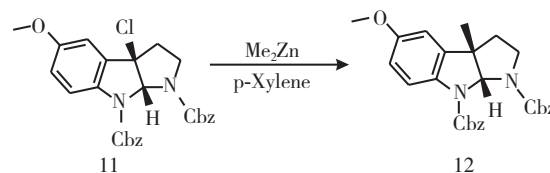


图 4 甲基化反应式

Fig.4 Methylation reaction

1.2.4 还原反应

在氮气保护下,将化合物 12 (9.44g, 20mmol)溶于无水四氢呋喃溶剂(100mL)中,将溶液放入冰浴中冷却至 0℃,然后缓慢加氢化铝锂的四氢呋喃溶液(2.5mol·L⁻¹, 16mL, 40mmol),之后将反应液升至 50℃搅拌 6h 至反应完全。反应结束后将溶液放入冰浴中冷却至 0℃,然后加入 Na₂SO₄·10H₂O (50g)淬灭反应,过滤,分离有机相,残渣用二氯甲烷洗涤 5 次(100mL×5)。过滤合并有机相,有机相经浓缩、纯化后得到产物。还原反应式如图 5 所示。

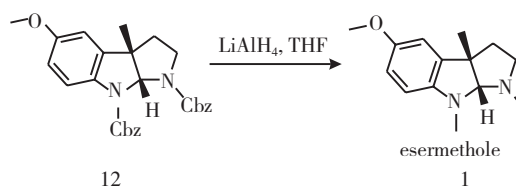


图 5 还原反应式

Fig.5 Reduction reaction

2 结果与讨论

2.1 胺基保护

由 1.2.1 步骤最终得到 41.7g 黄色固体化合物,产率为 91%,经质谱仪检测确认产物为化合物 10,英文命名:benzyl 3-(2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)ethyl)-5-methoxy-1H-indole-1-carboxylate。

产品结构确认: IR (film) ν_{\max} , cm⁻¹: 3383, 2975, 2933, 1728, 1518, 1476, 1450, 1386, 1259, 1161, 1084, 856, 800, 768。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.00(br s, 1H), 7.39~7.17(m, 11H), 6.98(s, 1H), 6.93(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 5.05(s, 2H), 5.01(s, 2H), 4.66(br s, 1H), 3.98(s, 3H), 3.47(dt, J=6.4, 6.4Hz, 2H), 2.86(t, J=6.4Hz, 2H); δ 155.9, 155.8, 149.6, 136.1(2C), 131.2(2C), 130.3, 129.1(2C), 128.9(2C), 127.6(2C),

127.4(2C), 123.8, 117.6, 116.0, 112.9, 107.2, 101.8, 83.3, 79.2, 66.3, 55.7, 40.1。MS(ESI): m/z 481($M+Na^+$, 100%)。HRMS-ESI Calcd for $C_{27}H_{26}N_2O_5$ ($M+H^+$): 459.1920, found: 459.1928。

2.2 分子内环化

由 1.2.2 步骤最终得到 23.1g 黄色固体化合物, 产率为 94%, 经质谱仪检测确认产物为化合物 11, 英文命名: dibenzyl(3aR,8aR)-3a-chloro-5-methoxy-2,3,3a,8a-tetrahydropyrrolo [2,3-b]indole-1,8-dicarboxylate。

产品结构确认: IR (film) n_{max} , cm^{-1} : 2983, 1725, 1606, 1487, 1379, 1246, 1153, 954, 851, 685。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), $\times 10^{-6}$: 7.59(br s, 1H), 7.37~7.13(m, 11H), 7.04(t, $J=7.5$, 1.0Hz, 1H), 6.48(s, 1H), 5.06(s, 2H), 4.98(s, 2H), 3.81(s, 3H), 3.74(dd, $J=10.5$, 7.0Hz, 1H), 2.84~2.69(m, 3H)。 ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$): d 156.7, 153.4(2C), 152.3, 135.7, 136.0(2C), 133.9, 129.0(2C), 128.9(2C), 127.7(2C), 127.5(2C), 118.6, 116.3, 108.5, 101.6, 84.1, 81.8, 80.7, 62.3, 55.7, 46.2, 41.0。MS(ESI): m/z 515 ($M+Na^+$, 100%)。HRMS-ESI Calcd for $C_{27}H_{25}C_1N_2O_5$ ($M+H^+$): 515.1350; found: 515.1352。

2.3 甲基化

由 1.2.3 步骤最终得到 10.5g 黄色固体化合物, 产率 74%, 经质谱仪检测确认产物为化合物 12, 英文命名: dibenzyl (3aS,8aR)-5-methoxy-3a-methyl-2,3,3a,8a-tetrahydropyrrolo[2,3-b]indole-1,8-dicarboxylate。

产品结构确认: IR (film) n_{max} , cm^{-1} : 2929, 2848, 2983, 1725, 1659, 1484, 1244, 1154, 954, 959, 784, 685。 1H NMR (400MHz, C_6D_6), $\times 10^{-6}$: 7.66(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.20~6.78(m, 11H), 7.01(t, $J=7.5$, 1.0Hz, 1H), 6.43(s, 1H), 5.06(s, 2H), 4.98(s, 2H), 3.82(s, 3H), 3.50(dd, $J=10.4$, 6.8Hz, 1H), 2.34~2.09(m, 3H), 1.41(s, 3H)。 ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): d 156.8, 153.3(2C), 152.5, 135.7, 136.2(2C), 133.8, 129.0(2C), 128.8(2C), 127.8(2C), 127.3(2C), 118.6, 114.3, 109.5, 100.1, 84.2, 70.7, 63.6, 52.7, 52.3, 46.2, 37.7, 24.9。MS (ESI): m/z 473 ($M+H^+$, 100%)。HRMS-ESI Calcd for $C_{28}H_{28}N_2O_5$ ($M+H^+$): 473.2076; found: 473.2079。

2.4 还原

由 1.2.4 步骤最终得到 4.55g 浅黄色固体化合物, 产率 98%, 经质谱仪检测确认产物为目标产物 1 (esermethole)。

产品结构确认: 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$), $\times 10^{-6}$: 6.66~6.63(m, 2H), 6.39 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.02(s, 1H), 3.72(s, 3H), 2.87(s, 3H), 2.73~2.69(m, 1H), 2.64~2.59(m, 1H), 2.52(s, 3H), 1.94~1.90(m, 2H), 1.42(s, 3H)。 ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): d 152.9, 146.5, 138.2, 112.1, 109.7, 107.4, 98.2, 55.9, 53.1, 52.7, 40.8, 38.1, 37.9, 27.4。MS (ESI): m/z 232 ($M+H^+$, 100%)。HRMS-ESI Calcd for $C_{14}H_{20}N_2O$ ($M+H^+$): 232.1576; found: 232.1573。

3 结论

综上所述, 本方法以商品化的 5-甲氧基色胺为起始原料, 经胺基保护、分子内环化、甲基化、还原总共四步反应制备得到毒扁豆碱的合成前体化合物 esermethole, 合成路线简洁。关键的环合反应所用到的试剂二氯海因是一种廉价无毒的工业消毒剂, 对环境污染较小。另外, 各合成步骤操作比较方便且产率较高, 四步总收率达 55%~62%, 工业化生产可行性高。作为毒扁豆碱 (Physostigmine) 的合成前体, 本中间体也同样可作为苯氨基甲酸酯毒扁豆酚碱 (Phenserine) 以及各类毒扁豆碱衍生物的合成前体, 因此具有很好的应用和发展潜力。

参考文献:

- [1] Greig NH, Pei XF, Soncrant TT, Ingram DK, Brossi A. Phenserine and ring-cheteroanalogs—drug candidates for the treatment of alzheimers—disease[J]. Medicinal Research Reviews, 1995, 15(1): 3-31.
- [2] Bartus, R T. Physostigmine and recent memory: effects in young and aged nonhuman primates[J]. Science, 1979, 206(4422): 1087-1095.
- [3] Mohs RC, Davis B, Johns CA, Mathe AA, Greenmald BS, Horvath TB, Davis KL. Oral physostigmine treatment of patients with alzheimers—disease[J]. American Journal of Psychiatry, 1985, 142(1): 28-33.
- [4] Weiming Luo, Qiansheng Yu, Ming Zhan, Damon Parrish, Jeffrey R. Deschamps, Santosh S. Kulkarni, Harold W. Holloway, George M. Alley, Debomoy K. Lahiri, Arnold Brossi, and Nigel H. Greig. Novel anticholinesterases based on the molecular skeletons of furobenzofuran and methanobenzodioxepine[J]. Journal of Medicinal Chemistry,

- 2005, 48(4): 986-994.
- [5] MARINO JP, BOGDAN S, KIMURA K. The enantioselective synthesis of (-)-physostigmine via chiral sulfoxides[J]. Journal of The American Chemical Society, 1992, 114(14): 5566-5572.
- [6] Kawahara M, Nishida A, Nakagawa M. An efficient synthesis of optically active physostigmine from tryptophan via alkylative cyclization[J]. Organic Letters, 2000, 2(5): 675-678.
- [7] Trost BM, Zhang Y. Molybdenum-catalyzed asymmetric allylation of 3-alkyloxindoles: Application to the formal total synthesis of (-)-physostigmine[J]. Journal of The American Chemical Society, 2006, 128(36): 4590.
- [8] Mukai C, Yoshida T, Sorimachi M, Odani A. CO₂(CO) (8)-catalyzed intramolecular hetero-Pauson-Khand reaction of alkynecarbodiimide: Synthesis of (+/-)-physostigmine[J]. Organic Letters, 2006, 8(1): 83-86.
- [9] Nakao Y, Ebata S, Yada A, Hiyama T, Ikawa M, Ogoshi S. Intramolecular arylcyanation of alkenes catalyzed by nickel/AlMe₂Cl[J]. Journal of The American Chemical Society, 2008, 130(39): 12874.
- [10] Lucarini S, Bartoccini F, Battistoni F, Diamantini G, Piersanti G, Righi M, Spadoni G. A Novel One-Pot Approach of Hexahydropyrrolo[2,3-b]indole Nucleus by a cascade addition/cyclization strategy: Synthesis of (+/-)-Esermethole[J]. Organic Letters, 2010, 12(17): 3844-3847.
- [11] YU QS, BROSSI A. Practical synthesis of unnatural (+)-physostigmine and carbamate analog[J]. Heterocycles, 1988, 27(3): 745-750.

Preparation Study of Synthetic Precursor Compounds of Physostigmine

PENG Yajuan, CUI Shuming, SHAO Wenyao

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Xiamen University, Xiamen 361005, China)

Abstract: This paper took 5-methoxytryptamine as the starting material to prepare synthetic precursors of physostigmine through four step reaction: amino protection, intramolecular cyclization, methylation and amide reduction. The advantages of the synthetic route were simple, inexpensive synthesis reagents, simple synthetic operation and friendly to the environment. The feasibility of industrial production was high. As synthetic precursor compounds of physostigmine, the intermediates could also be used for precursors of aniline formate eseroline (phenserine) and various physostigmine derivatives, so it had good application value and development potential.

Key words: physostigmine; precursor synthesis; 5-methoxy; intramolecular cyclization; amide reduction

《化工技术与开发》征稿函

《化工技术与开发》杂志是广西化工研究院主办的省级学术期刊(月刊),是一本反映石油、化工行业信息、技术、应用研究的技术类刊物。国际刊号 ISSN 1671-9905,国内刊号 CN 45-1306/TQ。本刊被美国《化学文摘》(CA)、《中国核心期刊(遴选)数据库》、《中国学术期刊(光盘版)》、《万方数据数字化期刊群》、《中文科技期刊数据库》等媒体全文收录,多次在省部级期刊评比中获奖,行业内深具影响。

【主要栏目】

研究与开发,综述与进展,实验室与分析、环保与三废利用,化学工程,化工设计,生产工艺,设备与自控,安全生产等。

【征稿对象】

全国石油和化工行业的高等院校及科研院所,生产企业的科研人员,教授、副教授、硕士生、博士生等相关的技术人员、研发人员、管理者等。本刊欢迎就新理论、新技术、新技术应用等发表真知灼见。

【来稿须知】

- ① 稿件应具有科学性、技术应用性和实用性,论点明确、论据可靠、数据准确、逻辑严谨、文字通顺。
- ② 论文 4000 字左右为宜,来稿请使用 word 排版,并注明作者姓名、单位、通讯地址、邮编、电子邮箱、联系电话等,本刊欢迎网上投稿。
- ③ 论文的基本要素齐全,文章标题、作者单位、作者姓名、中英文关键词及摘要、结语、参考文献等。
- ④ 所投稿件请保证文章版权的独立性,无抄袭、署名排序无争议、文责自负,请勿一稿多投!

【联系方式】

投稿邮箱:hgjsykf@163.com

电话:0771-3321972