

青蒿素及其一类物的结构和合成

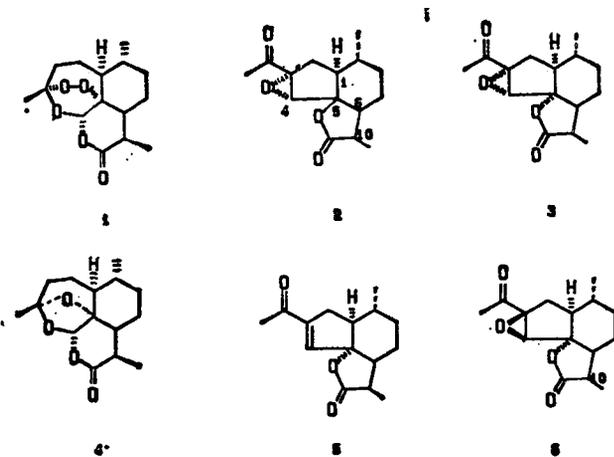
XXIII. 脱氧青蒿素碱降解产物内酯构型的测定

许杏祥* 朱杰 张联 周维善

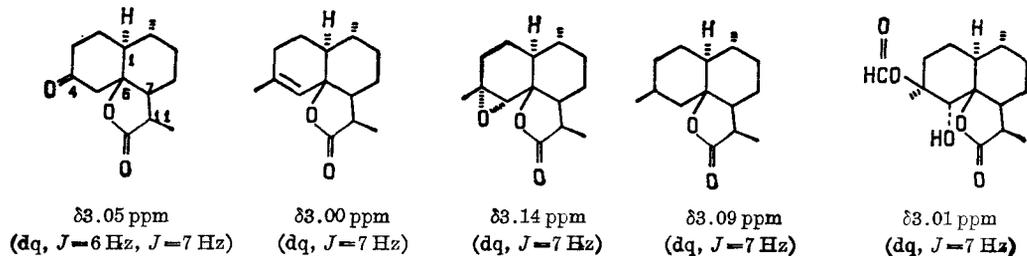
(中国科学院上海有机化学研究所, 上海)

本文根据具有双氢青蒿乙素这类结构的化合物, 其内酯构型和内酯羰基 α -位氢的化学位移间存在的经验性规律, 推定了脱氧青蒿素碱降解产物的内酯构型应为 β -顺式内酯构型 **2**, 并通过合成此降解产物加以证实。同时讨论了降解产物形成的机理。

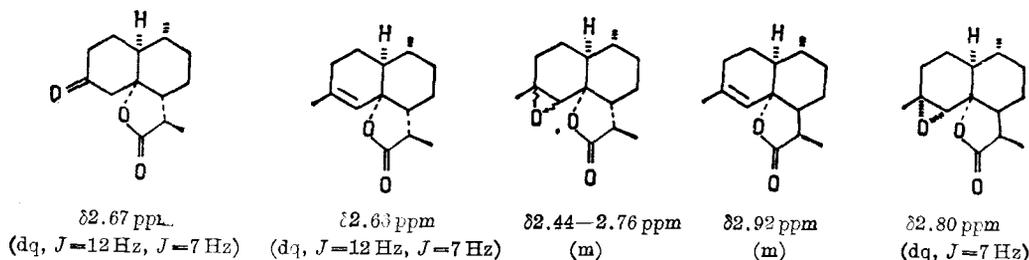
在测定青蒿素结构的工作中, 曾报道青蒿素 **1** 与碱反应得环氧化合物^[1], 根据反应机理推定其为具有 β -顺式内酯构型化合物 **2**^[2]。前文^[3]我们修正该化合物为反式($5\alpha, 6\beta$)内酯构型, 如 **3** 所示, 并用 X 射线衍射加以确证。脱氧青蒿素 **4** 与碱反应得 α, β -不饱和酮内酯 **5**, **5** 用 H_2O_2-NaOH 处理亦得环氧化合物 **6**。深入研究它们的构型表明原推定的构型^[1]是错误的, 本文报道这一研究结果。



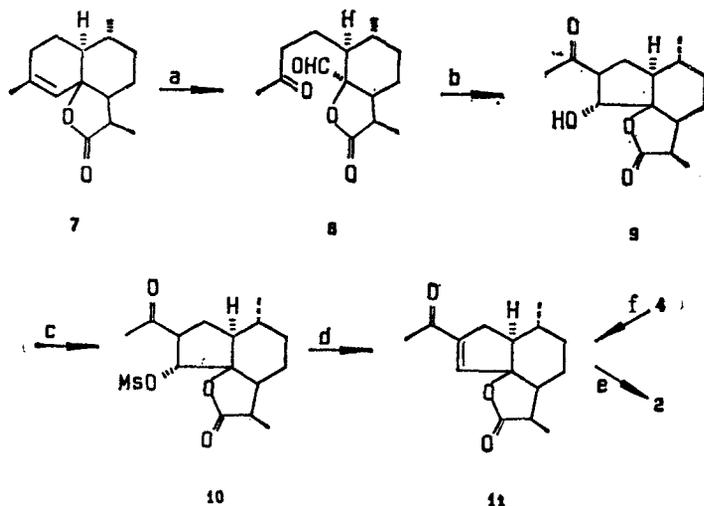
我们发现在具有双氢青蒿乙素这类结构的化合物中, 内酯的构型和内酯羰基的 α -位氢的化学位移有一定的联系。 β -顺式内酯环与 α -顺式及反式($6\alpha, 7\beta$)内酯环相比, 该氢的化学位移处于低场, 一般 ≥ 3 ppm^[4-8]。



1987年5月7日收到。本文第 XXII 报待发表。



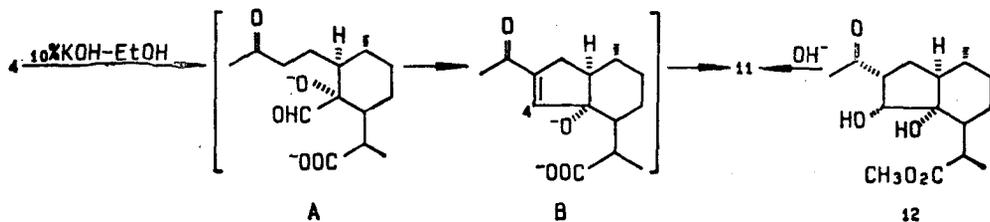
仔细分析 **6** 的核磁共振数据, 发现它的 10-H 化学位移 ($\delta 3.08$ ppm) 和 β -顺式内酯 11-H 的化学位移相吻合, 因而推测 **6** 似应具有 β -顺式内酯的构型. 为此, 我们设计合成了具有 β -顺式内酯构型的化合物 **2**.



a. $O_3/MeOH, -78^\circ C, Me_2S$; b. $p-TsOH/苯, 回流 15 min$; c. $MsCl/Py/DMAP, -20^\circ C$; d. $Et_3N, 室温$ e. $H_2O_2-NaOH, 0^\circ C$; f. $10\% KOH-EtOH, 三天$

化合物 **7** 经臭氧化反应得醛酮化合物 **8**^[9], **8** 用 $p-TsOH$ 环合生成化合物 **9**, 两步总产率为 83%. **9** 的甲磺酰酯 **10** 用三乙胺处理即得 α, β -不饱和酮 **11**, 产率定量. **11** 和脱氧青蒿素的碱降解产物相比, 物化和光谱数据完全一致, 混合熔点不降低. 由于反应选用比较温和的条件, 因此内酯环没有可能被打开和发生异构化. 换言之, 化合物 **11** 和 **7** 的内酯构型应相同, 为 β -顺式. 因而, 脱氧青蒿素经碱处理所得的降解物 **5** 应如结构式 **11** 所示. **11** 用 H_2O_2-NaOH 环氧化得 **2**, 它的物化和光谱数据和原报道^[1]的亦完全一致. 从分子模型来看, 氧化试剂从立体阻碍较小的 α -面进攻较为有利, 因而环氧可能为 α -构型, 如结构式 **2** 所示. 为进一步确证上述的结论, 我们拟做 **2** 的 X 射线衍射分析^[10].

我们认为此降解反应的历程是, 在强碱的作用下, 脱氧青蒿素 **4** 首先开环成 A, 接着发生分子内醇醛缩合和脱水反应, 生成 α, β -不饱和酮 B. B 中 O^- 进攻 4-C 而得环氧, 接着羧基



离子由 β -面打开环氧环而生成 β -顺式内酯, 得到的 4-OH 再经消除而得化合物 **11**. 在前文^[3]中所报道的另一化合物 **12** 用碱处理亦应是按同样的反应历程而转变成为 **11** 的.

实 验

熔点未经校正. 红外光谱用岛津 IR-440 型仪测定 (KBr 压片). ^1H NMR 用 EM-360 A 或 XL-200 型仪测定, TMS 为内标, CDCl_3 为溶剂. MS 用 Finnigan 4021 型仪测定.

化合物 **9** 将由 1.65 g **7** 经臭氧化处理制得的粗品 **8**^[3] 溶于 20 mL 干苯中, 加入 500 mg TsOH, 回流 15 min. 减压抽去溶剂, 经硅胶快速层析得 **9**, 重 1.55 g, 产率 83%. 用丙酮-石油醚重结晶, 得无色针晶, m. p. 170—171.5°C. ν_{max} : 3400, 3350 (羟基), 1770 (γ -内酯), 1705 (酮) cm^{-1} . δ_{H} : 0.88 (3H, d, $J=7\text{Hz}$, 9- CH_3), 1.09 (3H, d, $J=7\text{Hz}$, 10- CH_3), 2.26 [3H, s, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$], 2.88—3.04 (1H, m, 10-H), 3.52 (1H, ddd, $J=13.6, 6.8, 7.4\text{Hz}$, 3-H), 4.28 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$, 4-H) ppm, m/z : 266 (M^+).

化合物 **10** 250 mg **9** 溶于 5 mL 二氯甲烷中, 加入 2 mL 吡啶和 20 mg DMAP, 混合液冷至 -20° — -25°C , 滴加 1 mL 甲磺酰氯, 然后在此温度下搅拌 4h. 反应液用 40 mL 乙酸乙酯稀释, 依次用 10% HCl, 5% NaHCO_3 洗, 再用水洗至中性. 干燥, 浓缩至小体积时 (约含 10 mL 溶剂) 即有结晶析出, 过滤, 得 320 mg **10**, 产率 99%, m. p. 142°C (分解). ν_{max} : 1777 (γ -内酯), 1703 (酮), 1350, 1178 ($-\text{SO}_2-$) cm^{-1} . δ_{H} : 0.85 (3H, d, $J=5\text{Hz}$, 9- CH_3), 1.11 (3H, d, $J=7\text{Hz}$, 10- CH_3), 2.24 [3H, s, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$], 2.98 (3H, s, CH_3SO_2-), 3.10—3.60 (2H, m, 3-H 和 10-H), 5.27 (1H, d, $J=7\text{Hz}$, 4-H) ppm. m/z : 345 [$\text{M}+1$]⁺.

化合物 **11** 将 300 mg **10** 溶于 10 mL 二氯甲烷中, 在冰浴冷却下加入 3 mL 三乙胺, 室温放置二天后加热回流 30 min. 冷后加乙酸乙酯稀释, 依次用 10% HCl, 5% NaHCO_3 洗, 再用水洗至中性, 干燥. 浓缩至小体积, 过滤除去少量不溶物, 再抽干, 得 215 mg **11**, 产率接近定量. 用乙酸乙酯和甲醇各结晶一次, 得无色条状结晶, m. p. 122—124°C, 和脱氧青蒿素碱降解产物的混合熔点不降低. ν_{max} : 1762 (γ -内酯), 1667, 1590 (α, β -不饱和酮) cm^{-1} . δ_{H} : 1.00 (3H, d, $J=6\text{Hz}$, 9- CH_3), 1.21 (3H, d, $J=7\text{Hz}$, 10- CH_3), 2.36 [3H, s, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$], 3.04 (1H, dq, $J=7\text{Hz}$, 10-H), 6.84 (1H, s, 4-H) ppm. m/z : 249 [$\text{M}+1$]⁺.

化合物 **2** 将 120 mg **11** 溶于 10 mL 甲醇中, 于冰浴冷却下, 加入 0.2 mL 4M NaOH 水溶液, 然后再加入 0.4 mL 30% H_2O_2 , 放置冰箱过夜. 反应液用 10% HCl 中和后室温抽去甲醇, 加乙酸乙酯稀释, 依次用 10% HCl, 5% NaHCO_3 洗, 再用水洗至中性, 干燥, 抽干. 用少量硅胶过滤, 得 120 mg **3**, 产率 93%, 甲醇结晶, 得无色针晶, m. p. 163—164.5°C, 和脱氧青蒿素碱降解产物的环氧化物的混合熔点不降低. ν_{max} : 1760 (γ -内酯), 1705 (酮) cm^{-1} . δ_{H} : 0.92 (3H, d, $J=6.2\text{Hz}$, 9- CH_3), 1.19 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$, 10- CH_3), 2.09 [3H, s, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$], 3.08 (1H, dq, $J=6\text{Hz}$, $J=7.2\text{Hz}$, 10-H), 3.72 (1H, s, 4-H) ppm. m/z : 264 (M^+).

参考文献和注

- [1] 刘静明, 倪慕云, 樊菊芬, 屠呦呦, 吴照华, 吴毓林, 周维善, 化学学报, **1979**, *37*, 129.
 [2] Zeng, M.-Y.; Li, L.-N.; Chen, S.-F.; Li, G.-Y.; Liang, X.-T.; Chen, M.; Clardy, J., *Tetrahedron*, **1933**, *39*, 2941.
 [3] Zhou, W.-S.; Zhang, L.; Fan, Z.-C.; Xu, X.-X., *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 4437.
 [4] 许杏祥, 吴照华, 沈季铭, 陈朝环, 吴毓林, 周维善, 化学学报, **1984**, *42*, 333.

- [5] 许杏祥, 薛天汉, 周维善, 化学学报, **1985**, *43*, 1056.
[6] 周维善, 张景丽, 吴照华, 化学学报, **1984**, *42*, 674.
[7] 盖元珠, 郑亚平, 李良泉, 化学学报, **1983**, *41*, 425.
[8] 许杏祥, 朱 杰, 未发表.
[9] 朱 杰, 许杏祥, 周维善, 化学学报, **1987**, *45*, 150.
[10] 最近, 梁晓天教授以书信方式告知周维善教授, 他们在用 X 射线衍射法测定脱氧青蒿素碱降解物的环氧化合物的结构时, 发现它具有如 **2** 所示的构型, 与我们的工作不谋而合, 得到同样的结论. 因此, 我们就不再进行 X 射线衍射的测定工作了.

Studies on the Structure and Syntheses of Arteannuin and Related Compounds

XXIII. The Lactone Configuration of the Deoxyarteannuin Degradation Product

Xu Xing-Xiang* Zhu Jie Zhang Lian Zhou Wei-Shan
(*Shanghai Institute of Organic Chemistry, Academia Sinica, Shanghai*)

Abstract

An empirical rule between the lactone configuration and the chemical shift of α -position hydrogen of lactone carbonyl (i.e. 11-H_α) in a series of dihydroarteannuin B compounds was proposed. On the basis of this rule, the lactone configuration of deoxyarteannuin degradation product **2** was assigned as β -*cis*, which was further proved by its synthesis. The reaction mechanism was also discussed.