

• 研究论文 •

## 16*R*-溴代孕甾-3*S*,20*S*-二醇二乙酸酯与碱的条件可控性反应

林静容<sup>a</sup> 蒋世凤<sup>a</sup> 周南琰<sup>a</sup> 金荣华<sup>a</sup> 田伟生<sup>\*,a,b</sup>

(<sup>a</sup>上海师范大学资源化学实验室 上海 200234)

(<sup>b</sup>中国科学院上海有机化学研究所 上海 200032)

**摘要** 为了合理利用甾体皂甙元资源,系统地考察了 16*R*-溴代孕甾-3*S*,20*S*-二醇二乙酸酯在不同反应条件下与碱的反应. 给出了选择性地分别转化 16*R*-溴代孕甾-3*S*,20*S*-二醇二乙酸酯成为孕甾-16-烯-3*S*,20*S*-二醇二乙酸酯、16*R*-溴代孕甾-3*S*,20*S*-二醇、孕甾-3*S*,16*S*,20*S*-三醇、孕甾-14,16-二烯-3*S*-醇乙酸酯和雄甾-16-烯-3*S*-醇等化合物的可控性反应结果. 这些条件可控性反应结果不仅为甾体药物和生物活性天然甾体化合物合成提供了新的合成中间体,也为它们新合成策略和途径的设计提供了机遇.

**关键词** 剑麻皂甙元; 孕甾-16-烯-3*S*,20*S*-二醇二乙酸酯; 16*R*-溴代孕甾-3*S*,20*S*-二醇二乙酸酯; 雄甾-16-烯-3*S*-醇; 条件可控性反应

## Controllable Reaction of 16*R*-Bromopregnane-3*S*,20*S*-diol Diacetate with Bases

LIN, Jing-Rong<sup>a</sup> JIANG, Shi-Feng<sup>a</sup> ZHOU, Nan-Yan<sup>a</sup>

JIN, Rong-Hua<sup>a</sup> TIAN, Wei-Sheng<sup>\*,a,b</sup>

(<sup>a</sup>Laboratory of Resource Chemistry, Shanghai Normal University, Shanghai 200234)

(<sup>b</sup>Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)

**Abstract** The reaction of 16*R*-bromopregnane-3*S*,20*S*-diol diacetate with bases was investigated according to the demand of rationally utilizing steroidal saponin. Some useful and controllable reaction results were obtained through such investigation, in which, 16*R*-bromopregnane-3*S*,20*S*-diol diacetate was chemo-selectively converted into pregn-16-ene-3*S*,20*S*-diol diacetate, 16*R*-bromopregnane-3*S*,20*S*-diol, pregnane-3*S*,16*S*,20*S*-triol, pregn-14,16-dien-3*S*-ol acetate and androst-16-en-3*S*-ol respectively. These results not only provided new synthetic intermediates for the syntheses of steroidal drugs and natural steroids, but also presented more opportunity for the design of their new synthetic strategies and routes.

**Keywords** tigogenin; pregn-16-ene-3*S*,20*S*-diol diacetate; 16*R*-bromopregnane-3*S*, 20*S*-diol diacetate; androst-16-en-3*S*-ol; controllable reaction

剑麻皂甙元(tigogenin)是以剑麻为原料的制麻工业的副产物,也是污染环境的污染物. 目前,我国每年能够从剑麻制麻工业废水中获取数百吨剑麻皂甙元,随着剑麻种植业的发展,将有更大量的剑麻皂甙元产生. 如能对其合理利用,不仅可以减少其对环境的危害,而且

使其“变废为宝”造福人类.

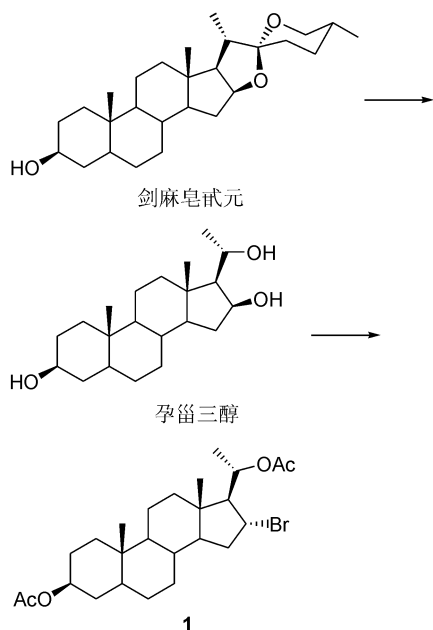
我们研究小组<sup>[1~15]</sup>在基于甾体皂甙元合理利用为导向的有机合成研究工作中,已经实现了在数十公斤级规模直接用双氧水降解剑麻皂甙元成为孕甾三醇和  $\gamma$ -甲基- $\delta$ -戊内酯<sup>[16]</sup>. 在对孕甾三醇化学反应性能的考察

\* E-mail: wstian@mail.sioc.ac.cn

Received February 25, 2008; revised June 13, 2008; accepted July 11, 2008.

上海市教育委员会科研项目(No. 05DZ18)、上海市教育委员会科研创新项目(No. 08YZ70)、上海师范大学一般科研项目(No. SK200721)资助项目.

中, 进一步发展了区域选择性地转化孕甾三醇成为 16*R*-溴代孕甾-3*S*,20*S*-二醇二乙酸酯<sup>[17]</sup>(图式 1)的有效方法.



图式 1 16*R*-溴代孕甾-3*S*,20*S*-二醇二乙酸酯的合成

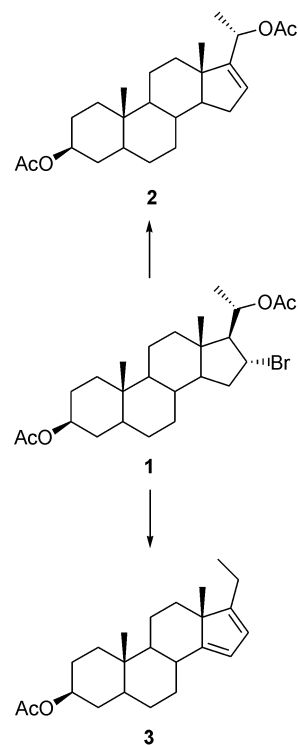
Scheme 1 The synthesis of 16*R*-bromopregnan-3*S*,20*S*-diol diacetate

作为上述研究的继续, 我们探索了 16*R*-溴代孕甾-3*S*,20*S*-二醇二乙酸酯(1)在各种反应条件下与不同碱的反应, 旨在发展有效地利用 16*R*-溴代孕甾-3*S*,20*S*-二醇二乙酸酯的方法和途径, 最终实现剑麻皂甙元的合理利用. 在已经给出 16*R*-溴代孕甾-3*S*,20*S*-二醇二乙酸酯制备及其碎裂反应和分子内取代反应的基础上<sup>[18]</sup>, 本文报道 16*R*-溴代孕甾-3*S*,20*S*-二醇二乙酸酯(1)与碱的各种条件可控性反应结果. 图式 2 所示的是 16*R*-溴代孕甾-3*S*,20*S*-二醇二乙酸酯的条件可控性消除反应和消除-重排反应.

## 1 实验部分

### 1.1 试剂与仪器

化合物熔点经 Buchi 535 型显微熔点仪测定, 温度计未校正. IR 光谱由 BIO-RAD-FTS-185 型红外光谱仪测定. <sup>1</sup>H NMR 和 <sup>13</sup>C NMR 由 Bruker-AM400 型和 Bruker-DPX300 型核磁共振仪器测定, 若无特别注明, 均以 CDCl<sub>3</sub> 作溶剂, TMS 为内标, ESI-MS 由 Mariner ESI-TOF 质谱仪测定; 元素分析由 Element Analyzer MOD-1106 型元素分析仪测定;  $[\alpha]_D^{25}$  由 Perkin Elmer 241 MC 型自动旋光仪测定.



图式 2 化合物 1 的条件可控性消除反应

Scheme 2 The controllable elimination reaction of compound 1

孕甾三醇由中国科学院上海有机化学研究所资源化学与甾体化学实验室提供, 30% HBr/HOAc 购自 Aldrich 公司. 试剂纯化参照 Purification of Laboratory Chemicals, D. D. Perin et al, Pergamon Press Oxford, 1980; TLC 采用 GF254 高效板, 显色剂为 10% 磷钼酸溶液. 柱层析用硅胶 H (10~40 μm).

### 1.2 16*R*-溴代孕甾-3*S*,20*S*-二醇二乙酸酯(1)与碳酸钾的反应

置 200 mg (0.41 mmol) 化合物 1 和 285 mg (2.07 mmol, 5.0 eq.) 碳酸钾于 100 mL 干燥的反应瓶中, 加入 10 mL 甲醇溶解. 油浴 46 °C, 反应 3 h. TLC 跟踪显示原料反应完全, 停止加热, 将甲醇减压蒸出, 加入水和乙酸乙酯, 分液, 水相乙酸乙酯萃取, 合并的有机相经水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩得粗产物, 快速柱层析分离[洗脱剂: V(石油醚): V(乙酸乙酯)=6:1~2:1], 得到 156 mg 无色结晶 16*R*-溴代孕甾-3*S*,20*S*-二醇(4), 产率 94.4%, m.p. 165~167 °C,  $[\alpha]_D^{25} + 9.19$  (*c* 0.77, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$ : 0.65 (s, 3H, 19-Me), 0.80 (s, 3H, 18-Me), 3.57~3.65 (m, 1H, 3-H), 3.82~3.89 (m, 1H, 20-H), 4.42~4.51 (m, 1H, 16-H); IR (KBr)  $\nu$ : 3415, 2921, 2847, 1442, 1372, 1041 cm<sup>-1</sup>; MS (70 eV) *m/z* (%): 381 (M<sup>+</sup>, 12), 301 (M<sup>+</sup>, 100). Anal. calcd for C<sub>21</sub>H<sub>35</sub>O<sub>2</sub>: C 63.15, H 8.83; found C 63.36, H 8.47.

### 1.3 16*R*-溴孕甾-3*S*,20*S*-二醇二乙酸酯(1)与碳酸锂的反应

反应 A: 置 500 mg (1.03 mmol) 化合物 **1** 和 153 mg (2.07 mmol, 2.0 equiv.)  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  于 100 mL 干燥的反应瓶中, 加入 30 mL 无水吡啶溶解. 加热回流, 反应 60 h, TLC 跟踪显示化合物 **1** 反应完全, 停止加热, 冷至室温后加入水和乙酸乙酯, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相经稀盐酸和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩得粗产物, 快速柱层析分离[洗脱剂:  $V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 50 : 1 \sim 3 : 1$ ], 得到 55 mg 无色结晶孕甾-16-烯-3*S*,20*S*-二醇二乙酸酯(**2**), 产率 13%, 189 mg 无色结晶 **5**, 产率 43% 和 162 mg 无色结晶 **6**, 产率 37%.

孕甾-16-烯-3*S*,20*S*-二醇二乙酸酯(**2**): m.p. 136~138 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -26.2$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.85 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0.86 (s, 3H, 19- $\text{CH}_3$ ), 1.34 (d,  $J=6.4$  Hz, 3H, 21- $\text{CH}_3$ ), 2.02 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 4.64~4.74 (m, 1H, 3-H), 5.41 (q,  $J=6.4$  Hz, 1H, 20-H), 5.64 (dd,  $J=1.5, 15$  Hz, 1H, 16-H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 170.64, 170.22, 154.99, 125.35, 73.65, 67.86, 57.46, 54.77, 46.32, 44.91, 36.60, 35.70, 34.98, 34.04, 33.92, 31.78, 30.98, 28.50, 27.47, 21.42, 20.98, 20.21, 16.57, 12.20; IR (KBr)  $\nu$ : 2968, 2924, 2846, 1735, 1450, 1382, 1368, 1331, 1250, 1233, 1206, 1068, 1024  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (70 eV)  $m/z$  (%): 402 ( $\text{M}^+$ , 5), 387 (3), 360 (46), 345 (100). Anal. calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_4$ : C 74.59, H 9.51; found C 74.33, H 9.33.

孕甾-3*S*,16*R*,20*S*-三醇-3,20-二乙酸酯(**5**): m.p. 215~217 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -18.1$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 0.83 (s, 3H, 19- $\text{CH}_3$ ), 0.89 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 1.33 (d,  $J=6.3$  Hz, 3H, 21- $\text{CH}_3$ ), 2.03 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 4.21~4.27 (m, 1H, 16-H), 4.63~4.75 (m, 1H, 3-H), 5.24~5.34 (m, 1H, 20-H); IR (KBr)  $\nu$ : 3442, 2939, 2849, 1739, 1718, 1447, 1367, 1267, 1029  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (70 eV)  $m/z$  (%): 377 (1), 360 (5), 345 (13), 316 (46). Anal. calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_5$ : C 71.39, H 9.59; found C 71.64, H 9.17.

孕甾-3*S*,16*S*,20*S*-三醇-3,20-二乙酸酯(**6**): m.p. 170~172 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} 16.7$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 0.83 (s, 6H, 18- $\text{CH}_3$ , 19- $\text{CH}_3$ ), 1.25 (d,  $J=6.3$  Hz, 3H, 21- $\text{CH}_3$ ), 2.03 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 3.91~3.96 (m, 1H, 16-H), 4.63~4.72 (m, 1H, 3-H), 5.31~5.39 (m, 1H, 20-H); IR (KBr)  $\nu$ : 3458, 2935, 1737, 1449, 1379, 1246, 1028  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (70 eV)  $m/z$  (%): 377 (1), 360 (3), 345 (17), 316 (100). Anal. calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_5$ :

C 71.39, H 9.59; found C 70.90, H 9.02.

反应 B: 置 3.0 g (6.21 mmol) 化合物 **1** 和 920 mg (12.41 mmol, 2.0 equiv.) 碳酸锂于 100 mL 干燥的反应瓶中, 加入 50 mL 无水 *N,N*-二甲基甲酰胺溶解. 加热回流, 反应 15 min, 停止加热, 冷至室温后加入水和乙酸乙酯, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相经水及饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩所得粗产物经硅胶柱层析分离[洗脱剂:  $V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 100 : 1 \sim 40 : 1$ ], 得到 180 mg 化合物 **2**, 产率 7.2%, 100 mg 无色结晶 **7**, 产率 3.3%, 和 2.57 g 原料 **1**, 回收率 85.7%.

16*S*-溴孕甾-3*S*,20*S*-二醇二乙酸酯(**7**): m.p. 201~202 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} 14.3$  ( $c$  1.31,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 0.82 (s, 3H, 19- $\text{CH}_3$ ), 0.94 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 1.32 (d,  $J=6.3$  Hz, 3H, 21- $\text{CH}_3$ ), 2.01 (s, 6H), 4.53 (ddd,  $J=7.8, 6.6, 7.5$  Hz, 1H, 16-H), 4.64~4.74 (m, 1H, 3-H), 5.08~5.18 (m, 1H, 20-H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 170.67, 170.33, 73.46, 72.64, 58.85, 55.91, 53.84, 52.52, 44.45, 42.32, 39.10, 36.53, 35.38, 34.64, 33.80, 31.61, 28.22, 27.29, 21.49, 21.42, 20.38, 19.63, 13.13, 12.10; IR (KBr)  $\nu$ : 2941, 2851, 1724, 1445, 1371, 1332, 1241, 1057, 1023  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (70 eV)  $m/z$  (%): 424 (13), 343 (28), 283 (100). Anal. calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{BrO}_4$ : C 62.11, H 8.13; found C 62.05, H 7.88.

反应 C: 置 500 mg (1.03 mmol) 化合物 **1** 和 153 mg (2.07 mmol, 2.0 equiv.) 碳酸锂于 50 mL 干燥的反应瓶中, 加入 20 mL 无水 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)使其溶解. 加热回流反应 2 h, TLC 跟踪显示反应完全. 停止加热, 冷却至室温后, 加入水和乙酸乙酯. 分液后, 水相用乙酸乙酯萃取. 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥. 过滤除去干燥剂, 减压蒸去溶剂, 所得粗产物经硅胶柱层析分离[洗脱剂:  $V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 50 : 1 \sim 3 : 1$ ], 得到 225 mg 化合物 **2**, 产率 54.0%, 66 mg 化合物 **5**, 产率 15.2% 和 128 mg 化合物 **6**, 产率 29.4%.

### 1.4 16*R*-溴代孕甾-3*S*,20*S*-二醇二乙酸酯(1)与溴化锂的反应

反应 A: 置 3.0 g (6.21 mmol) 化合物 **1** 和 2.16 g (24.83 mmol, 4.0 equiv.) 溴化锂于 100 mL 干燥的反应瓶中, 加入 40 mL 无水 *N,N*-二甲基甲酰胺使其溶解. 加热回流反应 2 h, TLC 跟踪显示反应完全. 停止加热, 冷却至室温后加入水和乙酸乙酯. 分液后, 水相用乙酸乙酯萃取. 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥. 过滤除去干燥剂, 减压蒸去溶剂, 所得粗产物经硅胶柱层析分离[洗脱剂:  $V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 50 :$

1], 得到 2.0 g 无色结晶 **3**, 产率 94.3%.

孕甾-14,16-二烯-3 $S$ -醇乙酸酯(**3**): m.p. 102~103 °C,  $[\alpha]_D^{25}$  167.0 ( $c$  0.98, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$ : 0.93 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.96 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.15 (t,  $J$ =11.2 Hz, 3H, 21-CH<sub>3</sub>), 2.03 (s, 3H), 4.64~4.74 (m, 1H, 3-H), 5.81 (d,  $J$ =1.6 Hz, 1H), 5.92 (d,  $J$ =1.6 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$ : 170.91, 160.31, 159.96, 121.02, 118.04, 73.83, 58.17, 53.07, 44.72, 41.01, 37.33, 36.48, 36.23, 35.78, 34.17, 29.83, 28.55, 27.64, 21.69, 21.53, 19.76, 19.32, 12.54, 12.36; IR (KBr)  $\nu$ : 3074, 3065, 2957, 2926, 2862, 2850, 1733, 1473, 1450, 1432, 1380, 1360, 1247, 1022 cm<sup>-1</sup>. Anal. calcd for C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>: C 80.65, H 10.01; found C 80.49, H 9.82.

反应 B: 置 2.0 g (4.14 mmol) 化合物 **1** 和 720 mg (8.28 mmol, 2.0 equiv.) 溴化锂于 100 mL 干燥的反应瓶中, 加入 40 mL 无水  $N,N$ -二甲基甲酰胺溶解, 120 °C 油浴加热, 反应 3 h, 停止加热, 冷至室温后加入水和乙酸乙酯, 分液, 水相乙酸乙酯萃取, 合并的有机相经水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩得粗产物经硅胶柱层析分离[洗脱剂:  $V$ (石油醚):  $V$ (乙酸乙酯)=150:1~30:1], 得到 **3** 和孕甾-16,20-二烯-3 $S$ -醇乙酸酯(**8**)的白色固体混合物 183 mg, 产率 12.9%, 103 mg 单消除化合物 **2**, 产率 6.2%, 86.3 mg 化合物 **7**, 产率 4.3% 和 1.47 g 原料 **1**, 回收率 73.4%.

**3** 和 **8**: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$ : 0.86 (s, 1.5H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.89 (s, 1.5H, 18-CH<sub>3</sub>), 0.93 (s, 1.5H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.96 (s, 1.5H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.15 (t,  $J$ =11.2 Hz, 1.5H, 21-CH<sub>3</sub>), 2.03 (s, 3H), 4.64~4.74 (m, 1H, 3-H), 4.95 (d,  $J$ =11.2 Hz, 0.5H), 5.31 (d,  $J$ =17.6 Hz, 0.5H), 5.81 (d,  $J$ =1.6 Hz, 1H), 5.92 (d,  $J$ =1.6 Hz, 1H), 6.29 (dd,  $J$ =11.2, 17.6 Hz, 0.5H).

### 1.5 16 $R$ -溴代孕甾-3 $S$ ,20 $S$ -二醇二乙酸酯(**1**)与溴化锂和碳酸锂的反应

置 200 mg (0.41 mmol) 化合物 **1**, 72 mg (0.83 mmol, 2.0 equiv.) 溴化锂和 61 mg (0.83 mmol, 2.0 equiv.) 碳酸锂于 50 mL 干燥的反应瓶中, 加入 6 mL 无水  $N,N$ -二甲基甲酰胺使其溶解. 加热至 120 °C, 反应 2.5 h, TLC 跟踪显示反应完全. 停止加热, 冷却至室温后加入水和乙酸乙酯. 分液后, 水相用乙酸乙酯萃取. 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥. 过滤除去干燥剂, 减压蒸去溶剂, 所得粗产物经硅胶柱层析分离[洗脱剂:  $V$ (石油醚):  $V$ (乙酸乙酯)=50:1], 得到 160 mg 化合物 **2**, 产率 96.1%.

### 1.6 孕甾-16-烯-3 $S$ ,20 $S$ -二醇二乙酸酯(**2**)与溴化锂的反应

置 515 mg (1.28 mmol) 化合物 **2**, 1.78 g (20.47 mmol, 16.0 equiv.) 溴化锂于 50 mL 干燥的反应瓶中, 加入 10 mL 无水 DMF 溶解, 然后加入 15 滴浓盐酸. 加热回流, 反应 1 h, TLC 跟踪显示化合物 **2** 反应完全. 停止加热, 冷却至室温后加入水和乙酸乙酯. 分液后, 水相用乙酸乙酯萃取. 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥. 过滤除去干燥剂, 减压蒸去溶剂, 所得粗产物经硅胶柱层析分离[洗脱剂:  $V$ (石油醚):  $V$ (乙酸乙酯)=200:1~10:1], 得到 327 mg 化合物 **3**(产率 74.6%) 和 72 mg, 产率 18.7%.

孕甾-14,16-二烯-3 $S$ -醇(**9**): m.p. 50~52 °C,  $[\alpha]_D^{25}$  149.73 ( $c$  1.03, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 0.92 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.96 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.15 (t,  $J$ =7.2 Hz, 3H, 21-CH<sub>3</sub>), 3.55~3.63 (m, 1H, 3-H), 5.80 (d,  $J$ =2.0 Hz, 1H), 5.92 (d,  $J$ =2.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$ : 160.14, 159.99, 121.15, 117.82, 71.37, 58.38, 53.08, 45.00, 38.381, 37.64, 36.55, 36.25, 35.86, 31.67, 29.92, 28.72, 21.60, 19.74, 19.20, 12.56, 12.25; IR (KBr)  $\nu$ : 3378, 2931, 2858, 1710, 1449, 1041 cm<sup>-1</sup>; MS (EI)  $m/z$ : 318 (M<sup>+</sup>+18), 301 (M<sup>+</sup>+1), 284 (M<sup>+</sup>-16), 283 (M<sup>+</sup>-17).

### 1.7 16 $R$ -溴代孕甾-3 $S$ ,20 $S$ -二醇二乙酸酯(**1**)与叔丁醇钾的反应

置 500 mg (1.03 mmol) 化合物 **1** 和 580 mg (5.17 mmol, 5.0 equiv.) 叔丁醇钾于 50 mL 干燥的反应瓶中, 加入 20 mL 无水叔丁醇使其溶解. 回流反应 2 h, TLC 跟踪显示反应完全. 停止加热, 冷却至室温后加入水和乙酸乙酯. 分液后, 水相用乙酸乙酯萃取. 萃取液用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥. 过滤除去干燥剂, 减压蒸去溶剂, 所得粗产物经硅胶柱层析分离(洗脱剂:  $V$ (石油醚):  $V$ (乙酸乙酯)=10:1~5:1) 得到 137 mg 无色结晶雄甾-16-烯-3 $S$ -醇(**10**), 产率 48.4% 和 164 mg 无色结晶 16,20-环氧孕甾-3 $S$ -醇(**11**), 产率 49.8%.

雄甾-16-烯-3 $S$ -醇(**10**): m.p. 125~127 °C(文献值<sup>[18]</sup>: 125~127 °C),  $[\alpha]_D^{25}$  13.3 ( $c$  1.30, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$ : 0.74 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.85 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 3.56~3.63 (m, 1H, 3-H), 5.69 (d,  $J$ =1.6 Hz, 1H, 17-H), 5.83~5.84 (m, 1H, 16-H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$ : 144.19, 129.51, 71.52, 56.33, 55.42, 45.80, 45.31, 38.44, 37.08, 36.17, 36.00, 34.34, 32.36, 32.24, 31.74, 28.93, 21.45, 17.31, 12.51; IR (KBr)  $\nu$ : 3346, 3040, 2938,

1611, 1450, 1368, 1041, 706  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (70 eV)  $m/z$  (%): 257 (100).

16,20-环氧孕甾-3*S*-醇(**11**): m.p. 194~196  $^{\circ}\text{C}$ (文献值<sup>[18]</sup>: 194~196  $^{\circ}\text{C}$ ),  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  19.6 ( $c$  1.39,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.83 (s, 3H, 19- $\text{CH}_3$ ), 1.18 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 1.47 (d,  $J=6.4$  Hz, 3H, 21- $\text{CH}_3$ ), 3.56~3.63 (m, 1H, 3-H), 4.49~4.54 (m, 1H, 16-H), 5.10~5.16 (m, 1H, 20-H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 83.85, 76.50, 71.28, 57.06, 56.28, 54.58, 45.05, 40.68, 40.09, 38.35, 37.22, 35.80, 35.13, 34.83, 32.75, 31.67, 28.84, 23.33, 21.59, 16.13, 12.56; IR (KBr)  $\nu$ : 3444, 2925, 2848, 1446, 1377, 1054, 706  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (70 eV)  $m/z$  (%): 319 ( $\text{M}^+ + 1$ , 26), 301 (100).

## 2 结果与讨论

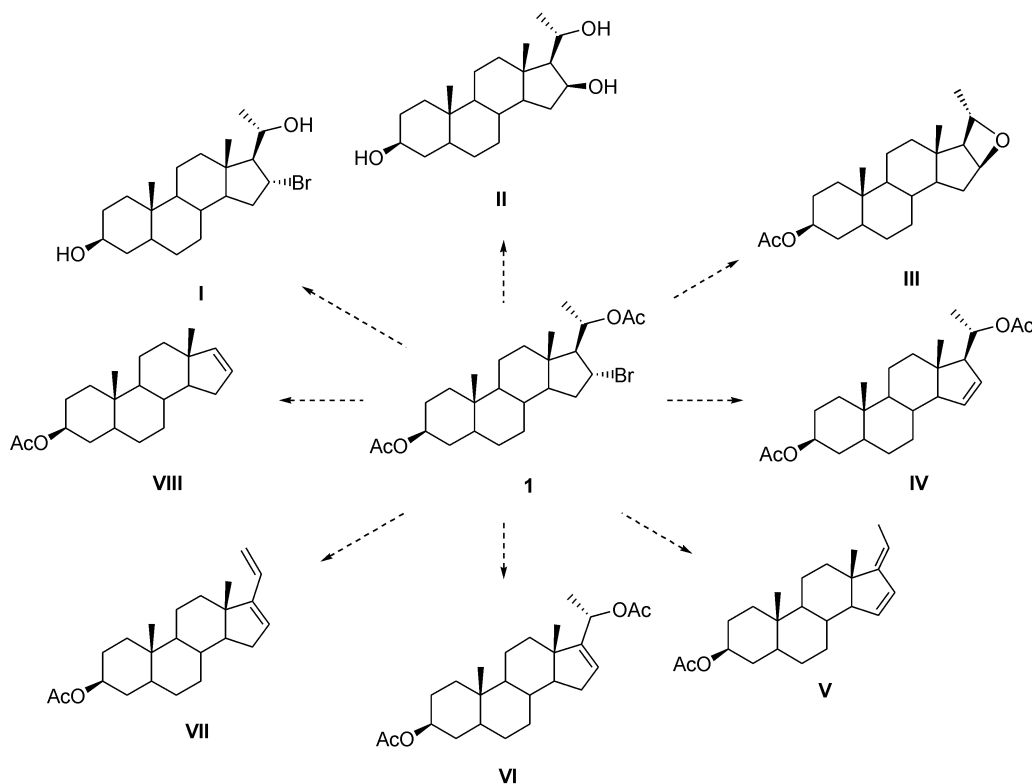
在合理利用剑麻皂甙元资源的研究中, 我们已经发展了有效地直接氧化降解剑麻皂甙元成为孕甾三醇的方法<sup>[16]</sup>, 并且完成了孕甾三醇到 16*R*-溴代孕甾-3*S*,20*S*-二醇二乙酸酯(**1**)的转化<sup>[17]</sup>. 进一步考察 16*R*-溴代孕甾-3*S*,20*S*-二醇二乙酸酯(**1**)的反应, 完成图式 3 所示可能的化学转化, 是实现利用孕甾三醇合成甾体药物或其合成中间体和具有重要生理活性的甾体分子的需要. 根据这种需要, 我们考察了 16*R*-溴代孕甾-3*S*,20*S*-二醇二乙酸

酯(**1**)与各种不同碱的反应. 按照有机反应理论推测, **1**与碱反应可以产生多种产物(图式 3). 因此发展条件可控性的反应, 对于合理利用孕甾三醇, 乃至剑麻皂甙元及其相关资源性化合物十分必要.

16*R*-溴代孕甾-3*S*,20*S*-二醇二乙酸酯(**1**)在甲醇溶剂中与碳酸钾或碳酸钠反应, 以优秀的收率给出相应的酯水解产物 **4** (**I**). 在上述水解条件下, 未检测到 C-16 取代产物 **II** (图式 3). 当 16*R*-溴代孕甾-3*S*,20*S*-二醇二乙酸酯(**1**)在回流的吡啶溶剂中与碳酸锂反应 5 h 后得到 C-16 水解产物 **5** (14%) 和 **6** (23%), 并且回收 60% 未反应的原料(图式 4).

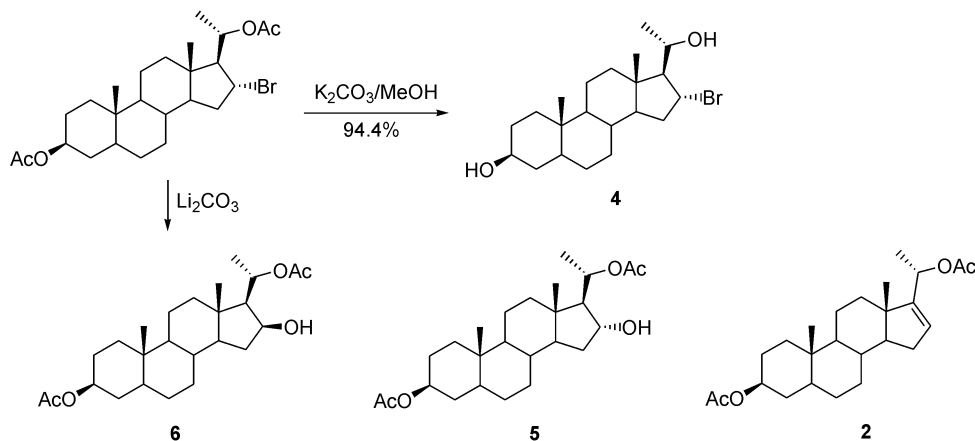
化合物 **5** 和 **6** 的结构经质谱、 $^1\text{H}$  NMR 谱和红外光谱表明它们均为 **1** 的 C-16 溴代物水解产物. 根据  $^1\text{H}$  NMR 谱的基本知识: 当一个氢受到屏蔽效应时, 其化学位移向高场位移, 和化合物 **6** C-16 氢的化学位移 [3.91~3.96 (m, 1H, 16-H)] 比化合物 **5** [4.21~4.27 (m, 1H, 16-H)] 更高场的事实, 我们指定化合物 **6** C-16 氢为  $\beta$ -位, 即其 C-16 羟基为 *R* 构型. 同时, 指定化合物 **5** C-16 羟基构型为 *S*. 化合物 **5** 是化合物 **1** C-Br 的直接水解产物, 而化合物 **6** 则由化合物 **1** 先经溴负离子取代得到 16*S* 异构体 **7**, 再经水解的产物. 由于经过两次  $\text{S}_{\text{N}}2$  反应, 故化合物 **5** C-16 水解产物保持 *R* 构型.

当 16*R*-溴代孕甾-3*S*,20*S*-二醇二乙酸酯(**1**)在回流的



图式 3 化合物 **1** 与碱反应可能产生的化合物

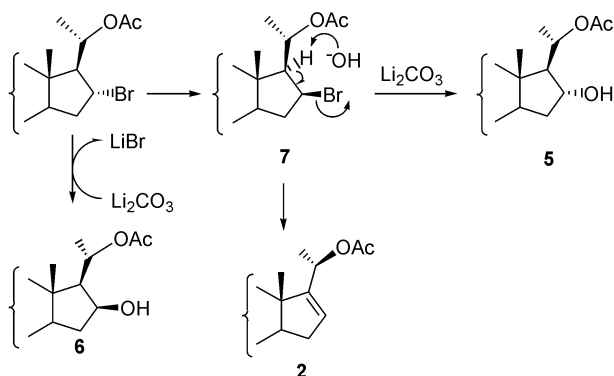
Scheme 3 The possible products in the reaction of compound **1** with bases



图式4 化合物1与碳酸盐的反应  
Scheme 4 The reaction of 1 with carbonate

吡啶溶剂中与碳酸锂反应时间延长至60 h后,除了提高了化合物5 (43%)和6 (37%)收率外,还产生了溴化氢消除产物化合物2 (13%)。化合物2的 $^{13}\text{C}$  NMR谱中 $\delta$ 值170.64, 170.22, 154.99, 125.35信号表明其分子中除保留了C-3和C-20乙酸酯基团外,产生了一个C=C双键。 $^1\text{H}$  NMR谱中仅出现一个烯氢信号[5.64 (dd,  $J=1.5$ , 15 Hz, 1H, 16-H)]表明得到的消除产物是C-16(17)消除产物2,而非C-15(16)消除产物。

用 $N,N$ -二甲基甲酰胺代替吡啶,在回流温度下与碳酸锂反应时,在提高反应速度(反应时间缩短至2 h)的同时,溴化氢消除产物2收率(54%)显著提高。溴化氢消除产物2的可能反应过程是:由反应过程中产生的溴化锂。(即溴代物水解)首先与16R-溴代孕甾-3S,20S-二醇二乙酸酯(1)反应给出相应的16S-溴代孕甾-3S,20S-二醇二乙酸酯(7)。后者不仅因D环同面C-13, C17和C-16取代基团更加拥挤而增加了消除反应动力,也由于C-16溴原子与C-17氢原子处于反式状态,使溴化氢消除反应更容易发生(图式5)。



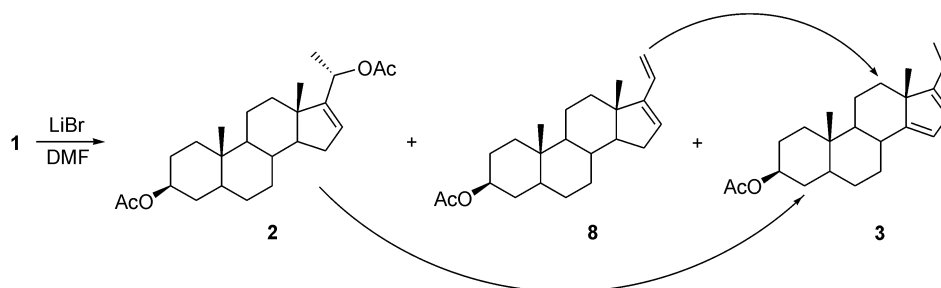
图式5 形成化合物5, 6和2的可能反应机理  
Scheme 5 A possible mechanism for the formation of 2, 5 and 6

为了证明其可能的反应机理,捕获反应中间体化合物7十分必要。化合物1在回流 $N,N$ -二甲基甲酰胺中与碳酸锂反应15 min,终止反应分离得到16S-溴代化合物7,为我们假设的反应机理提供了实验证据。

化合物7为化合物1的C-16差向异构体,其C-16氢化学位移与化合物1比较处于更低场的事实,也为化合物5和6的结构指定提供了新的证据。

为了提高反应条件的可控性,用溴化锂代替碳酸锂,在 $N,N$ -二甲基甲酰胺中加热16R-溴代孕甾-3S,20S-二醇二乙酸酯(1)至 $100\text{ }^\circ\text{C}$ ,反应3 h得到了化合物2 (6.2%)以及难以分离的双消除产物8和双消除-重排产物3的混合物(12.9%) ( $^1\text{H}$  NMR谱分析两者比例为1:1)。当增加溴化锂至4克分子量,在回流 $N,N$ -二甲基甲酰胺中反应以优异的收率给出单一的化合物3(图式6)。

化合物3的 $^{13}\text{C}$  NMR谱( $\delta$ : 170.91)和 $^1\text{H}$  NMR谱( $\delta$ : 2.03 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 4.64~4.74 (m, 1H, C(3)-H))只保留一个乙酸酯基碳信号,表明其中一个乙酸酯在反应过程中被消除。 $^{13}\text{C}$  NMR谱 $\delta$ : 160.31, 159.96, 121.02, 118.04出现的新信号代表化合物3含有两个C=C双键,根据其 $^1\text{H}$  NMR谱中只有两个烯氢信号[ $\delta$ : 5.81 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 5.92 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H)]和乙基取代基信号[ $\delta$ : 1.15 (t,  $J=11.2$  Hz, 3H, C(21)- $\text{CH}_3$ )],化合物3结构被指定为孕甾-14,16-二烯-3-醇乙酸酯。比较化合物3与化合物8和3混合物的 $^1\text{H}$  NMR谱,通过扣除法得到化合物8图谱。与化合物3不同,化合物8的 $^1\text{H}$  NMR谱中出现4个烯氢信号,其中3个为典型的乙烯基信号[ $\delta$ : 6.29 (dd,  $J=11.2$ , 17.6 Hz), 5.31 (d,  $J=17.6$  Hz), 4.95 (d,  $J=11.2$  Hz)].故其结构被指定为孕甾-16,20-二烯-3S-醇乙酸酯。

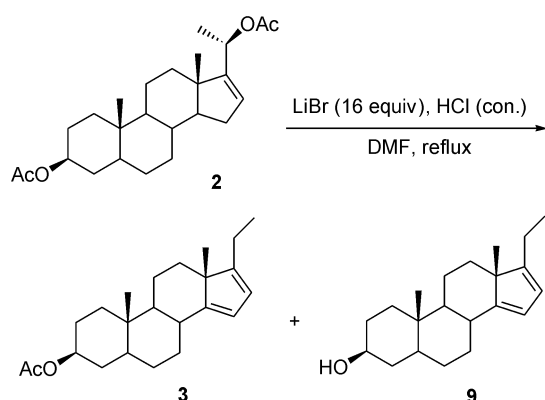


图式 6 化合物 1 与溴化锂的可控反应

Scheme 6 The controllable reaction of 1 with lithium bromide

显而易见, 通过上述实验表明溴负子存在于 16R-溴代孕甾-3S,20S-二醇二乙酸酯反应体系中有利于 C16-溴消除. 不足之处是反应中产生的溴化氢进一步活化了化合物 2 结构中烯丙醇酯, 引发了进一步消除乙酸酯的反应而产生化合物 8. 由于化合物 3 属于热力学更稳定的产物, 在延长反应时间或增加溴化锂用量后得到单一的化合物 3.

为了确定酸对反应的影响, 加催化量浓盐酸于消除产物 2 与溴化锂的 DMF 反应溶液中, 回流反应以 74.6% 的收率得到了预期的消除-重排产物 3 和少量 C-3 位乙酰氧基被水解的重排产物 9 (图式 7).



图式 7 化合物 2 的消除-重排反应

Scheme 7 The elimination-rearrangement reaction of compound 2

16R-溴代孕甾-3S,20S-二醇二乙酸酯(1)在 DMF 中与溴化锂反应时, 反应产物 2 和 3 的比例与溴化锂的用量有关, 反应结果如表 1 所示.

从表 2 可看出, 当溴化锂的量从 1 mol 增加至 4 mol 时, 反应选择性有利于化合物 3. 当溴化锂的量为 4 mol 时, 化合物 3 的产率可高达 94.3%.

16R-溴代孕甾-3S,20S-二醇二乙酸酯(1)在 DMF 中与溴化锂的反应随着反应温度升高后, 不仅缩短了反应时间, 而且有助于化合物 2 的进一步转化. 随着温度升高, 化合物 3 几乎成为唯一的反应产物(表 3).

为了获得单一的溴化氢消除反应产物, 我们考察了 16R-溴代孕甾-3S,20S-二醇二乙酸酯在 DMF 中与溴化锂和碳酸锂的反应. 当使用等摩尔溴化锂和碳酸锂反应时, 所获主要产物为消除产物 2. 当溴化锂和碳酸锂用量分

表 1 化合物 5, 6, 7 和 1 的 C-16 <sup>1</sup>H NMR 谱比较Table 1 The comparison of C-16 <sup>1</sup>H NMR data of compounds 5, 6, 7 and 1

Compd.	$\delta$
	4.21~4.27 (m, 1H, 16-H)
	3.91~3.96 (m, 1H, 16-H)
	4.53 (ddd, $J=7.8, 6.6, 7.5$ Hz, 1H, 16-H)
	4.29 (ddd, $J=7.1, 7.1, 1.3$ Hz, 1H, 16-H)

表 2 LiBr 用量对反应选择性的影响<sup>a</sup>

Table 2 The effect of used amount of LiBr on the selectivity of reaction

Entry	LiBr/mol	Yield/%	
		2	3
1	1	16.7	71.7
2	2	13.0	86.8
3	4	trace	94.3

<sup>a</sup>在回流条件下反应.

表3 反应温度对反应选择性的影响<sup>a</sup>

Table 3 The effect of temperature on the selectivity of reaction

Entry	Time/h	Temperature/°C	Yield/%	
			2	3
1	6.0	100	6.0	83.3
2	4.0	120	10.7	85.2
3	2.0	186 (reflux)	trace	94.3

<sup>a</sup> LiBr 的量为 4 mol.

别增加到 2 mol 时, 化合物 2 的收率可高达 93.7%. 继续增加溴化锂和碳酸锂用量, 可进一步缩短反应时间, 但对反应选择性无进一步改善(表 4).

表4 LiBr/Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 用量对反应选择性的影响<sup>a</sup>Table 4 The effect of used amount of LiBr/Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> on the selectivity of reaction

Entry	LiBr/Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Time/h	Yield/%	
			2	3
1	LiBr (1 mol), Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1 mol)	2.5	85.2	5.6
2	LiBr (2 mol), Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2 mol)	2.0	93.7	trace
3	LiBr (3 mol), Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3 mol)	1.5	88.7	5.0

<sup>a</sup> 在回流条件下反应.

16R-溴代孕甾-3S,20S-二醇二乙酸酯(1)与溴化锂和碳酸锂反应的选择性与反应温度也有关系(表 5), 升高反应温度, 有助于缩短反应时间和提高反应选择性. 不同于前述消除-重排反应, 溴化氢消除反应的最佳反应温度为 120 °C.

16R-溴代孕甾-3S,20S-二醇二乙酸酯(1)与溴化锂和碳酸锂反应二甲基亚砜溶剂中也可以获得与二甲基甲酰胺同样满意的选择性.

表5 反应温度对消除反应的影响<sup>a</sup>

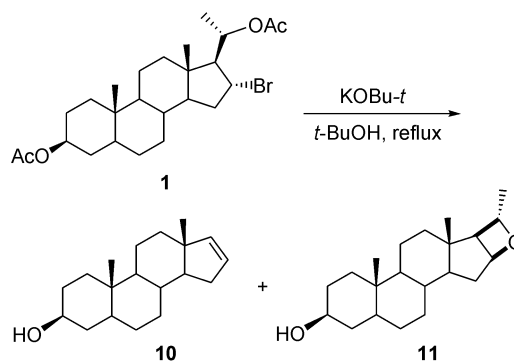
Table 5 The effect of temperature on elimination

Entry	Temperature/°C	Time/h	Yields of 2/%
1	100	4.5	89.5
2	120	2.5	96.1
3	186 (reflux)	2.0	93.7

<sup>a</sup> LiBr 与 Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 的量分别为 2 mol.

当 16R-溴孕甾-3S,20S-二醇二乙酸酯(1)在回流叔丁醇溶剂中与叔丁醇钾进行反应时, 意外地得到了碎裂反应产物化合物 10 和分子内取代产物环氧化合物 11, 碎裂产物 10 和环氧产物 11 的比例约为 1:1 (图式 8). 之前, 我们已经报道过 16R-溴孕甾-3S,20S-二醇在叔丁醇中与叔丁醇钾的碎裂反应与分子内亲核取代反应<sup>[18]</sup>. 鉴于两个反应产生相同的反应产物, 故我们推测在此反应中可能是叔丁醇钾中含有的少量氢氧化钾首先使 16R-溴孕甾-3S,20S-二醇二乙酸酯(1)水解成为 16R-溴孕

甾-3S,20S-二醇(4), 接着发生碎裂反应生成化合物 10, 或者发生分子内 S<sub>N</sub>2 取代而生成化合物 11.



图式8 化合物 1 与叔丁醇钾的反应

Scheme 8 The reaction of compound 1 with potassium *t*-butoxide

通过上述系统考察, 我们发现通过选用合适的溶剂, 使 16R-溴孕甾-3S,20S-二醇二乙酸酯(1)与不同的碱反应, 可以选择性地得到简单的酯水解产物、溴代物水解产物、消除产物 2、消除-重排产物 3、碎裂产物 10 和分子内亲核取代产物 11.

### 3 结论

为了更好地利用剑麻皂甙元降解产物孕甾三醇于甾体药物和具有生物活性的天然产物合成, 我们在原有的工作基础上, 系统考察了 16R-溴孕甾-3S,20S-二醇二乙酸酯(1)与不同碱的反应. 发现当以 DMF 为溶剂时, 若与 4 mol 的溴化锂在回流条件下反应, 则可以 94.3% 的收率得到消除-重排产物 3; 若与 2 mol 的溴化锂和碳酸锂反应, 反应温度控制在 120 °C, 则可以 96.1% 的收率得到消除产物 2. 当以叔丁醇为溶剂时, 与叔丁醇钾在回流条件下反应, 则可以得到碎裂化合物 7 和环氧化合物 8. 本文给出的 16R-溴孕甾-3S,20S-二醇二乙酸酯与碱的条件可控性反应结果为进一步合理利用剑麻皂甙元资源提供了实验依据和新思路.

### References

- Tian, W.-S. *Acta Chim. Sinica* **1992**, *50*, 72 (in Chinese). (田伟生, 化学学报, **1992**, *50*, 72.)
- Tian, W.-S.; Guan, H.-P.; Pan, X.-F. *Chin. Chem. Lett.* **1994**, *5*(12), 1013.
- Tian, W.-S.; Guan, H.-P.; Pan, X.-F. *Chin. J. Chem.* **2003**, *21*, 793.
- Xu, Q.-H.; Peng, X.-W.; Tian, W.-S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9375.
- Tian, W.-S.; Xu, Q.-H.; Cheng, L.; Zhao, C.-F. *Sci. China*,



- Ser. B: Chem.* **2004**, *47*, 142.
- 6 Yang, Q.-X.; Tian, W.-S.; Pan, S. *Acta Chim. Sinica* **2004**, *62*, 2171 (in Chinese).  
(杨庆雄, 田伟生, 潘嵩, 化学学报, **2004**, *62*, 2171.)
- 7 Qin, H.-J.; Tian, W.-S.; Lin, C.-W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3217.
- 8 Chen, L.-J.; Xu, Q.-H.; Huang, H.; Lin, J.-R.; Tian, W.-S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *47*, 3475.
- 9 Li, T.; Huang, X.-G.; Lin, J.-R.; Jing, R.-H.; Tian, W.-S. *Acta Chim. Sinica* **2007**, *65*, 1165 (in Chinese).  
(李涛, 黄贤贵, 林静容, 金荣华, 田伟生, 化学学报, **2007**, *65*, 1165.)
- 10 Tang, X.-M.; Xu, Q.-H.; Wang, J.; Lin, J. R.; Jing, R.-H.; Tian, W.-S. *Acta Chim. Sinica* **2007**, *65*, 2315 (in Chinese).  
(唐小枚, 许启海, 王静, 林静容, 金荣华, 田伟生, 化学学报, **2007**, *65*, 2315.)
- 11 Lin, J.-R.; Wang, Y.-C.; Xu, Q.-H.; Jing, R.-H.; Tian, W.-S. *Acta Chim. Sinica* **2007**, *65*, 1685 (in Chinese).  
(林静容, 王玉春, 许启海, 金荣华, 田伟生, 化学学报, **2007**, *65*, 1685.)
- 12 Wang, Z.-K.; Xu, Q.-H.; Tian, W.-S.; Pan, X.-F. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7549.
- 13 Chen, Y.-P. *M.S. Thesis*, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Shanghai, **1996** (in Chinese).  
(陈艳平, 硕士论文, 中国科学院上海有机化学研究所, 上海, **1996**.)
- 14 Li, M. *Ph.D. Dissertation*, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Shanghai, **2001** (in Chinese).  
(李民, 博士论文, 中国科学院上海有机化学研究所, 上海, **2001**.)
- 15 Zhu, Z. *Ph.D. Dissertation*, China Pharmaceutical University, Nanjing, **1996**, (in Chinese).  
(朱臻, 博士论文, 中国药科大学, 南京, **1996**.)
- 16 Tian, W.-S. *CN 96-116304 1997* [*Chem. Abstr.* **1998**, *128*, 167599].
- 17 Lin, J.-R.; Wang, J.; Chen, L.-J.; Wang, Y.-C.; Tang, X.-M.; Xu, Q.-H.; Zhu, Z.; Tian, W.-S. *Acta Chim. Sinica* **2006**, *64*, 12 (in Chinese).  
(林静容, 王静, 陈丽君, 王玉春, 唐小枚, 许启海, 朱臻, 田伟生, 化学学报, **2006**, *64*, 12.)
- 18 Lin, J.-R.; Zhou, N.-Y.; Xu, Q.-H.; Jiang, S.-F.; Tian, W.-S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4987.

(A0802253 QIN, X. Q; FAN, Y. Y.)