

苦楝甾醇及 2 α ,3 α ,20 R -三羟基孕甾-16 β -甲基丙烯酸酯的合成高冉^{*,a} 田伟生^{*,b}^(a) 淮北师范大学 化学与材料科学学院 安徽淮北 235000)^(b) 中国科学院上海有机化学研究所 天然产物有机合成化学重点实验室 上海 200032)

摘要 苦楝甾醇(**3**)及 2 α ,3 α ,20 R -三羟基孕甾-16 β -甲基丙烯酸酯(**4**)都分离自苦楝根皮中,苦楝甾醇具有良好的驱虫效果,**4** 则表现出一定抗肿瘤活性.以孕甾三醇为原料,发展了一条昆虫拒食剂苦楝甾醇等天然产物的合成路线.合成路线以关键的分子间 S_N2 反应立体专一性构建 C(20)位构型,并通过 X 射线证实 C(20)位绝对构型,以底物控制的 C(23)双键双羟化反应构筑 C(23)- α -双羟基,总计 11 步完成苦楝甾醇及 2 α ,3 α ,20 R -三羟基孕甾-16 β -甲基丙烯酸酯的合成,总收率分别为 6%和 7.5%.

关键词 孕甾三醇;苦楝甾醇;2 α ,3 α ,20 R -三羟基孕甾-16 β -甲基丙烯酸酯;全合成;天然产物

Synthesis of Azedarachol and 2 α ,3 α ,20 R -Trihydroxypregnane-16 β -methacrylateGao, Ran^{*,a} Tian, Weisheng^{*,b}^(a) School of Chemistry and Materials Science, Huaibei Normal University, Huaibei, Anhui 235000)^(b) Key Laboratory of Synthetic Chemistry of Natural Substances, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)

Abstract Azedarachol (**3**) and 2 α ,3 α ,20 R -trihydroxypregnane-16 β -methacrylate (**4**) were isolated from the root bark of *Melia azedarach* L. in 1984 by Nakatani and coworkers. Azedarachol (**3**) shows excellent antifeedant activity against the larvae of *Ajrotois sejetum* Denis at the concentration of 500 μ g/mL, and 2 α ,3 α ,20 R -trihydroxypregnane-16 β -methacrylate (**4**) inhibits the HGC27 tumor cells with an IC₅₀ value of (11.3 $\pm$ 0.5) μ g/mL. The noteworthy activities and the high oxidation state structure as well as the scarce of sample suppling in nature resources have attracted considerable attention from the synthetic community. Herein the synthesis of these two natural products from pregnetriol (**2**) is reported. The route features a stereoselective inversion at C(20) and a substrate controlled dihydroxylation of C(23) double bond. **3** and **4** were obtained in an overall yields of 6% (11 steps) and 7.5% (11 steps), respectively.

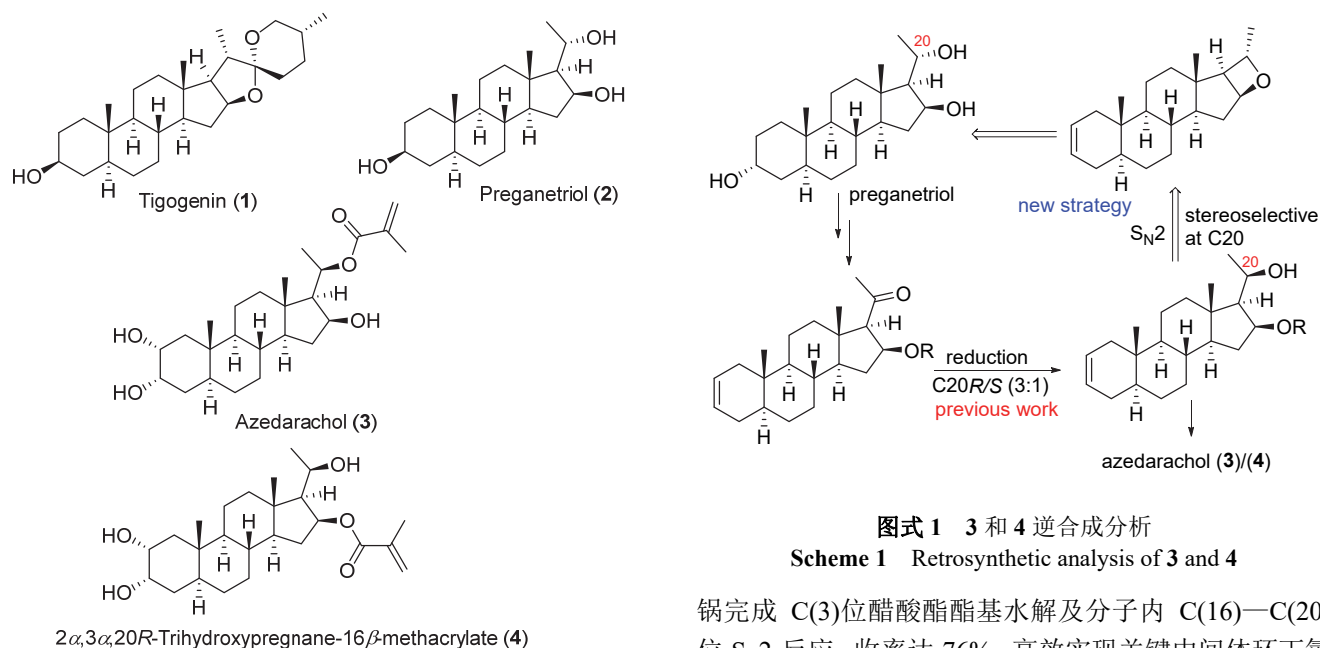
Keywords pregnetriol; azedarachol; 2 α ,3 α ,20 R -trihydroxypregnane-16 β -methacrylate; total synthesis; natural products

2 α ,3 α ,20 R -三羟基孕甾-16 β -甲基丙烯酸酯(2 α ,3 α ,20 R -trihydroxypregnane-16 β -methacrylate, **4**)及苦楝甾醇(azedarachol, **3**)由 Nakatani 等^[1]从日本苦楝(*Melia azedarach* L. var. *japonica* Makino)根皮中分离得到,结构如图 1.初步活性研究表明苦楝甾醇在浓度为 500 μ g/mL 时,对 *Ajrotois sejetum* Denis 幼虫具有良好的拒食作用,**4** 对人体癌细胞 HGC27 有良好的抑制效果,IC₅₀ 值 11.3 μ g/mL^[2].而苦楝甾醇分离收率仅为 0.003%,较难满足后续生物活性测试样品需求,因此对其开展了化学合成研究.

孕甾三醇(pregnetriol, **2**)是由剑麻产业废水中回收的剑麻皂甙元(tigogenin, **1**)降解获得,是重要的甾体类资源化合物^[3].2015 年,田伟生课题组^[4]以孕甾三醇为原料,以 12 步完成苦楝甾醇的合成.在实现 C(20)位构型翻转时,田伟生小组运用 NaBH₄/CeCl₃ 还原 C(20)-羰基策略,结果以 C(20) *R/S*=2.4:1 完成 C(20)位立体化学构建(Scheme 1).为了提高 C(20)位构型翻转效率,本课题组设计了如 Scheme 1 所示的逆合成分析,通过分子间 S_N2 反应高选择性构建 C(20)位绝对构型,分别实现了苦楝甾醇与 **4** 的合成.

* Corresponding authors. E-mail: wstian@sioc.ac.cn; xizhugaoran@163.com

Received March 21, 2022; revised April 27, 2022; published online May 6, 2022.



图式 1 3 和 4 逆合成分析

Scheme 1 Retrosynthetic analysis of 3 and 4

图 1 剑麻皂甙元(1)、孕甾三醇(2)、苦楝甾醇(3)和 2α,3α,20R-三羟基孕甾-16β-甲基丙烯酸酯(4)的结构

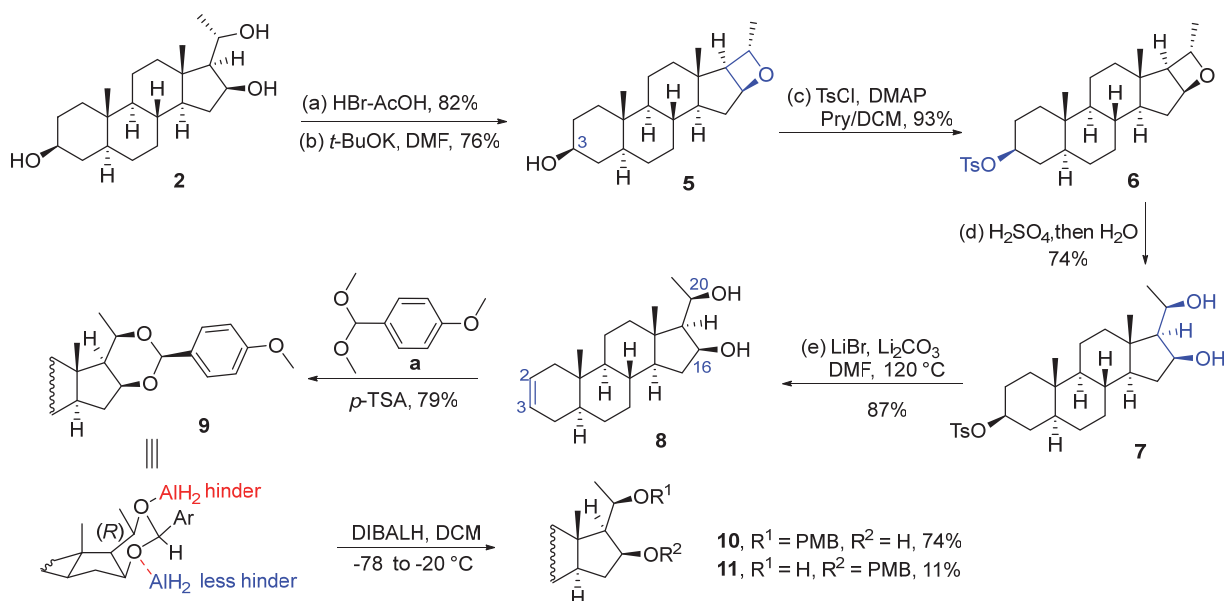
Figure 1 Structures of tigogenin (1), pregnanetriol (2), azedarachol (3) and 2α,3α,20R-trihydroxypregnane-16β-methacrylate (4)

1 结果与讨论

如合成路线 Scheme 2 所示, 从孕甾三醇原料出发, 首先制备环丁氧化合物 5, 采用韩军^[5]发展的环丁氧制备方法并优化改进. 孕甾三醇经溴代乙酰化反应, 以 82% 的收率转化为溴代孕甾-3,20-二醇二乙酸酯, 进一步在 *t*-BuOK/DMF (*N,N*-二甲基甲酰胺), 85 °C 条件下一

锅完成 C(3)位醋酸酯基水解及分子内 C(16)—C(20)位 S_N2 反应, 收率达 76%, 高效实现关键中间体环丁氧 5 的制备, 进而对 C(3)位羟基进行磺酸酯保护, 以 93% 收率得到化合物 6. 化合物 6 采用田伟生课题组发展的硫酸促进的环丁氧开环反应, 实现了分子间 S_N2 反应, 立体选择性地完成 C(20)位构型翻转, 74% 的收率获得化合物 7^[5]. 化合物 7 在 LiBr/Li₂CO₃, 120 °C 条件下, 通过溴代消除反应获得 C(2)—C(3)双键化合物 8, 其收率为 87%.

得到二醇 8 后, 我们设计使用对甲氧基苯甲醚二甲醚选择性保护 C(16)-、C(20)-二醇, 再通过二异丙基铝锂氢(DIBALH)区域选择性还原该六元缩醛结构, 得到 C(16)苄醚, 进而实现 C(16)羟基的选择性保护. 化合物

图式 2 底物 11 的制备
Scheme 2 Preparation of 11

8 在对甲苯磺酸(*p*-TSA)催化下与对甲氧基苯甲醛二甲醚以 79%的收率得到缩醛 **9**. DIBALH 选择性还原 **9** 仅以 11%收率得目标产物 **11**, 而主要产物为 C(20)-苄醚 **10**^[6]. 这可能是由于 DIBALH 还原缩醛时, 活化位点优先发生在位阻较小 C(16)氧上造成的.

我们调整合成策略, 参考田伟生小组保护 C(16)羟基的方法(Scheme 3). C(16)羟基与叔丁基二甲基硅烷(TBSCl)在碱性条件下, 以 56%收率得到关键中间体 20*R*-羟基孕甾-2-烯-16*R*-三甲基叔丁基硅醚 **12**, 回收原料后收率达 93%, 并首次通过 X 射线证实 C(20) *R* 绝对构型. 化合物 **13** 可以顺利地由化合物 **12** 经 C(2)—C(3)双键双羟化、C(2)—C(3)双羟基丙酮叉保护、C(16)—OH 酯化、脱 C(2)—C(3)双羟基丙酮叉保护基四步反应 54%的收率得到^[4]. 化合物 **13** 在 40% HF/THF 条件下脱除硅基保护基, 完成 2*α*,3*α*,20*R*-三羟基孕甾-16*β*-甲基丙烯酸酯及苦楝甾醇(**4**)的合成, 收率分别为 62%, 31%.

2 结论

2*α*,3*α*,20*R*-三羟基孕甾-16*β*-甲基丙烯酸酯、苦楝甾醇主要存在于中药材苦楝干皮根皮中, 具有良好的抗肿瘤、驱虫等重要生理活性. 我们利用剑麻降解产物孕甾三醇作为起始原料, 构建了环丁氧化合物 **6**, 以酸促进的环丁氧开环反应立体选择性实现 C(20)位构型翻转, 高效构建 C(20)位立体化学, 并通过 X 射线证实 C(20)位绝对构型. 最后利用 HF 脱除 C(16)羟基硅基保护基, 完成苦楝甾醇、2*α*,3*α*,20*R*-三羟基孕甾-16*β*-甲基丙烯酸酯的合成, 总计 11 步反应, 总收率分别为 6%, 7.5%. 利用甾体降解产物合成其他天然产物的研究正在进行中.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

合成原料孕甾三醇为田伟生组内提供, 其他试剂均购自安耐吉、毕得、阿达玛斯等公司, 所有药品和试剂均为分析纯. ¹H NMR 和 ¹³C NMR(内标为 TMS, 溶剂为 CDCl₃)使用 Bruker AV-400 或 Bruker AV-600 型核磁共振仪测定. MS 使用 ESI-QTOF 型高分辨质谱仪测定.

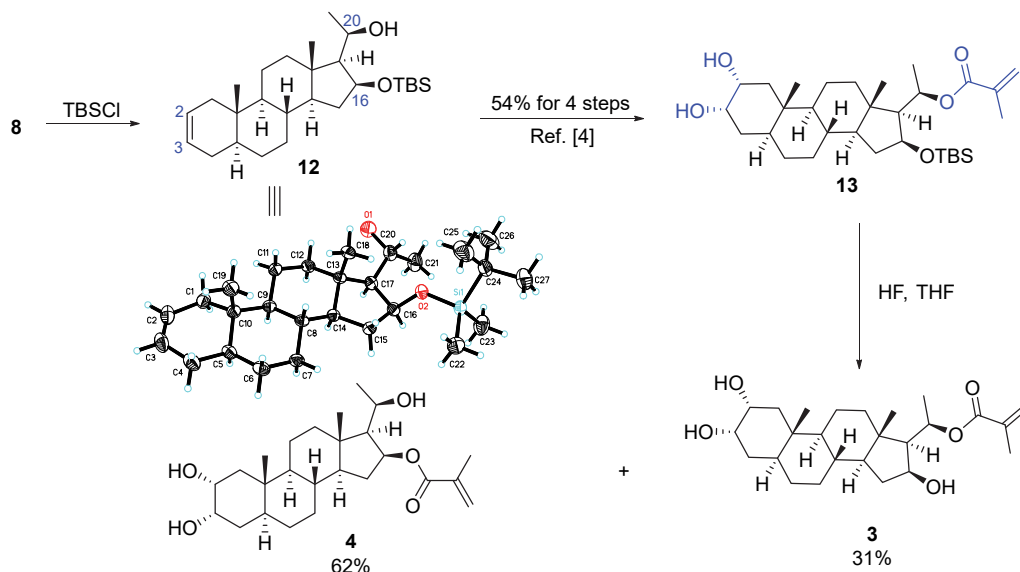
3.2 实验方法

3.2.1 3*β*-羟基-C16(20)-环氧孕甾(**5**)的合成

溴代乙酰化产物(4.82 g, 10 mmol)溶于 20 mL 重蒸 DMF 中, 在氮气的保护下加 *t*-BuOK (5.6 g, 50 mmol), 油浴升温至 85 °C, 薄层色谱(TLC)检测 4 h 反应结束. 加水淬灭反应, 二氯甲烷萃取(40 mL×3), 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 柱层析[石油醚(PE)/乙酸乙酯(EA), *V*:*V*=10:1~6:1]得白色固体 **5** (2.42 g, 76%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.12 (td, *J*=7.1, 4.4 Hz, 1H), 4.51 (qd, *J*=6.2, 3.0 Hz, 1H), 3.63~3.53 (m, 1H), 2.09 (dd, *J*=7.0, 2.8 Hz, 1H), 1.47 (d, *J*=6.2 Hz, 3H), 1.19 (s, 3H), 0.85 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 83.7, 76.4, 71.2, 56.9, 56.1, 54.4, 44.9, 40.5, 39.9, 38.2, 37.1, 35.6, 35.0, 34.7, 32.6, 31.5, 28.7, 23.2, 21.4, 16.0, 12.4; LR-MS (ESI) *m/z*: 319.0, [M+H]⁺; HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₃₅O₂ [M+H]⁺ 319.2632, found 319.2632.

3.2.2 3*β*-对甲苯磺酸酯-C16(20)-环氧孕甾(**6**)的合成

底物 **5** (2.22 g, 7 mmol)溶于 10 mL 重蒸吡啶和 2 mL 二氯甲烷混合溶剂中, 在氮气的保护下依次加 TsCl (2.66 g, 14 mmol)、4-二甲氨基吡啶(DMAP) (90 mg 0.73



图式 3 苦楝甾醇(**3**)和 2*α*,3*α*,20*R*-三羟基孕甾-16*β*-甲基丙烯酸酯(**4**)的合成

Scheme 3 Synthesis of azedarachol (**3**) and 2*α*,3*α*,20*R*-trihydroxypregnane-16*β*-methacrylate (**4**)

mmol), 室温反应, TLC 追踪 7 h 反应完全, 加甲醇 2 mL 淬灭反应, 二氯甲烷萃取(30 mL×3), 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 柱层析(PE/EA, $V:V=6:1\sim3:1$), 得白色固体 **6** (3.08 g, 93%). $[\alpha]_D^{24.5} + 4.8$ (c 1.02, CHCl_3); m.p. 151~152 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.78 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 5.11 (td, $J=7.0, 4.4$ Hz, 1H), 4.54~4.46 (m, 1H), 4.42 (tt, $J=10.6, 5.1$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.08 (dd, $J=7.0, 2.8$ Hz, 1H), 1.46 (d, $J=6.2$ Hz, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.82 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 144.4, 134.8, 129.8, 127.6, 83.6, 82.4, 76.3, 56.9, 56.0, 54.1, 44.8, 40.5, 39.8, 36.8, 35.4, 34.8, 34.7, 32.4, 28.5, 28.4, 23.2, 21.7, 21.4, 16.0, 12.2. IR (KBr) ν : 2932, 1449, 1360, 1188, 1176, 1097, 934, 669 cm^{-1} ; LR-MS (ESI) m/z : 495.0, $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{NS}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 490.2986, found 490.2980.

3.2.3 16R,20R-二羟基孕甾-3 β -对甲苯磺酸酯(**7**)合成

底物 **6** (472 mg, 1 mmol)溶于 7 mL 二氯甲烷和 7 mL 二甲亚砜混合溶剂中, 在氮气的保护下加 98%浓 H_2SO_4 3 滴, 室温反应 4 h TLC 检测反应结束. 加水淬灭反应, 二氯甲烷萃取(15 mL×3), 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 柱层析(PE/EA, $V:V=3:1\sim2:1$)得白色固体 **7** (363 mg, 74%). $[\alpha]_D^{24.7} + 2.2$ (c 1.01, CHCl_3); m.p. 149~151 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.78 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.42 (ddd, $J=16.3, 10.9, 5.1$ Hz, 1H), 4.29 (td, $J=7.7, 4.6$ Hz, 1H), 4.19 (tt, $J=12.2, 6.1$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.24 (dt, $J=13.2, 7.5$ Hz, 1H), 2.05 (dd, $J=8.6, 3.9$ Hz, 1H), 1.33 (d, $J=6.1$ Hz, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.79 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 144.5, 134.8, 129.8, 127.7, 82.6, 73.2, 67.4, 62.9, 54.2, 53.8, 44.9, 42.8, 40.2, 37.9, 36.8, 35.4, 35.0, 34.8, 32.0, 28.4, 23.8, 21.8, 20.9, 14.3, 12.3. IR (KBr) ν : 2931, 1360, 1187, 1174, 1096, 1038, 934, 851 cm^{-1} ; LR-MS (ESI) m/z : 513.0, $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{NS}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 508.3091, found 508.3115.

3.2.4 16R,20R-二羟基孕甾-3 β -对甲苯磺酸酯(**8**)合成

底物 **7** (735 mg, 1.5 mmol)溶于 7 mL 重蒸 DMF, 氮气保护下依次加 LiBr (258 mg, 3 mmol), LiCO_3 (201 mg, 3 mmol), 油浴升温 120 °C 下反应 4 h, TLC 检测反应完全, 加水淬灭反应, 二氯甲烷萃取(15 mL×3), 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 柱层析(PE/EA, $V:V=4:1\sim2:1$)得白色固体 **8** (415 mg, 87%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.65~5.51 (m, 2H), 4.31 (dd, $J=12.1, 7.3$ Hz, 1H), 4.27~4.17 (m, 1H), 2.28 (ddd, $J=15.6, 8.9, 2.7$ Hz, 1H), 1.34 (d, $J=6.1$ Hz, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.77 (s,

3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 126.0, 125.9, 73.3, 67.5, 63.0, 54.2, 54.0, 42.6, 41.6, 40.4, 39.8, 38.0, 35.0, 34.8, 31.9, 30.4, 28.8, 23.8, 20.6, 14.3, 11.8.

3.2.5 孕甾-2-烯-16R,20R-缩对甲氧基苯甲醛(**9**)合成

底物 **8** (45 mg, 0.14 mmol)溶于 4 mL 二氯甲烷中, N_2 保护下依次加入 p -TSA (10 mg, 0.06 mmol)、4-甲氧基苯甲醛二甲缩醛(0.2 mL, 1.1 mmol), 体系颜色逐渐变紫. TLC 检测反应结束, 加饱和 NaHCO_3 水溶液淬灭反应, 二氯甲烷萃取(20 mL×3), 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 柱层析(PE/EA, $V:V=10:1\sim4:1$)得白色固体 **9** (49 mg, 79%). $[\alpha]_D^{21.9} + 29.2$ (c 0.365, CHCl_3); m.p. 165~166 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.39 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 5.65~5.52 (m, 2H), 5.42 (s, 1H), 4.43~4.37 (m, 1H), 4.35~4.27 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.43 (d, $J=6.9$ Hz, 4H), 1.22 (s, 3H), 0.78 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 160.0, 132.0, 127.9, 126.0, 126.0, 113.9, 110.2, 100.8, 78.7, 75.2, 55.4, 55.1, 54.5, 52.9, 42.0, 41.6, 39.9, 39.8, 34.9, 34.8, 33.8, 31.8, 30.4, 28.8, 20.5, 19.7, 15.1, 11.8; IR (KBr) ν : 2908, 2931, 2870, 1518, 1443, 1250, 1184, 1084, 1061, 1035, 1014 cm^{-1} ; LR-MS (ESI) m/z : 437.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 459.2870, found 459.2865.

3.2.6 2-烯-16-氧代孕甾-20R-OPMB (**10a**)和 2-烯-20-氧代孕甾-16R-OPMB (**11a**)合成

底物 **10**, **11** (113 mg, 0.26 mmol)溶于 4 mL 重蒸二氯甲烷中, 加戴斯马丁试剂(400 mg, 0.94 mmol), 于室温下反应. TLC 检测反应结束, 加饱和亚硫酸钠水溶液淬灭反应, 二氯甲烷萃取(15 mL×3), 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 柱层析(PE/EA, $V:V=12:1\sim5:1$)得白色泡沫固体 **10a** (12 mg, 11%), 白色固体 **11a** (83 mg, 74%).

2-烯-16-氧代孕甾-20R-OPMB (**10a**): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.20 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 5.58 (d, $J=5.1$ Hz, 2H), 4.51 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 4.36 (td, $J=7.4, 4.1$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.77 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 207.1, 159.2, 130.2, 129.4, 126.0, 125.9, 113.8, 78.5, 70.3, 69.0, 55.4, 54.4, 54.4, 41.6, 41.6, 39.8, 38.4, 34.8, 34.7, 34.0, 31.9, 30.4, 30.1, 28.8, 20.3, 14.0, 11.8; IR (KBr) ν : 2926, 2851, 1736, 1711, 1613, 1514, 1464, 1356, 1248, 1173, 1058, 1037 cm^{-1} ; LR-MS (ESI) m/z : 459.20 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 459.2870, found 459.2868.

2-烯-20-氧代孕甾-16R-OPMB (**11a**): $[\alpha]_D^{22.0} + 13.6$ (c

0.365, CHCl_3); m.p. 133~135 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.24 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.64~5.52 (m, 2H), 4.53 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.67 (dq, $J=11.8$, 5.9 Hz, 1H), 1.43 (d, $J=5.9$ Hz, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.77 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 217.5, 159.0, 130.7, 129.5, 125.9, 125.9, 113.7, 73.3, 69.9, 68.9, 55.3, 53.9, 50.2, 43.1, 41.4, 39.5, 39.3, 34.8, 34.5, 32.0, 30.3, 28.6, 20.5, 19.2, 13.4, 11.8; IR (KBr) ν : 2912, 1736, 1613, 1514, 1463, 1248, 1182, 1082, 1038 cm^{-1} ; LR-MS (ESI) m/z : 459.20 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 459.2870, found 459.2866.

3.2.7 2-烯-20R-羟基孕甾-16R-OTBS (12)合成

底物 **8** (477 mg, 1.5 mmol)溶于 2 mL 重蒸二氯甲烷中, 氮气保护下依次加 Et_3N (0.5 mL, 3.6 mmol), TBSCl (281 mg, 1.875 mmol), DMAP (18 mg, 0.15 mmol), 1 mL 重蒸 DMF, 室温反应 36 h, TLC 追踪反应, 仍有原料剩余, 加 1.2 mol/L HCl 溶液淬灭反应, 二氯甲烷萃取(15 mL $\times$ 3), 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 柱层析 (PE/EA=6:1~2:1, $V:V$), 得白色固体 **12** (381 mg, 59%), **8** (220 mg, 34%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.66~5.51 (m, 2H), 4.27 (td, $J=7.6$, 4.5 Hz, 1H), 4.19 (dq, $J=12.5$, 6.2 Hz, 1H), 1.25 (d, $J=6.2$ Hz, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.76 (s, 3H), 0.04 (d, $J=2.8$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 126.1, 125.9, 74.0, 67.9, 63.1, 54.3, 42.6, 41.6, 40.5, 39.8, 38.3, 35.0, 34.8, 31.9, 30.4, 28.8, 25.9, 23.4, 20.6, 17.9, 14.2, 11.8, -3.6, -5.3.

3.2.8 2 α ,3 α ,20R-三羟基孕甾-16R-OTBS (13a)的合成

底物 **12** (484 mg, 1.12 mmol)溶于 6 mL 四氢呋喃, 氮气保护下依次加 *N*-甲基吗啉-*N*-氧化物(NMO) (50% 水溶液) 0.94 mL, 水 0.5 mL, OsO_4 (2.5%叔丁醇溶液)3.14 mL, 室温反应 4 h, TLC 检测反应完全. 加饱和 Na_2SO_3 淬灭反应, 二氯甲烷萃取(30 mL $\times$ 3), 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 柱层析(PE/EA=3:1~1:1, $V:V$), 得白色固体 **13a** (313 mg, 60%). $[\alpha]_{\text{D}}^{24.8}+28.9$ (c 0.5, CHCl_3); m.p. 198~200; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.27 (td, $J=7.5$, 4.5 Hz, 1H), 4.19 (dt, $J=12.5$, 6.1 Hz, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.81~3.73 (m, 1H), 1.25 (d, $J=6.2$ Hz, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.81 (s, 3H), 0.03 (s, 6H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ : 73.7, 69.4, 69.2, 67.6, 63.2, 54.3, 54.1, 42.7, 40.9, 40.3, 38.3, 37.1, 34.3, 34.2, 32.0, 27.7, 25.9, 23.3, 20.7, 17.9, 14.2, 12.5, -3.6, -5.3. IR (KBr) ν : 2927, 1506, 1471, 1456, 1361, 1251, 1050, 930 cm^{-1} ; LR-MS (ESI) m/z : 489.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI)

calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 467.3551, found 467.3548.

3.2.9 20R-羟基孕甾-2 α ,3 α -缩丙酮-16R-OTBS (13b)的合成

底物 **13a** (310 mg, 0.66 mmol)溶于 7 mL 2,2-二甲氧基丙烷, 氮气保护下加吡啶对甲苯磺酸盐(PPTS) (0.11 mmol, 27 mg), 底物开始结块, 0.5 h 后溶解, 室温反应 16 h, TLC 检测有少量原料剩余, 旋干溶剂, 柱层析 (PE/EA=5:1~1:1, $V:V$)得白色固体 **13b** (292 mg, 86.8%). $[\alpha]_{\text{D}}^{26.1}+56.3$ (c 1.0, CHCl_3); m.p. 185~187 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.27 (td, $J=7.5$, 4.5 Hz, 1H), 4.23~4.14 (m, 2H), 4.14~4.07 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.25 (d, $J=6.1$ Hz, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.73 (s, 3H), 0.03 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 106.6, 72.9, 72.6, 72.1, 66.8, 62.0, 53.1, 52.9, 41.6, 40.7, 39.3, 38.3, 37.3, 35.8, 33.2, 30.8, 29.9, 27.8, 27.2, 25.7, 24.9, 22.4, 19.6, 16.9, 13.3, 10.4, -4.7, -6.3; IR (KBr) ν : 2930, 2857, 1455, 1366, 1215, 1096, 1008, 914 cm^{-1} ; LR-MS (ESI) m/z : 529.2, $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{54}\text{O}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 507.3864, found 507.3858.

3.2.10 孕甾-2 α ,3 α -缩丙酮-16R-OTBS-20R-甲基丙烯酸酯(13c)的合成

底物 **13b** (110 mg, 0.217 mmol)溶于 2 mL 重蒸二氯甲烷中, 氮气保护下依次加 DMAP (10 mg, 0.08 mmol), Et_3N (0.1 mL, 0.72 mmol), 甲基丙烯酸酐(50 μL , 0.516 mmol), 室温反应 9 h 反应基本完全, 饱和 NaHCO_3 淬灭反应, 二氯甲烷 15 mL $\times$ 3 萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 柱层析(PE/EA, $V:V=10:1\sim5:1$)得白色固体 **13c** (119 mg, 95.6%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.07 (s, 1H), 5.58~5.51 (m, 1H), 5.34 (dq, $J=11.7$, 5.8 Hz, 1H), 4.30 (td, $J=7.5$, 4.2 Hz, 1H), 4.18 (t, $J=3.8$ Hz, 1H), 4.14~4.06 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.26 (d, $J=5.9$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.70 (s, 3H), 0.03 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 166.8, 137.1, 125.2, 107.5, 73.6, 73.1, 72.6, 70.7, 61.2, 54.1, 53.9, 42.3, 41.7, 39.6, 39.3, 38.3, 36.7, 34.5, 31.8, 30.9, 28.7, 28.1, 26.75, 25.9, 20.7, 20.0, 18.6, 17.9, 13.7, 11.4, -3.46, -5.4.

3.2.11 孕甾-2 α ,3 α -二羟基-16R-OTBS-20R-甲基丙烯酸酯(13)的合成

底物 **13c** (239.2 mg, 0.416 mmol)溶于 4 mL 甲醇、4 mL 二氯甲烷混合溶剂中, 再加入 PPTS (25 mg, 0.13 mmol), 室温反应 16 h, TLC 检测基本反应完全, 旋干溶剂, 柱层析(PE/EA, $V:V=4:1\sim2:1$)得白色固体 **13** (216 mg, 97%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.07 (s,

1H), 5.57~5.51 (m, 1H), 5.34 (dq, $J=11.7, 5.8$ Hz, 1H), 4.30 (td, $J=7.5, 4.3$ Hz, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.75 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.26 (d, $J=5.9$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.03 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 166.8, 137.1, 125.2, 72.6, 70.7, 69.4, 69.2, 61.1, 54.4, 54.09, 42.4, 40.9, 39.6, 38.3, 38.2, 37.1, 34.4, 34.3, 31.9, 27.7, 25.9, 20.7, 19.9, 18.6, 17.9, 13.7, 12.52, -3.5, -5.4.

3.2.12 2 α ,3 α ,20R-三羟基孕甾-16 β -甲基丙烯酸酯(4)和苦楝甾醇(3)的合成

底物 **13** (76 mg, 0.14 mmol)溶于 4 mL 四氢呋喃中, 加入 2 mL 40% HF 的水溶液, 于室温下搅拌反应, 饱和 NaHCO_3 淬灭反应, 二氯甲烷萃取(15 mL $\times$ 3), 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 柱层析(PE/EA, $V:V=3:1\sim 1:1$)得白色固体 **3** (18.5 mg, 产率 31%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.08 (s, 1H), 5.59~5.53 (m, 1H), 5.36 (dq, $J=11.7, 5.9$ Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.77 (s, 1H), 1.94 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.80 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 166.8, 137.0, 125.4, 72.5, 70.4, 69.4, 69.2, 60.6, 54.4, 53.9, 42.4, 41.0, 39.5, 38.3, 37.9, 37.1, 34.4, 34.3, 31.9, 27.7, 20.7, 20.2, 18.6, 14.1, 12.6.

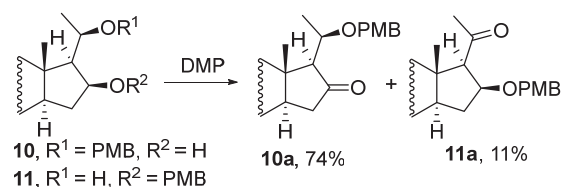
4: 37 mg, 产率 62%. $[\alpha]_{\text{D}}^{26.1} +59.2$ (c 0.5, CHCl_3); m.p. 199~201 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.03 (s, 1H), 5.54 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.15 (td, $J=7.8, 4.3$ Hz, 1H), 4.19~4.10 (m, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.76 (s, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.18 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.81 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 167.0, 136.7, 125.6, 75.8, 69.4, 69.4, 66.4, 62.4, 54.4, 54.0, 42.9, 40.7, 40.2, 38.4, 37.1, 35.6, 34.4, 31.9, 27.7, 23.4, 20.8, 18.4, 13.3, 12.6; IR (KBr) ν : 3466, 2925, 1718, 1699, 1456, 1294, 1181, 1045 cm^{-1} ; LR-MS (ESI) m/z : 443.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI)

calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 421.2949, found 421.2943.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **3**~**13** 的核磁共振氢谱和碳谱. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Nakatani, M.; Takao, H.; Miura, I.; Hase, T. *Phytochemistry* **1985**, *24*, 1945.
- [2] (a) Wu, S. B.; Ji, Y. P.; Zhu, J. J.; Zhao, Y.; Xia, G.; Hu, Y. H.; Hu, J. F. *Steroids* **2009**, *74*, 761.
(b) Wu, S.-B.; Bao, Q.-Y.; Wang, W.-X.; Zhao, Y.; Xia, G.; Zhao, Z.; Zeng, H.-Q.; Hu, J.-F. *Planta Med.* **2011**, *77*, 922.
- [3] (a) Tian, W. S.; Shi, Y. *Prog. Chem.* **2010**, *22*, 537 (in Chinese). (田伟生, 史勇, 化学进展, **2010**, *22*, 537.)
(b) Tian, W. S. *CN 1146457*, **1996** [*Chem. Abstr.* **1998**, *128*, 167599].
(c) Tian, W. S. *Chin. J. Org. Chem.* **2000**, *18*, 11 (in Chinese). (田伟生, 有机化学, **2000**, *18*, 11.)
(d) Tian, W. S.; Liu, S. S.; Qiu, B. K.; Wu, X. J. *CN 1475494*, **2004** [*Chem. Abstr.* **2004**, *142*, 374022].
(e) Gui, J. H.; Wang, D. H.; Tian, W. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7093.
(f) Shi, Y.; Jia, L. Q.; Xiao, Q.; Lan, Q.; Tang, X. H.; Wang, D. H.; Li, M.; Ji, Y.; Zhou, T.; Tian, W. S. *Chem.-Asian J.* **2011**, *6*, 786.
(g) Wang, S. S.; Shi, Y.; Tian, W. S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2177.
- [4] (a) Zhang, D. S.; Shi, Y.; Tian, W. S. *Chin. J. Chem.* **2015**, *33*, 669.
- [5] (a) Han, J.; Lin, J. R.; Jin, R. H.; Tian, W. S. *Acta Chim. Sinica* **2011**, *69*, 2272 (in Chinese). (韩军, 林静容, 金荣华, 田伟生, 化学学报, **2011**, *69*, 2272.)
(b) Han, J. *M.S. Thesis*, Shanghai Normal University, Shanghai, **2011** (in Chinese). (韩军, 硕士论文, 上海师范大学, 上海, **2011**.)
- [6] Compound **10/11** cannot be separated by column chromatography, and the proportion of oxidation product **10a/11a** obtained by further oxidation is 74%/11%.



(Lu, Y.)