

## · 有效成分 ·

## 蒿甲醚合成母液中一个新成分的分离和鉴定

谢笑天<sup>1</sup>, 郑 萍<sup>1</sup>, 张光耀<sup>2</sup>, 杨明惠<sup>3\*</sup>

(1. 云南师范大学 化学系, 云南 昆明 650092; 2. 昆明制药股份有限公司, 云南 昆明 650010; 3. 大理师范高等专科学校, 云南 大理 671000)

**摘要:** 目的 为了弄清蒿甲醚合成母液中的衍生杂质结构及开发新的药源。方法 用色谱法从合成蒿甲醚的母液中分离其衍生物成分, 并用化学波谱法鉴定其结构。结果 分离得到 5 个化合物分别鉴定为  $\alpha$ -蒿甲醚(I), 二氢青蒿素(II), 青蒿素(III), 八氢-8-甲氧基-4, 7-二甲基呋喃[3, 2-*i*]苯并吡喃-10-乙酸酯(IV)和 12-脱氧-11-烯青蒿素(V)。结论 化合物V 为一新化合物, 命名为 12-脱氧-11-烯青蒿素, 并首次从合成蒿甲醚的母液中得到。

**关键词:** 蒿甲醚; 色谱分离; 12-脱氧-11-烯青蒿素

中图分类号: R284.1 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2001)05-0388-02

### Isolation and identification of new components in mother liquor of synthetic dihydroartemisinin methyl ether

XIE Xiao-tian<sup>1</sup>, ZHENG Ping<sup>1</sup>, ZHANG Guang-yao<sup>2</sup>, YANG Ming-hui<sup>3</sup>

(1. Department of Chemistry, Yunnan Normal University, Kunming Yunnan 650092, China; 2. Kunming Pharmaceutical Co. Ltd., Kunming Yunnan 650010, China; 3. Dali Normal Training School, Dali Yunnan 671000, China)

**Abstract** **Object** To isolate and identify the artemisinin-like impurities present in the mother liquor of synthetic dihydro-artemisinin methyl ether, for the development of new drugs. **Methods** Artemisinin-like compounds in the synthetic mother liquor were isolated by chromatography. **Results** 5 compounds were isolated and identified. They were  $\alpha$ -dihydroartemisinin methyl ether (I);  $\alpha$ , 12-deoxy-artemisinin-12-ol (II); artemisinin (III); octahydro-8-methoxy-4, 7-dimethyl-furo [3, 2-*i*] benzopyran-10-yl acetate (IV) and 12-deoxy-11-en-artemisinin (V). **Conclusion** Compound V was new.

**Key words** dihydroartemisinin methyl ether; chromatographic separation; 12-deoxy-11-en-artemisinin

蒿甲醚 (methyl dihydroartemisinin, MDA) 是由植物黄花青蒿中提取青蒿素, 经半合成后得到的倍半萜内酯青蒿素的衍生物, 其差向异构体  $\beta$ -MDA 是世界卫生组织推荐的首选抗疟药, 是我国自行研制并被国际上承认的一类新药。为该药进入欧盟及美国市场进行登记审批, 须提供蒿甲醚合成母液中的衍生杂质结构以及开发新的药源, 作者与瑞士 Novartis (诺华) 公司合作, 先后从蒿甲醚合成母液中分离得到 5 个化合物, 经波谱分析及化学合成方法分别鉴定为  $\alpha$ -蒿甲醚(I), 二氢青蒿素 (dihydroartemisinin, II), 青蒿素 (artemisinin, III), 八氢-8-甲氧基-4, 7-二甲基呋喃[3, 2-*i*]苯并吡喃-10-乙酸酯(IV)<sup>[1]</sup>和新化合物 12-脱氧-11-烯青蒿素 (图 1)。

#### 1 仪器和材料

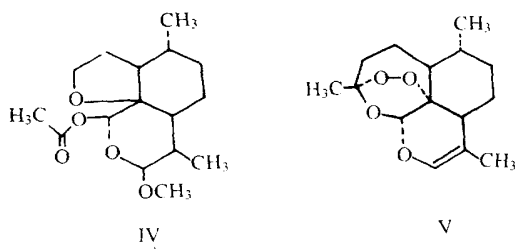


图 1 化合物IV, V 的化学结构式

5-X 国产显微熔点仪 (温度计未校正), IR 谱为 Perkin-Elmer 983 红外分光光度仪测定, KBr 压片。MS 谱为场解析质谱仪 (field desorption) FD-MS 由瑞士诺华公司测定, 核磁共振谱为 Bruker Am-400 型核磁共振仪测定。柱层析和薄层层析硅胶为青岛海洋化工厂出品。 $\alpha$ -蒿甲醚、 $\beta$ -蒿甲醚、二氢青蒿素和青蒿素的对照品及蒿甲醚合成母液由昆明制

\* 收稿日期: 2000-11-03  
基金项目: 云南省教委自然科学基金项目  
作者简介: 谢笑天 (1962-), 男, 硕士, 副教授。

药股份有限公司提供

## 2 提取和分离

与蒿甲醚结构相似的化合物无紫外吸收,对光热不稳定,在非极性溶剂中较稳定,在水中分解,因而分离工作较困难。其母液中的微量成分,从 TLC 定性观察有 8 种化合物,含量在 0.1% 以下。

将蒿甲醚合成母液用二氯甲烷萃取,浓缩为半固体状浅棕色稠液。再用石油醚溶解,微热,过滤及干燥,浓缩为浅红棕色半透明稠液。此稠液经 3 次硅胶柱层分离,分别以石油醚-醋酸乙酯;石油醚-乙醚洗脱,薄层层析定性跟踪,分段收集,多次分离富集后,回收溶剂得到 5 种化合物的粗品,用石油醚分别重结晶,得到化合物 I (1 g),II (110 mg),III (150 mg),IV (150 mg),V (110 mg),供结构鉴定。

## 3 结构鉴定

化合物 I: 白色鳞片状晶体。经多组薄层展开系统定性为 1 个斑点。其熔点、IR,  $^1\text{H NMR}$  及质谱碎片峰等数据与  $\alpha$ -蒿甲醚对照品一致。故该化合物鉴定为  $\alpha$ -蒿甲醚。

化合物 II: 白色细针状晶体。经多组薄层展开系统定性为 1 个斑点。其熔点、IR, 质谱碎片峰等数据与二氢青蒿素对照品一致,与二氢青蒿素对照品混合,熔点不下降,故该化合物鉴定为二氢青蒿素。

化合物 III: 白色粗针状晶体。经多组薄层展开系统定性为 1 个斑点。其熔点、IR 及质谱碎片峰等数据与青蒿素对照品一致,化合物 III 与青蒿素对照品混合,熔点不下降,故该化合物鉴定为青蒿素。

化合物 IV: 无色立方体晶体。经多组薄层展开系统定性为 1 个斑点。IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  110 (环醚 C-O-C), 1761 (C=O); FD-MS (m/z): 321 ( $\text{M}^+ - \text{Na}^+$ ), 316 ( $\text{M}^+ - \text{NH}_4^+$ ), 288 ( $\text{M}^+ - \text{NH}_4 - \text{CO}^+$ ), 239 ( $\text{M} - \text{CH}_3\text{C}=\text{O}^+$ )。该结构<sup>[1]</sup>由瑞士诺华公司的 Werner Weber 博士根据图 1 所示结构采用人工合成方法进行了确证。

化合物 V: 白色粗针状晶体,经多组薄层展开系统定性为一个斑点。mp 93℃~94℃。  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41, 1.46, 2.08, 2.11, 2.51, 5.50, 2.36, 1.07, 1.86, 1.17, 1.31, 1.50, 6.15, 1.53, 0.94, 1.39  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 数据见表 1。

FD-MS 显示: (m/z): 289 ( $\text{M}^+ - \text{Na}^+$ ), 284 ( $\text{M}^+ - \text{NH}_4^+$ ), 267 ( $\text{M}^+ - \text{H}^+$ ), 都再次显示其相对分子量为

266 u (m/z): 249 ( $\text{M}^+ - \text{H} - 18$ )<sup>+</sup> 为脱去一分子  $\text{H}_2\text{O}$  的碎片离子, 221 ( $\text{M}^+ - \text{H} - 46$ )<sup>+</sup> 为失去 1 分子  $\text{H}_2\text{O}$  和 1 分子 CO 的碎片离子,可推断该化合物相对分子量为 266 u IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3 082 (C-H), 1 686 (C=C), 1 079 (环醚 C-O-C), 829, 880, 1 113 过氧键的特征吸收。化合物 V 与青蒿素的  $^1\text{H NMR}$  和  $^{13}\text{C NMR}$ <sup>[2]</sup> 对照,可以看到它们有着相似的骨架结构,其差异在于化合物 V 的碳谱中没有了位于低场  $\delta$  172 的信号,而产生了  $\delta$  108 和 134.9 的季碳和次甲基碳的两个信号,说明了羰基碳的消失和一个不饱和碳碳双键的形成。青蒿素中的 13 位甲基氢 ( $\delta$  1.21) 的双峰及碳 ( $\delta$  12.6) 的 q 峰的化合物 V 的谱图中分别移向低场,位于  $\delta$  1.53 及  $\delta$  16.1,且该甲基氢的双峰变为单峰,其余两个甲基的化学位移值和裂分不变,表明这个双键位于 11, 12 位。由于这个双键的存在,使空间位置上与其相邻的原子之化学位移值发生相应变化。在  $^1\text{H NMR}$  中, 5-H 向高场移动  $\delta$  0.36, 7-H 向低场移动  $\delta$  0.52,其中对 7-H 的影响更为明显,这主要是由于双键各向异性的去屏蔽作用所致;同时,在  $^{13}\text{C NMR}$  中 5-C 向高场移动 4, 8-C 向低场移动 5.8,除此而外,其它原子的化学位移值与青蒿素的相似,例如与过氧链相连的 C-4 和 C-6 的化学位移值分别为 104.5 和 78.9,说明化合物 V 具有与青蒿素相同的倍半萜骨架结构,见表 1。由以上综述,推断化合物 V 为 12-脱氧-11-烯青蒿素。

表 1 化合物 V 的  $^1\text{H}$  (400 MHz) 和  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz) 的光谱数据 ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ )

| No. | $^1\text{H}$ | $^{13}\text{C}$ |    |            |        |
|-----|--------------|-----------------|----|------------|--------|
| 1   | 1.41(m)      | 51.4d           | 9  | 1.17, 1.31 | 34.1t  |
| 2   | 1.46, 2.08   | 24.4t           | 10 | 1.50(m)    | 37.4d  |
| 3   | 2.11, 2.51   | 36.2t           | 11 |            | 108.0s |
| 4   |              | 104.5s          | 12 | 6.15(d)    | 134.9d |
| 5   | 5.50(s)      | 89.7d           | 13 | 1.53(s)    | 16.1q  |
| 6   |              | 78.9s           | 14 | 0.94(d)    | 20.2q  |
| 7   | 2.36(t-d)    | 44.4d           | 15 | 1.39(s)    | 25.8q  |
| 8   | 1.07, 1.86   | 29.2t           |    |            |        |

致谢: 瑞士诺华公司的 Werner Weber 博士进行了波谱分析及化学合成方法鉴定工作。

## 参考文献:

- [1] 张光耀, 谢笑天, 王存志. 蒿甲醚常温下分解产物的分离与鉴定 [J]. 中草药, 1999, 30(增刊): 62-63.
- [2] 黄庭坚. 青蒿素的二维核磁共振研究 [J]. 化学学报, 1987, 45: 305-307.