

活性天然产物莪术烯的全合成

郭晶晶^{1,2}, 袁长春^{1,2}, 傅凯^{1,2}, 荀苗苗^{1,2}, 马文兵¹, 王志强¹, 李志春¹

(1. 中北大学化学与化工学院, 太原 030051;

2. 中北大学德州产业技术研究院, 德州 253034)

摘要: 莪术烯(Curzerene)是从姜黄属植物的根茎中分离提取的萜烯呋喃类天然产物, 具有抗炎、抗癌、抗利什曼病等多种生物活性. 本文以商业化试剂(+)-马鞭草烯酮(**6**)为手性原料, 首先通过已知的3步反应得到关键酮化合物(**4**); **4**再与1,1-二甲氧基丙酮发生由TiCl₄-Et₃N介导的用于构建丁烯酸内酯的串联环化反应, 分别以56%和20%的收率得到天然产物isogermafurenolid(**2**)及其异构体8-epi-isogermafurenolid(**2'**); 最后, **2**与**2'**经DIBAL-H还原、酸促进脱水呋喃化一锅反应, 以82%的收率合成了目标天然产物莪术烯. 该合成路线共5步, 总收率34%.

关键词: 温莪术; 榄香烯型倍半萜; 莪术烯; 全合成

中图分类号: O629.9

文献标识码: A

DOI: 10.19907/j.0490-6756.2023.035001

Total synthesis of bioactive natural product Curzerene

GUO Jing-Jing^{1,2}, YUAN Chang-Chun^{1,2}, FU Kai^{1,2},

XUN Miao-Miao^{1,2}, MA Wen-Bing¹, WANG Zhi-Qiang¹, LI Zhi-Chun¹

(1. School of Chemistry and Chemical Engineering, North University of China, Taiyuan 030051, China;

2. Dezhou Industrial Technology Research Institute, North University of China, Dezhou 253034, China)

Abstract: Curzerene is a natural product of terpene furans isolated from the curcuma rhizomes, which has various biological activities such as anti-inflammation, anti-cancer and anti-leishmaniasis. In this paper, commercially available (+)-verbenone (**6**) was utilized as chiral starting material to synthesize Curzerene in 5 steps with 34% total yield. A key ketone compound **4** was first obtained through a known three-step reaction. Then ketone **4** and 1,1-dimethoxyacetone underwent TiCl₄-Et₃N-mediated cyclization reaction to afford natural products isogermafurenolid (**2**) and its isomer 8-epi-isogermafurenolid (**2'**) in 56% and 20% yield, respectively. Finally, the target Curzerene was synthesized from **2** and **2'** with 82% yield by a one-pot reaction of DIBAL-H reduction and subsequent acid promoted dehydration.

Keywords: Curcuma wenyuji; γ -Elemene-type sesquiterpenes; Curzerene; Total synthesis

1 引言

姜科姜黄属植物温莪术是我国的传统中药, 中医以其根茎入药具有行气破瘀, 通经止痛的效

果^[1-3]. 温莪术根茎中含有的大量挥发油成分, 通常被称之为“莪术油”^[4,5], 现代医学研究表明, 莪术油具有抗炎、抗肿瘤、调节免疫、抗菌等多种药效作用^[6], 其有机化学成分主要含有倍半萜醇和倍半

收稿日期: 2022-11-11

基金项目: 山西省基础研究计划(20210302123016)

作者简介: 郭晶晶(1996—), 女, 山西太原人, 硕士研究生. E-mail: 1158936974@qq.com

通讯作者: 袁长春. E-mail: ycc543700483@nuc.edu.cn

萜烯类化合物^[7],如:莪术醇、莪术双酮、榄香烯以及莪术烯等. 鉴于莪术油巨大的医学应用价值^[8],其含有的有效活性单体也颇受关注. 例如莪术醇在治疗肝癌方面具有显著的疗效^[9]. 更值得一提的是, β -榄香烯作为非细胞毒性抗癌药物,现已被列为国家级二类抗肿瘤新药,用于治疗肺癌和乳腺癌^[10].

莪术烯(Curzerene,图 1)作为莪术油中另一含量较高的有效活性单体^[8, 11],在医学研究方面也倍受关注. 其一,莪术烯在炎症治疗方面展现了巨大的医学应用前景:2006 年,孙秀燕等^[12]发现莪术烯对 TNF- α 炎症因子的分泌具有显著的抑制效果;2008 年,王珊等^[13]发现莪术烯在一定的浓度下对小鼠体内 NO 的释放展现出了很好的抑制效果,同时对正常的细胞增殖没有产生显著的干扰. 其二,莪术烯在抗肿瘤方面表现出了良好的生物活性:2017 年,王友娣等^[11]通过研究发现,莪术烯可以下调肺癌中谷胱甘肽 s-转移酶(GST) A1 的表达,并显示出抑制肿瘤的特性,同时显示出低毒、对裸鼠的器官没有损伤;2022 年,Cheng 等^[14]发现莪术烯可抑制 U251 和 U87 胶质瘤细胞中谷胱甘肽 s-转移酶(GST)A4 和 mRNA 的表达,同时显示出抑制肿瘤的活性. 其三,2021 年巴西学者^[15]报道了莪术烯在抗利什曼病方面的体外研究,结果表明

莪术烯可以有效的抑制利什曼病原虫的繁殖生长. 其四,也最为有趣的是,印度学者^[16]为了在天然产物中寻求治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的药物,通过使用 Auto Dock Vina 软件对选取的天然产物分子与 SARS-CoV-2 刺突蛋白(PDB ID 7DDD)进行了分子对接分析,发现莪术烯展现了不错的对接分数. 这对后续治疗新型冠状病毒肺炎的药物发现具有一定的意义.

莪术烯(图 1 化合物 1)属于榄香烯型倍半萜天然产物,分子结构中有两个手性中心,其中 10 号位为季碳手性中心. 对其展开全合成有一定的难度,截止目前有两个研究小组报道过它的合成. 1988 年,Bohlmann 小组^[17]从哈格曼乙酯(Hagemann's ester)出发,经过长达十多步的转化首次报道了莪术烯消旋体的合成. 2019 年,Barrero 小组^[18]从吉马酮(Germacrone)出发,利用钯配合物介导的 Cope 重排反应以及 I_2 /DMSO 介导的 α -异丙烯基酮呋喃化反应,两步高效地实现了莪术烯的合成,但同样是完成了其消旋体的合成. 本研究小组对榄香烯型萜类天然产物的全合成具有浓厚的兴趣,目前已完成了多例该类型天然产物的合成工作^[19]. 本研究论文在以往研究的基础上实现了莪术烯的手性合成.

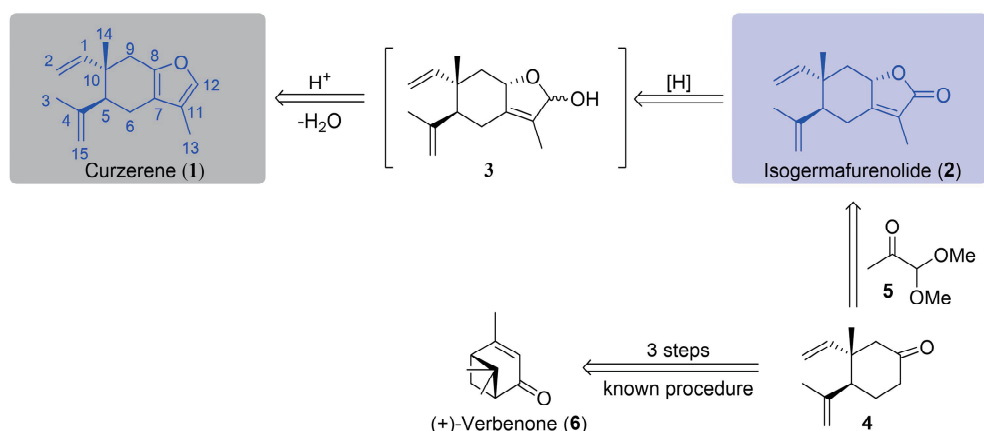


图 1 莪术烯和异吉马呋内酯的化学结构及其逆合成分析

Fig. 1 Chemical structure and retrosynthetic analysis of Curzerene and Isogermafurenolide

异吉马呋内酯(Isogermafurenolide,图 1 化合物 2)为 γ -丁烯酸内酯类天然产物,同样也是从姜黄属植物温郁金的根茎中分离提取的天然产物^[20, 21]. 生物活性评价研究表明该化合物亦具有抗炎、抗肿瘤、神经防护等多种生物活性^[22, 23]. 从逆合成角度分析(图 1),异吉马呋内酯经过还原能够得到半缩醛化合物 3,然后 3 经过脱水芳香化过

程,即可生成莪术烯. 而异吉马呋内酯则可通过化合物 4 与 1,1-二甲氧基丙酮(化合物 5)经 $TiCl_4$ - Et_3N 介导的构建丁烯酸内酯化反应实现^[24]. 酮化合物 4 为已知化合物,可由 (+)-马鞭草烯酮经 3 步已知反应获得^[19]. 莪术烯及异吉马呋内酯具体的合成路线见图 2.

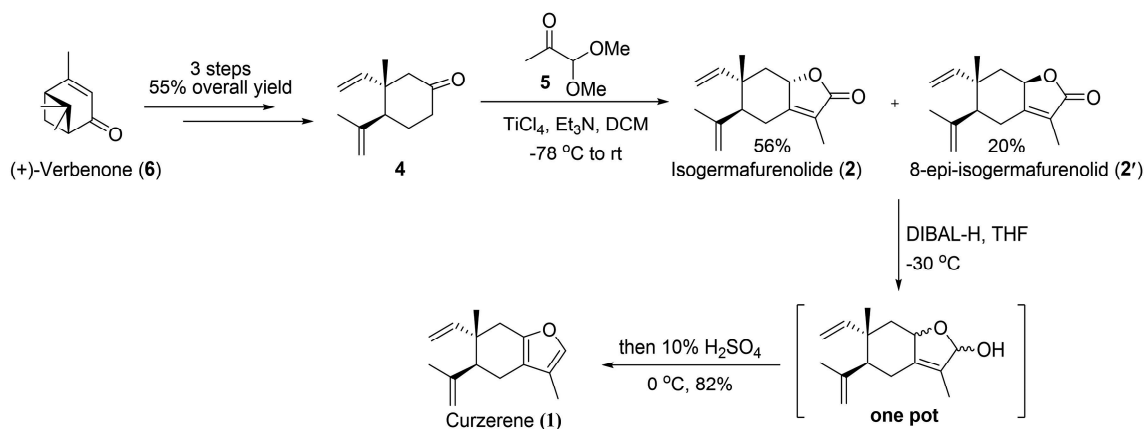


图 2 莪术烯和异吉马呋内酯的合成

Fig. 2 Synthesis of Curzerene and Isogermafurenolide

2 实验部分

2.1 仪器与试剂

瑞士 Bruker 公司 Advance III HD 600 MHz 型核磁共振波谱仪(CDCl_3 或 C_6D_6 为溶剂,TMS为内标;溶剂各残余峰为 CDCl_3 : ^1H NMR = 7.26, ^{13}C NMR = 77.16; C_6D_6 : ^1H NMR = 7.16);美国 Thermo Fisher Exactive Plus 型高分辨质谱仪。

(+)-马鞭草烯酮购自百灵威科技有限公司;四氯化钛、三乙胺、DIBAL-H、1,1-二甲氧基丙酮均购自萨恩化学技术(上海)有限公司;四氢呋喃、二氯甲烷均为分析纯,使用前四氢呋喃加入金属钠重蒸处理,二氯甲烷加入氯化钙重蒸处理。

2.2 合成

2.2.1 化合物4的合成 化合物4可通过已知的3步反应制备^[19],总收率55%。

2.2.2 Isogermafurenolide (2)和8-epi-isogermafurenolide (2')的合成与结构表征 将4(178.28 mg,1.0 mmol)溶于10 mL干燥的二氯甲烷中,-78 °C下向该溶液中加入四氯化钛(284.5 mg,0.16 mL,1.5 mmol),10 min后加入干燥的三乙胺(202.4 mg,0.28 mL,2.0 mmol)。-78 °C下搅拌30 min,加入1,1-二甲氧基丙酮(5,236.3 mg,0.24 mL,2.0 mmol)后将反应液自然升温至室温;反应24 h(TLC跟踪),加入50 mL蒸馏水淬灭反应,加入30 mL乙酸乙酯稀释,分相,水相用乙酸乙酯萃取3次(每次30 mL),有机相用无水 Na_2SO_4 干燥抽滤后,在旋转蒸发仪上减压浓缩后,经硅胶层析柱[洗脱剂:A=V(石油醚):V(乙酸乙酯)=10:1]纯化后,得白色固体 Isogermafurenolide (2)共130.1 mg,收率56%;淡黄色油状液体

8-epi-isogermafurenolide (2')共46.5 mg,收率20%。

Isogermafurenolide (2): $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 19$ (c 1.0, MeOH); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.73 (dd, $J = 17.4, 10.8$ Hz, 1H), 5.00 (brd, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.99 (brs, 1H), 4.97 (brd, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.83 (dd, $J = 11.6, 6.0$ Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 2.67 (dd, $J = 14.4, 4.4$ Hz, 1H), 2.55 (t, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.20 (dd, $J = 12.4, 6.0$ Hz, 1H), 2.04 (dd, $J = 12.8, 4.0$ Hz, 1H), 1.82 (t, $J = 1.6$ Hz, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.17 (s, 3H); ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 5.38 (dd, $J = 17.6, 10.8$ Hz, 1H), 4.84 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.78 (dd, $J = 10.8, 0.8$ Hz, 1H), 4.70 (dd, $J = 17.6, 0.8$ Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.19 (dd, $J = 11.6, 6.0$ Hz, 1H), 2.10 (dd, $J = 14.4, 4.0$ Hz, 1H), 1.82 - 1.72 (m, 2H), 1.62 (t, $J = 1.6$ Hz, 3H), 1.54 (dd, $J = 13.6, 4.0$ Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 0.66 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 174.9, 162.1, 146.7, 145.0, 120.2, 114.0, 112.0, 78.0, 53.1, 45.9, 40.9, 28.5, 24.9, 17.1, 8.4; HRMS (ESI): m/z 计算值 $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$ $\{[\text{M} + \text{H}]^+\}$, 233.1536, 实测值 233.1535。

8-epi-isogermafurenolide (2'): $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 25$ (c 1.0, MeOH); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 5.89 (dd, $J = 17.4, 11.8$ Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.22 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.86 (dd, $J = 12.0, 6.6$ Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 2.73~2.62

(m, 2H), 2.59 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.31 (dd, $J = 13.2, 6.6$ Hz, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.00 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 174.9, 162.1, 147.3, 146.5, 120.9, 114.1, 113.3, 78.3, 49.6, 40.9, 39.4, 28.8, 28.1, 25.5, 8.4; HRMS (ESI): m/z 计算值 $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$ $\{[\text{M} + \text{H}]^+\}$, 233.1536, 实测值 233.1536.

2.2.3 莪术烯(1)的合成与结构表征 将**2**与**2'**的混合物(比例为 2.8 : 1, 185.6 mg, 0.8 mmol)溶于 8.0 mL 干燥的四氢呋喃中, -30°C 下向反应液中缓慢加入 1.36 mL 二异丁基氢化铝(1.0 mmol/L in toluene). 滴加结束后将反应液缓慢升至 -10°C , 再加入 5.6 mL 四氢呋喃与 5.4 mL 10% 硫酸的混合溶液, 然后将反应液置于 0°C 下搅拌 30 min, 接着加入 30 mL 蒸馏水, 最后加入 30 mL 乙酸乙酯分相. 水相用乙酸乙酯萃取 3 次($30\text{ mL} \times 3$), 有机相用无水 Na_2SO_4 干燥抽滤后, 在旋转蒸发仪上减压浓缩后经硅胶层析柱[洗脱剂: A = V(石油醚) : V(乙酸乙酯) = 20 : 1]纯化后得无色油状**1**共 141.6 mg, 收率 82%.

莪术烯(**1**): $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 8.7$ (c 0.5, CHCl_3); ^1H

NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.06 (bs, 1H), 5.88 (dd, $J = 17.2, 10.8$ Hz, 1H), 5.00 (dd, $J = 12.4, 0.8$ Hz, 1H), 4.97 (dd, $J = 5.2, 0.8$ Hz, 1H), 4.87 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.76 (bs, 1H), 2.68 (bd, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.36 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.92 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.07 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 149.7, 147.4, 147.3, 137.3, 119.5, 116.6, 112.9, 111.1, 50.1, 40.3, 36.3, 24.6, 24.3, 19.6, 8.3; HRMS (ESI): m/z 计算值 $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}$ $\{[\text{M} + \text{H}]^+\}$, 217.1587, 实测值 217.1590.

3 结果与讨论

莪术烯和异吉马呋内酯的全合成路线如图 2 所示. (+)-马鞭草烯酮作为廉价易得的手性化合物, 在天然产物全合成中常作为理想的起始原料. (+)-马鞭草烯酮经过与乙烯基格氏试剂的 Michael 加成反应、酸性条件下四元环的定向开环反应和 $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$ 条件下的乙酰基脱保护反应这三步已知反应^[19], 能以 55% 的收率得到已知酮化合物**4**.

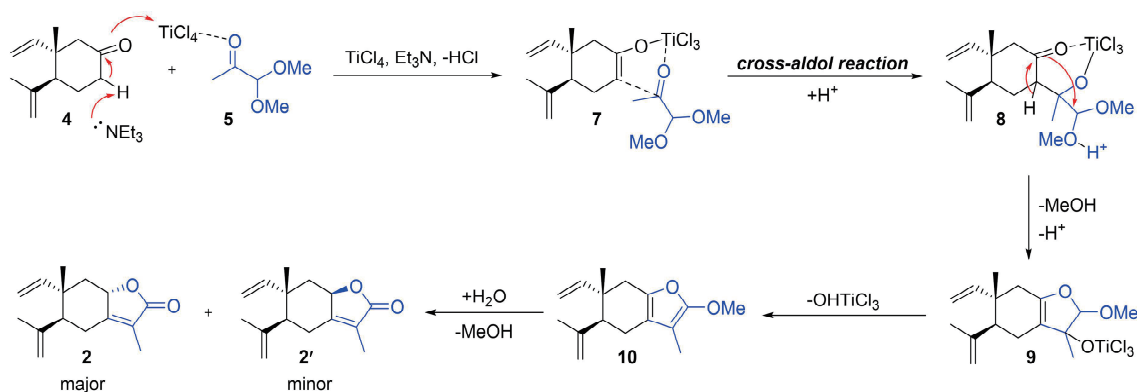


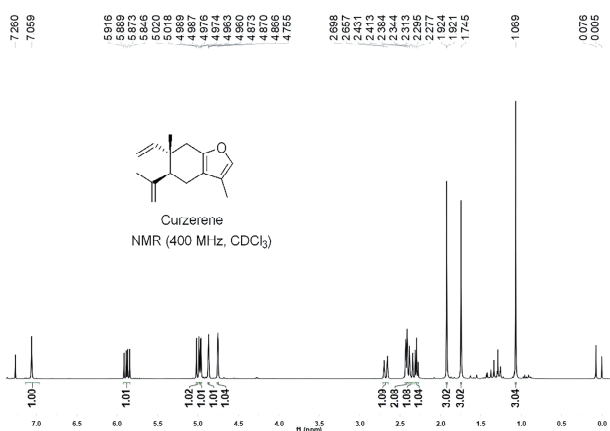
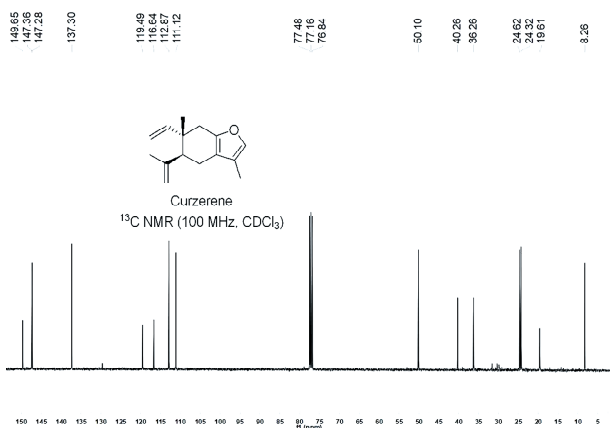
图 3 化合物**2**与化合物**2'**的生成机理

Fig. 3 The formation mechanism of Compounds **2** and **2'**

酮化合物**4**在 $\text{TiCl}_4\text{-Et}_3\text{N}$ 体系的介导下(图 3)^[24], 首先与 1,1-二甲氧基丙酮经由中间态**7**发生交叉 aldol 反应得到中间体**8**, 接着发生分子内的环化反应得到中间态**9**, 然后脱除 TiCl_3OH 可得到中间态**10**, 最后经水解可得到目标化合物**2**(isogermafurenolide)及其差向异构体**2'**(8-epi-isogermafurenolid). 其中化合物**2**为热力学稳定主产物, 收率为 56%; **2'**为副产物, 收率为 20%. 化合物**2**经 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、HRMS 和旋光度的表征与提

取分离报道一致^[17, 20, 21], 确认完成了异吉马呋内酯(**2**)的全合成工作.

2与**2'**的混合物(比例为 2.8 : 1)首先用 DIBAL-H 将其还原成半缩醛中间体, 然后用酸后处理使其脱水芳香化, 最后可一锅以 82% 的收率实现目标分子莪术烯(**1**)的全合成. 其结构通过 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 进行了表征(图 4 和图 5), 此外还通过 HRMS 表征了其结构, 以上表征结果均与提取分离报道一致^[17, 18].

图 4 莪术烯的¹H NMR 表征谱图Fig. 4 ¹H NMR characterization of Curzerene图 5 莪术烯的¹³C NMR 核磁表征谱图Fig. 5 ¹³C NMR characterization of Curzerene

4 结 论

本文以商品化的天然手性源(+)-马鞭草烯酮为初始原料,经过与乙烯基格氏试剂 Michael 加成反应、酸性条件下四元环定向开环反应和 $K_2CO_3/MeOH$ 脱乙酰基保护反应,首先得到已知化合物 **4**; **4**接着与 1,1-二甲氧基丙酮(**5**)发生由 $TiCl_4-Et_3N$ 介导的 γ -丁烯酸内酯化反应,分别得到化合物 **2** 及其差向异构体 **2'**;最后 **2**与 **2'**经 DIBAL-H 还原反应、酸催化脱水芳香化反应生成目标产物莪术烯(**1**)。综上,本文以 5 步 34% 的总收率实现了莪术烯的手性全合成,其结构经¹H NMR、¹³C NMR 和 HRMS 表征与报道一致。

参考文献:

[1] 周改莲, 黄盼, 谢雪婷, 等. 广西莪术关键采收月份挥发性成分的差异及动态变化研究[J]. 广西植物, 2022, 42: 772.

[2] 陈琴, 刘庆亚, 陈次琼, 等. 郁金茎叶提取物抑杀植物病原真菌活性研究与 GC/MS 分析[J]. 四川大学学报: 自然科学版, 2017, 54: 209.

[3] 李慧芬, 尉研, 龙章富, 等. 郁金正己烷萃取物的抑杀真菌活性与成分分析[J]. 四川大学学报: 自然科学版, 2011, 48: 191.

[4] 周欣, 梁光义, 沈万雁, 等. 不同产地莪术挥发油的研究[J]. 华西药学杂志, 2002, 17: 201.

[5] 李爱群, 胡学军, 邓远辉, 等. 温莪术挥发油的成分[J]. 中草药, 2001, 32: 782.

[6] 曾建红, 黄凤香, 廖迎. 莪术油的含量测定和抗肿瘤作用的新进展[J]. 肿瘤药学, 2012, 2: 19.

[7] Chen Y, Zhu Z P, Chen J, *et al.* Terpenoids from curcuma rhizoma: their anticancer effects and clinical uses on combination and versus drug therapies [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 138, 113850.

[8] 周冲, 刘慧俊, 崔友, 等. 莪术油中莪术烯的分离及结构鉴定[J]. 烟台大学学报: 自然科学与工程版, 2010, 23: 294.

[9] Mao Y, Zhang J, Hou L, *et al.* The effect of beta-elemene on alpha-tubulin polymerization in human hepatoma HepG2 cells [J]. Chin J Cancer Res, 2013, 25: 770.

[10] Zhang X, Zhang Y, Li Y. β -Elemene decreases cell invasion by upregulating E-cadherin expression in MCF-7 human breast cancer cells [J]. Oncol Rep, 2013, 30: 745.

[11] Wang Y D, Li J H, Guo J Q, *et al.* Cytotoxic and antitumor effects of curzerene from curcuma longa [J]. Planta Med, 2017, 83: 23.

[12] 孙秀燕, 郑艳萍, 刘志峰, 等. 温莪术环状含氧倍半萜类化学成分的研究[J]. 分析测试学报, 2006, 25: 27.

[13] 王珊, 郑艳萍, 孙秀燕, 等. 温莪术油对脂多糖活化巨噬细胞释放一氧化氮的抑制作用[J]. 烟台大学学报: 自然科学与工程版, 2008, 21: 71.

[14] Cheng B, Hong X L, Wang L F, *et al.* Curzerene suppresses progression of human glioblastoma through inhibition of glutathione S-transferase A4 [J]. CNS Neurosci Ther, 2022, 28: 690.

[15] Nunes T, Santos M, Oliveira M, *et al.* Curzerene antileishmania activity: effects on Leishmania amazonensis and possible action mechanisms [J]. Int Immunopharmacol, 2021, 100, 108130.

[16] Shanmugavelan R, Musthafa M. Pharmacokinetics and molecular docking study of siddha polyherbal preparation shailam against COVID-19 mutated s gene [J]. Trop J Nat Prod Res, 2022, 6: 502.

- [17] Friedrich D, Bohlmann F. Total synthesis of various elcmanolide [J]. Tetrahedron, 1988, 44: 1369.
- [18] Salihila J, Silva L, Pulgar H, *et al.* One-step synthesis of furan rings from α isopropylidene ketones mediated by iodine/DMSO: an approach to potent bioactive terpenes [J]. J Org Chem, 2019, 84: 6886.
- [19] Yuan C C, Zhong S Y, Li X Y, *et al.* Total synthesis, structural revision and biological evaluation of γ -elemene-type sesquiterpenes [J]. Org Biomol Chem, 2018, 160: 7843.
- [20] Kuck K, Jürgenliemk G, Lipowicz B, *et al.* Sesquiterpenes from myrrh and their ICAM-1 inhibitory activity in vitro [J]. Molecules, 2021, 26: 42.
- [21] Tesso H, König W A, Son P, *et al.* Composition of the essential oil of flowers of *Chloranthus spicatus* (Thunb.) makino [J]. Flavour Fragr J, 2006, 21: 592.
- [22] Ren C, Lin Y L, Liu X Q, *et al.* Target separation and antitumor metastasis activity of sesquiterpene-based lysine-specific demethylase 1 inhibitors from zedoary turmeric oil [J]. Bioorg Chem, 2021, 108: 104666.
- [23] Xu J, Zhu H L, Zhang J, *et al.* Sesquiterpenoids from *Chloranthus anhuiensis* with neuroprotective effects in PC12 cells [J]. J Nat Prod, 2018, 81: 1391.
- [24] Tanabe Y, Mitarai K, Higashi T, *et al.* Efficient one-step synthesis of trialkylsubstituted 2 (5H)-furanones utilizing direct Ti-crossed aldol condensation and its application to the straightforward synthesis of (*R*)-mintlactone and (*R*)-menthofuran [J]. Chem Commun, 2002, 0: 2542.

引用本文格式:

中 文: 郭晶晶, 袁长春, 傅凯, 等. 活性天然产物莪术烯的全合成[J]. 四川大学学报: 自然科学版, 2023, 60: 035001.

英 文: Guo J J, Yuan C C, Fu K, *et al.* Total synthesis of bioactive natural product Curzerene [J]. J Sichuan Univ: Nat Sci Ed, 2023, 60: 035001.