



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103664985 B

(45) 授权公告日 2015. 12. 09

(21) 申请号 201310680724. 0

卷(第3期), 第1171-1126页.

(22) 申请日 2013. 12. 12

Sumalee Kamchonwongpaisan, et

(73) 专利权人 华东理工大学

al. Mechanism-Based Development of New
Antimalarials: Synthesis of Derivatives of
Artemisinin Attached to Iron Chelators.

地址 200237 上海市徐汇区梅陇路 130 号

《Journal of Medicinal Chemistry》. 1995, 第38

(72) 发明人 曾步兵 任江萌 杨西刚

卷(第13期), 第2311-2316页.

(74) 专利代理机构 上海顺华专利代理有限责任
公司 31203陈一心, 等. 青蒿素类似物的研究 III. 二氢
青蒿素二元酸双酯和单酯类衍生物的合成. 《药
学学报》. 1985, 第20卷(第2期), 第105-111
页.

代理人 程意意

梁洁, 等. 青蒿素芳香醚类衍生物的合

(51) Int. Cl.

成. 《中国药物化学杂志》. 1996, 第6卷(第1
期), 第22-30页.

C07D 493/20(2006. 01)

李英, 等. 青蒿素类似物的研究 I. 还原青蒿
素的醚类、羧酸类及碳酸酯类衍生物的合成. 《药
学学报》. 1981, 第16卷(第16期), 第429-439
页.

(56) 对比文件

审查员 刘辰

CN 1041595 A, 1990. 04. 25, 全文.

CN 1052673 A, 1991. 07. 03, 全文.

CN 1122806 A, 1996. 05. 22, 全文.

WO 2012103784 A1, 2012. 08. 09, 全文.

CN 1296009 A, 2001. 05. 23, 全文.

Chandan Singh, et al. Linker-Based
Hemisuccinate Derivatives of
Artemisinin: Synthesis and Antimalarial
Assessment against Multidrug-Resistant
Plasmodium yoelii nigeriensis in Mice.
《Journal of Medicinal Chemistry》. 2012, 第55

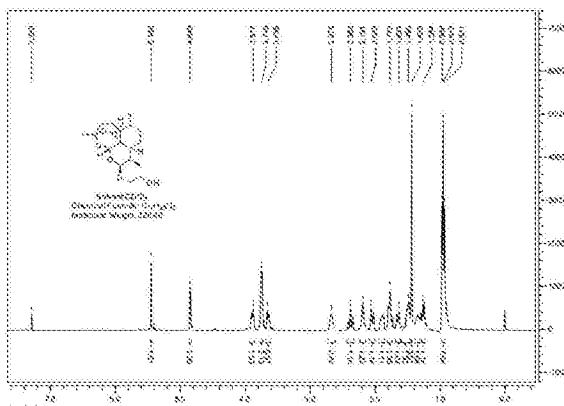
权利要求书1页 说明书10页 附图3页

(54) 发明名称

 β 型羟基青蒿烷基醚的立体选择性制备方法

(57) 摘要

本发明提供 β 型羟基青蒿烷基醚(1)的立
体选择性制备方法包括:用二醇化合物和芳基丙
烯酰氯在碱性条件下反应生成羟基取代芳基丙烯
酸酯;再用羟基取代芳基丙烯酸酯和双氢青蒿素
(或双氢青蒿素乙酸酯、双氢青蒿素三氟乙酸酯)
B 在酸性催化剂的催化下立体选择性地生成 β 型
产物占主导的 α 、 β 型混合羟基青蒿烷基醚芳基
丙烯酸酯; α 、 β 型混合物经重结晶纯化得光学
纯的 β 型羟基青蒿烷基醚芳基丙烯酸酯;再在碱
性条件下水解得到光学纯的 β 型羟基青蒿烷基
醚。



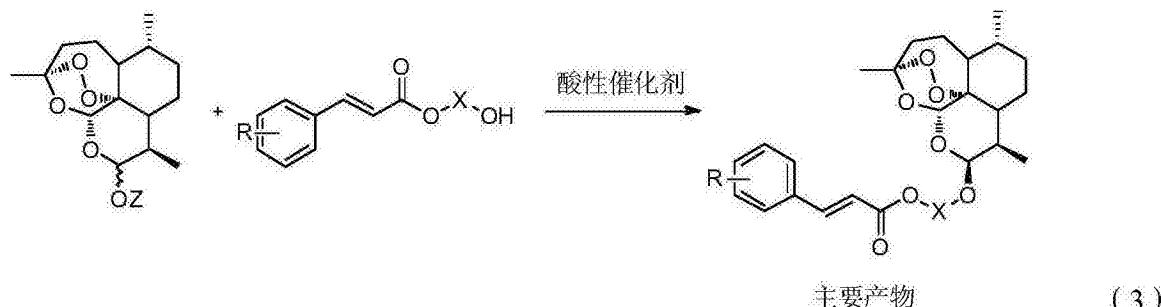
1. 一种 β 型羟基青蒿烷基醚立体选择性的制备方法, 其包括如下步骤:

(i) 酰化反应: 用二醇化合物和芳基丙烯酰氯在碱性条件下反应生成羟基取代芳基丙烯酸酯, 其反应如式 (2) 所示:



式 (2) 中, X 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, R 为 H 或硝基;

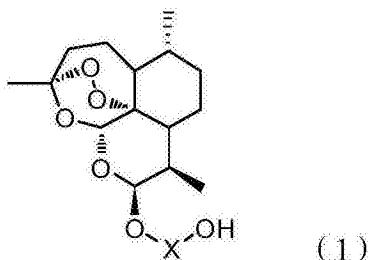
(ii) 缩合反应: 所得羟基取代芳基丙烯酸酯与双氢青蒿素、双氢青蒿素乙酸酯或双氢青蒿素三氟乙酸酯在酸性催化剂的催化下立体选择性地生成 β 型为主要产物的 α 、 β 型混合的羟基青蒿烷基醚芳基丙烯酸酯, 如反应式 (3) 所示:



其中, Z 为 H、 COCH_3 、或 COCF_3 ;

(iii) 所述 α 、 β 型混合的羟基青蒿烷基醚芳基丙烯酸酯经重结晶得到光学纯的 β 型羟基青蒿烷基醚芳基丙烯酸酯产物;

(iv) 水解反应: 光学纯的 β 型羟基青蒿烷基醚芳基丙烯酸酯在碱性条件下水解得到光学纯的式 (1) 的 β 型羟基青蒿烷基醚;



其中, 步骤 (i) 中所用的碱为三乙胺或吡啶; 步骤 (ii) 中所用酸性催化剂三氟化硼乙醚络合物或三氟醋酸; 步骤 (iv) 中所用碱为碳酸钠、氢氧化钠或氢氧化钾。

2. 根据权利要求 1 所述的制备方法, 其特征在于: 在步骤 (i) 中, 反应用溶剂为四氢呋喃、氯仿、二氯甲烷、1, 2- 二氯乙烷、乙醚或 1, 4- 二氧六环。

3. 根据权利要求 1 所述的制备方法, 其特征在于: 在步骤 (ii) 中, 反应用溶剂为四氢呋喃、氯仿、二氯甲烷、1, 2- 二氯乙烷或乙醚。

4. 根据权利要求 1 所述的制备方法, 其特征在于: 在步骤 (iii) 中, α 、 β 型混合的羟基青蒿烷基醚芳基丙烯酸酯的粗产物重结晶用溶剂为正己烷、石油醚、环己烷、乙醚、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙醇或甲醇。

5. 根据权利要求 1 所述的制备方法, 其特征在于: 在步骤 (iv) 中, 所用溶剂为二氯甲烷、乙酸乙酯、氯仿、甲醇、乙醇、四氢呋喃、1, 4- 二氧六环或水。

β 型羟基青蒿烷基醚的立体选择性制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及有机合成及药物中间体领域, 具体涉及一种 β 型羟基青蒿烷基醚的立体选择性制备方法。

背景技术

[0002] 青蒿素(Artemisinin)是我国药物工作者于20世纪70年代从传统抗疟植物黄花蒿中分离提纯得到的有效抗疟疾药物, 它的发现是全球抗疟药物发展史上的重要里程碑, 是我国众多部门相互协调配合共同取得的重大成果, 是继承和发扬我国传统医药宝库的成功范例。青蒿素是含有过氧桥的新型倍半萜内酯, 其衍生物有二氢青蒿素(Dihydroartemisinin)、蒿甲醚(Artemether)和青蒿琥酯(Artesunate)等, 这些衍生物都具有良好的抗疟活性, 是目前广泛用于治疗疟疾的重要药物之一(Science 1985, 228, 1049–1055; Med. Res. Rev. 1987, 7, 29–52)。

[0003] 近年来的研究表明, 青蒿素及其相关衍生物除具有明显的抗疟活性外, 还具有抗肿瘤、抗吸血虫、抗孕及免疫抑制剂等生物活性。目前对青蒿素衍生物的研究, 几乎均以双氢青蒿素为母核, 在C₁₀位上引入不同的取代基从而设计合成一系列不同的青蒿素衍生物并进行相应的生物活性测试, 该方向的研究已日益成为药物科学领域的研究热点。

[0004] 在设计合成一系列青蒿素衍生物的过程中, 都会涉及到C₁₀位立体选择性的问题。 β 型羟基青蒿烷基醚是合成一系列青蒿素衍生物的重要中间体, 目前的合成方法是用双氢青蒿素(或双氢青蒿素乙酸酯、双氢青蒿素三氟乙酸酯)在酸催化下直接与二醇化合物脱水缩合生成 α 型和 β 型羟基青蒿烷基醚的混合物(药学学报, 1981, 16:429–439; J. Med. Chem. 2012, 55, 1117–1126), 该合成方法的立体选择性差, 反应产物中 β 型羟基青蒿烷基醚产物的比例不高, 因此很难通过非柱层析的方法得到 β 型羟基青蒿烷基醚产物, 为解决这些问题, 本发明提供了一种具有高立体选择性的合成 β 型羟基青蒿烷基醚的方法。

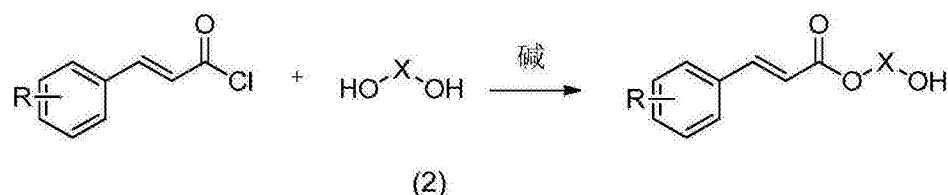
发明内容

[0005] 本发明的目的在于提供了改进的 β 型羟基青蒿烷基醚的立体选择性制备方法。

[0006] 本发明第一方面是一种 β 型羟基青蒿烷基醚的立体选择性制备方法, 包括:

[0007] (i) 酰化反应: 用二醇化合物和芳基丙烯酰氯在碱性条件下反应生成羟基取代芳基丙烯酸酯, 如下反应式(2)所示:

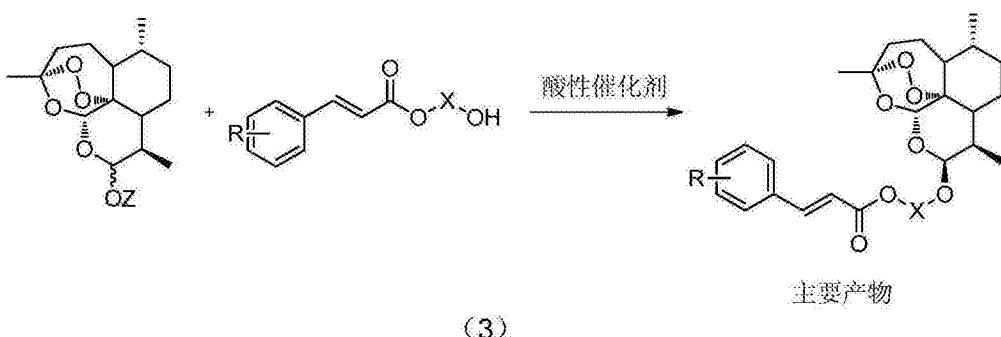
[0008]



[0009] X 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_2\overset{\text{R}'}{\underset{|}{\text{CH}}}\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\overset{\text{R}'}{\underset{|}{\text{CH}}}\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\overset{\text{R}'}{\underset{|}{\text{CH}}}\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\overset{\text{R}'}{\underset{|}{\text{CH}}}\text{CHCH}_2\overset{\text{R}'}{\underset{|}{\text{CH}}}\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\overset{\text{R}'}{\underset{|}{\text{CH}}}\text{CHCH}_2\text{CH}_2\overset{\text{R}'}{\underset{|}{\text{CH}}}\text{CHCH}_3$ ，其中
 $\text{H}_2\overset{|}{\text{CH}}\text{C}=\overset{|}{\text{CH}}\text{CH}_2$ 、 $\text{H}_2\overset{|}{\text{CH}}\text{CH}_2\overset{|}{\text{CH}}\text{C}=\overset{|}{\text{CH}}\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{H}_2\overset{|}{\text{CH}}\text{CH}_2\overset{|}{\text{CC}}\equiv\overset{|}{\text{CCH}}_2\text{CH}_2$ 或 $\text{CH}_3\overset{|}{\text{CH}}\text{CH}_2\overset{|}{\text{CH}}\text{CH}_2\overset{|}{\text{CH}}\text{CH}_3$ ，其中
R' 为 H、NO₂、F、Cl、Br、I、CF₃、CN、OCH₃、COOME 或 NHCOC₂H₅；

[0010] (ii) 缩合反应：所得羟基取代芳基丙烯酸酯与双氢青蒿素、双氢青蒿素乙酸酯或双氢青蒿素三氟乙酸酯在酸性催化剂的催化下立体选择性地生成 β 型为主要产物的 α 、 β 型混合的羟基青蒿烷基醚芳基丙烯酸酯，如反应式(3)所示。

[0011]

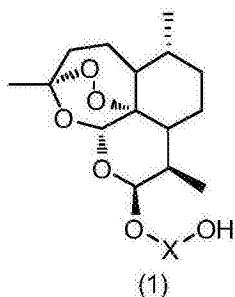


[0012] 其中，Z 为 H、COCH₃、或 COCF₃；

[0013] (iii) 所述 α 、 β 型混合的羟基青蒿烷基醚芳基丙烯酸酯经重结晶得到光学纯的 β 型羟基青蒿烷基醚芳基丙烯酸酯产物；

[0014] (iv) 水解反应：光学纯的 β 型羟基青蒿烷基醚芳基丙烯酸酯在碱性条件下水解得到光学纯的式(1)的 β 型羟基青蒿烷基醚。

[0015]



[0016] 在优选实施例方法中，在步骤(i)中，芳基丙烯酰氯中的“芳基”表示苯基或取代苯基，且在芳基为取代苯基时其结构式中的 R- 表示芳基丙烯酰氯中苯基被 -NO₂、-COOR''、-Cl、-F、-Br、-I、-CF₃、-CN、-OR''、-R''、-NHCOC₂H₅ 取代基单取代或多取代，其中，R'' 表示碳原子小于 5 的直链或支链烷烃；碱为碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸锂，碳酸铯、三乙胺、二乙胺或吡啶；且反应用溶剂为四氢呋喃、氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、乙醚或 1,4-二氧六环。

[0017] 在优选实施例方法中，在步骤(ii)中所述酸性催化剂为三氟化硼乙醚络合物、对甲苯磺酸、四氯化锡、三氟醋酸、甲酸、或三氟甲磺酸；且反应用溶剂为四氢呋喃、氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、或乙醚。

[0018] 在优选实施例方法中，在步骤(iii)中， α 、 β 型混合的羟基青蒿烷基醚芳基丙烯

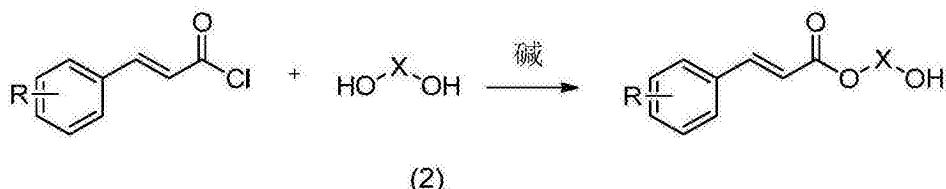
酸酯的粗产物重结晶用溶剂为正己烷、石油醚、环己烷、乙醚、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙醇、或甲醇。

[0019] 在优选实施例方法中,在步骤(iv)中,碱为氢氧化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钾、氢氧化锂、或碳酸锂;且所用溶剂为二氯甲烷、乙酸乙酯、氯仿、甲醇、乙醇、四氢呋喃、1,4-二氧六环、水。

[0020] 本发明另一方面是另一种 β 型羟基青蒿烷基醚的立体选择性制备方法,包括:

[0021] (i) 酰化反应:用二醇化合物和芳基丙烯酰氯在碱性条件下反应生成羟基取代芳基丙烯酸酯,如下反应式(2)所示:

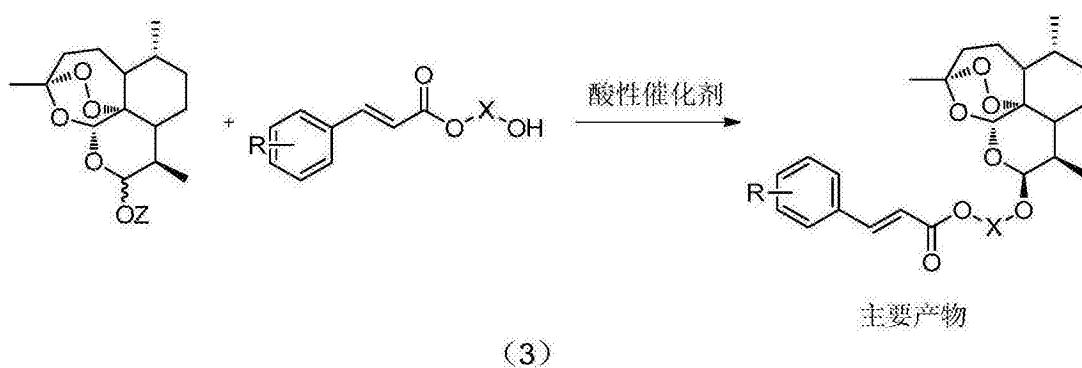
[0022]



[0023] X 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、
 $\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{CH}_2\text{CHCH}_2 \end{array}$ 、
 $\begin{array}{c} | \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 \end{array}$ 、
 $\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2 \end{array}$ 、
 $\begin{array}{c} \text{R}' \quad \text{R}' \\ | \quad | \\ \text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CHCH}_2 \end{array}$,
 $\begin{array}{c} | \\ \text{H}_2\text{CHC=CHCH}_2 \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} | \\ \text{H}_2\text{CH}_2\text{CHC=CHCH}_2\text{CH}_2 \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} | \\ \text{H}_2\text{CH}_2\text{CC}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2 \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} | \\ \text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{array}$, 其中
 R' 为 H、 NO_2 、F、Cl、Br、I、 CF_3 、CN、 OCH_3 、 COOME 或 NHCOCH_3 ,

[0024] (ii) 缩合反应:所得羟基取代芳基丙烯酸酯与双氢青蒿素、双氢青蒿素乙酸酯或双氢青蒿素三氟乙酸酯在酸性催化剂的催化下立体选择性地生成 β 型为主要产物的 α 、 β 型混合的羟基青蒿烷基醚芳基丙烯酸酯,如反应式(3)所示。

[0025]



[0026] 其中, Z 为 H、 COCH_3 或 COCF_3 ;

[0027] (iii) 水解反应: α 、 β 型混合的羟基青蒿烷基醚芳基丙烯酸酯在碱性条件下水解得到 α 、 β 型羟基青蒿烷基醚;

[0028] (iv) α 、 β 型羟基青蒿烷基醚经重结晶得到光学纯的式(1)的 β 型羟基青蒿烷基醚。

附图说明

[0029] 图 1 (A) 和 (B) 为 β 型羟基青蒿乙基醚 1-苯基丙烯酸酯核磁共振氢谱及碳谱;

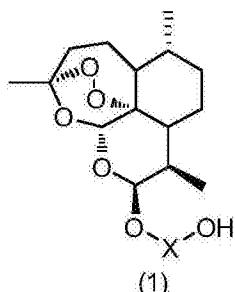
[0030] 图 2 为 α 、 β 型羟基青蒿乙基醚 1- 苯基丙烯酸酯 HPLC 图谱 ; 及

[0031] 图 3 (A) 和 (B) 为 β 型羟基青蒿乙基醚核磁共振氢谱及碳谱。

具体实施方式

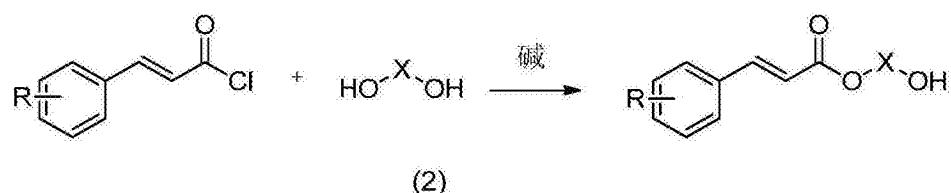
[0032] 本发明的 β 型羟基青蒿烷基醚 (1) 的立体选择性制备方法详述如下。

[0033]



[0034] (i) 首先为酰化反应 : 用二醇化合物和芳基丙烯酰氯在碱性条件下反应生成羟基取代芳基丙烯酸酯, 如下反应式 (2) 所示 :

[0035]



[0036] 上式中, X 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_2\overset{\text{R}'}{\underset{|}{\text{CH}}}\text{CHCH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\overset{\text{R}'}{\underset{|}{\text{CH}}}\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\overset{\text{R}'}{\underset{|}{\text{CH}}}\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\overset{\text{R}'}{\underset{|}{\text{CH}}}\text{CHCH}_2\text{CHCH}_2$ 、 $\text{H}_2\overset{\text{R}'}{\underset{|}{\text{CH}}}\text{HC=CHCH}_2$ 、 $\text{H}_2\overset{\text{R}'}{\underset{|}{\text{CH}}}\text{CH}_2\text{CHC=CHCH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{H}_2\overset{\text{R}'}{\underset{|}{\text{CH}}}\text{CH}_2\text{CC}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2$ 或 $\text{CH}_3\overset{\text{R}'}{\underset{|}{\text{CH}}}\text{CHCH}_2\text{CH}_2\overset{\text{R}'}{\underset{|}{\text{CH}}}\text{CHCH}_3$, 其中 R' 为 H 、 NO_2 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CF_3 、 CN 、 OCH_3 、 COOME 、或 NHCOCH_3 。

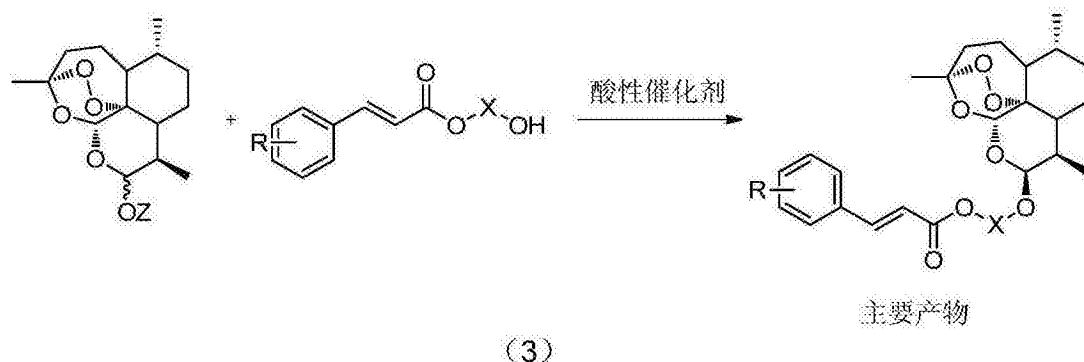
[0037] 反应所用芳基丙烯酰氯中的“芳基”表示苯基或取代苯基, 且在芳基为取代苯基时其结构式中的 $\text{R}-$ 表示芳基丙烯酰氯中苯基被 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{COOR''}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR''}$ 、 $-\text{R''}$ 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 取代基单取代或多取代, 其中, R'' 表示碳原子小于 5 的直链或支链烷烃。

[0038] 反应所用碱包括但不限于碳酸钠、碳酸铯、碳酸氢钠、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸锂、甲胺、乙胺、三乙胺。

[0039] 酰化可在通常的反应条件下进行, 优选地, 反应中芳基丙烯酰氯、二醇化合物和碱三组分的摩尔比为 $1:2.5 \sim 10:1 \sim 5$, 反应温度为 $-10^\circ\text{C} \sim 50^\circ\text{C}$, 且所用溶剂为四氢呋喃、氯仿、二氯甲烷、1, 2- 二氯乙烷、乙醚, 1, 4- 二氧六环。

[0040] (ii) 然后进行缩合反应 : 用上述酰化反应得到的羟基取代芳基丙烯酸酯和双氢青蒿素(或双氢青蒿素乙酸酯、双氢青蒿素三氟乙酸酯)在酸性催化剂的催化下生成 β 型产物占主导的 α 、 β 混合的羟基青蒿烷基醚芳基丙烯酸酯, 如反应式 (3) 所示。

[0041]



[0042] 其中, Z 为 H、COCH₃、或 COCF₃。

[0043] 酸性催化剂包括但不限于三氟化硼乙醚络合物、对甲苯磺酸、四氯化锡、三氟醋酸、甲酸、或三氟甲磺酸。

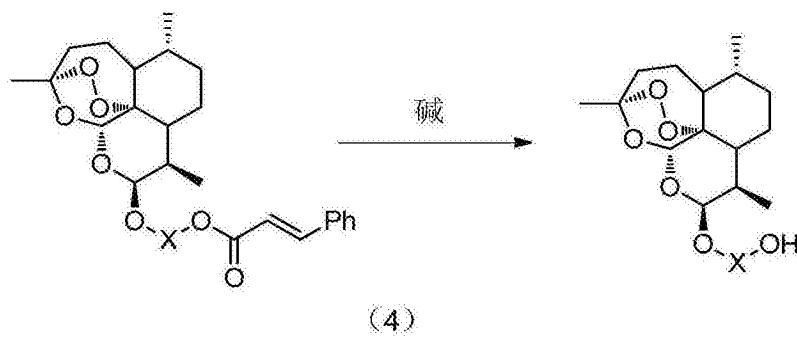
[0044] 反应中双氢青蒿素(或双氢青蒿素乙酸酯、双氢青蒿素三氟乙酸酯)、羟基取代芳基丙烯酸酯和酸性催化剂三组分的摩尔比为 1:0.5 ~ 5:0.01 ~ 1, 反应温度为 -20℃ ~ 50℃, 所用溶剂为四氢呋喃、氯仿、二氯甲烷、1, 2- 二氯乙烷、乙醚。

[0045] α、β 混合物中 β 型产物通常占 90% 及以上。

[0046] (iii) 重结晶: 将所得 α、β 型混合的羟基青蒿烷基醚芳基丙烯酸酯粗产物重结晶得到光学纯的 β 型羟基青蒿烷基醚芳基丙烯酸酯。具体地, 粗产物在室温下置于相应溶剂中, 结晶, 过滤, 得光学纯的 β 型羟基青蒿烷基醚芳基丙烯酸酯, 其中, 相应溶剂包括但不限于正己烷、石油醚、环己烷、乙醚、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙醇、或甲醇。

[0047] (iv) 水解反应: 将所得 β 型羟基青蒿烷基醚芳基丙烯酸酯在碱性条件下水解得到 β 型羟基青蒿烷基醚, 如反应式式(4)所示:

[0048]



[0049] 其中, “碱”包括但不限于碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸锂。反应中 β 型羟基青蒿烷基醚芳基丙烯酸酯与碱的摩尔比为 1:1 ~ 10, 反应温度为 0℃ ~ 60℃, 所用溶剂为二氯甲烷、乙酸乙酯、氯仿、甲醇、乙醇、四氢呋喃、1, 4- 二氧六环、水。

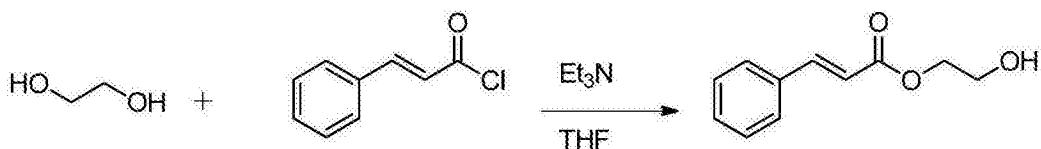
[0050] 另外, 虽然本发明实施例中使用 α、β 型混合物先重结晶后再水解的工艺路线, 但也可以采用先水解后再重结晶得到终产物的路线, 其中可以使用与前面工艺路线中相同或类似的水解工艺和重结晶工艺。

[0051] 本发明通过以下实例做进一步阐释, 但并不限制本发明的范围。

[0052] 实例一:

[0053] (i) 反应方程式:

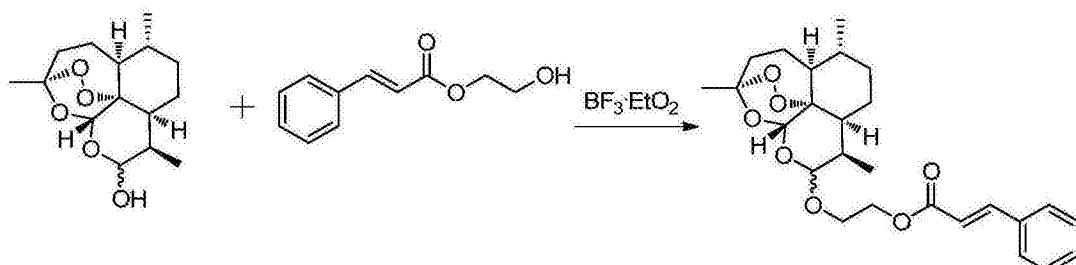
[0054]



[0055] 反应操作 :500mL 的反应瓶中加入乙二醇(200mmol), THF (四氢呋喃)(200mL) 和三乙胺(60mmol), 冰水浴下搅拌半个小时, 缓慢滴加苯基丙烯酰氯(50mmol) 的四氢呋喃(100mL) 溶液, 滴加完毕后继续搅拌 10 个小时, 然后减压蒸除溶剂, 剩余物中加入 50mL 乙酸乙酯和 200mL 水, 搅拌均匀后分层, 乙酸乙酯萃取水相, 合并有机相并用无水硫酸镁干燥, 减压蒸除溶剂得油状物, 直接用于下一步反应。

[0056] (ii) 反应方程式 :

[0057]



[0058] 反应操作 :双氢青蒿素(40mmol)和步骤(i)所得反应物溶于 200mL 氯仿中, 于冰水下搅拌 20 分钟后, 缓慢滴加三氟化硼乙醚络合物 0.5mL, 滴加完毕后于室温下继续搅拌 10 个小时, 然后加入 100mL 饱和碳酸钠溶液淬灭反应, 静置分层后分离有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 得 α、β 混合羟基青蒿乙基醚 1- 苯基丙烯酸酯, 其 β 体与 α 体的比例为 92.6:7.4, 见附图 2。

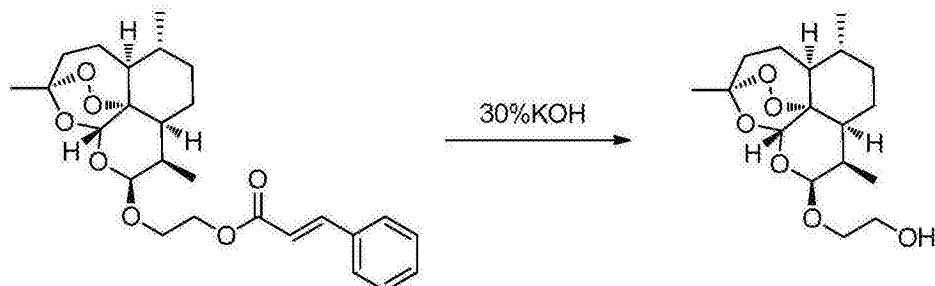
[0059] (iii) 将步骤(ii)所得 α、β 混合羟基青蒿乙基醚 1- 苯基丙烯酸酯于室温下置于 50mL 正己烷 /5mL 二氯甲烷中, 静置, 结晶过滤, 得白色固体 15.04g, 其 β 体含量 ≥ 99.9%, 收率 82%, 核磁共振氢谱及碳谱见附图 1。

[0060] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) :7.71 (1H, d, J=16Hz), 7.53 (2H, m), 7.40 (3H, m), 6.46 (1H, d, J=16Hz), 5.48 (1H, s), 4.87 (1H, d, J=3.6Hz), 4.45 (1H, m), 4.34 (1H, m), 4.13 (1H, m), 3.72 (1H, m), 2.64 (1H, m), 2.36 (1H, m), 2.03 (1H, m), 1.78 (3H, m), 1.58 (1H, m), 1.45 (3H, s), 1.42 (2H, m), 1.25 (2H, m), 0.93 (3H, d, J=7.2Hz), 0.89 (1H, m), 0.85 (3H, d, J=6.0Hz)。

[0061] ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃):12.93, 20.23, 24.42, 24.65, 26.18, 30.84, 34.60, 36.43, 37.51, 44.42, 52.45, 63.49, 65.84, 81.10, 87.91, 102.00, 104.09, 117.90, 128.08, 128.89, 130.37, 134.35, 144.97, 166.67。

[0062] (iv) 反应方程式 :

[0063]



[0064] 反应操作 : 将步骤(iii)所得白色固体用 100mL 氯仿溶解后加入 30% 的氢氧化钾溶液 50mL 并搅拌 12 个小时, 然后静置分离有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压蒸出溶剂后得 β 型羟基青蒿乙醚含量 $\geq 99.9\%$, 以起始原料双氢青蒿素计, 反应总摩尔收率为 78.2%, β 型羟基青蒿乙醚核磁共振氢谱及碳谱见附图 3。

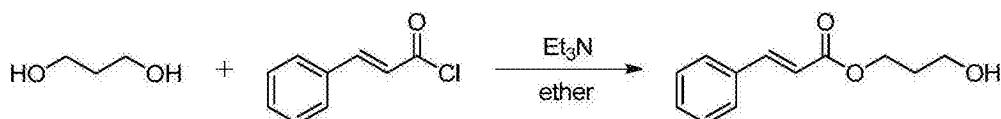
[0065] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 0.93 (3H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 0.97 (3H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 0.97 (1H, m), 1.33 (2H, m), 1.43 (3H, s), 1.49 (2H, m), 1.63 (1H, m), 1.77 (2H, m), 1.82 (1H, m), 2.06 (1H, m), 2.19 (1H, s), 2.38 (1H, m), 2.67 (1H, m), 3.66 (1H, m), 3.75 (2H, m), 3.88 (1H, s), 4.85 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 5.45 (1H, s)

[0066] $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3): 13.05, 20.32, 24.59, 24.66, 26.11, 30.89, 34.56, 36.37, 37.45, 44.33, 52.49, 62.35, 70.68, 81.02, 87.98, 102.58, 104.20。

[0067] 实例二 :

[0068] (i) 反应方程式 :

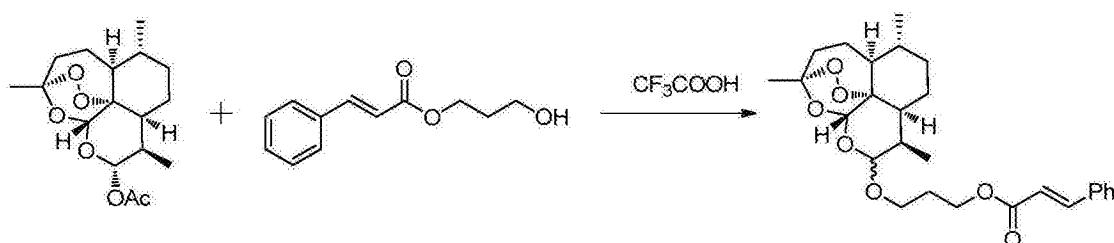
[0069]



[0070] 反应操作 : 500mL 的反应瓶中加入丙二醇 (200mmol), ether (乙醚) (200mL) 和三乙胺 (60mmol), 冰水浴下搅拌半个小时, 缓慢滴加 1-苯基丙烯酰氯 (50mmol) 的乙醚 (100mL) 溶液, 滴加完毕后继续搅拌 10 个小时, 然后减压蒸除溶剂, 剩余物中加入 50mL 二氯甲烷和 200mL 水, 搅拌均匀后分层, 二氯甲烷萃取水相, 合并有机相并用无水硫酸镁干燥, 减压蒸除溶剂得油状物, 直接用于下一步反应。

[0071] (ii) 反应方程式 :

[0072]



[0073] 反应操作 : 双氢青蒿素乙酸酯 (40mmol) 和步骤(i)所得反应物溶于 200mL 二氯甲烷中, 于冰水下搅拌 20 分钟后, 缓慢滴加三氟乙酸 0.5mL, 滴加完毕后于室温下继续搅拌 10 个小时, 然后加入 100mL 饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 静置分层后分离有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 得 α 、 β 混合羟基青蒿丙基醚 1-苯基丙烯酸酯, 其 β 体与

α 体的比例为 94.1:5.9。

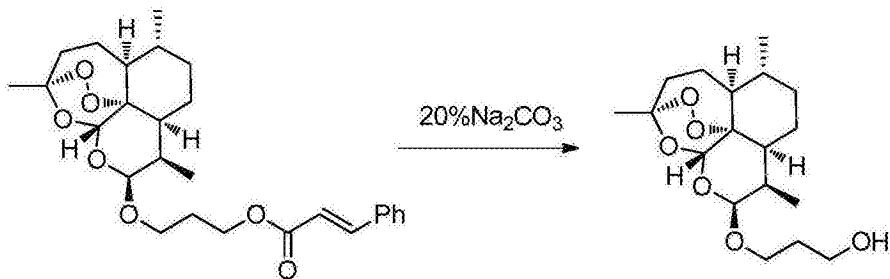
[0074] (iii) 再将所得 α 、 β 混合体置于 50mL 石油醚 / 5mL 乙酸乙酯溶液中, 静置, 结晶过滤, 所得白色固体为 β 体 17.19g, β 体含量 $\geq 99.9\%$, 收率 90.9%。

[0075] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : 7.70 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.68 (2H, m), 7.55 (3H, m), 6.46 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 5.42 (1H, s), 4.81 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 4.25 (2H, m), 3.91 (1H, m), 3.44 (1H, m), 2.65 (1H, m), 2.37 (1H, m), 2.05 (1H, m), 1.89 (1H, m), 1.78 (3H, m), 1.69 (2H, m), 1.65 (1H, m), 1.45 (3H, s), 1.34 (1H, m), 1.25 (1H, m), 0.94 (1H, m), 0.95 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.94 (1H, m), 0.93 (3H, d, $J=7.6\text{Hz}$)。

[0076] $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3): 12.91, 20.23, 24.40, 24.69, 26.17, 29.38, 30.86, 34.60, 36.47, 37.51, 44.46, 52.45, 63.51, 65.84, 81.11, 87.93, 101.87, 104.01, 117.90, 128.08, 128.89, 130.36, 134.31, 144.95, 166.61。

[0077] (iv) 反应方程式 :

[0078]



[0079] 反应操作 : 将步骤(iii)所得白色固体用 100mL 乙酸乙酯溶解后加入 20% 的碳酸钠溶液 50mL 并搅拌 12 个小时, 然后静置分离有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压蒸出溶剂后得 β 型羟基青蒿丙基醚, 含量 $\geq 99.9\%$, 以起始原料双氢青蒿素乙酸酯计, 反应总摩尔收率为 88.2%。

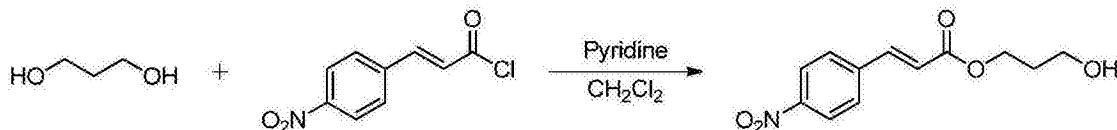
[0080] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 0.94 (3H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 0.97 (3H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 0.97 (1H, m), 1.33 (2H, m), 1.42 (3H, s), 1.49 (2H, m), 1.65 (3H, m), 1.78 (2H, m), 1.82 (1H, m), 2.05 (1H, m), 2.19 (1H, s), 2.39 (1H, m), 2.61 (1H, m), 3.64 (1H, m), 3.76 (2H, m), 3.88 (1H, s), 4.84 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 5.45 (1H, s)。

[0081] $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3): 13.04, 20.33, 24.59, 24.67, 25.11, 26.14, 30.86, 34.57, 36.37, 37.45, 44.32, 52.49, 62.36, 70.66, 81.01, 87.99, 102.58, 104.21。

[0082] 实例三 :

[0083] (i) 反应方程式 :

[0084]

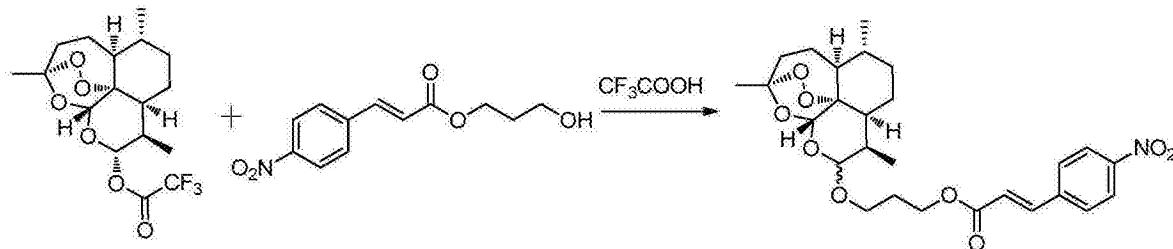


[0085] 反应操作 : 500mL 的反应瓶中加入丙二醇 (200mmol), 四氢呋喃 (200mL) 和 Pyridine (吡啶) (60mmol), 冰水浴下搅拌半个小时, 缓慢滴加 1-对硝基苯基丙烯酰氯 (50mmol) 的四氢呋喃 (100mL) 溶液, 滴加完毕后继续搅拌 10 个小时, 然后减压蒸除溶剂, 剩余物中加入 50mL 乙酸乙酯和 200mL 水, 搅拌均匀后分层, 乙酸乙酯萃取水相, 合并有机相并

用无水硫酸镁干燥,减压蒸除溶剂得油状物,直接用于下一步反应。

[0086] (ii) 反应方程式 :

[0087]



[0088] 反应操作 : 双氢青蒿素三氟乙酸酯(40mmol)和步骤(i)所得反应物溶于 200mL 氯仿中,于冰水下搅拌 20 分钟后,缓慢滴加三氟乙酸 0.5mL,滴加完毕后于室温下继续搅拌 10 个小时,然后加入 100mL 饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应,静置分层后分离有机相,有机相用无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得 α 、 β 混合羟基青蒿丙基醚 1- 苯基丙烯酸酯,其 β 体与 α 体的比例为 93.4:6.6。

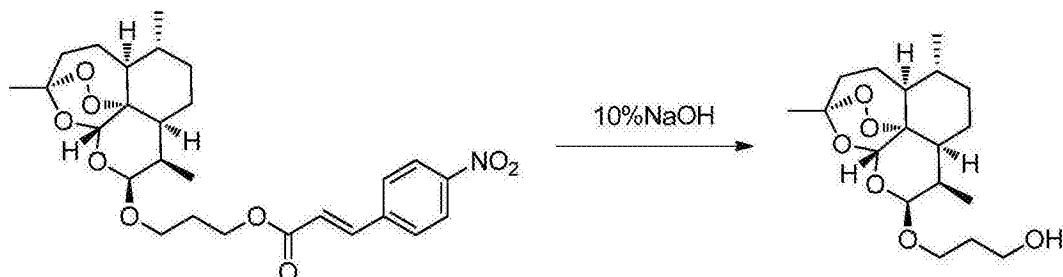
[0089] (iii) 再将所得 α 、 β 混合体置于 50mL 石油醚 /5mL 四氢呋喃溶液中,静置,结晶过滤,得白色固体为 β 体 16.39g, β 体含量 $\geq 99.9\%$, 收率 79.17%。

[0090] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : 7.76 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.72 (2H, m), 7.65 (2H, m), 6.56 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 5.44 (1H, s), 4.85 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 4.25 (2H, m), 3.90 (1H, m), 3.44 (1H, m), 2.65 (1H, m), 2.35 (1H, m), 2.05 (1H, m), 1.85 (1H, m), 1.78 (3H, m), 1.70 (2H, m), 1.65 (1H, m), 1.45 (3H, s), 1.35 (1H, m), 1.25 (1H, m), 0.95 (1H, m), 0.95 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.94 (1H, m), 0.94 (3H, d, $J=7.6\text{Hz}$)。

[0091] $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3): 12.91, 20.23, 24.40, 24.69, 26.17, 29.38, 30.86, 34.60, 36.47, 37.51, 44.46, 52.45, 63.51, 65.84, 81.11, 87.93, 101.87, 104.01, 117.90, 128.08, 128.89, 130.36, 134.31, 144.95, 166.64。

[0092] (iv) 反应方程式 :

[0093]

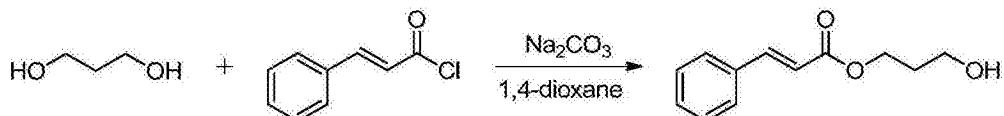


[0094] 反应操作 : 将步骤(iii)所得白色固体用 100mL 二氯甲烷溶解后加入 10% 的氢氧化钠溶液 50mL 并搅拌 12 个小时,然后静置分离有机相,有机相用无水硫酸钠干燥,减压蒸出溶剂后得 β 型羟基青蒿丙基醚,含量 $\geq 99.9\%$,以起始原料双氢青蒿素三氟乙酸酯计,反应总摩尔收率为 76.8%。

[0095] 实例四 :

[0096] (i) 反应方程式 :

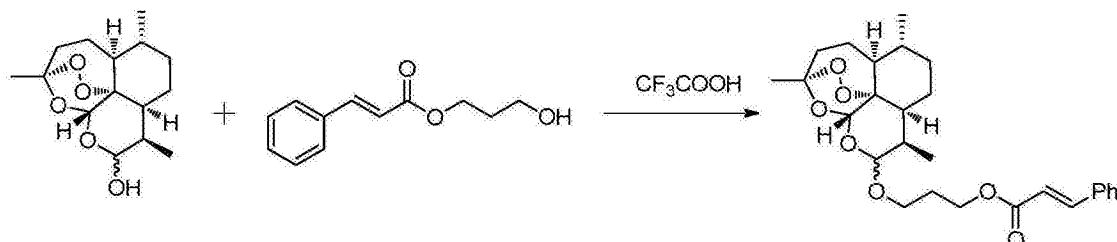
[0097]



[0098] 反应操作 :500mL 的反应瓶中加入丙二醇(200mmol), 1, 4-dioxane (1, 4-二氧六环)(200mL) 和碳酸钠(60mmol), 冰水浴下搅拌半个小时, 缓慢滴加 1- 苯基丙烯酰氯(50mmol) 的乙醚(100mL) 溶液, 滴加完毕后继续搅拌 10 个小时, 然后减压蒸除溶剂, 剩余物中加入 50mL 二氯甲烷和 200mL 水, 搅拌均匀后分层, 二氯甲烷萃取水相, 合并有机相并用无水硫酸镁干燥, 减压蒸除溶剂得油状物, 直接用于下一步反应。

[0099] (ii) 反应方程式 :

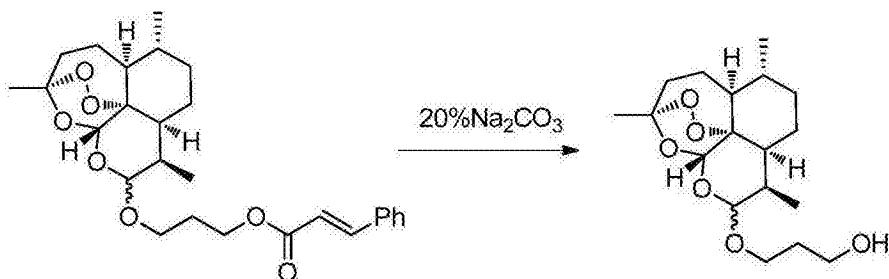
[0100]



[0101] 反应操作 :双氢青蒿素(40mmol)和步骤(i)所得反应物溶于 200mL 1, 2- 二氯乙烷中, 于冰水下搅拌 20 分钟后, 缓慢滴加三氟乙酸 0.5mL, 滴加完毕后于室温下继续搅拌 10 个小时, 然后加入 100mL 饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 静置分层后分离有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 得 α 、 β 混合羟基青蒿丙基醚 1- 苯基丙烯酸酯, 其 β 体与 α 体的比例为 91.5:8.5。

[0102] (iii) 反应方程式 :

[0103]



[0104] 反应操作 :将步骤(iii)所得产物用 100mL 乙酸乙酯溶解后加入 20% 的碳酸钠溶液 50mL 并搅拌 12 个小时, 然后静置分离有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压蒸出溶剂后得 α 、 β 混合羟基青蒿丙基醚。

[0105] (iv) 再将所得 α 、 β 混合羟基青蒿丙基醚置于 50mL 石油醚 /5mL 二氯甲烷溶液中, 静置, 结晶过滤, 所得白色固体为 β 型羟基青蒿丙基醚共 11.85g, 其 β 体含量 $\geq 99.9\%$, 以起始原料双氢青蒿素计, 反应总摩尔收率为 86.5%。

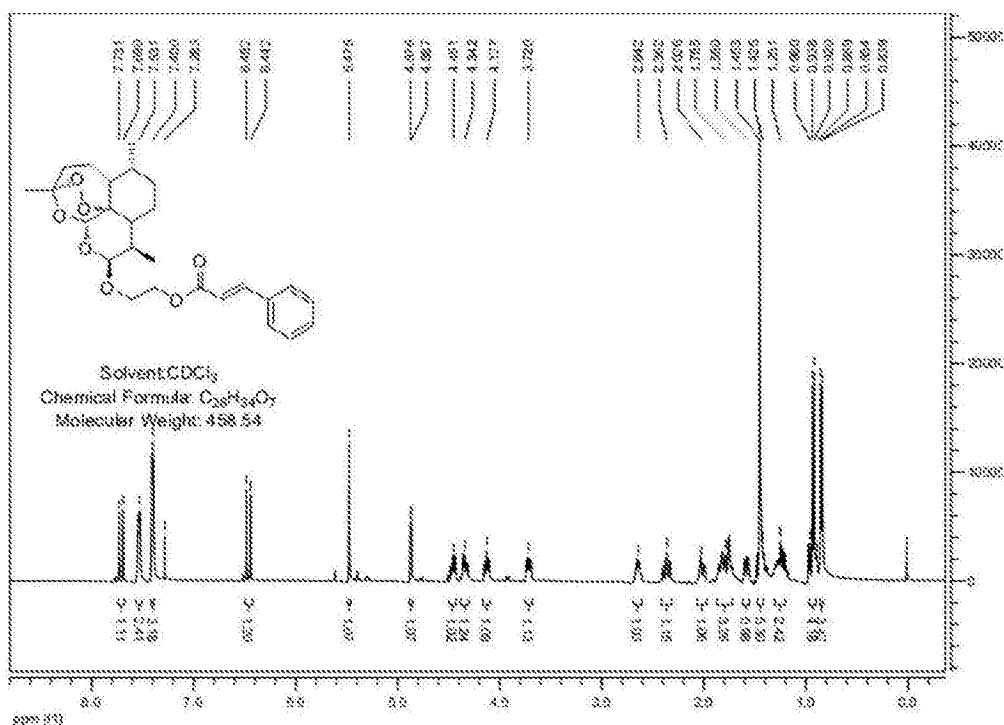


图 1 (A)

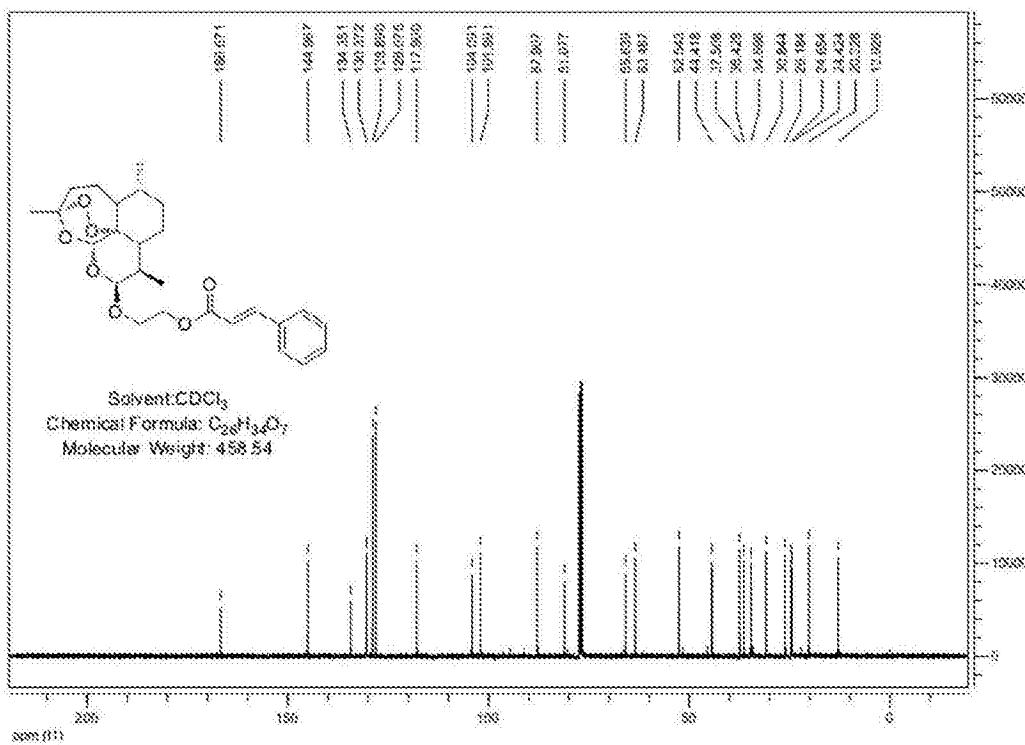
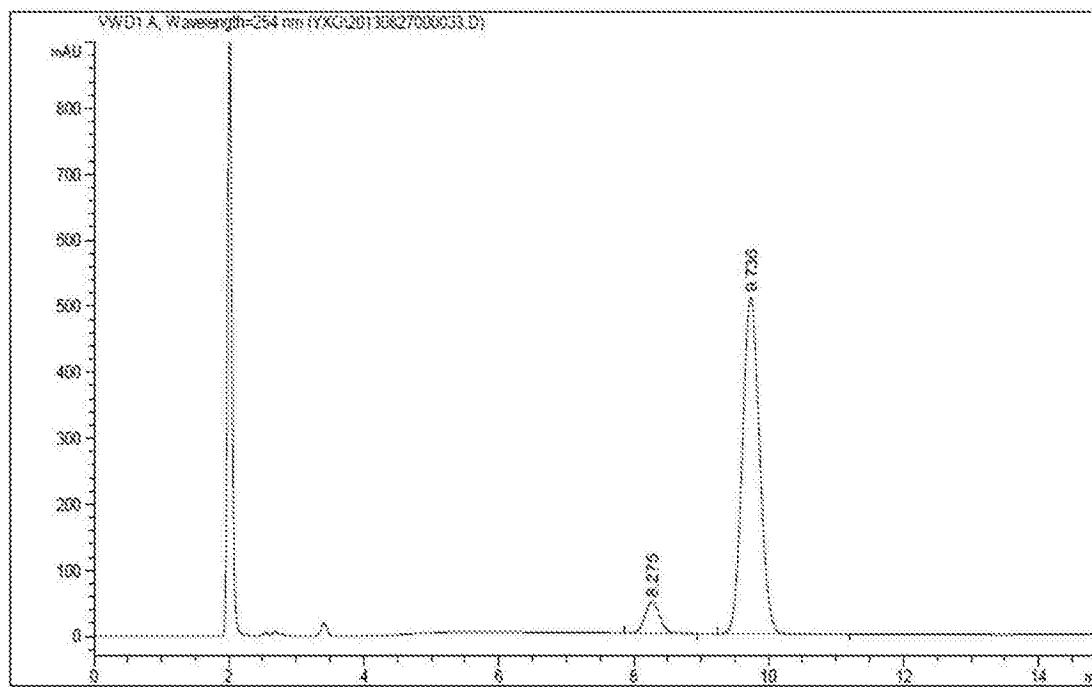


图 1 (B)



Area Percent Report

Sorted By : Signal
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Sample Amount: : 1.00000 [ng/uL] {not used in calc.}
Do not use Multiplier & Dilution Factor with IS%
%

Signal 1: VNRL A, Wavelength=254 nm

Peak SeqTime	Type	Width	Area	Height	Area
#	(min)	{min}	{mAU*s}	{mAU}	%
1	8.275	0.0365	732.33421	47.74934	7.4315
2	9.736	0.0340	899.88773	509.88773	92.5685
Total:			1631.22194	987.62707	100.0000

图 2

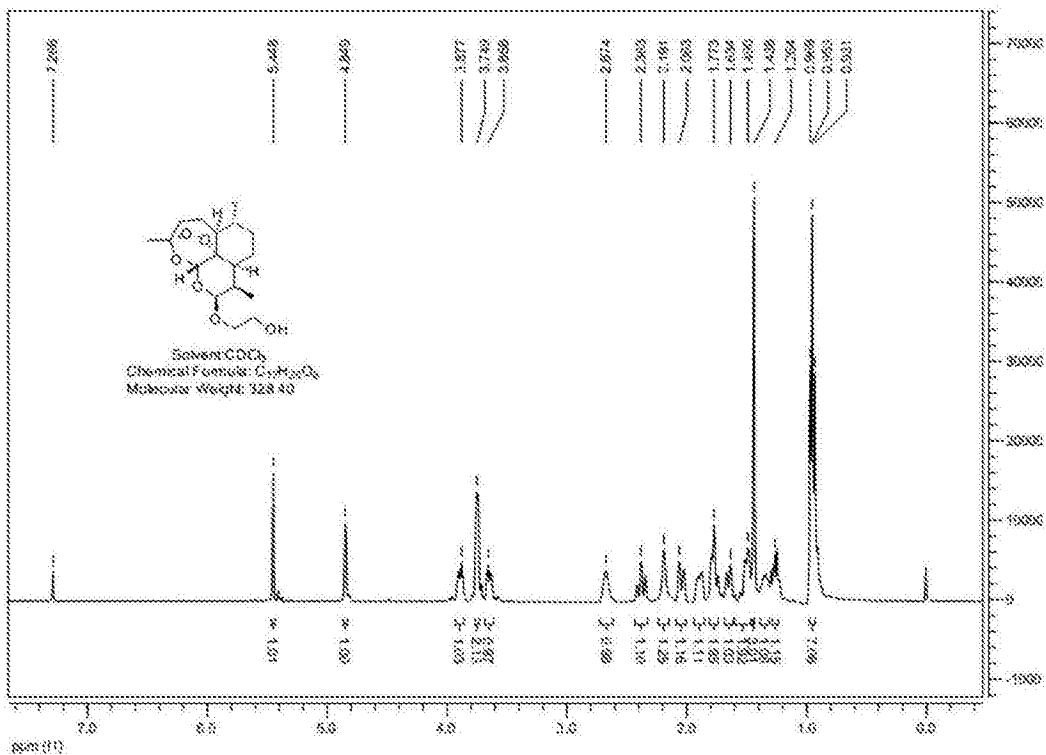


图 3 (A)

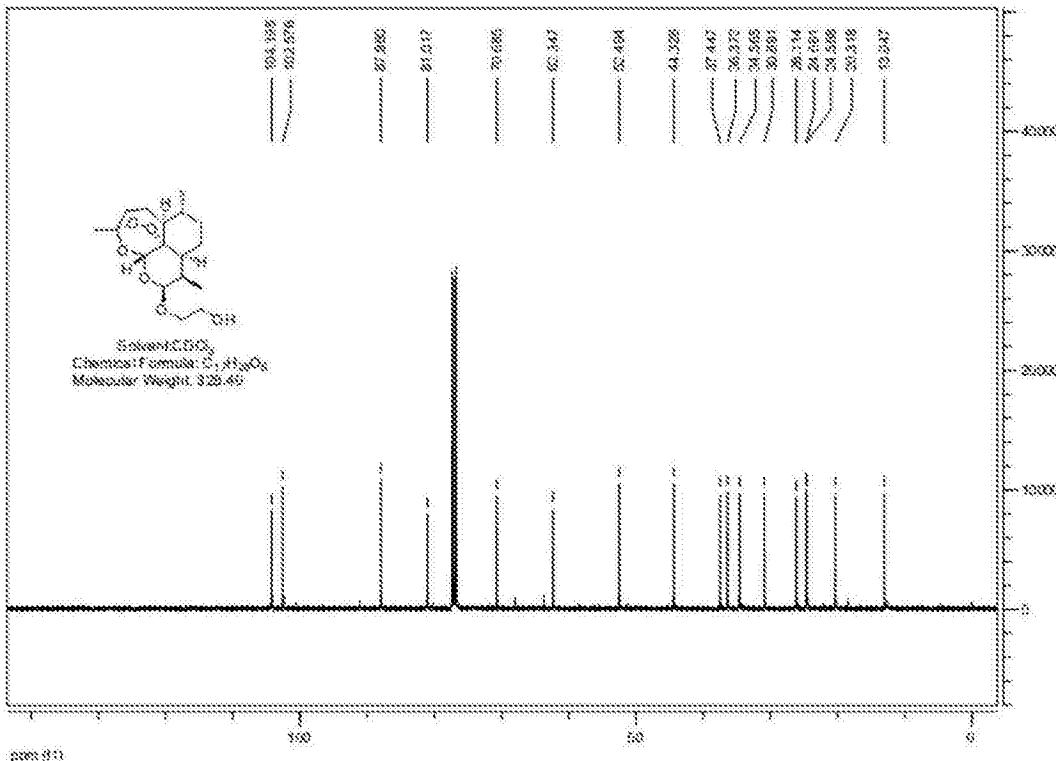


图 3 (B)