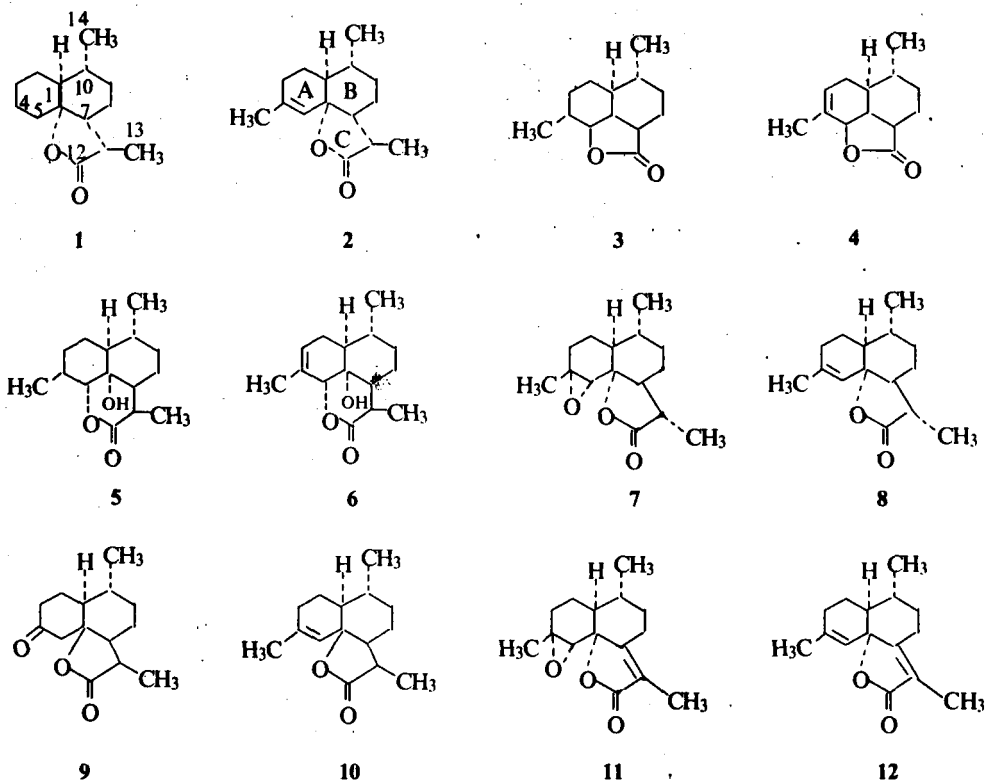


若干青蒿素和青蒿乙素反应中间体的圆二色谱研究

糜竞芳

(中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

前文⁽¹⁾报道了青蒿素反应中间体(1)的4,5位双键会引起 α -顺式- γ -内酯的 Cotton 效应符号的反转。为进一步论证这一点和了解A环中3,4位或4,5位双键对生色团 δ -内酯和 α, β 不饱和 γ -内酯的 Cotton 效应符号是否有影响,应用圆二色谱(CD)对六对在A环中不含双键和含双键的青蒿素和青蒿乙素反应中间体 γ -内酯(化合物1~4和7~10), δ -内酯(化合物5~6)和环内 α, β 不饱和 γ -内酯(化合物11~12)的A, B环和B, C环的耦合方式^(2~4)进行了CD的测定。

Fig 1. Structures of compounds 1~12^(1~4).

双键的 $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁在185~210 nm⁽⁵⁾。环状不饱和碳氢化合物的双键生色团的 Cotton 效应符号可用烯烃的八区律规则^(6,7)确定。而含有烯丙氧的双键生色团的 Cotton 效应符号可应用 Beecham 规则⁽⁸⁾确定。

已知 δ -内酯存在船式和半椅式二种构象,且船式构象($\lambda < 225$ nm)波长位置小于半椅

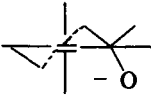
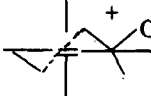
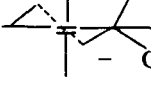
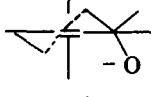
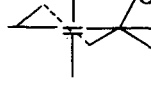
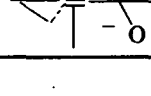
式构象 ($\lambda < 230 \text{ nm}$) 波长位置⁽⁹⁾。环内 α, β -不饱和 γ -内酯的 $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ 生色团的 $n \rightarrow \pi^*$ 跃迁在 260 nm ，它可应用 Beecham 的手性规则⁽¹⁰⁾来确定；环内不饱和内酯的 $\text{C}=\text{C}-\text{C}-\text{O}$ 生色团的 $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁在 220 nm ⁽¹¹⁾，它的 Cotton 效应符号可应用螺旋规则⁽¹²⁾来确定。

本文通过对 12 个化合物的 CD 谱的测定。应用上述规则，结合 Dreiding 模型，指定了内酯、双键、 $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ 和 $\text{C}=\text{C}-\text{C}-\text{O}$ 等生色团的 Cotton 效应符号，并指出了 A 环中双键与不同内酯生色团的 Cotton 效应符号的关系。

实验部分

CD 谱用日本 JASCO 的 J-500 C 型圆二色仪测试。样品浓度为 $2.0 \sim 14 \text{ mg/ml}$ 光谱纯甲醇。光径为 0.01 dm 。

Tab 1. The $n \rightarrow \pi^*$ and $\pi \rightarrow \pi^*$ CD of compounds 1 ~ 10 and 12

Compd	$n \rightarrow \pi^*$ CD of lactones chromophore		$\pi \rightarrow \pi^*$ CD of double bond chromophore			
	Predicted CE ^a signs by sector rule	Observed $\lambda_{\text{nm}}^{\text{max}} \Delta \epsilon$	Predicted CE ^a signs	Olefin octant	Observed $\lambda_{\text{nm}}^{\text{max}} \Delta \epsilon$	
1	-	216 -1.28				
2	-	217.5 3.74	Left handed helicity	-		196 -28.55
3	-	214 -0.90				
4	-	216.5 1.03	Right-handed helicity	+		197 11.25
5	-	235 -0.30				
6	-	222 3.98	Left-handed helicity	-		199.5 -6.40
7	+	217.5 1.11				
8	+	212.5 0.12	Left-handed helicity	-		<202 -
9	-	232 -1.08				
10	-	220 -1.86	Right-handed helicity	+		<212 +
12			Left-handed helicity	-		206.5 -2.63

a Cotton effect

结果与讨论

一. 按双键的八区律和烯丙氧规则预测化合物 2 的 4, 5 位双键和 $O-C-C=O$ 生色团的 $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁均为负值, 和实测一致(表 1), 这证实了文献⁽¹⁾报道的结果是正确的。

二. 化合物 4 氢化得化合物 3 在反应过程中内酯环未打开过, 故二化合物的 γ -内酯环相同。化合物 3 的 $n \rightarrow \pi^*$ 吸收带为负值和预测一致(表 1), 它的内酯环为 β 型顺式耦合, 则化合物 4 的内酯环亦应为 β 型顺式耦合, 它的 $n \rightarrow \pi^*$ 跃迁亦应为负值, 而实验测得的化合物 4 的 CD 谱却是正 Cotton 效应 ($\Delta\epsilon^{216.5} = +$, 表 1) 和预测相反; 3, 4 位为双键的化合物 4 的 $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁用烯丙氧等规则预测均为正值和实测一致(表 1)。说明当 A, B 环为顺式耦合时, A 环中 3, 4 位双键会引起 β -顺式- γ -内酯(化合物 4)的 Cotton 效应符号的反转。

三. 化合物 5 由化合物 6 氢化反应得到, 在反应过程中内酯环不变, 说明它们的 δ -内酯环相同。但它们的内酯的 Cotton 效应相反, 化合物 5 的 $n \rightarrow \pi^*$ 跃迁为负值和预测一致, 而化合物 6 的 $n \rightarrow \pi^*$ 跃迁为正值和预测相反, 见表 1, 化合物 6 双键的 $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁用双键的八区律等规则预测亦为负 Cotton 效应和实测 ($\Delta\epsilon^{199.5} = -$) 一致。从上看出: 当 A, B 环为顺式耦合时, A 环中 3, 4 位双键会引起反式 δ -内酯(化合物 6)的 Cotton 效应符号的反转。

四. 化合物 8 的 $n \rightarrow \pi^*$ 跃迁为正值和预测一致(表 1), 表明其内酯环耦合方式与化合物 7 相同, 而其双键的 $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁为负值亦和预测一致(表 1), 故它的结构如图 1 所示。这亦说明: 当 A, B 环为顺式耦合 B, C 环为反式耦合时, A 环中 4, 5 位双键对反式饱和 γ -内酯(化合物 8)的 CD 谱无影响。

五. 化合物 10 的双键的 $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁为正值和预测一致, 而它的 $n \rightarrow \pi^*$ 跃迁为负值和预测亦一致, 且与化合物 9 的 $n \rightarrow \pi^*$ 跃迁的 Cotton 效应符号相同(表 1), 故它们的 B, C 环耦合方式相同, 结构如图 1 所示。这也说明: 当 A, B 环为反式耦合 B, C 环为顺式耦合时, A 环中的 4, 5 位双键对 β -顺式- γ -内酯(化合物 10)的 Cotton 效应符号无影响。

六. 化合物 11 和 12 的不饱和 γ -内酯环的耦合方式相同⁽⁴⁾, 它们的不饱和内酯环中 $C=C-C=O$ 生色团的 $n \rightarrow \pi^*$ 跃迁均为负值和预测相反(表 2), 而不饱和内酯环中的

Tab 2. The $n \rightarrow \pi^*$ and $\pi \rightarrow \pi^*$ CD of endo- α, β -unsaturated- γ -lactones

Compd	Chirality in $C=C-C=O$	$n \rightarrow \pi^*$		$\pi \rightarrow \pi^*$				
		Observed λ_{nm}^{max}	$\Delta\epsilon$	Helicity in $C=C-C=O$	Observed λ_{nm}^{max}	$\Delta\epsilon$		
11	Left-handed	+	238.5	-1.88	Right-handed	+	212.5	1.32
12	Left-handed	+	242.5	-1.04	Right-handed	+	224	1.28

$O-C-C=O$ 生色团的 $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁均为正值和预测一致(表 2); 且化合物 12 的双键的 $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁为负值 ($\Delta\epsilon^{206.5} = -$, 表 1) 和预测一致, 这说明 A 环中 4, 5 位双键和环氧基团均会引起环内 α, β -不饱和 γ -内酯的 Cotton 效应符号的反转。但为何 4, 5 位环氧和双键会引起环内不饱和 γ -内酯(化合物 11 和 12)的 Cotton 效应的反转, 而对饱和 γ -内酯(化合物 7 和 8)的 Cotton 效应符号无影响, 这有待实验进一步研究。

致谢 中国科学院上海有机化学研究所周维善和许杏祥教授提供宝贵意见, 样品 1, 5, 7, 9 和 10 由中国科学院上海有机化学研究所提供, 其它样品由我所合成室提供, 中国科学院上海有机化学研究所黄大中和苏州丝绸工学院陈开利等同志代测 CD 谱。

关键词 圆二色谱; 青蒿素; 青蒿乙素

参 考 文 献

1. 糜竞芳, 等. 用旋光谱和圆二色谱研究青蒿素降解产物失碳倍半萜内酯的立体化学. 药学报 1984; 19: 184.
2. 李良泉, 等. 青蒿素与青蒿乙素的化学转化研究——青蒿素转化为异氢化青蒿乙素. 科学通报 1983; 26: 761.
3. 糜竞芳, 等. 若干青蒿素合成中间体的旋光谱. 药学报 1982; 17: 421.
4. 盖元珠, 等. 青蒿乙素的化学转化. 化学学报 1983; 41: 425.
5. Yogev A. et al. On the chirality of the isolate double-bond chromophore. *Chem Commun* 1967; 339.
6. Scott AI. et al. A symmetry rule for cbiral olefins. *Tetrahedron* 1970; 26: 3695.
7. Scott AI. et al. Stereochemistry of olefins—IX. Correlation of Mills and Brewster's rule with the cotton effects of cyclic olefins. *Ibid* 1971; 27: 4787.
8. Beecham AF. et al. The influence of allylic oxygen on the CD of skew dienes. *Ibid* 1971; 27: 3725.
9. Koruec OF. Optical rotatory dispersion and circular dichroism of δ -lactones. *Ibid* 1970; 26: 2391.
10. Beecham AF. The CD of α , β -unsaturated lactones. *Ibid* 1972; 28: 5543.
11. Scott AI. *Interpretation of the ultraviolet spectra of natural products*. New York: Pergamon Press, 1964: 236.
12. Beecham AF. The influence of allylic oxygen on the $\pi \rightarrow \pi^*$ CD of certain chromophores. *Tetrahedron* 1971; 27: 5207.

STUDIES ON CIRCULAR DICHROISM OF SOME REACTIONAL INTERMEDIATES OF ARTEMISININ AND ARTEMISININ B

JF Mi

(Shanghai Institute of Materia Medica, Academia Sinica, Shanghai 200031)

ABSTRACT This paper reports circular dichroism, sector and the olefin octant projection of 6-pair synthetic intermediates of Qinghaosu (artemisinin) and Qinghaosu B (artemisinin B): γ -lactone (compounds 1 ~ 4, 7 ~ 10), δ -lactone (compounds 5 ~ 6) and endo- α , β -unsaturated- γ -lactone (compounds 11 ~ 12). The relationship between double bond in the ring A and Cotton effect signs of different lactone chromophore has been studied. By using lactone sector rule, the olefin octant rule, allylic oxygen rule and Beecham rule with $C=C-C-O$ and $C=C-C=O$ chromophore, their absolute configurations were assigned. The results show that the Cotton effect signs of lactone chromophore of compounds 2, 4, 6, and 12 should be inverted while compounds 8 and 10 are independent on the double bond in ring A.

Key words Circular dichroism; Artemisinin; Artemisinin B