

青蒿琥酯手性酰胺衍生物的合成

向恬 罗钦哲 郑文菲 申福 彭林 (通讯作者)

邵阳学院食品与化学工程学院 湖南 邵阳 422000

【摘要】：近年研究显示，青蒿琥酯除了有较强的抗疟活性外，在肝癌、乳腺癌、白血病等多种肿瘤细胞也表现出明显的抑制增殖效果。与传统抗肿瘤的药物相比，青蒿素及其衍生物的优势在于具有靶向性、毒副作用较低、原料易得且成本相对低廉，所以具备良好的成药潜力。手性酰胺结构能够用于改善药物分子与靶点的空间匹配性，增强二者间的立体专一性相互作用，从而增强化合物的药理活性。将青蒿琥酯与手性氨基醇进行酰胺化结构修饰拼接，有望在提升其抗肿瘤活性的同时，降低药理毒性并优化药物的靶向递送能力。对酰胺化反应的条件进行优化，最终确定了较为理想的合成工艺：以超干 DMF 为反应溶剂，在 25°C 下，以 150mol% 的 4-二甲氨基吡啶 (DMAP) 作为催化剂，从而实现青蒿琥酯与 L-苯甘氨酸的高效缩合，目标产物的产率可达 78%。

【关键词】：青蒿素；青蒿琥酯；手性氨基醇

DOI:10.12417/2705-098X.26.10.058

1 引言

青蒿素是从传统中药黄花蒿 (*Artemisia annua*) 中分离得到的含过氧桥结构的倍半萜内酯类化合物，自 20 世纪 70 年代被发现以来，因其强效的抗疟活性而备受瞩目^[1]。其衍生物如双氢青蒿素、蒿甲醚和青蒿琥酯，后者已成为临床上一线抗疟药物^[2]。其中，青蒿琥酯不仅保留了抗疟活性，最新研究证实其在乳腺癌、肝癌、胰腺癌及白血病等多种肿瘤模型中展现出显著的抗癌潜力，其作用机制与其母核结构介导的自由基损伤相关。凭借毒性低、原料来源广泛及制备成本可控等优势，青蒿琥酯已成为抗肿瘤药物研发的重要方向之一^[3]。

另一方面，手性氨基醇类化合物因其结构中具备适宜的配位原子，能有效调节金属中心的碱性与电子环境，精准控制配位数与立体构型，增强配合物刚性，在不对称催化领域被广泛用作手性配体^[4]。在药物化学中，基于手性氨基醇构建的手性酰胺结构能够增强药物分子与酶、受体等靶点的立体专一性结合能力，从而提升抗肿瘤、抗疟等药理活性。例如，芳基乙醇胺与芳氧丙醇胺类药物在呼吸系统和心血管疾病治疗中具有重要应用，如 β 受体激动剂盐酸异丙肾上腺素、福莫特罗可用于哮喘控制，而 β 受体阻滞剂普萘洛尔则适用于心动过速的治疗^[5]。

为充分发挥青蒿琥酯自身的抗肿瘤作用，并结合手性氨基醇的结构特点，将二者进行分子拼接，设计并合成新的青蒿素

衍生物，期望获得抗肿瘤活性更优的化合物。同时，对合成路线中的反应条件进行系统优化，重点考察溶剂种类和反应温度等关键因素对产物收率的影响，确定适宜的工艺参数，为后续该类衍生物的深入研究与应用奠定基础。

2 实验部分

2.1 实验试剂

青蒿琥酯，L-苯甘氨酸，4-二甲氨基吡啶 (DMAP)，无水硫酸钠 (Na_2SO_4)，二氯甲烷 (CH_2Cl_2)，

苯 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$)，四氢呋喃 ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$)，乙腈 (CH_3CN)，二甲基亚砜 (DMSO)，乙醇 ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)，石油醚，N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)，1,4-二氧六环 ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$)，乙酸乙酯 ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$)。

2.2 实验仪器

电热鼓风干燥箱 (DHG 型)，恒温加热磁力搅拌 (DF-101B)，旋转蒸发仪 (RE-2000A)，点样毛细管 (0.5×100)，电子天平 (FA2004)，上分析天平 (YH-M6002)。

2.3 实验方法

所有反应均在无水无氧条件下进行，并全程采用氮气保护。产物经硅胶柱层析分离纯化，洗脱剂为二氯甲烷-甲醇体系；反应全程通过薄层色谱 (TLC) 进行监测，显色剂为实验室自制茴香醛显色剂：13 mL 茴香醛、478 mL 乙醇、5 mL 冰醋酸、18 mL 浓硫酸。

作者简介：向恬，女 (1998.02-)，土家族，湖南湘西人，硕士在读，研究方向：药物合成；

罗钦哲，男 (2002.03-)，汉，湖南邵阳人，硕士在读，研究方向：药物合成；

郑文菲，男 (2000.06-)，苗，湖南怀化人，硕士在读，研究方向：药物合成；

申福，男 (2003.11-)，汉，湖南邵阳人，本科在读，研究方向：药物合成；

彭林，男 (1973-)，汉，湖南邵阳人，博士，副研究员，研究方向：药物合成。

项目基金：邵阳学院研究生科研创新项目：含氟药物中间体的合成及工艺研究 (编号：CX2024SY029)。

湖南省自然科学基金：抗结直肠癌活性的青蒿素衍生物的设计与合成 (编号：2023JJ50038)。

2.3.1 溶剂的筛选

根据反应路线,取洁净干燥的反应试管,用烤枪烘烤瓶身,抽换气后依次加入 L-苯甘氨酸、4-二甲氨基吡啶 (DMAP)、1-乙基-(3-二甲基氨基丙基) 碳酰二亚胺盐酸盐 (EDCI)、以及加入不同溶剂溶解,在室温下搅拌五分钟后加入青蒿琥酯,反应过夜。反应结束后向反应体系中加入 0.5 M 盐酸溶液至 PH 为 6-7,再加入乙酸乙酯稀释后萃取,将有机相用水萃取三次后用无水硫酸钠干燥,经旋转蒸发仪减压除去溶剂,后经硅胶柱层析分离(洗脱剂比例为二氯甲烷 (DCM)/甲醇=80/1、70/1、60/1) 得到目标产物,考察不同溶剂对反应收率的影响,结果见表 1。

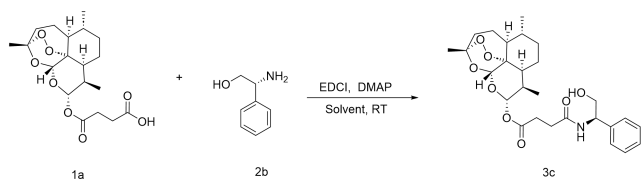


表 1 不同反应溶剂对目标产物合成结果的影响

Table 1 Effects of different reaction solvents on the synthesis results of target productsa

序号	溶剂	收率(%)
1	二氯甲烷	64
2	溴乙烷	35
3	苯	25
4	四氢呋喃	43
5	乙腈	40
6	二甲基亚砷	Trace
7	无水乙醇	20
8	石油醚	NR
9	N,N-二甲基甲酰胺	68
10	乙酸乙酯	54
11	1,4-二氧六环	46

Unless noted otherwise,the reaction was conducted with 1a (0.26 mmol),2a(0.31 mmol),EDCI(0.26 mmol,100 mol%),150 mol%DMAP in solvent(0.5 mL)at rt.

根据结果发现:反应对溶剂性质的差异具有显著依赖性,在不同的溶剂体系中对产物收率的影响差异明显。在实验中考察的 12 种溶剂中,其中二氯甲烷 (DCM)、溴乙烷、苯、乙腈、四氢呋喃 (THF)、无水乙醇、N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、乙酸乙酯以及 1,4-二氧六环作为溶剂时均能获得较为理想的反应收率;相比之下,二甲基亚砷 (DMSO) 和石油醚作为溶剂

时收率明显偏低或无明显反应。其中, N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 表现出最优的溶剂效应,目标产物的收率显著高于其他溶剂体系。确定 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 为该反应的最佳溶剂。

2.3.2 反应温度的筛选

根据反应路线,取洁净干燥的反应试管,用烤枪烘烤瓶身,抽换气后依次加入 L-苯甘氨酸、4-二甲氨基吡啶 (DMAP)、1-乙基-(3-二甲基氨基丙基) 碳酰二亚胺盐酸盐 (EDCI)、加入 DMF 溶解,在室温下搅拌五分钟后加入青蒿琥酯,后置于不同的温度下反应过夜。反应结束后向反应体系中加入 0.5 M 盐酸溶液至 PH 为 6-7,再加入乙酸乙酯稀释后萃取,将有机相用水萃取三次后用无水硫酸钠干燥,经旋转蒸发仪减压除去溶剂,后经硅胶柱层析分离(洗脱剂比例为二氯甲烷 (DCM)/甲醇=80/1、70/1、60/1) 得到目标产物,考察不同温度对反应收率的影响,结果见表 2。

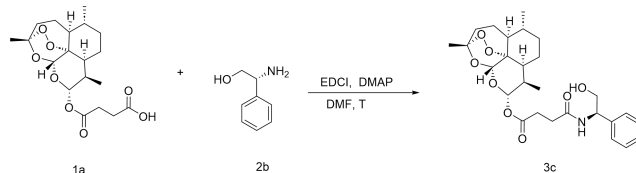


表 2 不同反应温度对目标产物合成结果的影响

Table.2 Effect of different reaction temperatures on the synthesis results of target productsa

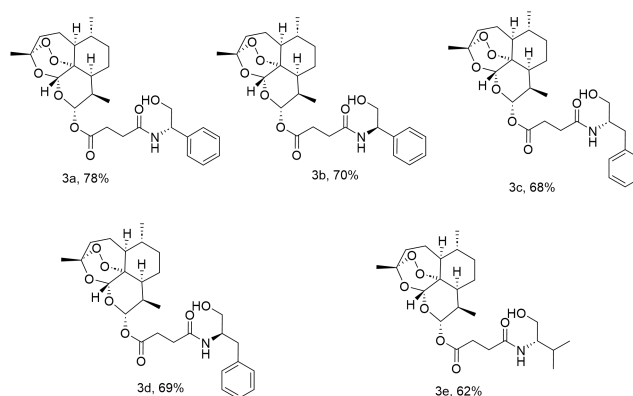
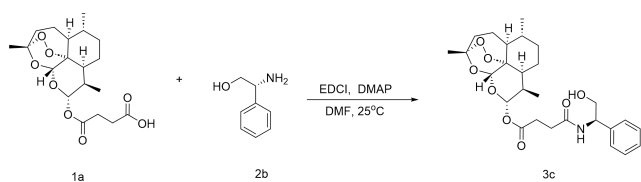
序号	温度(°C)	收率(%)
1	0	20
2	20	70
3	25	78
4	35	68
5	40	56

Unless noted otherwise,the reaction was conducted with 1a(0.26 mmol),2a(0.39 mmol),EDCI(0.26 mmol,100 mol%),150 mol%DMAP in DMF(0.5 mL)at X°C.

表 2 中温度对反应动力学具有显著的调控作用。数据显示,进行适当的升温可以加速反应进程并可以提高产物收率,但温度过高或过低均不利于反应的进程。具体而言,在低温的反应体系中(表 2, 序号 1) 反应收率仅为 20%,表明分子动能不足导致反应难以充分进行;而在高温反应体系中(表 2, 序号 5) 收率降至 56%,故推测与反应体系中的副反应加剧或产物的热分解有关。当反应体系的温度控制在 25°C时,收率达到 78%(表 2, 序号 3)。综合反应体系速率与产物的稳定性的考量,确定将 25°C作为该反应体系的最佳反应温度。

2.3.3 普适性研究

根据反应路线,取洁净干燥的反应试管,用烤枪烘烤瓶身,抽换气后依次加入不同的手性氨基醇、4-二甲氨基吡啶(DMAP)、1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐(EDCI)、加入DMF溶解,在室温下搅拌五分钟后加入青蒿琥酯,后置于不同的温度下反应过夜。反应结束后向反应体系中加入0.5 M 盐酸溶液至PH为6-7,再加入乙酸乙酯稀释后萃取,将有机相用水萃取三次后用无水硫酸钠干燥,经旋转蒸发器减压除去溶剂,后经硅胶柱层析分离(洗脱剂比例为二氯甲烷(DCM)/甲醇=80/1、70/1、60/1)得到目标产物,考察不同底物的普适性研究。



3 总结

青蒿素衍生物和手性氨基醇都具有重要的生物活性。该化合物医药领域研究价值显著。本研究将青蒿琥酯和L-苯甘氨酸醇作为底物,系统性筛选并优化了反应的条件,并对此方法进行了普适性实验。结果表明,在超干DMF中、温度为25°C的条件下,以150 mol%4-二甲氨基吡啶(DMAP)为催化剂,目标产物的产率最高可达78%,且该条件对多种底物均表现出良好的普适性。为青蒿素类衍生物,青蒿琥酯的衍生物的合成拓展了新的思路,也为手性酰胺类化合物的研究进一步提供了参考依据。

参考文献:

- [1] 屠呦呦.青蒿及青蒿素类药物[M].北京:化学工业出版社,2009:1-4.
- [2] Yao Z,Bhandari A,et al.Biochemical and Biophysical Research Communications,2018,501(3):636-642.
- [3] 曹慧,李国庆.青蒿素类药物的生物学活性应用研究进展[J].微生物学免疫学进展,2016,44(2):84-88.
- [4] Fache F,Schulz E,Tommasino M L,et al.Nitrogen-containing ligands for asymmetric homogeneous and heterogeneous catalysis[J].Chemical Reviews,2000,100(6):2159-2232.
- [5] 沈宗旋,李咏华,秦宏兵.不对称硼烷还原合成手性氨基醇[J].化学研究,2004,15(4):23-26.