

## 具有免疫抑制作用的含有聚乙二醇基的青蒿素衍生物的合成

张建新, 王峻霞, 张瑜, 左建平, 吴锦明, 隋毅, 李英\*

(中国科学院上海药物研究所, 上海 201203)

**摘要:** 目的 寻找免疫抑制活性更高的青蒿素类化合物。方法 以二氢青蒿素为原料, 通过缩合、酯化反应合成两类含有聚乙二醇基的青蒿素衍生物, 测定它们对体外 T 细胞和 B 细胞增殖的抑制活性。结果 合成了 23 个含有聚乙二醇基的青蒿素衍生物 (2a~2f, 3a~3d, 4a~4f, 6a, 6b 和 7a~7g), 通过  $^1\text{H}$  NMR 和元素分析确定其化学结构。结论 这些化合物都有一定的体外免疫抑制活性。青蒿素母核对称取代 2 和 6 的活性高于青蒿素母核单取代的 3, 4 和 7。化合物 2a~2f 的活性比青蒿素、青蒿琥酯高。

**关键词:** 青蒿素衍生物; 聚乙二醇基; 免疫抑制活性

中图分类号: R916.1; R916.2 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2006)01-0065-06

## Synthesis and immunosuppressive activity of new artemisinin derivatives containing polyethylene glycol group

ZHANG Jian-xin, WANG Jun-xia, ZHANG Yu, ZUO Jian-ping, WU Jin-ming, SUI Yi, LI Ying\*

(Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China)

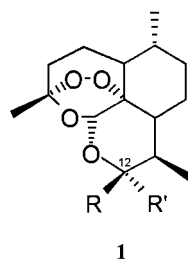
**Abstract: Aim** To search for new artemisinin derivatives with higher immunosuppressive activity.

**Methods** Two kinds of new artemisinin derivatives containing polyethylene glycol group were synthesized from dihydroartemisinin via condensation and esterification. These compounds were assayed for their inhibitory activity on ConA-induced T cell proliferation and LPS-induced B cell proliferation. **Results** Twenty three new compounds (2a - 2f, 3a - 3d, 4a - 4f, 6a, 6b and 7a - 7g) were synthesized and identified by  $^1\text{H}$  NMR and elemental analysis. **Conclusion** These compounds had immunosuppressive activity *in vitro*. Among them, the symmetrical substituted compound 2 and 6 had higher activity than mono-substituted compound 3, 4 and 7. Especially, compounds 2a - 2f remarkably exhibited higher inhibition in comparison with artemisinin and artesunate.

**Key words:** artemisinin derivatives; polyethylene glycol group; immunosuppressive activity

在我国, 青蒿素 (Artemisinin, 1a) 及其衍生物的免疫药理作用已有较多的研究<sup>[1-3]</sup>, 早期实验室研究表明, 青蒿素、蒿甲醚 1c 和青蒿琥酯 1d (图 1) 具有免疫抑制作用和免疫调节作用<sup>[4-7]</sup>。后有临床报道, 用青蒿琥酯治疗红斑狼疮患者 56 人, 效果明显。但是病人需要 15~60 d 连续静脉注射青蒿琥酯钠盐溶液 (注射前临时配制), 使用不便<sup>[8,9]</sup>。由于自身免疫疾病尚无理想的治疗药物, 本文试图在前人工作的基础上, 进一步寻找效果比青蒿素、青

蒿琥酯更好的新化合物。



- 1a R, R' = O  
1b R, R' = H, OH  
1c R = CH<sub>3</sub>, R' = H  
1d R = H, R' = OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH

**Figure 1** Structures of artemisinin and three derivatives

收稿日期: 2005-02-23.

\* 通讯作者 Tel: 86-21-50805832, Fax: 86-21-50807088,

E-mail: yli@mail.shenc.ac.cn

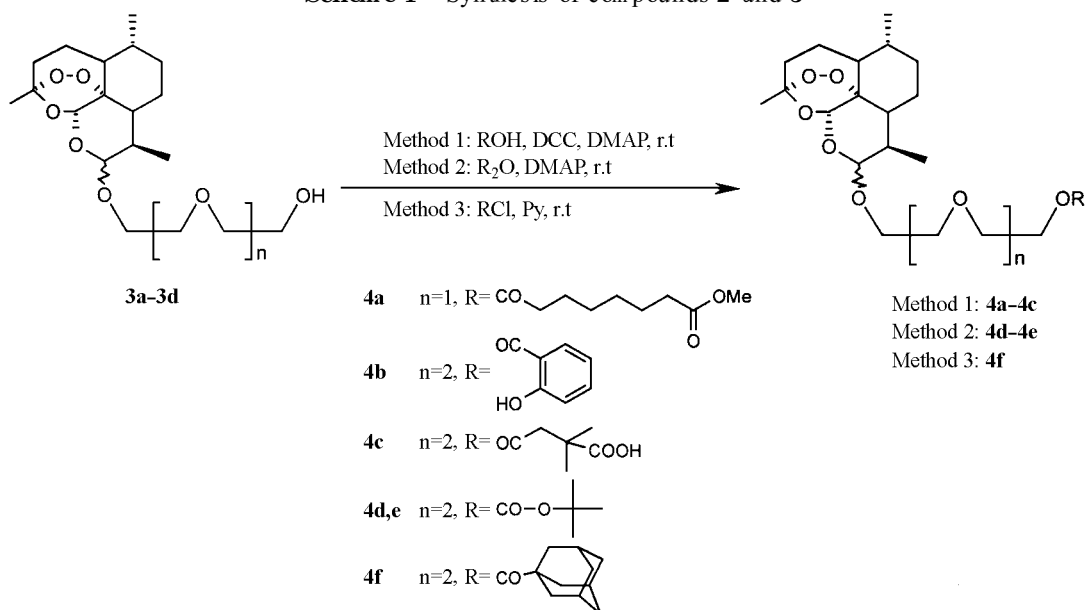
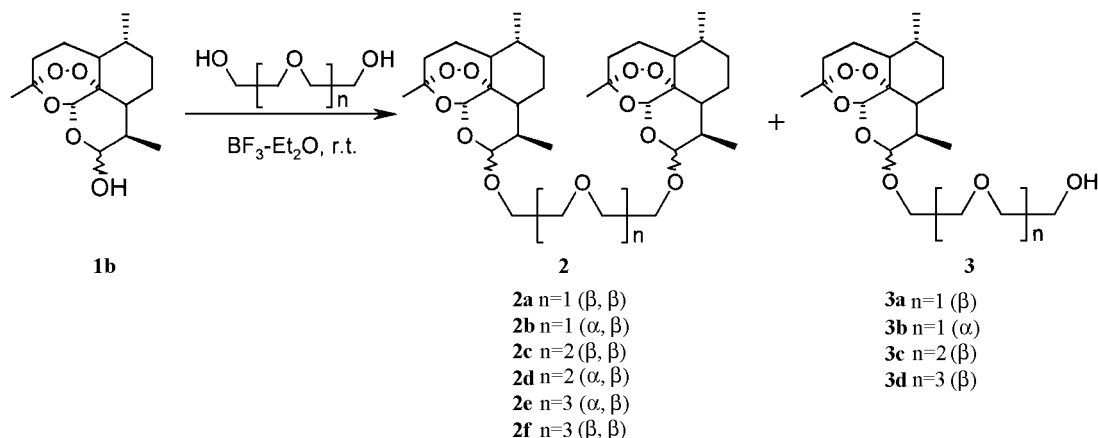
鉴于一些具有双活性基团结构化合物的生物活性高于单活性基团的化合物, 本文合成了双青蒿素

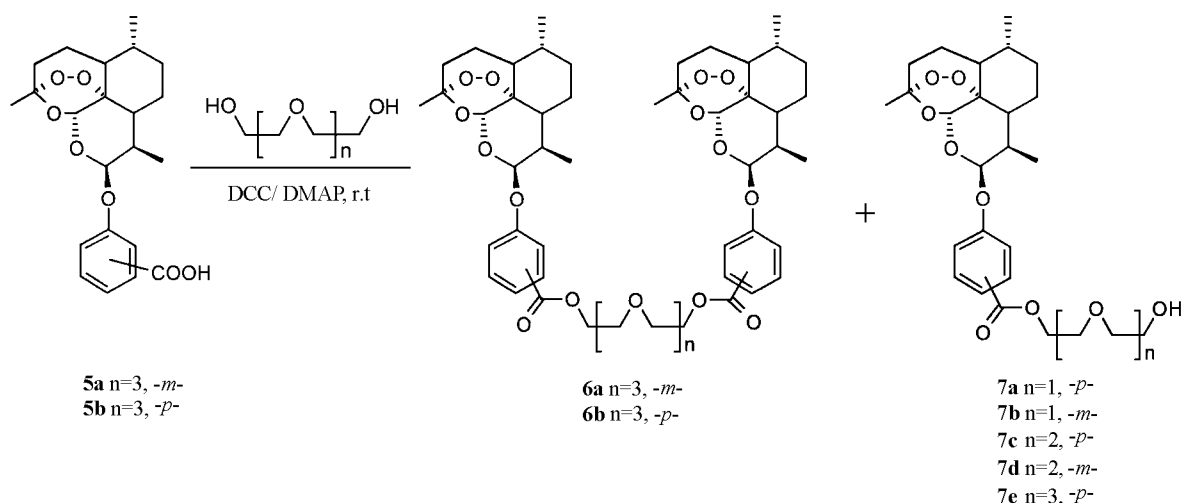
聚乙二醇醚类化合物 **2c**和 **2d**。在活性筛选时,发现它们除有抗肿瘤作用外<sup>[10]</sup>,还能抑制 ConA 和 LPS诱导 T细胞和 B细胞的增殖反应,由此作者扩大了对含有聚乙二醇基的青蒿素醚类化合物的研究。以二氢青蒿素 **1b**为原料,合成了两类共 23个新的青蒿素衍生物,并进行了免疫抑制活性的筛选。

第一类是含有聚乙二醇基的青蒿素醚类化合物。为了和化合物 **2c**和 **2d**进行对照研究,合成了不同聚合度的聚乙二醇基双青蒿素醚类化合物 **2a**~**2f**和单青蒿素醚类化合物 **3a**~**3d**(合成路线 1)。以二氢青蒿素和聚乙二醇(PEG)为原料,三氟化硼乙醚络合物(BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O)为催化剂,反应结束后,经柱色谱通常能分得 3~4个产物:双青蒿素聚乙二醇醚类化合物 **2**(β,β型和 β,α型)和单青蒿素聚乙二醇醚类化合物 **3**(β型和 α型)。以上差向异构体是通过<sup>1</sup>H NMR确定的,青蒿素母核上的 12-H的 *J*值在 9 Hz左右的为 β型,如果在 3 Hz左右的为 α

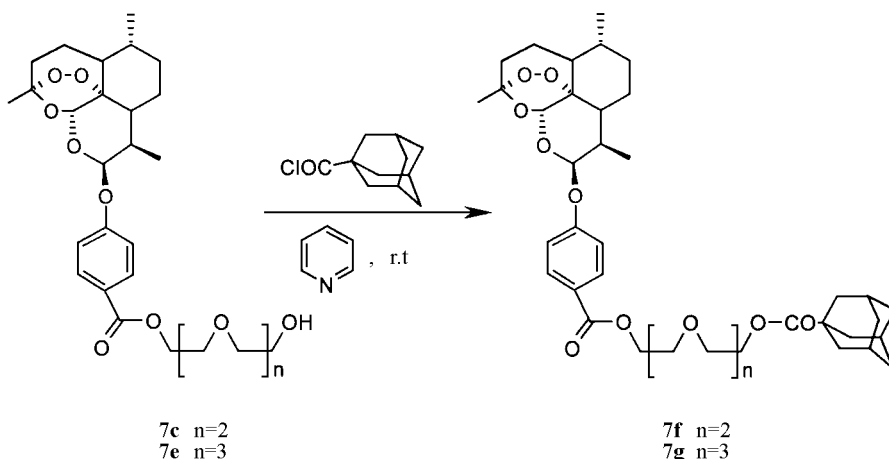
型<sup>[11]</sup>。它们均为黏稠油状物。为获得更高产率的化合物 **2**,本文使用二氢青蒿素/PEG为 2:1的投料比。另外,为了研究化合物 **2**中两个青蒿素母核是否是必需的,又合成了带有各种酯基的聚乙二醇基单青蒿素醚类化合物 **4a**~**4f**(合成路线 2)。它们是以 **3a**~**3d**为原料,通过 3种不同方法进行酯化得到,产率均偏低。

第二类是引入苯基的聚乙二醇基青蒿素醚类化合物。作者设想在聚乙二醇与青蒿素母核间插入对(或间)羟基苯甲酸基团,有可能会增强其免疫抑制活性。因此以二氢青蒿素为原料,按文献[12]方法合成对(或间)羟基苯甲酸青蒿素醚 **5**,然后再和聚乙二醇进行酯化反应,经过柱色谱同时得到双青蒿素醚类化合物 **6a**, **6b**以及单青蒿素醚类化合物 **7a**~**7e**(合成路线 3)。**7c**, **7e**与金刚烷-1-甲酰氯反应,分别得到 **7f**, **7g**(合成路线 4)。从 12-H的 *J*值的数据判断,此类化合物都属 β型。





Scheme 3 Synthesis of compounds 6 and 7a - 7e



Scheme 4 Synthesis of compounds 7f and 7g

## 结果和讨论

通过上述 23 个青蒿素衍生物对 T 细胞丝裂原伴刀豆蛋白 (ConA) 和 B 细胞丝裂原 (LPS) 诱导 T 细胞和 B 细胞增殖反应的测定, 表明大多数化合物都有体外免疫抑制活性。其中, 双取代的青蒿素醚类化合物 (2, 6) 活性最高, 在  $1 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  浓度时, 抑制率可达 80% ~ 90% 左右, 显著高于青蒿素和青蒿琥酯。尽管这些化合物结构中含有不同聚合度的聚乙二醇基, 但它们之间的活性差别并不大。对单取代的青蒿素醚类化合物来讲, 不管聚乙二醇的另一端是羟基或其他基团, 它们的免疫抑制活性比双取代的青蒿素醚类化合物的活性要低, 说明双青蒿素基团的结构是必需的。

## 实验部分

IR 用 Perkin-Elmer 599B 测定;  $^1\text{H}$  NMR 用 Bruker AM-400 测得,  $\text{CDCl}_3$  作溶剂, 六甲基二硅醚

为内标; 反应跟踪方法: TLC,  $\text{GF}_{254}$  硅胶板, UV 及香兰醛 硫酸溶液显色; 柱色谱硅胶为青岛海洋化工有限公司生产, 200 ~ 300 目。

化合物 2 和 3 的合成 二氢青蒿素 (1b, 2.84 g, 10 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (30 mL) 中, 加入聚乙二醇 ( $n=1, 2$  或  $3, 10 \text{ mmol}$ ), 然后在冰盐浴冷却下, 加入 5 滴  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , 片刻后撤去冰浴, 室温搅拌 24 h。用薄板色谱检测反应进程。待反应基本完成, 反应液依次用饱和碳酸氢钠、水、饱和氯化钠溶液洗涤至中性, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压蒸去溶剂, 残余油状物在硅胶柱上用石油醚-乙酸乙酯混合溶剂梯度洗脱, 分别收集反应产物, 减压浓缩后得油状化合物 2 与 3。

2a 0.35 g, 产率 17%。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.41 (s, 2H), 4.81 (d,  $J=3.30 \text{ Hz}$ , 2H), 3.92 (m, 2H), 3.63 ~ 3.67 (m, 6H), 1.42 (s, 6H), 0.94 (d,  $J=5.86 \text{ Hz}$ , 6H), 0.90 (d,  $J=7.32 \text{ Hz}$ ,

6H)。Anal. calcd for  $C_{34}H_{54}O_{11}$ : C 63.93, H 8.52, found: C 63.97, H 8.36。

**2b** 0.25 g, 产率 13%。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 5.42 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.82 (d,  $J = 3.29$  Hz, 1H), 4.49 (d,  $J = 9.15$  Hz, 1H), 3.62 (m, 8H), 1.42 (s, 6H), 0.88 ~ 1.00 (m, 6H)。Anal. calcd for  $C_{34}H_{54}O_{11}$ : C 63.93, H 8.52, found: C 63.97, H 8.75。

**2e** 0.98 g, 产率 22%。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 5.37 (s, 2H), 4.77 (d,  $J = 3.29$  Hz, 2H), 3.53 (m, 16H), 1.37 (s, 6H), 0.89 (d,  $J = 6.17$  Hz, 6H), 0.83 (d,  $J = 5.86$  Hz, 6H)。Anal. calcd for  $C_{38}H_{62}O_{13}$ : C 62.79, H 8.60, found: C 62.85, H 8.65。

**2f** 0.62 g, 产率 14%。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 5.41 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.81 (d,  $J = 3.29$  Hz, 1H), 4.48 (d,  $J = 9.52$  Hz, 1H), 3.61 (m, 16H), 1.41 (s, 6H), 0.97 ~ 0.86 (m, 12H)。Anal. calcd for  $C_{38}H_{62}O_{13}$ : C 62.79, H 8.60, found: C 62.78, H 8.68。

**3a** 0.83 g, 产率 35%。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 5.47 (s, 1H), 4.81 (d,  $J = 3.67$  Hz, 1H), 3.61 (m, 8H), 2.26 (br s, 1H), 1.42 (s, 3H), 0.89 (d,  $J = 7.68$  Hz, 3H), 0.84 (d,  $J = 4.76$  Hz, 3H)。Anal. calcd for  $C_{19}H_{32}O_7$ : C 61.27, H 8.66, found: C 61.72, H 9.28。

**3b** 0.28 g, 产率 12%。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 5.33 (s, 1H), 4.49 (d,  $J = 9.52$  Hz, 1H), 3.62 (m, 8H), 2.37 (br s, 1H), 1.42 (s, 3H), 0.96 (d,  $J = 6.60$  Hz, 3H), 0.89 (d,  $J = 6.96$  Hz, 3H)。Anal. calcd for  $C_{19}H_{32}O_7$ : C 61.27, H 8.66, found: C 61.73, H 8.15。

**3c** 0.57 g, 产率 18%。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 5.44 (s, 1H), 4.82 (d,  $J = 3.29$  Hz, 1H), 3.65 (m, 12H), 2.17 (br s, 1H), 1.42 (s, 3H), 0.94 (d,  $J = 6.23$  Hz, 3H), 0.90 (d,  $J = 7.32$  Hz, 3H)。Anal. calcd for  $C_{21}H_{36}O_8$ : C 60.56, H 8.71, found: C 60.62, H 8.48。

**3d**  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 5.43 (s, 1H), 4.83 (d,  $J = 2.93$  Hz, 1H), 3.64 (m, 16H), 2.24 (br s, 1H), 1.43 (s, 3H), 0.97 (d,  $J = 5.85$  Hz, 3H), 0.90 (d,  $J = 7.32$  Hz, 3H)。Anal. calcd for  $C_{23}H_{40}O_9$ : C 59.98, H 8.75, found: C 59.65, H 8.82。

**4a的合成** **3a** (1.56 g, 4.2 mmol)溶于二氯甲

烷 30 mL中,加入辛酸单甲酯 (0.79 g, 4.2 mmol), DCC (1.03 g, 5.0 mmol), DMAP (51 mg, 0.4 mmol), 室温搅拌反应 24 h,用薄板色谱检测反应进程。待反应基本结束,加入水 2 mL搅拌 0.5 h,过滤,滤液用饱和氯化钠溶液洗涤 3次,无水硫酸镁干燥,过滤,减压蒸去溶剂,残留物用柱色谱分得油状物产品 0.84 g,产率 37%。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 5.42 (s, 1H), 4.83 (d,  $J = 3.16$  Hz, 1H), 4.20 (t,  $J = 4.66$  Hz, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.64 (m, 7H), 2.34 (m, 2H), 1.32 ~ 1.61 (m, 8H), 1.43 (s, 3H), 0.95 (d,  $J = 6.31$  Hz, 3H), 0.91 (d,  $J = 7.42$  Hz, 3H)。Anal. calcd for  $C_{28}H_{46}O_{10}$ : C 61.97, H 8.54, found: C 61.85, H 8.72。

**4b的合成** 按 **4a**的合成方法, **3c** (1.62 g, 3.9 mmol)与水杨酸 (0.56 g, 3.9 mmol)反应,得油状产物 0.53 g,产率 26%。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 10.7 (1H, s), 7.89 (1H, d,  $J = 6.18$  Hz), 7.46 (1H, t,  $J = 7.76$  Hz), 6.98 (1H, d,  $J = 8.38$  Hz), 6.89 (1H, t,  $J = 7.62$  Hz), 5.43 (1H, s), 4.82 (1H, d,  $J = 3.92$  Hz), 3.63 (12H, m), 1.43 (3H, s), 0.96 (3H, d,  $J = 8.56$  Hz), 0.90 (3H, d,  $J = 7.42$  Hz)。Anal. calcd for  $C_{28}H_{40}O_{10}$ : C 62.67, H 7.51, found: C 62.94, H 7.43。

**4c的合成** 按 **4a**的合成方法, **3c** (0.79 g, 1.9 mmol)与 2,2-二甲基丁二酸 (0.28 g, 1.9 mmol)反应,得油状物 0.45 g,产率 44%。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 5.41 (s, 1H), 4.82 (d,  $J = 2.88$  Hz, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.63 ~ 3.70 (m, 10H), 2.60 (d,  $J = 12.91$  Hz, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 0.94 (d,  $J = 6.32$  Hz, 3H), 0.90 (d,  $J = 7.28$  Hz, 3H)。Anal. calcd for  $C_{27}H_{44}O_{11}$ : C 59.54, H 8.14, found: C 59.21, H 8.19。

**4d的合成** **3c** (2.5 g, 6 mmol)溶于二氯甲烷 50 mL中,加入二碳酸二叔丁酯 (2.2 g, 10 mmol)和 DMAP (74 mg, 0.6 mmol),室温搅拌反应过夜,用薄板色谱检测反应进程,然后将反应液依次用稀盐酸、水、饱和氯化钠溶液洗涤至中性,无水硫酸镁干燥,柱色谱分离得油状物 0.48 g,产率 16%。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 5.42 (s, 1H), 4.82 (d,  $J = 3.30$  Hz, 1H), 4.20 (t,  $J = 4.95$  Hz, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.70 (t,  $J = 4.94$  Hz, 2H), 3.64 (m, 7H), 1.47 (s, 9H), 1.43 (s, 3H), 0.94 (d,  $J = 6.18$  Hz, 3H), 0.90 (d,  $J = 7.28$  Hz, 3H)。Anal. calcd for  $C_{26}H_{44}O_{10}$ : C 60.45, H 8.58, found: C 60.53, H 8.49。

**4e的合成** 按上述方法, **3c**的异构体(12位 $\alpha$ 体)与二碳酸二叔丁酯反应,得油状物 0.21 g,产率 7%。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.33(s, 1H), 4.50(d,  $J = 9.20$  Hz, 1H), 4.20(t,  $J = 4.80$  Hz, 2H), 4.02(m, 1H), 3.71(t,  $J = 4.81$  Hz, 2H), 3.70(m, 7H), 1.47(s, 9H), 1.43(s, 3H), 0.95(d,  $J = 6.05$  Hz, 3H), 0.89(d,  $J = 7.15$  Hz, 3H)。Anal. calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{O}_{10}$ : C 60.45, H 8.58, found: C 60.42, H 8.57。

**4f的合成** 在 **3c**(0.24 g, 0.56 mmol)中加入吡啶 1.5 mL,然后逐滴加入金刚烷-1-甲酰氯(0.11 g, 0.56 mmol)的二氯甲烷溶液 2 mL,用薄板色谱检测反应进程,搅拌反应 0.5 h后结束反应,将反应液倒入水 150 mL中,用二氯甲烷提取 3次,每次 10 mL,有机层用饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸镁干燥,得无色油状物 0.22 g,产率 68%。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.43(s, 1H), 4.83(d,  $J = 3.29$  Hz, 1H), 4.20(t,  $J = 4.94$  Hz, 2H), 3.94(m, 1H), 3.68(t,  $J = 4.94$  Hz, 2H), 3.62(m, 7H), 2.01(m, 3H), 1.89(d,  $J = 2.29$  Hz, 6H), 1.71(m, 6H), 1.43(s, 3H), 0.95(d,  $J = 6.33$  Hz, 3H), 0.91(d,  $J = 7.28$  Hz, 3H)。Anal. calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{O}_9$ : C 66.41, H 8.71, found: C 66.43, H 8.77。

**6a的合成** **5a**(1.50 g, 3.7 mmol)溶于二氯甲烷 30 mL中,依次加入三缩四乙二醇(0.48 g, 2.5 mmol), DCC(0.76 g, 3.8 mmol), DMAP(30 mg, 0.25 mmol),室温搅拌 24 h,用薄板色谱检测反应进程,反应液用水、饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸镁干燥,柱色谱得无定形粉末 0.63 g,产率 35%。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.71(s, 2H), 7.67(m, 2H), 7.35(m, 4H), 5.55(d,  $J = 2.75$  Hz, 2H), 4.46(t,  $J = 4.94$  Hz, 4H), 3.81(t,  $J = 4.94$  Hz, 4H), 3.67(m, 8H), 1.43(s, 6H), 1.02(d,  $J = 7.42$  Hz, 6H), 0.96(d,  $J = 6.04$  Hz, 6H)。Anal. calcd for  $\text{C}_{52}\text{H}_{70}\text{O}_{17}$ : C 64.58, H 7.30, found: C 64.49, H 7.26。

**6b的合成** 按上法, **5b**(0.89 g, 2.2 mmol)与四缩三乙二醇(0.21 g, 1.1 mmol)反应,得油状物 0.44 g,产率 41%。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.00(d,  $J = 9.07$  Hz, 4H), 7.13(d,  $J = 8.79$  Hz, 4H), 5.57(d,  $J = 3.30$  Hz, 2H), 5.47(s, 2H), 4.44(t,  $J = 3.30$  Hz, 4H), 3.81(t,  $J = 4.95$  Hz, 4H), 3.70(m, 8H), 1.43(s, 6H), 1.01(d,  $J = 7.42$  Hz, 6H), 0.96(d,  $J = 6.04$  Hz, 6H)。Anal. calcd for  $\text{C}_{52}\text{H}_{70}\text{O}_{17}$ :

C 64.58, H 7.30, found: C 64.96, H 7.31。

**7a的合成** **5b**(1.60 g, 3.9 mmol)溶于二氯甲烷 50 mL中,加入一缩二乙二醇(0.42 g, 3.9 mmol), DCC(0.98 g, 4.7 mmol), DMAP(5 mg, 0.4 mmol),室温搅拌反应 10 h后,反应液依次用饱和碳酸氢钠溶液、水及饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸镁干燥,柱色谱得油状物 0.67 g,产率 35%。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.79(d,  $J = 8.03$  Hz, 2H), 7.12(d,  $J = 8.03$  Hz, 2H), 5.58(d,  $J = 3.43$  Hz, 2H), 5.44(s, 1H), 4.46(m, 2H), 3.83(t,  $J = 4.81$  Hz, 2H), 3.75(t,  $J = 3.44$  Hz, 2H), 3.65(t,  $J = 3.30$  Hz, 2H), 1.44(s, 3H), 1.02(d,  $J = 7.41$  Hz, 3H), 0.96(d,  $J = 3.58$  Hz, 3H)。Anal. calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_9$ : C 63.40, H 7.36, found: C 63.18, H 7.37。

**7b的合成** 按 **7a**的合成方法, **5a**(1.99 g, 4.9 mmol)与一缩二乙二醇(0.35 g, 3.2 mmol)反应,得无色油状物 0.46 g,产率 19%。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.83, 7.74(s, 1H), 7.70(d,  $J = 7.01$  Hz, 2H), 7.35(m, 2H), 5.85(d,  $J = 6.59$  Hz, 1H), 5.56(d,  $J = 3.02$  Hz, 1H), 5.48(s, 1H), 4.49(m, 2H), 3.84(td,  $J_1 = 4.81$  Hz,  $J_2 = 1.60$  Hz, 2H), 3.75(dd,  $J_1 = 4.26$  Hz,  $J_2 = 8.94$  Hz, 2H), 3.64(m, 2H), 1.42(s, 3H), 1.04(d,  $J = 7.28$  Hz, 3H), 0.96(d,  $J = 6.18$  Hz, 3H)。Anal. calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_9$ : C 63.40, H 7.36, found: C 63.59, H 7.55。

**7c的合成** 按上法, **5b**(1.8 g, 4.5 mmol)与二缩三乙二醇(0.71 g, 4.7 mmol)反应,得无色油状物 0.84 g,产率 35%。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.00(d,  $J = 8.62$  Hz, 2H), 7.13(d,  $J = 8.62$  Hz, 2H), 5.56(d,  $J = 3.30$  Hz, 2H), 5.43(s, 1H), 4.46(m, 2H), 3.83(t,  $J = 4.77$  Hz, 2H), 3.70(m, 6H), 3.60(m, 2H), 1.42(s, 3H), 1.02(d,  $J = 7.52$  Hz, 3H), 0.96(d,  $J = 6.05$  Hz, 3H)。Anal. calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_{10}$ : C 62.67, H 7.51, found: C 62.64, H 7.50。

**7d的合成** 按上法, **5a**(1.44 g, 3.5 mmol)与二缩三乙二醇(0.53 g, 3.5 mmol)反应,得无色油状物 0.80 g,产率 42%。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.79, 7.72(s, 1H), 7.71(m, 1H), 7.33(m, 2H), 5.83(d,  $J = 6.70$  Hz, 1H), 5.55(d,  $J = 5.22$  Hz, 1H), 5.46(s, 1H), 4.45(m, 2H), 3.80(m, 2H), 3.66(m, 6H), 3.59(m, 2H), 1.42(s, 3H), 1.01(d,  $J = 7.41$  Hz, 3H), 0.96(d,  $J = 7.55$  Hz, 3H)。Anal. calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_{10}$ : C 62.67, H 7.51, found: C

62.68, H 7.48.

**7e的合成** 按上法, **5b**(3.00 g, 7.4 mmol)与三缩四乙二醇(1.59 g, 8.2 mmol)反应,得无色油状物 1.73 g,产率 40%。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.00(d, J = 8.93 Hz, 2H), 7.13(d, J = 8.94 Hz, 2H), 5.57(d, J = 3.17 Hz, 2H), 5.43(s, 1H), 4.44(m, 2H), 3.82(t, J = 5.41 Hz, 2H), 3.64~3.74(m, 10H), 3.59(t, J = 4.30 Hz, 2H), 1.42(s, 3H), 1.01(d, J = 7.29 Hz, 3H), 0.95(d, J = 6.04 Hz, 3H)。Anal. calcd for C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>O<sub>11</sub>: C 62.05, H 7.64, found: C 61.96, H 7.75.

**7f的合成** 按 **4f**的方法, **7c**(0.84 g, 1.6 mmol)与金刚烷-1-甲酰氯(0.34 g, 1.7 mmol)反应得油状物 0.75 g,产率 73%。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.00(d, J = 8.79 Hz, 2H), 7.13(d, J = 8.79 Hz, 2H), 5.57(d, J = 3.27 Hz, 1H), 5.44(s, 1H), 4.47(t, J = 5.08 Hz, 2H), 4.20(t, J = 4.95 Hz, 2H), 3.83(t, J = 4.95 Hz, 2H), 3.66(m, 6H), 1.99(m, 3H), 1.88(m, 6H), 1.43(s, 3H), 1.01(d, J = 7.42 Hz, 3H), 0.96(d, J = 6.05 Hz, 3H)。Anal. calcd for C<sub>39</sub>H<sub>54</sub>O<sub>11</sub>: C 67.03, H 7.78, found: C 67.01, H 7.76.

**7g的合成** 按 **7f**的合成方法, **7c**(0.46 g, 0.79 mmol)与金刚烷-1-甲酰氯(0.18 g, 0.88 mmol)反应,得无色油状物 0.36 g,产率 60%。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.00(d, J = 9.06 Hz, 2H), 7.12(d, J = 9.07 Hz, 2H), 5.57(d, J = 2.57 Hz, 1H), 5.44(s, 1H), 4.44(t, J = 3.30 Hz, 2H), 4.19(t, J = 4.95 Hz, 2H), 3.82(t, J = 4.95 Hz, 2H), 3.64(m, 10H), 1.99(m, 3H), 1.88(m, 6H), 1.43(s, 3H), 1.01(d, J = 7.14 Hz, 3H), 0.96(d, J = 6.05 Hz, 3H)。Anal. calcd for C<sub>41</sub>H<sub>58</sub>O<sub>12</sub>: C 66.29, H 7.87, found: C 66.48, H 7.82.

## References

- [ 1 ] Qian RS, Li ZL, Yu JL, et al. The immunological and antiviral effect of Qinghaosu [ J ]. J Tradit Chin Med ( 中医杂志 ), 1981, 22: 463 - 466.
- [ 2 ] Shen M, Ge HL, He YX, et al. Immunosuppressive action of qinghaosu [ J ]. Sci Sin B ( 中国科学 B 辑 ), 1984, 27: 398 - 406.
- [ 3 ] Huang GJ, Zhao Y. Experimental studies of the effect of sodium artesunate on the immune function of mice [ J ]. J Tradit Chin Med ( 中医杂志 ), 1983, 3: 171 - 176.
- [ 4 ] Lin PY, Pan JQ, Feng ZM. The effect of artemether on serum IgG and spleen weight in mice [ J ]. Acta Pharm Sin ( 药学报 ), 1985, 20: 211 - 213.
- [ 5 ] Li XY, Liang HZ. Effects of artemether on red blood cell immunity in malaria [ J ]. Acta Pharmacol Sin, 1986, 7: 471 - 475.
- [ 6 ] Sun XZ, Xie SS, Long ZZ, et al. Experimental study on the immunosuppressive effects of qinghaosu and its derivatives [ J ]. Chin J Integr Med ( 中西医结合杂志 ), 1991, 11: 37 - 38.
- [ 7 ] Lin PY, Pan JQ, Feng ZM, et al. Progress in Immunopharmacology [ M ]. Beijing: Chinese Sciences and Technique Press, 1993: 325 - 337.
- [ 8 ] Yu QB, Gao YX. Sodium artesunate treated 56 case of patients with lupus erythematosus [ J ]. Chin J Dermatol ( 中华皮肤科杂志 ), 1997, 30: 51 - 52.
- [ 9 ] Dong YJ, Li WD, Tu YY, et al. Effect of dihydroqinghaosu on auto-antibody production, TNFα secretion and pathologic change of lupus nephritis in BXSB mice [ J ]. Chin J Integr Med ( 中国中西医结合杂志 ), 2003, 23: 676 - 679.
- [ 10 ] Zheng QY, Darbie LG. Artemisinin dimmer compounds having anticancer activity: US, 5677468 [ P ]. 1997-10-14.
- [ 11 ] Li Y, Yu PL, Chen YX, et al. Studies on analogs of artemisinin 1. The synthesis of ethers, carboxylic esters and carbonates of dihydroartemisinin [ J ]. Acta Pharm Sin ( 药学报 ), 1981, 16: 429 - 439.
- [ 12 ] Liang J, Li Y. Synthesis of the aryl ether derivatives of artemisinin [ J ]. Chin J Med Chem ( 中国药化学杂志 ), 1996, 6: 22 - 25.