

## (-)-莪术二酮的全合成

赵荣宝 吴毓林\*

(中国科学院上海有机化学研究所, 上海)

(+)-莪术二酮(**1**)最初为日本学者由 *Curcuma zedoria* Roscoe 中分得<sup>[1]</sup>. 七十年代我国科学工作者也从中药温莪术(*Curcuma aromatica* Salisb.) 中分到这一成份<sup>[2]</sup>, 并证明它与莪术醇同为该中药的抗癌活性组份<sup>[3]</sup>. **1** 的结构经确定属于十员环的 germacrenoid 倍半萜, 但它的绝对构型, 尤其异丙基反常的  $\alpha$ -构型, 则在近年才由 X 衍射结晶分析所确定<sup>[4]</sup>. 莪术二酮类的化学工作迄今只限于含量测定和一些化学转化<sup>[5]</sup>, 而尚未有合成的报道.

反合成分析(图 1)显示天然的莪术二酮由(+)-香芹酮(**2**)作为合成的原料, 但由于工作开始时莪术二酮的绝对构型尚未确定以及(-)-香芹酮(**3**)的容易获得, 我们按图 2 所示的路线进行了合成工作.

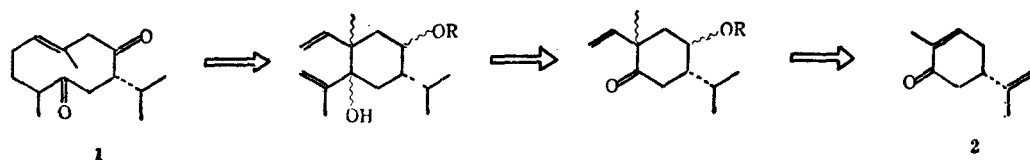


图 1

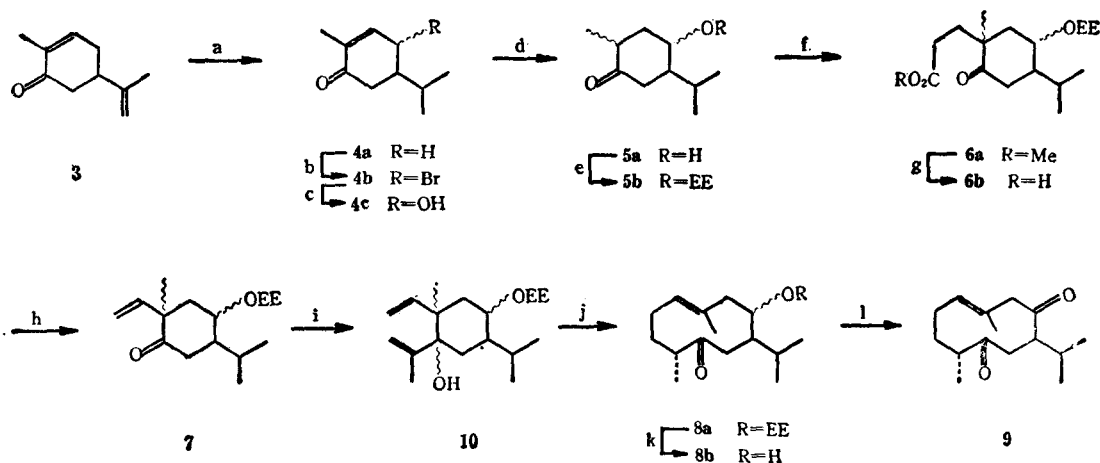


图 2

a.  $H_2$ ,  $PtO_2$ , MeOH, 室温, 98%; b. NBS, AIBN,  $CCl_4$ , 回流, 2.5h; c. 二氧六环,  $H_2O$ ,  $CaCO_3$ , 回流, **4a** 到 **4c** 33%; d.  $H_2$ , 10% Pd-C, MeOH, 室温, 68%; e.  $CH_2=CHOEt$ , PPTS, 室温, 3h, 97%; f.  $CH_2=CHCO_2Me$ , *t*-BuOH, *t*-BuOK, 30°C, 24h, 72%; g.  $LiOH \cdot H_2O$ , DME,  $H_2O$ , 室温, 2h, 100%; h. IBDA, 吡啶,  $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ , 苯, 回流, 7h, 63%; i.  $CH_2=C(CH_3)MgBr$ , THF, 回流, 24h, 84%; j. KH, 18-冠-6,  $I_2$ , THF, 室温, 6h, 43%; k. PPTS, EtOH, 室温, 1h, 98%; l.  $CrO_3$ , 吡啶, 过夜, 72%.

选择性氢化所得的香芹酮 **4a** 经 NBS 溴化和水解得  $\beta:\alpha$  异构体 **7:3** 的羟基化合物 **4c**。氢化和乙氧基乙醚保护得 **5b**。丙烯酸酯 Michael 加成和弱碱水解顺利给出酮酸 **6b**。氧化脱羧<sup>[6]</sup> 得所需乙烯基化合物 **7**。Grignard 加成后再进行 Oxy-Cope 重排反应<sup>[7]</sup> 生成十圆环化合物 **8a**。去保护再氧化最终得目的物莪术二酮, 产物熔点、红外光谱、核磁共振和质谱与天然的 (+)-莪术二酮相同, 但比旋光符号及圆二色散的 Cotton 效应两者相反<sup>[8]</sup>。即我们经 12 步反应, 由 (-)-香芹酮成功地合成了 (-)-莪术二酮 (**9**), 后者是天然的 (+)-莪术二酮的对映体。由此也就证明了天然的 (+)-莪术二酮的绝对构型。

致谢: 大连医药科学研究所郭永佃教授惠予天然 (+)-莪术二酮标准样品, 谨此致谢。

### 参考文献及注

- [1] Hikino, H.; Sakurai, Y.; Takahashi, H.; Takemoto, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **1967**, *15*, 1390.
- [2] 许洪霞, 郑叔忱, 左士贤, 孙凤英, *中草药通讯*, **1979**, *10*, 433.
- [3] 肿瘤研究小组, *新医药学杂志*, **1976**, 556.
- [4] Inayama, S.; Gao, J.-F.; Harimaya, K.; Iitaka, Y.; Guo, Y.-T.; Kawamata, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **1985**, *33*, 1323.
- [5] (a) 计志忠, 曾昭钧, *沈阳药学院学报*, **1985**, *2*, 56;  
(b) Shiobara, Y.; Iwata, T.; Kodama, M.; Asakawa, Y.; Takemoto, T.; Fukazawa, Y., *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 913.
- [6] Concepcion, J. I.; Francisco, C. G.; Freire, R.; Hernadze, R.; Salazar, J. A.; Suarez, E., *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 402.
- [7] Macdonald, T. L.; Natalie, K. J.; Parasad, G. Jr.; Sager, J. S., *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 1124.
- [8] (-)-莪术二酮 **9**: m. p. 60.5—61.5°C,  $[\alpha]_D^{25} -25.2$  (c 0.84, CHCl<sub>3</sub>), CD:  $\Delta\epsilon_{312nm} = -1.946$  (c 0.06, CH<sub>3</sub>OH),  $\nu_{max}$  (KCl): 1740, 1667 cm<sup>-1</sup>.  $\delta_H$  (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.16 (1H, br), 1.66 (1.5H, s), 1.62 (1.5H, s), 0.89 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 0.95, 0.89 (3H × 2, each d,  $J=6.6$  Hz) ppm,  $\delta_C$  (200 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): 5.16 (1H, br), 1.55 (3H, s), 0.98 (3H × 2, d,  $J=6.7$  Hz), 0.86 (3H, d,  $J=6.8$  Hz) ppm.  $m/z$ : 236.1 m. p. 61—62°C<sup>[4]</sup>,  $[\alpha]_D^{25} +26$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>)<sup>[4]</sup>, CD:  $\Delta\epsilon_{312nm} +1.967$  (c 0.04, CH<sub>3</sub>OH, (标样实测)).

\* 在此溶剂中可观察到两个构象异构体, 双键上甲基有  $\delta$  1.66 及  $\delta$  1.62 两个峰, 但在氘代苯中则仅显示  $\delta$  1.55 单一峰。

## Total Synthesis of (-)-Curdione

Zhao Rong-Bao Wu Yu-Lin\*

(Shanghai Institute of Organic Chemistry, Academia Sinica, Shanghai)

### Abstract

(+)-Curdione (**1**) was isolated from *Curcuma zedoria* Roscoe in Japan and from *Curcuma aromatica* Salisb., a Chinese traditional herb, and showed antitumor activity. In this contribution a total synthesis of (-)-curdione from (-)-carvone (**3**) in 12 steps was described. This result also confirmed the absolute configuration of natural (+)-curdione.