

青蒿素及其一类物的结构和合成的研究

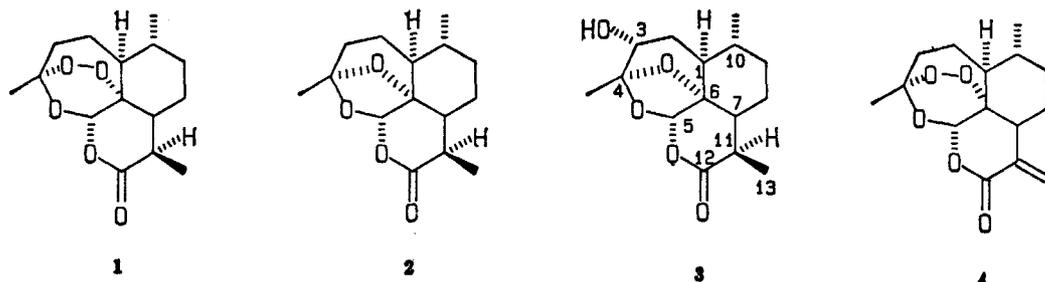
XXII. 青蒿丁素的区域选择性合成

周维善* 徐世杰** 张 联

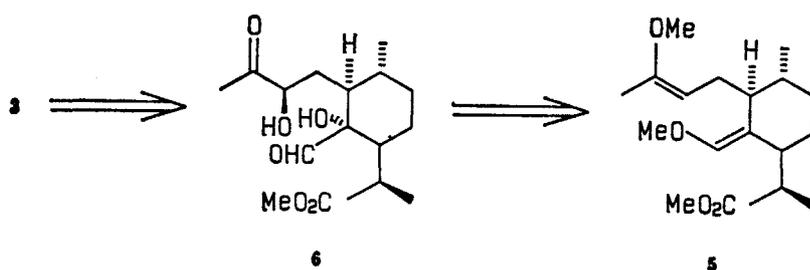
(中国科学院上海有机化学研究所, 上海)

从青蒿酸 **7** 所得的烯醇硅醚化合物 **13**, 经 OsO_4 的区域选择性羟基化和环合, 得青蒿丁素 **3**.

从黄花蒿 (又称青蒿 *Artemisia annua* L.) 中已经分离出抗疟有效成分青蒿素 (**1**), 是一个含过氧键的新型倍半萜内酯^[1]. 在黄花蒿中还存在其他九种倍半萜化合物^[2], 其中化合物 **2-4** 与 **1** 的结构特别相似. **1** 和 **2** 已经合成^[3]. 本文报道青蒿丁素 **3**^[2b] 的合成.



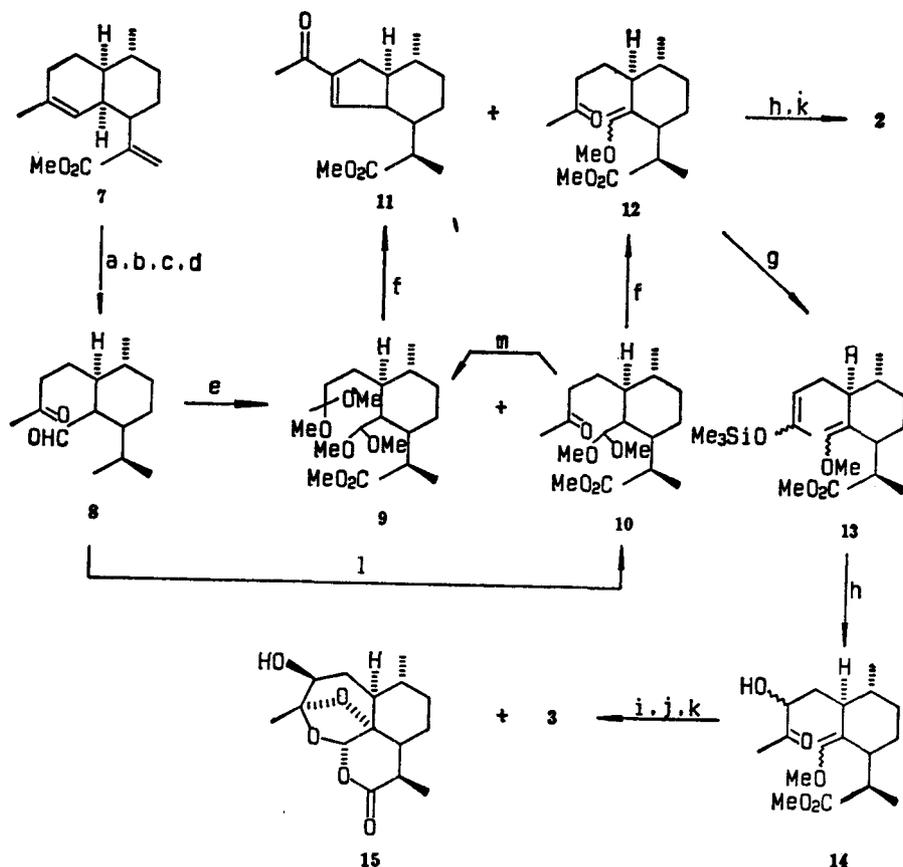
3 的结构与脱氧青蒿素 **2** 极为相似, 它们的分子均是由羟基参与组成的缩酮-缩醛-内酯, 不过在 **3** 中有一个 $3\alpha\text{-OH}$. 设想双烯醇甲醚甲酯 **5** 是合成 **3** 的关键中间体, 利用羟化反应可分别把羟基引入到 **5** 的 3-O 和 6-O 得中间体 **6**, **6** 经环合即可得目的物 **3**.



我们将从青蒿酸 **7** 所得的醛酮化合物 **8**^[3] 在甲醇中用一摩尔原甲酸三甲酯处理, 得 1:1 的甲醚化产物 **9** 和 **10**^[4]; 如提高原甲酸三甲酯的用量 (稍多于两摩尔) 可得单一产物 **9**. **9** 在后处理及放置过程中会部分转化为 **10**, 而 **10** 如在甲醇存在下与两摩尔原甲酸三甲酯室温搅拌半小时即可回复为 **9**. [将 **9** 在二甲苯中加热回流^[5] 得化合物 **11** 和 **12**, 产率分别为 34 和 30%, 而未得化合物 **5**; 改变反应回流时间也未得 **5**. 这可能由于 **9** 在 *p*-TsOH 存在下加热回流易转变为 **8** 及 **10**, **8** 经醇醛缩合及脱水得 **11**, **10** 脱去一分子甲醇而得 **12**.

1987 年 1 月 3 日收到, 本文第 XXI 报待发表.

** 上海医科大学药学院八六届毕业生.



a. CH_2N_2 ; b. $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2$; c. $\text{O}_3/-78^\circ\text{C}$; d. Me_2S ; e. 1eq. $\text{HC}(\text{OMe})_3/p\text{-TsOH}/\text{CH}_3\text{OH}$; f. 二甲苯/ $p\text{-TsOH}/\Delta$; g. $\text{Me}_3\text{SiH}/(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}$; h. OsO_4/NMMO ; i. $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Py}$; j. OsO_4 ; k. 10% K_2CO_3 ; l. 1mol $\text{HC}(\text{OMe})_3/p\text{-TsOH}/\text{CH}_3\text{OH}$; 稀 HCl or $\text{CH}_3\text{OH}/p\text{-TsOH}$; m. 2eq. $\text{HC}(\text{OMe})_3/p\text{-TsOH}/\text{CH}_3\text{OH}$

我们设计了另一条合成路线, 即先将从 10 所得的 12 转变为烯醇硅醚化合物 13, 然后用 OsO_4 羟基化, 以得到目的物 3。

为了主要得到化合物 10, 我们改变了上述 8→9+10 的反应条件, 即将 8 在甲醇中用一摩尔原甲酸三甲酯处理后, 接着就用稀盐酸水解, 然后经快速柱层析分离或将 8 在甲醇中经 $p\text{-TsOH}$ 催化在室温反应 2 小时得 10^[4]; 产率分别为 62 和 53%。10 在二甲苯中加热回流得 12, 产率 56%^[4]。12 与三甲基碘硅烷和六甲基二硅胺反应^[5] 4 小时得 13。13 用催化量 OsO_4 和二摩尔氧化甲基吗啉(NMMNO)^[6] 进行选择性的羟基化, 得 3-OH 产物 14, 从 12 到 14 的两步总收率为 52%。若 12 先用催化量 OsO_4 和一摩尔 NMMNO 羟基化, 然后用 10% K_2CO_3 处理, 即得脱氧青蒿素 2, 产率 72%。由此可见, 烯醇硅醚的反应性能远较烯醇甲醚为强。

为了防止从 14 所得的羟基-醛基中间体 6 中 3-OH 与 6-CHO 的缩合, 故 14 在用 OsO_4 氧化前, 先用醋酐-吡啶乙酰化。14 的乙酸酯经计算量 OsO_4 氧化, 再用 10% K_2CO_3 处理, 得一固体混合物, 比例为 3:2, 产率为 59%, 经 ^1H NMR 分析, 推定为青蒿丁素 3 及 $3\beta\text{-OH}$ 异构体 15。混合物经硅胶柱层析分离得 3, m. p. 190—192°C^[7], 其 IR, ^1H NMR 和 MS 均与文献一致^[2b]。

值得指出的是, 我们所合成的 3 的熔点与 Tu, Y.-Y. 等^[2b] 报道的从黄花蒿中分离的 3

的熔点(m. p. 172—173°C)不同, 但与 Lin, A.-J. 等^[7]从青蒿素热解重排物的熔点完全相同。从热解重排所得 **3** 的结构是由 Lin, A.-J. 等经 X 射线衍射分析确证的。

实 验

熔点用 Kofler 熔点仪测定, 未经校正。红外光谱用岛津 IR-440 型仪测定, 液膜法。¹H NMR 用 EM-360A (60 MHz) 型仪测定, TMS 为内标, 溶剂为 CCl₄。MS 用 Finnigan 4021 型仪测定。HRMS 用 MAT-711 型仪测定。快速柱层析用硅胶 H 为青岛海洋化工厂产品。

醛酮化合物 8 的缩甲醚化(8→9) 将由 1.25 g (5.3 mmol) 青蒿酸(**7**) 经 CH₂N₂ 甲酯化、NaBH₄/NiCl₂·6H₂O 还原和臭氧化^[3] 制得的粗产物 **8** 溶于 20 mL 无水甲醇中, 加入少量 *p*-TsOH 和 1.25 mL 原甲酸三甲酯, 室温搅拌 30 min 后加 2 mL 5% NaHCO₃ 水溶液, 减压除去甲醇。用 CH₂Cl₂ 提取, CH₂Cl₂ 层用饱和食盐水洗至中性, 无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 得 1.75 g 油状物 **9**, 收率 88%。谱学数据与文献报道一致^[4]。

化合物 9 的热解(9→11+12) 将 0.25 g **9** 用少量乙醚溶解, 滴加至含有催化量 *p*-TsOH 的二甲苯中, 加热回流 1 h, 分去部分二甲苯, 冷却, 减压除去二甲苯。粗品用旋转硅胶薄层分离, 用 2% 丙酮-石油醚洗脱, 得 60 mg **12** 和 60 mg **11**。**12** 产率 30%, 谱学数据与文献报道一致^[3]; **11** 产率 34%。 ν_{\max} : 1740(酯), 1735(酮), 1660(双键) cm⁻¹。 δ_{H} : 0.92(3H, d, *J* = 7 Hz, 10-CH₃), 1.03(3H, d, *J* = 7 Hz, 11-CH₃), 2.06(3H, s, COCH₃), 3.64(3H, s, OCH₃), 6.53(1H, s, 5-H) ppm。 m/z : 264(M⁺)。

化合物 10 的制备(8→10) 将 2.0 g (7.1 mmol) 粗产物 **8** 溶于 10 mL 无水甲醇中, 加入 0.87 mL (8 mmol) 原甲酸三甲酯和少许 *p*-TsOH, 室温搅拌 2 h, 加入三滴 2% HCl, 搅拌 10 min, 使生成的少量 **9** 转变为 **10**。加 1 mL 5% NaHCO₃ 中和, 减压除去甲醇, 再加入 10 mL 饱和食盐水, 用 CH₂Cl₂ 分次提取, 合并 CH₂Cl₂ 提取液, 用饱和食盐水洗至中性, 无水硫酸钠干燥, 抽干, 剩余物经快速柱层析分离, 得 1.08 g **10**, 回收 0.5 g 原料 **8**, 收率 62%, 其谱学数据与文献报道一致^[4]。

脱氧青蒿素 2 的制备(12→2) 将 0.10 g (0.34 mmol) **12** 用 5 mL 丙酮溶解, 滴加至 1 mL 含 0.14 g *N*-甲基氧化吗啉和催化量 OsO₄ 的水溶液中, 室温搅拌 24 h 后加 5 mL 10% NaHSO₃ 溶液, 再室温搅拌 1 h, 过滤。减压除去丙酮, 用 CH₂Cl₂ 提取三次, 合并提取液, 用饱和食盐水洗至中性, 无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂, 得油状物。将此油状物溶于 5 mL 甲醇中, 加入 1 mL 10% K₂CO₃, 室温搅拌 1 h, 用 10% HCl 调 pH 至 4, 继续搅拌 45 min, 减压除去溶剂, 用 CH₂Cl₂ 提取, 合并提取液, 用饱和食盐水洗至中性, 无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂得剩余物, 经快速柱层析分离, 得 0.065 g 脱氧青蒿素 **2**, 产率 72%, m. p. 109—111°C, 与已知样品混合熔点不下降, 谱学数据与文献报道一致^[1]。

烯醇硅醚 13 的制备及羟基化(12→13→14) 将 0.10 g (0.34 mmol) **12** 置干燥的 50 mL 烧瓶中, 通 N₂, 加入 6 mL 无水 CH₂Cl₂, 冷至 -20°C, 加入 0.10 mL 六甲基二硅胺和 0.06 mL 三甲基碘硅烷, 反应 10 min 后除去冷浴, 室温搅拌 4 h, 过滤除去沉淀物, 用 5% NaHCO₃ 洗一次, 无水硫酸钠干燥, 抽干, 得 0.10 g 粗产物 **13**。 ν_{\max} : 1740(酯), 1660(双键) cm⁻¹。 δ_{H} : 0.10[9H, s, Si(CH₃)₃], 1.20(3H, d, *J* = 6 Hz, 11-CH₃), 0.90(3H, d, *J* = 6 Hz, 10-CH₃), 1.80(3H, s, 4-CH₃), 3.40(3H, s, OCH₃), 3.50(3H, s, OCH₃), 4.20(1H, m, 3-H), 5.75(1H, brs, 5-H) ppm。 m/z : 369[M+1]⁺。

将上述所得 0.30 g 产物溶于 10 mL 丙酮, 加 2 mL 水、0.20 g *N*-甲基氧化吗啉及催化量 OsO_4 , 于室温搅拌 16 h. 加入 1 mL 10% NaHSO_3 溶液, 继续搅拌 2 h, 过滤. 减压除去丙酮, 加 10 mL 水, 用 CH_2Cl_2 提取, 无水硫酸钠干燥. 减压除去溶剂得粗产物, 经快速柱层析, 用 1—2% 丙酮-石油醚洗脱, 得 0.11 g 油状物 **14**. 从 **12** 到 **14** 两步反应总收率为 52%. ν_{\max} : 3500(羟基), 1720(酯), 1710(酮), 1660(双键) cm^{-1} . δ_{H} : 0.90(3H, d, $J=6\text{Hz}$, 10- CH_3), 1.10(3H, d, $J=6\text{Hz}$, 11- CH_3), 2.00(3H, s, COCH_3), 3.52(3H, s, OCH_3), 3.60(3H, s, OCH_3), 3.95(1H, m, 3-H), 5.85(1H, m, 5-H) ppm. m/z : 312(M^+), 294 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 281 $[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$, 269 $[\text{M}-\text{COCH}_3]^+$, 263 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{OCH}_3]^+$.

青蒿丁素 3 的合成 将 0.12 g **14** 溶于 0.5 mL 吡啶, 加入 0.5 mL 醋酐, 水浴加热 30 min, 加入 30 mL CH_2Cl_2 , 用 10% 草酸洗三次, 然后用 5% NaHCO_3 洗至中性, 无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 经快速柱层析, 得 0.11 g 乙酸酯, 产率 81%. ν_{\max} : 1720 cm^{-1} . δ_{H} : 0.87(3H, d, $J=5\text{Hz}$, 10- CH_3), 1.05(3H, d, $J=7\text{Hz}$, 11- CH_3), 2.00(6H, s, $2 \times \text{COCH}_3$), 3.52(3H, s, OCH_3), 3.60(3H, s, OCH_3), 4.85(1H, m, 3-H), 5.80(1H, m, 5-H) ppm. m/z : 355 $[\text{M}+1]^+$, 323 $[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$, 311 $[\text{M}-\text{COCH}_3]^+$, 295 $[\text{M}-\text{CH}_3\text{CO}_2]^+$.

将 0.085 g 乙酸酯溶于 5 mL 丙酮, 加入计算量 OsO_4 , 室温反应 24 h, 加入 3 mL 10% NaHSO_3 , 室温反应 2 h, 过滤. 减压除去丙酮, 加入 20 mL CH_2Cl_2 , 水洗至中性, 无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 得 0.06 g 油状物. 将此油状物溶于 4 mL 甲醇, 加入 1 mL 10% K_2CO_3 溶液, 室温搅拌 1 h, 用 10% HCl 中和, 减压除去溶剂, 加入饱和食盐水, 用 CH_2Cl_2 提取, 合并提取液, 用饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂得 0.04 g 固体, 产率 59%, m. p. 140—148°C. δ_{H} (用 XL-200 型 200 MHz 仪测定, 溶剂为 CDCl_3): 0.95(3H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 1.21(3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.58(3H, s), 3.20(1H, m), 3.63(1H, brs), 5.64(1H, s); 0.96(3H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 1.21(3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.60(3H, s), 3.20(1H, m), 3.55(1H, dd, $J_1=5.4\text{Hz}$, $J_2=10\text{Hz}$), 5.67(1H, s) ppm; 其中 $\delta 3.63$ 与 3.55, $\delta 5.64$ 与 5.67 的积分比均为 3:2. 因而为青蒿丁素 **3** 及其 3 β -OH 异构体 **15** 的混合物. 将此混合物用 20 g 200—300 mesh 硅胶进行柱层析分离, 以 2% 丙酮-石油醚洗脱, 得 10 mg 青蒿丁素 **3**, 经异丙醚重结晶, m. p. 190—192^[7]. $^1\text{H NMR}$, IR, MS 均与文献报道一致^[2b,7]. HRMS m/z : 282.1467($\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_5$, M^+), 222.1220($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$, $[\text{M}-\text{H}-\text{CH}_3\text{CO}_2]^+$), 204.1200($\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$, $[\text{M}-\text{H}-\text{CH}_3\text{CO}_2-\text{H}_2\text{O}]^+$), 166.0973($\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$), 151.1098($\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}$), 150.1055($\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}$), 149.0966($\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}$).

参 考 文 献

- [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] (a) 屠呦呦, 倪慕云, 钟裕容, 李兰娜, 崔淑莲, 张慕群, 王秀珍, 梁晓天, 药学报, **1981**, *16*, 366; (b) Tu, Y.-Y.; Ni, M.-Y.; Zhong, Y.-R.; Li, L.-N.; Cui, S.-L.; Zhong, M.-Q.; Wang, X.-Z.; Li, Z.; Liang, X.-T., *Planta Medica*, **1982**, *44*, 143; (c) 邓定安, 朱大元, 有机化学, **1984**, 287; (d) 黄敬坚, 夏志强, 吴莲芬, 化学学报, **1987**, *45*, 609; (e) Acton, N.; Klayman, D. L., *Planta Medica*, **1985**, 441.
- [3] Xu, X.-X.; Zhu, J.; Huang, D.-Z.; Zhou, W.-S., *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 819.
- [4] 朱杰, 许吉祥, 周维善, 化学学报, **1987**, *45*, 150.
- [5] Miller, R. O.; McKean, D. R., *Synthesis*, **1979**, 730.
- [6] Rheenens, V. V.; Kelly, R. C.; Cha, D. Y., *Tetrahedron Lett.*, **1976**, *23*, 1973.
- [7] Lin, A.-J.; Klayman, D. L.; Hoch, J. M.; Silverton, J. V.; George, C. F., *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 4504.

Studies on the Structure and Synthesis of Arteannuin and Related Compound

XXII. The Regioselective Synthesis of Arteannuin D

Zhou Wei-Shan* Xu Shi-Jie Zhang Lian

(Shanghai Institute of Organic Chemistry, Academia Sinica, Shanghai)

Abstract

Arteannuin D (**3**) coexists with arteannuin (**1**), which is an antimalarial principle isolated from Chinese medicinal herb *Artemisia annua*, L. In this paper the regioselective synthesis of **3** is reported.

The aldehyde-ketone **8** obtained from arteannuinic acid (**7**), was treated with 1 eq. trimethylorthoformate in methanol in the presence of a catalytic amount of *p*-TsOH to provide **9** and **10** in 86% yield in the ratio of 1 to 1, and with 2 eq. of the orthoformate under the same condition to give only **9** in 88% yield. However, pyrolysis of **9** in xylene did not give the desired intermediate **5**, but gave **11** and **12** in the yields of 34% and 30%, respectively.

Another approach to the synthesis of **3** is to use enol-silyl ether **13** obtained from **8** as a key intermediate through the following sequence of reactions: **8** → **10** → **12** → **13** in 28% overall yield. Trimethylsilyl enol ether **13** was hydroxylated with *N*-methylmorpholine *N*-oxide (NMMNO) and a catalytic amount of OsO₄ to give the 3-OH product **14** regioselectively in 52% yield. While the compound **12** was hydroxylated with OsO₄ and NMMNO, followed by cyclization with 10% K₂CO₃ to produce deoxyarteannuin (**2**) in 72% yield. After protection of 3-OH of **14** by acetylation, it was hydroxylated with a stoichiometric amount of OsO₄ followed by cyclization with 10% K₂CO₃ to give a mixture of **3** and its 3-OH epimer **15** in 59% yield, which after column chromatography gave **3**, m. p. 190–192°C, whose spectroscopic data were identical with those reported in the literature.