

# Summary of Total Synthesis of Berberine

Xuesong Liu

Shanghai Gengcai New Material Technology Co., Ltd., Anshan Hifichem Co., Ltd. Shanghai R&D Center, Shanghai

Email: liuxs@hifichem.com

Received: Jun. 29<sup>th</sup>, 2020; accepted: Jul. 13<sup>th</sup>, 2020; published: Jul. 20<sup>th</sup>, 2020

---

## Abstract

Berberine, also known as berberine hydrochloride, was isolated from the rhizomes of the *Coptis chinensis* plant *Coptis chinensis*. Berberine is an isoquinoline alkaloid bearing a quaternary ammonium group. Berberine shows a variety of biological activities, such as anti-infection, regulating blood lipids, lowering blood sugar, lowering blood pressure, increasing insulin sensitivity, anti-arrhythmia, immune regulation, anti-tumor etc. Therefore, many efforts have been made to improve the synthesis berberine. This review covers all recent advances achieved in the synthesis of berberine.

## Keywords

Berberine, Total Synthesis, Antibacterial, Clinical

---

# 黄连素全合成综述

刘雪松

上海庚彩新材料科技有限公司, 鞍山七彩化学股份有限公司上海研发中心, 上海

Email: liuxs@hifichem.com

收稿日期: 2020年6月29日; 录用日期: 2020年7月13日; 发布日期: 2020年7月20日

---

## 摘要

黄连素亦称盐酸小檗碱,是从中药黄连等根茎中分离的一种季铵生物碱,也是黄连抗菌的主要有效成分。黄连素表现出十分广谱的生物活性,如抗感染、调节血脂、降血糖、降血压、增加胰岛素敏感性、抗心律失常、免疫调节、抗肿瘤等,在药物化学领域表现出十分广阔的应用前景。因而,关于黄连素和合成研究也引起了许多化学家的浓厚兴趣,本文系统地概括了近年来黄连素的合成研究进展。

## 关键词

黄连素, 全合成, 抗菌, 临床

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

黄连素又名盐酸小檗碱, 是从毛茛科黄连属植物黄连等根茎中提取的一种季胺类化合物, 属于异喹啉类生物碱。此外, 还有多种植物如黄柏、三颗针、古山龙、功劳木等数十种中药中也含有黄连素。黄连素长期作为抗菌药物曾广泛用于治疗痢疾杆菌等引起的肠道感染疾病, 用于抗感染、调节血脂、降血糖、降血压、增加胰岛素敏感性、抗心律失常、免疫调节、抗肿瘤等[1]。黄连素还有治疗 II 型糖尿病、非酒精性脂肪性肝病、血脂异常、高尿酸血症和多囊卵巢综合症等临床新用途[2] [3]。黄连素也可以用于治疗宫颈炎、阴道炎、盆腔炎、乳腺癌、宫颈癌、卵巢癌等多种妇科疾病[4]。最新研究表明, 小檗碱通过调节顶突乳头分化引起的干细胞介导未成熟牙根尖牙周炎的牙根重塑[5], 以及用于脑胶质瘤治疗[6]。随着研究的进行, 也将会发掘出黄连素更多的应用。

黄连素有两种制造方法, 第一种是植物提取法, 这是我国 80 年代以前普遍使用的方法, 以黄柏等植物树皮为原料提取产品, 一颗 8 年生黄柏树只能提取黄连素 74 g, 该法对自然资源产生巨大破坏; 第二种则是化学合成法, 经过几十年的发展, 有关黄连素的全合成研究日趋成熟。下面重点介绍黄连素的全合成研究发展。

## 2. 黄连素的全合成研究

早在 1911 年 Pictet 和 Gams 就发表了第一种据称是小檗碱的合成方法[7], 但 Buck 和 Davis 对此提出了质疑, 后来通过研究证明 Pictet 合成中使用的关键环结构是一种与小檗碱相反的生物碱异构体[8]。

1969 年, Kametani 完成了小檗碱的首次全合成[9]。此路线以化合物 1 和 2 为初始原料, 先加热缩合得到化合物 3, 在  $\text{POCl}_3$  作用下环化成化合物 4, 再通过还原和脱保护基得到化合物 6。化合物 6 和甲醛经 Mannich 反应得到化合物 7, 再和锌反应脱苯环上的 Br, 最后经重氮甲烷甲基化和单质碘氧化脱氢得到最终产品黄连素碘化物(图 1)。此反应路线的总产率非常低, 小于 8%, 且所用的原料 1 和 2 也需要进行合成而来。

1973 年, 我国广西南宁制药厂开发出了国内盐酸黄连素的第一条工业路线[10] (图 2), 该路线是以广西的土特产 - 黄樟油素(10)为起始原料, 采用的是常压条件的工艺路线。黄樟油素在氢氧化钾作用下双键重排异构化, 然后被重铬酸钠氧化得胡椒醛(11), 化合物 11 与硝基甲烷发生 Henry 反应, 用锌汞齐将硝基还原得化合物 14。化合物 14 与 2, 3-二甲氧基苯甲醛先发生缩合反应, 然后在硼氢化钾的作用下还原得化合物 15, 最后和乙二醛环合得盐酸黄连素。该合成路线只有 6 步, 总收率约为 23%, 但起始原料天然产物黄樟油素比较稀缺、价格昂贵, 工业成本较高。

1974 年, 杭州第一制药厂研究给出了另外一种盐酸黄连素的合成路线[11] (图 3), 即以邻二氯苯(16)为起始原料, 在氢氧化钠和氯化钡作用下发生水解得邻苯二酚(17), 与二氯甲烷亚甲醚化得化合物 18,

然后化合物 18 与多聚甲醛在酸性条件下发生氯甲基化反应, 再与氰化钠发生亲核取代反应引入氰基得到化合物 19, 后在活性镍催化下加氢还原氰基得 3,4-亚甲二氧基苯乙胺(14), 最后两步反应与广西南宁制药厂一致, 最终也得到盐酸黄连素。同样是先合成中间体 14, 这条路线原料简单易得, 但合成路线收率较低, 仅有 11%, 且需用到氰化钠。

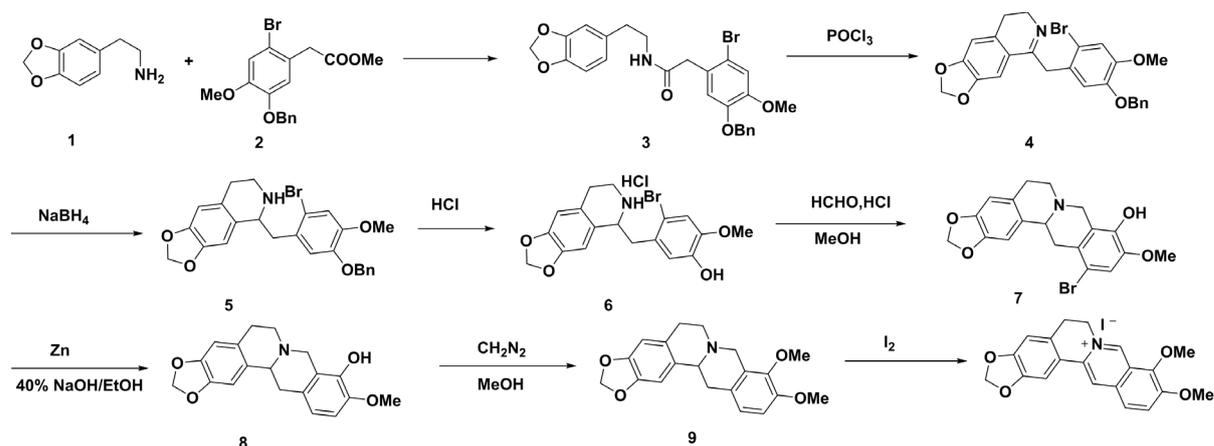


Figure 1. Kametani's synthetic route

图 1. Kametani's 合成路线

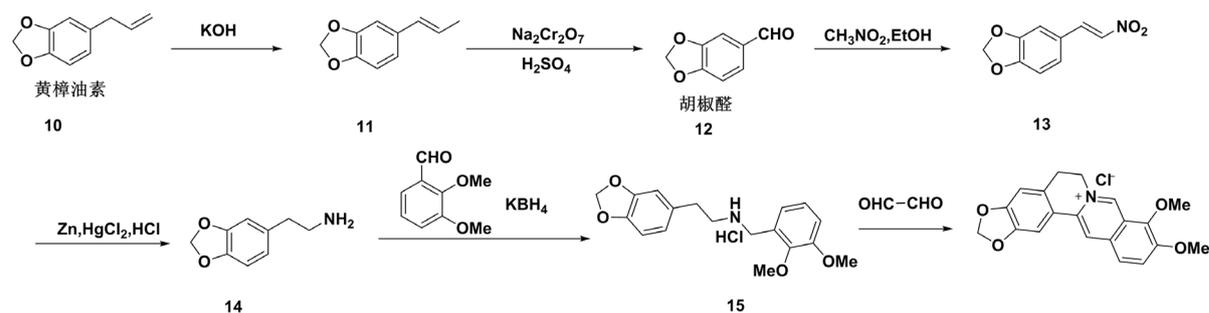


Figure 2. Synthesis route of Guangxi Nanning pharmaceutical factory

图 2. 广西南宁制药厂合成路线

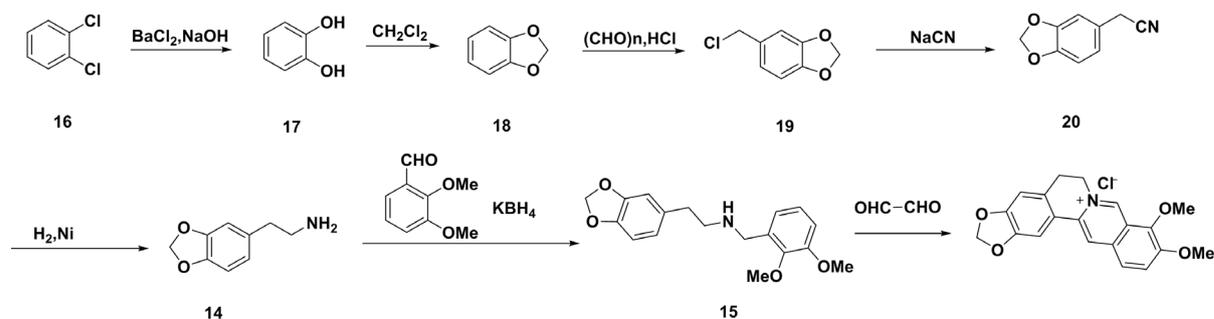


Figure 3. Synthetic route of Hangzhou No. 1 pharmaceutical factory

图 3. 杭州第一制药厂合成路线

1975 年, 东北制药厂以苯酚(21)为起始原料, 先氯代再在碱性条件下水解, 后与二氯甲烷亚甲基化得化合物 18, 化合物 18 与多聚甲醛在酸性条件下发生氯甲基化反应, 并加入乌洛托品, 在醋酸和水中反应生成胡椒醛(12), 胡椒醛与氯乙酸甲酯环氧化并水解脱羧得胡椒乙醛(25)。胡椒乙醛与氨气在高压下

胺化, 氢气还原得 3,4-亚甲二氧基苯乙胺(14), 最后化合物 14 经缩合、环合反应得盐酸黄连素[12] (图 4)。该条合成路线较长, 共有 18 步, 总收率仅为 9%, 并且反应过程中有三步是高压氢化, 对反应设备要求苛刻, 工业成本较高。

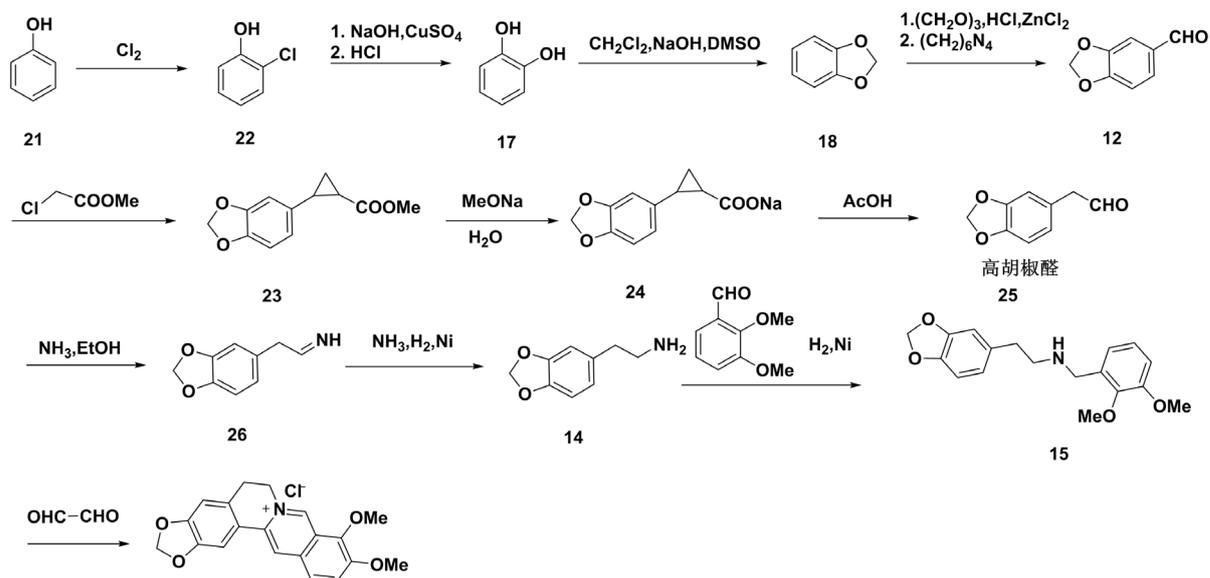


Figure 4. Synthesis route of northeast pharmaceutical factory  
图 4. 东北制药厂合成路线

2014 年, Gatland 等发明了一条盐酸黄连素新的合成路线[13] (图 5)。胡椒苯乙酸 27 经还原、取代、傅克乙酰化得一个中间体 28。化合物 29 为起始原料, 先和碘甲烷反应进行甲基化, 后用乙二醇对醛基进行缩醛保护得另一个中间体 30; 中间体 28 和 30 在 5 mol% [(Amphos)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>]催化下发生偶联, 然后在氯化铵作用下加热环化生成盐酸黄连素。该条合成路线共 7 步, 总产率约 50%, 路线短, 产率高, 但该路线原料 27 和 29 不易得、钯催化剂价格昂贵。

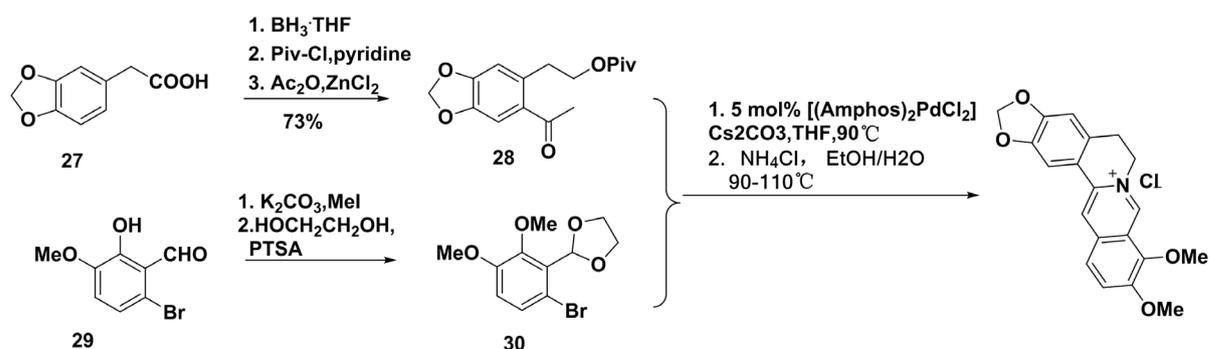


Figure 5. Gatland's synthetic route  
图 5. Gatland's 合成路线

2015 年, Anand 等利用 Ag(I)催化的方法合成盐酸黄连素[14] (图 6)。该路线以三甲基硅芳炔化合物 31 为起始原料, 先在四丁基氟化铵作用下脱三甲基硅得化合物 32, 化合物 32 再和化合物 33 进行 Sonagashira 偶联反应得化合物 34, 然后化合物 34 在硝酸银的作用下和醋酸铵反应形成异喹啉母核得到化合物 35, 最后在三苯基膦存在下环化形成盐酸黄连素。该合成路线只有 4 步, 总收率高达 32%。

该反应路线短，每一步产率中等以上，操作简单，但化合物 31 不易获得，同时也存在使用钯催化剂的情况，成本较高。

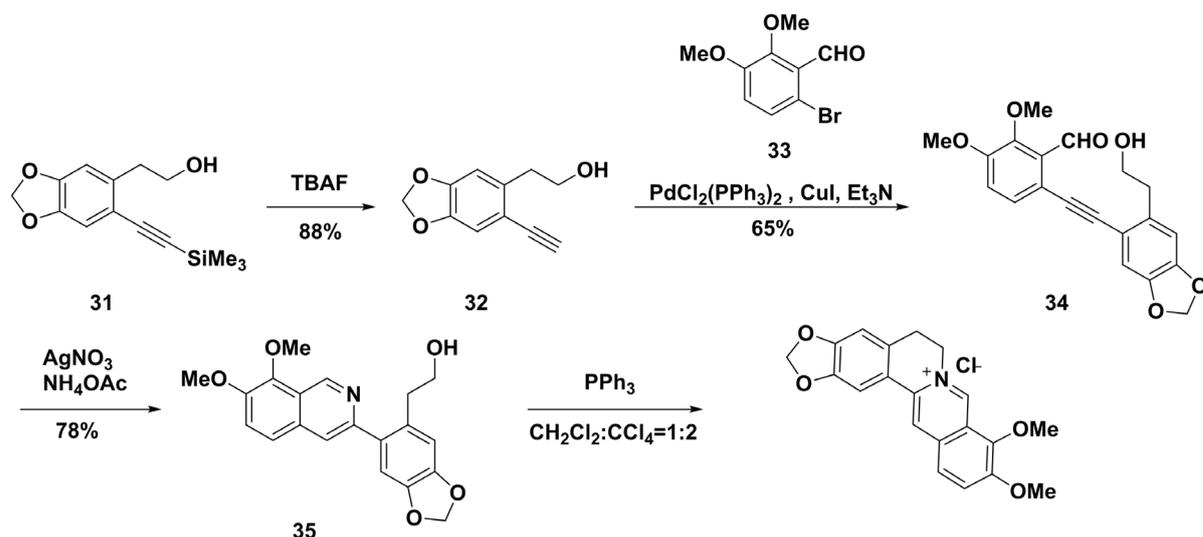


Figure 6. Anand's synthetic route

图 6. Anand's 合成路线

2016 年 Tong 等报道了一种新颖的方法用来高效地合成小檗碱<sup>[15]</sup> (图 7)。首先化合物 33, 36 和 37 在 CuI 和苯甲酸催化作用下进行缩合和偶联反应, 再在  $K_2CO_3$  作用下脱除三甲基硅保护基生成化合物 38, 第二步则是在  $Pd(PPh_3)_4$  催化作用下发生分子内偶联消除反应, 得到中间体 39, 在四丙基高钨酸氨/N-甲基吗啉-N-氧化物(TPAP/NMO)氧化体系中氧化得到化合物 40, 然后在  $RhCl(PPh_3)_3$  催化剂作用下和叠氮磷酸二苯酯(DPPA)反应脱醛基, 最后羰基还原消除得到最终产品小檗碱。这种针对四环框架的新策略已成功应用于合成 30 种以上天然原小檗碱和 5 种金刚烷生物碱。

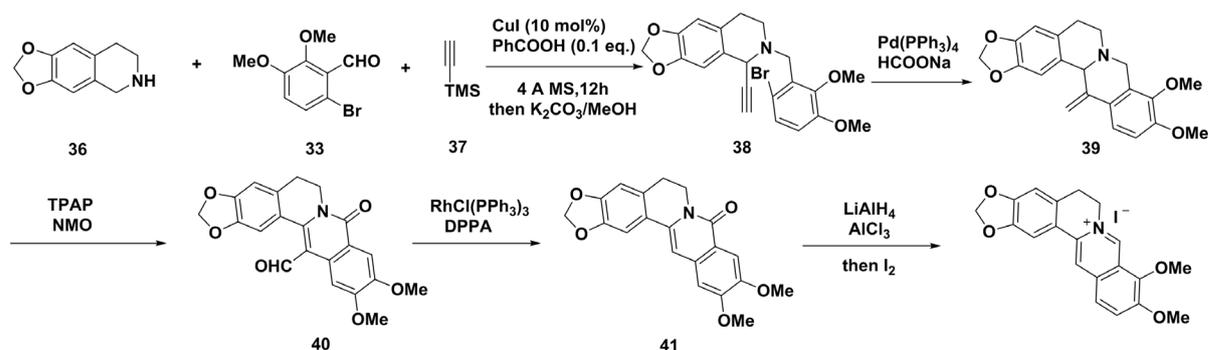


Figure 7. Tong's synthetic route

图 7. Tong's 合成路线

2016 年陈等报道了一种盐酸黄连素的合成新路线<sup>[16]</sup> (图 8)。该路线以儿茶酚(17)为起始原料, 在碱性条件下与二氯甲烷进行亲核取代反应得化合物 18, 再经过氯甲基化反应得到化合物 19, 然后与丙二酸二乙酯在乙醇钠的作用下通过亲核取代得到化合物 42, 再经水解、脱羧、酰胺化得到化合物 45, 化合物 45 通过霍夫曼重排得关键中间体 14, 最后进行缩合、环化得盐酸黄连素。此路线共九步, 总产率 13%。此路线的优点在于避免使用了氰化钠, 也没有催化加氢操作, 但总产率偏低。

2017年陈等又报道了一种汇聚式合成路线合成盐酸黄连素[17] (图9)。此路线以1,2-亚甲二氧基苯(18)为起始原料, 溴代得化合物48, 化合物46 N-H上Boc保护基得化合物47。化合物48制成格氏试剂, 在催化剂CuBr·SMe<sub>2</sub>作用下和化合物47进行开环反应得到化合物49, 三氟乙酸条件下脱保护基得到重要的中间体14, 再经缩合、还原、环化得盐酸黄连素, 该汇聚式合成路线仅需5步, 收率高达33%。该路线具有路线短、收率高、反应条件温和等特点, 为合成盐酸黄连素提供一种新思路新途径, 具有潜在的工业应用价值。

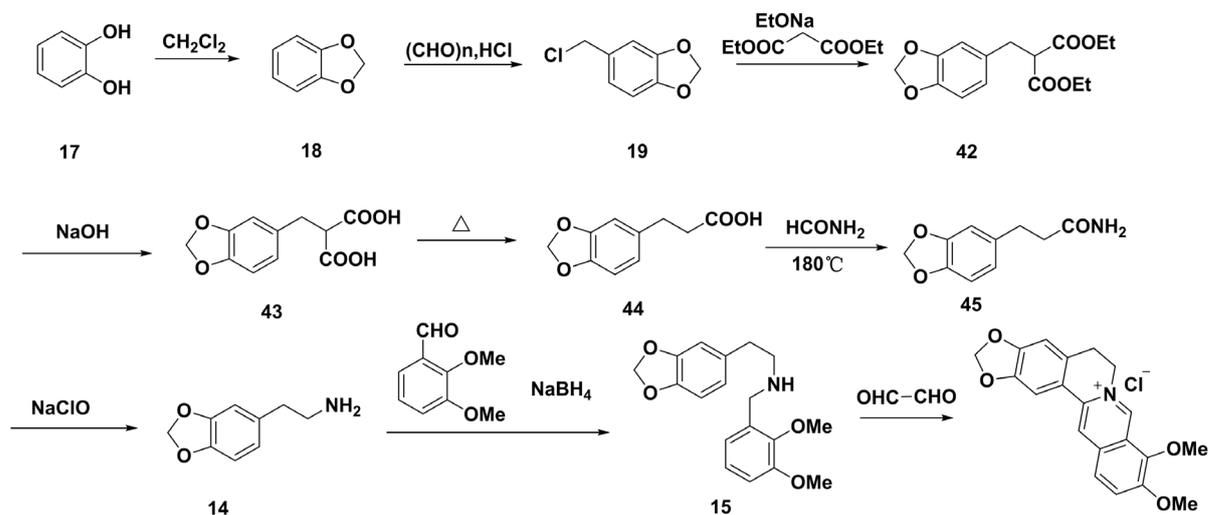


Figure 8. Chen's synthetic route 1

图 8. Chen's 合成路线一

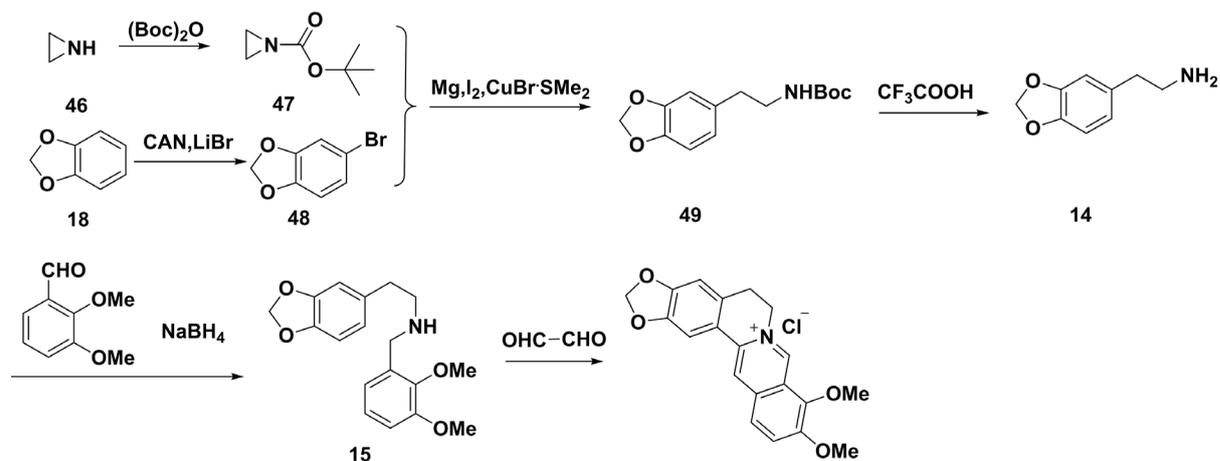


Figure 9. Chen's synthetic route 2

图 9. Chen's 合成路线二

2018年Clift等以化合物14为初始原料, 和化合物50经Pictet-Spengler反应合成混合物51, 和2,3-二甲氧基苯甲醛进行还原胺化, 其以79%的收率得到了叔胺化合物52, 然后在三氟甲磺酸作用下进行分子内傅克烷基化反应, 得到中间体53, 化合物53进行E1甲醇消除反应而得到化合物54, 最后在乙酸钾的存在下, 用碘氧化54生成了盐酸黄连素[18] (图10), 后面几步收率几乎是定量的。这种简洁高效的合成方法总产率为54%, 仅需进行四步反应操作即可。该策略的关键步骤是分子内傅克烷基化反应, 该反应在氧化后建立了这一类天然产物的异喹啉核心。

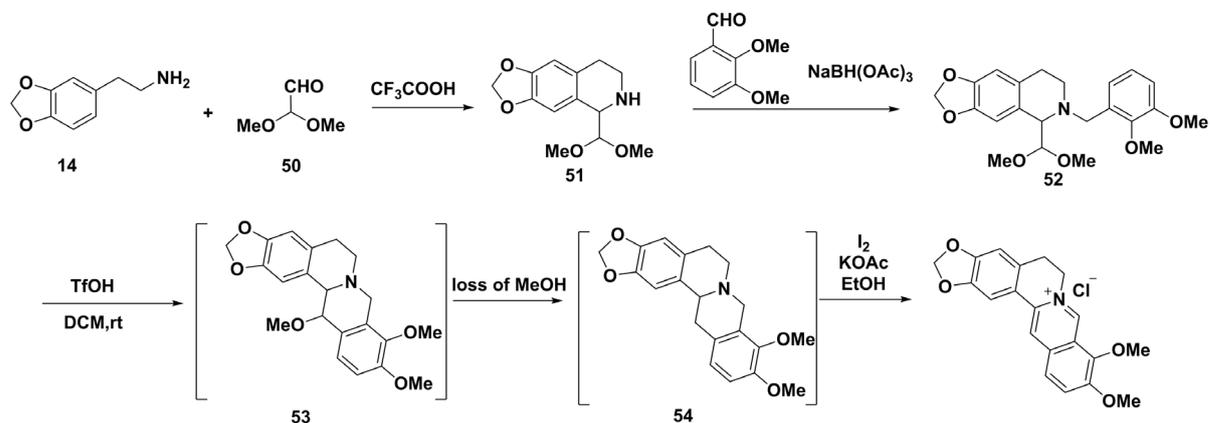


Figure 10. Clift's synthetic route

图 10. Clift's 合成路线

### 3. 结语

在此，我们总结了所知的自盐酸黄连素发现以来的各种全合成方法。特别是最近几年研究出了几种合成盐酸黄连素的新策略，为黄连素作为母核的各种天然产物的合成提供了新的思路。虽然黄连素已经实现了工业化生产，但随着对黄连素的应用的研究越来越深入，它的需求量也将越来越大，将迫切需要科研工作者们开发更多更新的合成方法合成黄连素，使合成路径更短，成本更低，也更节能环保。

### 参考文献

- [1] 杨玉玲. 黄连素抗氧化活性及其对癌细胞毒性的研究[D]: [硕士学位论文]. 兰州: 西北师范大学, 2010.
- [2] 康焯. 黄连素的临床新用途进展研究[J]. 昆明学院学报, 2017, 39(3): 120-123.
- [3] 梁坤, 魏巍, 关源源. 黄连素临床应用的研究进展[J]. 医学综述, 2012, 18(17): 2842-2843.
- [4] 郑慧颖, 吴献群, 林丽琴, 蔡芝芬, 连月卿. 黄连素治疗妇科疾病的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(11): 2751-2753.
- [5] Cui, Y.J., Xie, J., Fu, Y.J., Li, C.W., Zheng, L.W., Huang, D.M., Zhou, C.C. and Sun, J.X. (2020) Berberine Mediates Root Remodeling in an Immature Tooth with Apical Periodontitis by Regulating Stem. *Journal of Oral Science*, **12**, 1-10. <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0085-7>
- [6] Asemi, Z., Behnam, M. and Ali Pourattar, M. (2020) Therapeutic Potential of Berberine in the Treatment of Glioma: Insights into Its Regulatory Mechanis. *Cellular and Molecular Neurobiology*. <https://doi.org/10.1007/s10571-020-00903-5>
- [7] Pictet, A. and Gams, A. (1911) Synthese des Berberins. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, **44**, 2480-2485. <https://doi.org/10.1002/cber.19110440372>
- [8] Buck, J.S. and Davis, R.M. (1930) Pictet and Gams' Berberine Synthesis. *Journal of the American Chemical Society*, **52**, 660-664. <https://doi.org/10.1021/ja01365a034>
- [9] Kametani, T. and Noguchi, I. (1969) Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compounds. Part CCCII. Alternative Total Syntheses of ( $\pm$ )-Nandinine, ( $\pm$ )-Canadine, and Berberine Iodide. *Journal of the Chemical Society C*, No. 15, 2036-2038. <https://doi.org/10.1039/J39690002036>
- [10] 广西南宁制药厂. 常压合成黄连素的工艺方法[J]. 医药工业杂志, 1973(7): 1-4.
- [11] 杭州第一制药厂试剂室. 邻二氯苯合成盐酸黄连素试剂工艺[J]. 医药工业杂志, 1974(8): 6-8.
- [12] 东北制药总厂. 合成盐酸黄连素新路线[J]. 医药工业杂志, 1975(4): 12-15.
- [13] Gatland, A.E., Pilgrim, B.S., Procopiou, P.A. and Donohoe, T.J. (2014) Short and Efficient Syntheses of Protoberberine Alkaloids Using Palladium-Catalyzed Enolate Arylation. *Angewandte Chemie International Edition*, **53**, 14555-14558. <https://doi.org/10.1002/anie.201409164>
- [14] Reddy, V., Jadhav, A.S. and Anand, R.V. (2015) A Room-Temperature Protocol to Access Isoquinolines through Ag(I)

- 
- Catalysed Annulation of O-(1-Alkynyl) Arylaldehydes and Ketones with  $\text{NH}_4\text{OAc}$ : Elaboration to Berberine and Palmatine. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **13**, 3732-3741. <https://doi.org/10.1039/C4OB02641A>
- [15] Zhou, S. and Tong, R. (2016) A General, Concise Strategy that Enables Collective Total Syntheses of over 50 Protoberberine and Five Aporhoadane Alkaloids within Four to Eight Steps. *Chemistry—A European Journal*, **22**, 7084-7089. <https://doi.org/10.1002/chem.201601245>
- [16] 陈程, 罗卓玛, 杨鸿均, 冯豫川. 盐酸黄连素的合成研究[J]. 中国有机化学, 2016, 36(6): 1426-1430.
- [17] 陈程, 徐蒙蒙, 赵青, 刘承秀, 杨鸿均, 冯豫川. 盐酸黄连素的汇聚式合成研究[J]. 中国有机化学, 2017, 37(2): 503-507.
- [18] Mori-Quiroz, L.M., Hedrick, S.L., De Los Santos, A.R. and Clift, M.D. (2015) A Unified Strategy for the Syntheses of the Isoquinolinium Alkaloids Berberine, Coptisine, and Jatrorrhizine. *Organic Letters*, **20**, 4281-4284. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b01702>