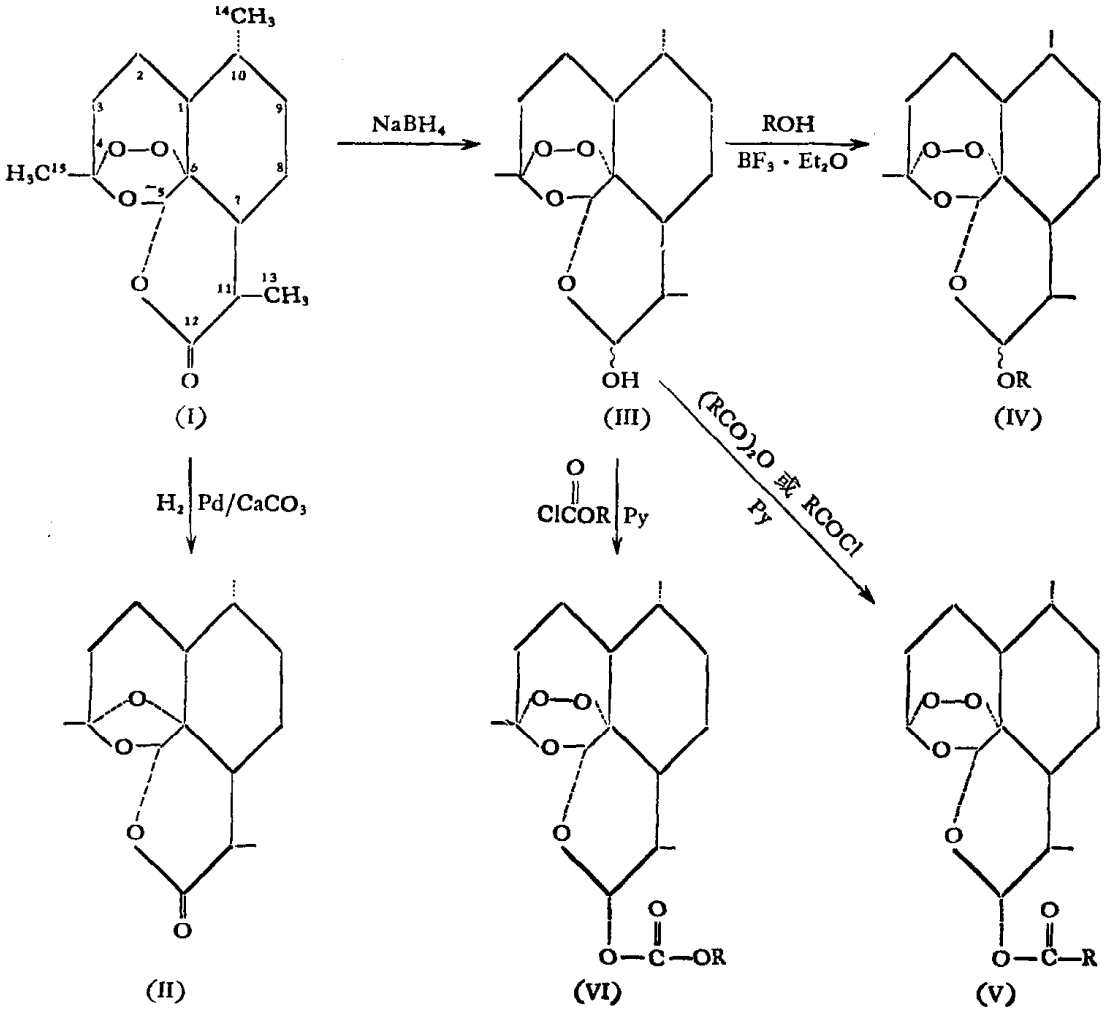
青蒿素衍生物的合成

李 英 虞佩琳 陈一心 李良泉 盖元珠 王德生 郑亚平

（中国科学院上海药物研究所）

青蒿素（I）是我国科学工作者近年来从中药青蒿（菊科植物黄花蒿 *Artemisia annua* L.）中分离得到的具有新型化学结构的抗疟药[1]. 几年来的临床试验证明，青蒿素对治疗各类型疟疾具有速效、低毒等优点，并对治疗抗氯喹疟原虫株病人有效；不少地区已将青蒿素作为抢救凶险型疟疾病人的首选药物. 其主要缺点是近期复燃率较高，为了寻找疗效好、复燃率小的新化合物，我们对青蒿素进行了一系列的结构改造.

青蒿素是带有双烷基过氧键的倍半萜内酯，它经催化氢化生成氢化青蒿素（II），与钠硼氢反应可得还原青蒿素（III），抗鼠疟（P. berghei）筛选结果表明，氢化青蒿素无效，而还原青蒿素比青蒿素高一倍. 这说明青蒿素的过氧基团可能是重要的活性基团. 因此，我们保留过氧键，从还原青蒿素出发，选择反应条件平和的三类反应，制备了青蒿素衍生物三十多个.



(I) (II) (III) (IV) (V) (VI)

本文 1978 年 9 月 19 日收到.

R = 烃基、苯基、各种取代的烃基和苯基等

1. 烷化还原青蒿素 (IV)　由还原青蒿素和醇类在 $BF_3 \cdot Et_2O$ 催化下生成，主要产品有二个，它们是 12 位的一对差向异构体，其中 β 体为主.

2. 酰化还原青蒿素 (V)　由还原青蒿素在吡啶中与酸酐或酰氯作用生成，除个别化合物外，均为 12-α 体.

3. 烷氧基甲酰化还原青蒿素 (VI)　由还原青蒿素在吡啶中与氯甲酸酯作用而得 12-α 体产品.

上述化合物已由我所药理室在鼠疟 (P. berghei) 抗氯喹原虫株上进行了筛选发现其中十多个化合物，比青蒿素活性高出多倍.

这三个化合物的具体制备方法如下:

1. 甲基还原青蒿素 (IV. R = CH_3, β 和 α 体)

将还原青蒿素 1.7 克投入 10 毫升甲醇和 20 毫升苯组成的混合液内，加催化剂 $BF_3 \cdot Et_2O$ 数滴，室温放置，待反应完毕，中和，水洗，无水硫酸钠干燥，浓缩后得的油状物用柱层析分离 [硅胶，石油醚:乙酸乙酯(10:1) 作洗脱剂]，收得的第一流份为 β 体，1.06 克(产率 59.5%)，可用正己烷或甲醇重结晶，熔点 86—8°.

$[\alpha]_D^{19.5} = +171.3°$(C = 2.59, 氯仿),

[分析] $C_{16}H_{26}O_5$ 计算值 (%): C 64.40 H 8.78,

实验值 (%): C 64.64 H 8.63.

^{1}H-NMR(CCl_4), δ(ppm) 3.38 (单峰, 3 H, $-OCH_3$),

4.52 (双峰, 1 H, J = 4, 12-H),

5.20 (单峰, 1 H, 5-H).

IR(KBr) 880, 830 cm^{-1}(—O—O—).

第二流份为 α 体，为粘性固体，0.3 克(产率 16.8%).

$[\alpha]_D^{19.5} = +6.2°$(C = 3.21 氯仿)

[分析] $C_{16}H_{26}O_5$ 计算值 (%): C 64.40 H 8.78, 实验值 (%): C 64.35 H 8.42.

^{1}H-NMR(CCl_4) $\delta_{(ppm)}$ 3.36 (单峰, 3 H, $-OCH_3$),

4.17 (双峰, 1 H, J = 10, 12-H),

5.12 (单峰, 1 H, 5-H).

IR(KBr) 880, 830 cm^{-1}(—O—O—).

2. 丙酰还原青蒿素 (V, R = C_2H_5, α 体)

还原青蒿素 21 克溶于吡啶 185 毫升中，加入丙酐 90 毫升，室温放置2—3天，倒入冰水，沉出油状物，擦括成固体，过滤，用水充分洗涤，真空干燥，得 23 克 (产率 91.5%)，用石油醚重结晶得 19.5 克，熔点 103—5°.

$[\alpha]_D^{33.5} = +25.37°$(C = 1.66, 氯仿)

[分析] $C_{18}H_{28}O_6$ 计算值 (%): C 63.51 H 8.29,

实验值 (%): C 63.55 H 8.30.

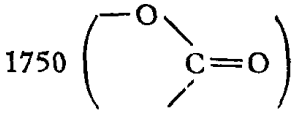
^{1}H-NMR(CCl_4),

$\delta_{(ppm)}$ 3.35 (四重峰, 2 H, $\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-CH_3$),

5.10 (单峰, 1 H, 5-H),

5.39 (双峰, 1 H, J = 8 12-H).

IR(KBr)



3. 丙氧基甲酰还原青蒿素 (VI, R = n-C_3H_7 α 体)

将还原青蒿素 18 克溶于 200 毫升吡啶中，在冰浴冷却下分二次滴入氯甲酸丙酯共 60 毫升，室温放置，待反应完毕，倒入冰块，析出的固体用水充分洗涤，干燥，得粗品 19 克(产率 82%)，用石油醚重结晶得白色片状结晶，熔点 127 — 8°.

$[\alpha]_D^{33.5}$ = +3.51°(C = 1.99 氯仿)

[分析] $C_{19}H_{30}O_7$ 计算值 (%): C 61.60 H 8.16,

实验值 (%): C 61.74 H 8.26.

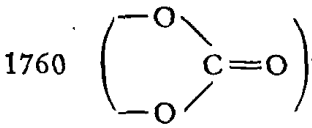
^{1}H-NMR(CCl_4)

$\delta_{(ppm)}$ 4.24 (三重峰, 2 H, C(=O)—O—CH_2—CH_2—CH_3),

5.45 (双峰, 1 H, J = 10, 12-H),

5.40 (单峰, 1 H, 5-H).

IR(KBr)



参 考 文 献

[1] 青蒿素结构协作组，科学通报，**22**(1977), 3: 142.

SYNTHESIS OF SOME DERIVATIVES OF ARTEMISININE

Li Ying (李 英), Yu Pei-lin (虞佩琳), Chen Yi-xin (陈一心), Li Liang-quan (李良泉), Gai Yuan-zhu (盖元珠), Wang De-sheng (王德生) and Zheng Ya-ping (郑亚平)

Abstract

Artemisinine, a new antimalarial drug, has been discovered recently by scientists in China. In order to find more potent antimalarials, we have synthesized over 30 derivatives of artemisinine, i.e. ethers, esters, and carbonates of dihydroartemisinine prepared by treatment of artemisinine with sodium borohydride. They have been evaluated against chloroquine-resistant strain of *P. berghei* in mice. It has been demonstrated that many of these synthesized compounds are much more potent than artemisinine.