

青蒿素转化成异氢化青蒿酸及有关反应

盖元珠* 郑亚平 李良泉

(中国科学院上海药物研究所)

本文报道从青蒿素经六步反应转化成异氢化青蒿酸。青蒿素经酸处理得失碳倍半萜内酯**3**, **3**经硷水解再酯化生成 α , β -不饱和酮酯**5**, 然后由 Wittig 反应得共轭双烯酯**6**, 用 Raney Ni (W_2) 催化氢化生成异氢化青蒿酸酯**7**, 最后经硷水解得到异氢化青蒿酸**8**。

青蒿素**1**和青蒿酸**2**都是从菊科植物黄花蒿中分得的倍半萜化合物^[1,2]。据报道青蒿酸是青蒿中的抗菌有效成分^[3]。青蒿素具有突出的抗疟作用, 但近期复发率高。因此, 科研工作者开展了青蒿素类似物的研究。本文报道从青蒿素转化成异氢化青蒿酸**8**的过程及有关的反应。

青蒿素经酸处理^[4]得降解产物失碳倍半萜内酯**3**, 它的构型已由光谱及 X 光衍射确证^[5~7]。**3**在氢氧化钾水溶液中开环后, 再酸化得 α , β -不饱和酮酸**4**。**4**在有机溶剂中会逐渐环化成**3**。**4**经重氮甲烷酯化成 α , β -不饱和酮酯**5**。**5**经 Wittig 反应生成共轭双烯酯**6**, 然后用 Raney Ni (W_2) 常温常压催化氢化, 所得产物的核磁共振谱 δ 1.52 处有一甲基单峰讯号, 显示发生 1, 4 加氢反应, 生成异氢化青蒿酸酯**7**。以氢氧化钾溶液皂化, 得到异氢化青蒿酸**8**, 其 6 位构型未经推定。**6**用钨炭常压氢化, 发生 1, 2 加氢得**9**, 核磁共振谱表明它是一对差向异构体的混合物。**9**在室温不稳定。它经氢氧化钾皂化得**10**。**6**用硷皂化未得预期的共轭双烯酸, 却得到异脱氧氢化青蒿乙素**11**, 它的红外光谱及熔点与前文报道的异脱氧氢化青蒿乙素完全一致^[5]。**11**在二氯甲烷中臭氧化, 生成臭氧化物**12**, 在室温很稳定, 长时期放置亦无变化。**12**常温常压下用碳酸钙钨催化氢化, 可得醛酮化合物**13**。

实 验

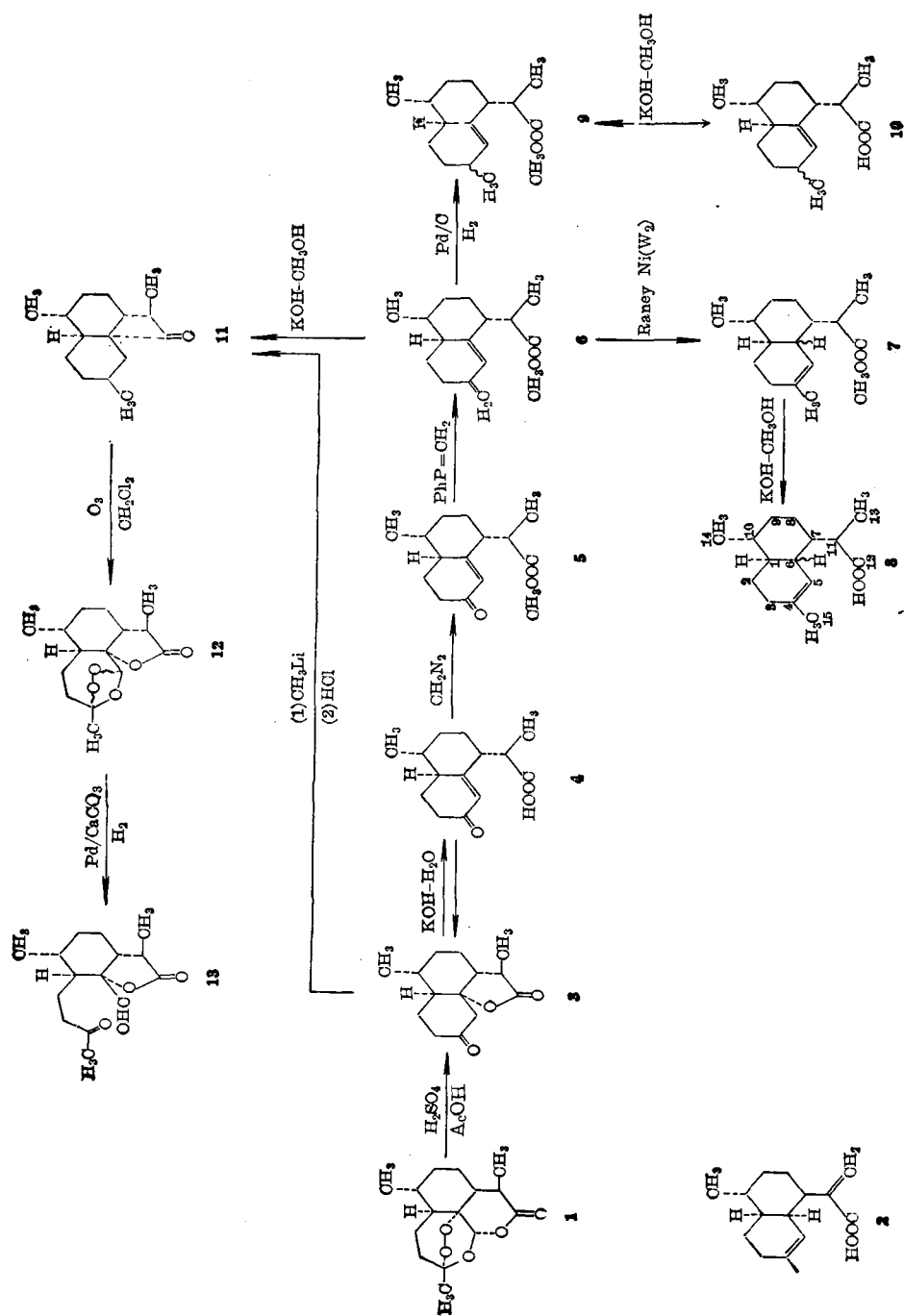
熔点均未校正, 薄板层析用自制硅胶板 1:3 硅胶 GF: 水, UV 用 SP-1800 型仪测定, 以乙醇为溶剂, 括号中为 $\log \epsilon$ 值。IR 用 SP-100 型仪测定。¹H NMR 用 JEOL PS-100 型仪测定, 100 兆赫以六甲基二硅醚为内标, δ 值单位为 ppm, J 的单位为 Hz。MS 用 MAT-711 型仪测定。

3 的皂化及其产物的酯化

500 mg **3** 加 10 mL 10% 氢氧化钾水溶液, 常温搅拌, 待全部溶解后, 过滤, 滤液用 6M 盐

1982 年 12 月 28 日收到。

* 通讯联系人



酸酸化,析出固体,过滤。固体用水洗至洗液呈中性,干燥,得 450 mg 无色粉末 **4**, 产率 90%。用稀乙醇重结晶,得针晶, m. p. 121~123°C(文献[8]报道 m. p. 171~173°C, 两者有差异 IR: 1715, 1630, 1600, 3200~2500 cm⁻¹). C₁₄H₂₀O₃ 计算值: C, 71.16; H, 8.53. 实测值: C, 70.94; H, 8.57. UV(C₂H₅OH): 240 (4.18) (C=C—CO) nm. IR (KBr): 3450~2500 (OH), 1730 (COOH), 1645, 1615 (C=C—CO) cm⁻¹. ¹H NMR (ODCl₃) δ: 1.0 (3H, d, *J*=4, 14-CH₃), 1.16 (3H, d, *J*=6, 13-CH₃), 5.83 (1H, s, 5-H), 10.22 (1H, s, COOH). MS(*m/z*): 236 (*M*⁺).

4 在 ODCl₃ 中放置两天, 逆转成 **3**, 其 ¹H NMR, IR 及 m. p. 都与 **3** 完全一致。更确证了 **4** 的构型。

把新鲜制备的重氮甲烷乙醚溶液慢慢加到 **4** 中, 用冰冷却, 放置过夜, 减压抽去过量的重氮甲烷及乙醚, 得液体 **5**, [α]_D^{24.2} = -98.2° (c 0.48, CHCl₃). C₁₅H₂₂O₃ 计算值: C, 71.98; H, 8.86. 实测值: C, 71.66; H, 8.78. IR (Film): 1735 (COOCH₃), 1627, 1615 (C=C—CO) cm⁻¹. ¹H NMR (CHCl₃) δ: 1.0 (3H, d, *J*=4, 14-CH₃), 1.14 (3H, d, *J*=4, 13-CH₃), 3.48 (3H, s, COOCH₃), 5.68 (1H, s, 5-H).

5 的 Wittig 反应

将 6.43 g (18 mmol) 溴化三苯基甲基磷鎓盐, 65 mL 无水乙醚置于干燥三口瓶中, 室温搅拌, 通入干燥的氮气, 将空气赶尽后, 滴加 18 mmol 正丁基锂的己烷溶液, 反应液呈鲜黄色混悬液, 继续搅拌 3 h, 滴加 2.9 g (12 mmol) **5** 的无水乙醚溶液, 反应液逐渐变成米色混悬液。滴完后继续搅拌 8 h 左右, 过滤, 滤渣用乙醚反复洗几次, 合并乙醚溶液, 用水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压抽干, 得液体 2.1 g, 用制备性薄板层析分离, 展开剂为 4:1:0.5 石油醚:氯仿:乙酸乙酯, 得 1.8 g 液体 **6**, 产率 64%。[α]_D^{25.5} = -183° (c 6.23, CHCl₃) C₁₆H₂₄O₂ 计算值: C, 77.38; H, 9.74. 实测值: C, 77.67; H, 9.87. IR (Film): 1740 (-COOCH₃), 1640 (-CH=CH-), 1610 (=CH₂) cm⁻¹. ¹H NMR (CCl₄) δ: 1.02 (3H, d, *J*=2, 14-CH₃), 1.16 (3H, d, *J*=6, 13-CH₃), 3.48 (3H, s, COOCH₃), 4.62 (2H, d, *J*=4, 15-CH₂), 5.78 (1H, s, 5-H). MS(*m/z*): 248 (*M*⁺).

α, β-不饱和共轭双烯酯 **6** 的催化氢化及氢化产物的硷水解

500 mg **6** 溶于无水乙醇, 加少许 Raney Ni (W₂), 常温常压下催化氢化至不再吸氢, 过滤, 滤液减压抽干, 得液体。用制备性薄板层析纯化, 展开剂为 4:1:0.25 石油醚:氯仿:乙酸乙酯, 得 250 mg 液体 **7**. [α]_D²⁷ = -91.9° (c 0.35, CHCl₃). IR (Film): 1735 (COOCH₃), 1670 (-CH=CH-) cm⁻¹. ¹H NMR (CCl₄) δ: 0.90 (3H, d, *J*=2, 14-CH₃), 1.0 (3H, d, *J*=6, 13-CH₃), 1.52 (3H, s, 15-CH₃), 3.4 (3H, s, COOCH₃), 4.92 (1H, s, 5-H). MS(*m/z*): 250 (*M*⁺).

120 mg **7** 溶于 5 mL 3 M 氢氧化钾甲醇溶液, 加热回流 7 h, 减压抽去甲醇, 加水, 用稀盐酸酸化, 乙酸乙酯提取, 水洗, 有机层用无水硫酸钠干燥, 除去溶剂得固体 **8**, 石油醚重结晶两次, 析出块状结晶, m. p. 128~130°C, [α]_D²² = -65° (c 0.50, CHCl₃). C₁₅H₂₄O₂ 计算值: C, 76.23; H, 10.24. 实测值: C, 76.21; H, 10.43. IR (KBr): 3400~2470 (OH), 1720 (COOH), 1655 (-CH=CH-) cm⁻¹. ¹H NMR (CCl₄) δ: 0.90 (3H, d, *J*=2, 14-CH₃), 1.08 (3H, d, *J*=6, 13-CH₃), 1.44 (3H, s, 15-CH₃), 5.04 (1H, s, 5-H),

11.7(1H, br, COOH). MS(m/z): 236(M^+).

800 mg **6** 溶于甲醇, 加钯炭, 常温常压下催化氢化, 直至不再吸收, 过滤, 滤液减压抽干, 用制备性薄层层析分离纯化, 得 600 mg 液体 **9**, $[\alpha]_D^{25} = -64.8^\circ (c. 9.8, \text{CHCl}_3)$. IR (Film): 1740(COOCH₃), 1655(—CH=CH—) cm^{-1} . $^1\text{H NMR}(\text{CCl}_4)$ δ : 0.80~1.0 (6H, 15-CH₃ 和 14-CH₃), 1.10(3H, d, $J=6$, 13-CH₃), 3.52 及 3.60 (两个单峰, 共 3H, COOCH₃), 5.0 及 5.14 (两个单峰, 共 1H, 5-H). 表明 **9** 为 15-CH₃ 的差向异构体的混合物. MS(m/z): 250(M^+).

630 mg **9** 溶于 10 mL 甲醇, 加 1g 氢氧化钾, 加热回流 13 h, 减压抽去甲醇, 加水, 用冰乙酸酸化至 pH 6, 二氯甲烷提取两次, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 得液体, 括擦固化, 用制备性薄层层析纯化得固体 **10**.

IR(KBr): 3400~2510(OH), 1705(COOH) cm^{-1} . $^1\text{H NMR}(\text{CCl}_4)$ δ : 0.78~0.92 (6H, 15-CH₃ 及 14-CH₃), 1.08(3H, d, $J=6$, 13-CH₃), 5.06 及 5.16 (两个单峰, 1-H, 5-H). MS(m/z): 236(M^+).

共轭双烯酯 **6** 的硷水解

50 mg **6** 溶于 2 mL 甲醇, 加 450 mg 氢氧化钾, 加热回流 10 h, 减压抽去溶剂, 加水, 稀盐酸酸化, 二氯甲烷提取, 水洗, 无水硫酸钠干燥. 减压除去溶剂得液体, 刮擦得固体, 石油醚重结晶得 **11**, 它的熔点、红外光谱与文献[5]报道的完全一致.

异脱氧氢化青蒿乙素 **11** 的臭氧化反应

600 mg **11** 溶于 25 mL 干燥的二氯甲烷, 在 $-60^\circ \sim -70^\circ\text{C}$ 通入臭氧, 直至板层析检查没有原料为止. 减压除去溶剂得粘稠物, 刮擦得固体, 用 95% 乙醇重结晶, 得无色结晶 **12**, m.p. 155~156°C, $[\alpha]_D^{15} = -15.3^\circ (c. 1.83, \text{CH}_3\text{OH})$. $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_5$ 计算值: O, 63.81; H, 7.85. 实测值: O, 63.64; H, 7.93. IR(KBr): 1775(γ -lactone) cm^{-1} . $^1\text{H NMR}(\text{CHCl}_3)$ δ : 0.95(3H, d, $J=6$, 14-CH₃), 1.15(3H, d, $J=6$, 13-CH₃), 1.56(3H, s, 15-CH₃), 5.3(1H, s, 5-H).

臭氧化物 **12** 的催化氢化

56 mg **12** 用甲醇溶解, 加 20 mg 碳酸钙钯常温常压下催化氢化, 至氢吸收完全, 过滤, 滤液减压抽干, 得液体. 用制备性薄板层析分离, 展开剂为 2:1:1 石油醚:氯仿:乙酸乙酯, 得液体 **13**, $R_f=0.55$. IR(Film): 1785(γ -lactone), 1730(CHO), 1710(C=O) cm^{-1} . $^1\text{H NMR}(\text{CCl}_4)$ δ : 0.96(3H, d, $J=6$, 14-CH₃), 1.14(3H, d, $J=6$, 13-CH₃), 2.04(3H, s, 15-CH₃), 9.5(1H, s, CHO). MS(m/z): 248(M^+-18).

参 考 文 献

- [1] 青蒿素结构研究协作组, 科学通报 **22**, 142(1977).
- [2] 邓定安, 朱大元, 高耀良, 戴金媛, 徐任生, 科学通报 **26**, 1209(1981).
- [3] 朱大元, 张顺贵, 刘柏年, 范广进, 刘骏, 徐任生, 中草药 **13** (2), 6(1982).
- [4] 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 **37**, 129(1979).
- [5] 李良泉, 郑亚平, 盖元珠, 科学通报 **12**, 761(1983).
- [6] 糜竞芳, 沈春铭 药学报 待发表.
- [7] 古元新, 物理学报 **31**, 963(1982).
- [8] 许杏祥, 吴照华, 沈季铭, 陈朝环, 吴毓林, 周维善, 科学通报 **26**, 823(1981).

THE TRANSFORMATION OF ARTEANNUIN TO ISODIHYDROARTEMISIC ACID AND RELATED REACTIONS

GAI YUAN-ZHU* ZHENG YA-PING LI LIANG-QUAN

(Shanghai Institute of Materia Medica, Academia Sinica)

ABSTRACT

Arteannuin **1** was transformed to isodihydroartemisia acid **8** in 6 steps, thus, arteannuin on treatment with acid gave norsesquiterpenoid lactone **3**, which yielded the α , β -unsaturated ketone **5** by alkaline hydrolysis and esterification. Compound **5** gave conjugated diene **6** through Wittig reaction. Catalytic hydrogenation of compound **6** over Raney Ni(W₂) yielded isodihydroartemisia ester **7**, which gave isodihydroartemisia acid **8** on alkaline hydrolysis. Some other reactions were also reported.