

剑麻皂甙元资源利用的研究

II. 抗心律失常药安律酮的合成*

徐芳 廖清江 谢金荣**

(有机化学教研室)

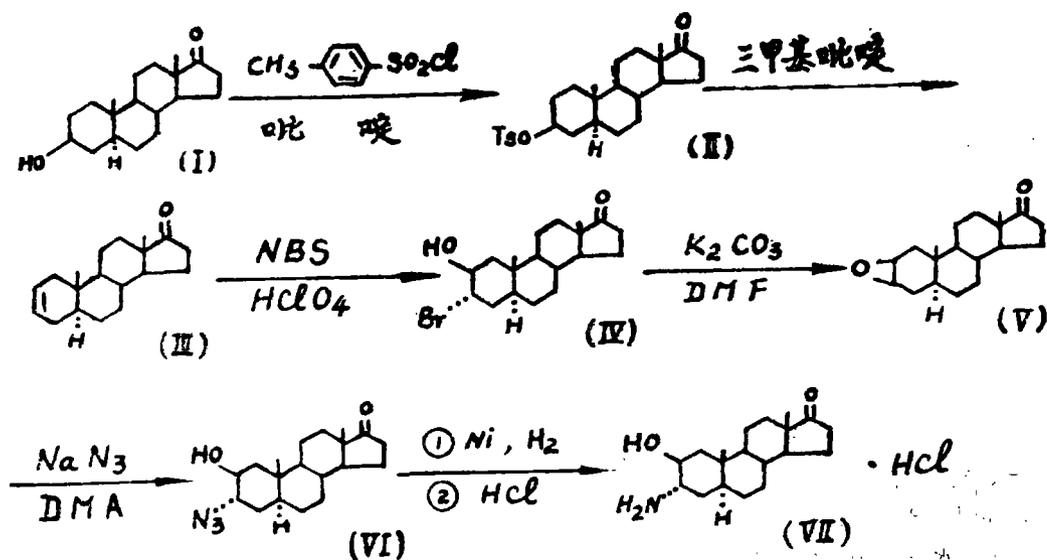
摘要 本文报道了从表雄酮(从剑麻皂甙元制得的中间体)经6步反应制备抗心律失常新药安律酮(3 α -氨基-2 β -羟基-5 α -雄甾烷-17酮盐酸盐)的合成方法,并改进了反应的部份条件。

在用钼/碳催化氧化叠氮化合物(VI)制备安律酮时,获得熔点为199 $^{\circ}$ -201 $^{\circ}$ C的副产物(IV),其结构经波谱与化学方法确证为3 α -氯-2 β -羟基-5 α -雄甾烷-17酮。

关键词 抗心律失常药, 氨基甾体化合物, 剑麻皂甙元。

在氨基甾体化合物中, 3 α -氨基-2 β -羟基-5 α -雄甾烷-17-酮盐酸盐对实验性动物心律失常有防治作用。其疗效超过利多卡因,且毒性较低、无激素作用^[1,2]。这一新型结构的抗心律失常药(国外产品称Amafalone或Org 6001)现已过渡到临床研究阶段,试用于慢性室性心律失常的病人^[3]。

我们采用从剑麻皂甙元制得的表雄酮(I)为原料,按下述合成路线进行研制^[4],并称目的物(VII)为安律酮(氨基甾酮)。

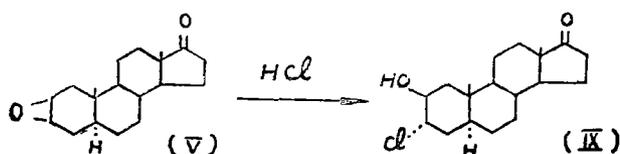


1982年5月4日收稿

* 本文曾于1981年11月在阳朔召开的全国药物化学学术会议上交流。蒋光祖同志参加部份工作。
**江苏吴县制药厂

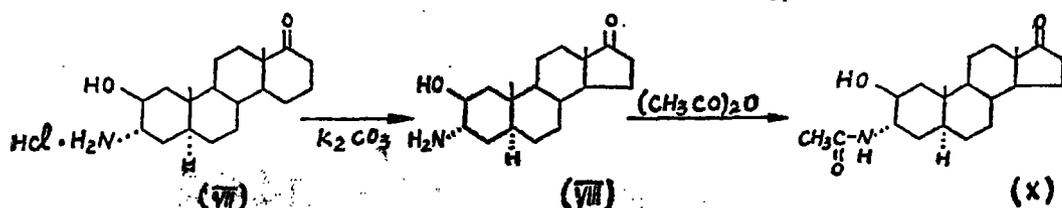
从化合物(Ⅱ)至化合物(Ⅲ)的消除反应中,按文献报道^[5],三甲基吡啶和(Ⅱ)反应的用量比应为70毫升:1克,经摸索后,我们将用量比降为16毫升:1克。在后处理过程中还可将原用量一半以上的三甲基吡啶回收套用,使得三甲基吡啶的实际用量比降为6毫升:1克,结果并不影响产品的收率和质量。

叠氮化合物(Ⅵ)经10%pd/c催化氢化后再用盐酸酸化制得安律酮(Ⅶ)时,获得一个付产物(Ⅷ),纯化后熔点为199°~201°C。根据元素分析、红外光谱、质谱等测试数据,推测其结构为3 α -氯-2 β -羟基-5 α -雄甾烷-17酮。为了进一步确证此推断,我们采用2 β ,3 β 环氧物(Ⅴ)与盐酸作用生成已知化合物3 α -氯-2 β -羟基-5 α -雄甾烷-17酮^[5]。它的红外光谱、薄板层析与(Ⅷ)完全一样,两者混溶也不下降。



现改用活性镍作氢化反应的催化剂,不仅免除了上述付产物,而且缩短了反应时间,提高了收率。

安律酮的游离碱(Ⅸ)及其N-乙酰衍生物(Ⅹ)也按下述反应合成。它们的熔点均与文献报道^[4]相符。



从我院药理教研室的试验结果表明,安律酮对氯仿引起的小鼠室性纤维颤动具有预防作用,对乌头碱引起的小鼠室性心律失常也有较好的保护作用;亚急性毒性试验表明,对狗的血细胞总数、白细胞分类、肝功能、肾功能、食量等均无明显影响,对心、肝、脾、肺、肾、肾上腺、肠、胃等组织学检查也未发现与药物有关的病变。

实 验 部 份

(熔点测定温度计未校正,红外光谱用IR-400型分光光度计,¹H核磁共振谱和质谱由中科院北京化学研究所测定。)

一、3 β -对甲苯磺酰-5 α -雄甾烷-17-酮(Ⅰ)

将50克3 β -羟基-5 α -雄甾烷-17-酮(Ⅰ),熔点172—174°C)、50克对甲苯磺酰氯溶于125毫升无水吡啶中,室温放置20小时,倒入冰水,滤集析出的固体,用320毫升苯溶解,苯层先后用稀碱、稀酸洗涤,再用水洗至中性,干燥、浓缩至150毫升,加入100毫升环己烷,放冷,滤集析出的白色针状结晶,干燥,即得(Ⅱ),收率85%,熔点:162°—164°C(分解)(文献值163°—164°C^[7])。

红外光谱 $\frac{\text{KBr}}{\text{max}}$ 1730 (C=O), 1600, 1490 (苯环C=C), 1350 (-SO₂-O-), 1175 (S=O) cm⁻¹

二、5 α -雄甾烷-2-烯-17-酮(II)

将50克 3 β -对甲苯磺酰-5 α -雄甾烷-17酮(II)溶于800毫升三甲基吡啶, 回流3.5小时, 减压蒸出500毫升三甲基吡啶, 剩余的反应物倒入2000毫升含10%硫酸的冰水中, 滤集析出的沉淀, 水洗至中性, 干燥得粗品26.8克, 用石油醚重结晶得白色片状结晶(III), 收率65.48%, 熔点104°—106°C(文献值105°—106.5°C^[5])。

红外光谱 $\frac{\text{KBr}}{\text{max}}$ 3010 (=CH-), 1732 (C=O) cm⁻¹

三、3 α -溴-2 β -羟基-5 α -雄甾烷-17-酮(IV)

将30克5 α -雄甾烷-2-烯-17-酮(III)溶于480毫升1,4-二氧六环, 搅拌下慢慢加入到21.6克溴代丁二酰亚胺、10.2毫升70%高氯酸、204毫升水的混合物中, 室温下搅拌3小时, 反应液倒入冰水中, 搅拌1小时, 滤集沉淀, 用水洗至中性, 干燥, 甲醇重结晶, 得白色针状结晶(IV), 收率43.1%, 熔点193°—196°C(文献值194°—196°C^[6])。

红外光谱 $\frac{\text{KBr}}{\text{max}}$ 3400 (OH), 1720 (C=O), 649 (C-Br) cm⁻¹

四、2 β , 3 β -环氧-5 α -雄甾烷-17-酮(V)

15克3 α -溴-3 β -羟基-5 α -雄甾烷-17-酮(IV)、6克碳酸钾、187.5毫升二甲基甲酰胺与28.5毫升水混合后, 在60°C搅拌2.5小时, 反应毕, 边搅拌边加75毫升水, 析出固体, 抽滤, 水洗至中性, 甲醇重结晶得白色晶体(V), 收率60%, 熔点119°—121°C(文献值121°—123°C^[6])。

红外光谱 $\frac{\text{KBr}}{\text{max}}$ 1740 (C=O)

五、2 β -羟基-3 α -叠氮基-5 α -雄甾烷-17-酮(VI)

10克2 β , 3 β -环氧-5 α -雄甾烷-17-酮(V)溶于50毫升二甲基乙酰胺中, 再加入溶于22毫升水中的5.5克叠氮化钠, 回流加热2小时, 放冷, 抽滤, 固体物用水洗至中性, 烘干, 甲醇重结晶得(VI), 收率78%, 熔点161°—164°C(文献值161°—165°C^[4])。

红外光谱 $\frac{\text{KBr}}{\text{max}}$ 3430 (OH), 2100 (C-N₃), 1720 (C=O) cm⁻¹

六、3 α -氨基-2 β -羟基-5 α -雄甾烷-17-酮盐酸盐(VII)

1. 方法:

(1) 法: 将2克2 β -羟基-3 α -叠氮基-5 α -雄甾烷-17-酮(VI)置于60毫升甲醇中, 1克10%pd/c作催化剂, 通氢16小时, 滤去催化剂, 反应液用盐酸酸化至pH 2, 浓缩, 放冷得副产物3 α -氯-2 β -羟基-5 α -雄甾烷-17-酮(VII), 甲醇重结晶得片状白色结晶, 熔点199°—201°C。

红外光谱 $\frac{\text{KBr}}{\text{max}}$ 3400 (OH), 1720 (C=O), 686 (C-Cl) cm⁻¹

质谱m/e 324(M⁺), 326(M⁺+37(Cl))

元素分析: C₁₉H₂₉O₂Cl

计算值% C,70.08, H,8.89, Cl,11.00

实测值% C,70.25, H,9.00, Cl,11.19

反应母液浓缩得3 α -氨基-2 β -羟基-5 α -雄甾烷-17-酮盐酸盐(Ⅶ)粗品, 甲醇或乙醇重结晶得白色结晶状纯品, 熔点: 282°—284°C(分解)(文献值285°C(分解)^[4]), $[\alpha]_D^{12} + 103.1$ (95%乙醇 $C = 0.824$)。

红外光谱 $\frac{KBr}{max}$ 3350, 3240, 3180 (OH, NH₂), 1740 (C=O), 1600 (+NH₃),

1530 (+NH₃) cm⁻¹

核磁共振光谱(三氟乙酸) δ 值: 1.08 (3H, s, 13CH₃), 1.14 (3H, s, 10CH₃), 3.86 (1H, m, 3 β H), 4.48 (1H, m, 2 α H)。

质谱 m/e 305 (M⁺游离碱)

元素分析: C₁₉H₃₁O₂N·HCl

计算值% C,66.82, H,9.37, N,4.10

实测值% C,66.79, H,9.60, N,4.20

(2) 法: 将10克2 β -羟基-3 α -叠氮基-5 α -雄甾烷-17-酮(Ⅵ)置于150毫升甲醇中, 加入10克活性镍作催化剂, 通氢2.5小时, 滤去催化剂, 反应液用盐酸酸化, 浓缩, 放冷, 滤集沉淀, 甲醇或乙醇重结晶得白色结晶状(Ⅶ), 收率66%, 熔点284°—285°C(分解)。红外光谱与按(1)法所得产品相同。

2. 游离碱: 将3 α -氨基-2 β -羟基-5 α -雄甾烷-17-酮盐酸盐(Ⅶ)溶于水, 用碳酸钠碱化至pH10, 析出沉淀, 滤出, 干燥得白色粉末状的3 α -氨基-2 β -羟基-5 α -雄甾烷-17-酮(Ⅷ), 熔点193°~195°C(分解)(文献值192°—195°C^[4]), $[\alpha]_D^{12} + 109.9$ (氯仿 $C = 1.020$)。

红外光谱 $\frac{KBr}{max}$ 3380, 3320, 3240 (OH, NH₂) 1740 (C=O) cm⁻¹

核磁共振光谱 (CDCl₃) δ 值: 0.84 (3H, s, 13CH₃), 0.98 (3H, s, 10CH₃), 3.15 (1H, m, 3 β H), 3.86 (1H, m, 2 α H)。

3. N-乙酰衍生物: (Ⅷ)与醋酐按乙酰化反应常法作用生成3 α -乙酰氨基-2 β -羟基-5 α -雄甾烷-17-酮(Ⅸ), 熔点241°—245°C(文献值: 239°—240°C^[4])。

红外光谱 $\frac{KBr}{max}$ 3350 (OH), 1721 (C=O), 1660 (—C(=O)—NH—C(=O)—),

1540 (C—N) cm⁻¹

七、从2 β , 3 β -环氧-5 α -雄甾烷-17-酮合成3 α -氯-2 β -羟基-5 α -雄甾烷-17-酮(Ⅹ)
将0.5克2 β , 3 β -环氧-5 α -雄甾烷-17-酮(V)溶于48毫升氯仿中, 加18.6毫升浓盐酸, 搅拌20分钟, 分去盐酸, 氯仿层用水洗至中性, 干燥, 浓缩, 滤出固体, 甲醇重结晶得白色片状结晶(Ⅹ), 熔点195°—198°C, 红外光谱与按六(1)法所得副产物相同, 两者混熔不降。

承中国科学院北京化学研究所代测¹H核磁共振谱与质谱, 谨致谢意。

参 考 文 献

- [1] Vargaftig B B, et al: J Pharm Pharmacol **27**(9):697,1975
 [2] Remme U J, et al: Europ J Pharmacol **36**(1):189,1976
 [3] Kingma J H, et al: Progress in Pharmacology **2**(4):95,1979
 [4] Hewett Colin Savage David S: Ger Offen 2,315,827,1974(C A **80**,108751q 1974)
 [5] Paul D Klimstra, et al: US 3,018,298,1961(C A **57** 4733 1962)
 [6] Counsell R E, et al: J Med Chem **9**:685,1966
 [7] Iviart: j, et al: J Org Chem **20**:542,1955

THE UTILIZATION OF TIGOGENIN

II. SYNTHESIS OF AULUTON—AN ANTI-
ARRHYTHMIC AGENTXu Fang¹, Liao Qingjiang¹ and Xie Jinrong²

Abstract

This paper describes a method of synthesis of a new anti-arrhythmic agent-Auluton (V II. 3 α -amin-2 β -hydroxy-5 α -androstan-17-one hydrochloride), prepared from epiandrosterone (an intermediate derived from tigogenin) by a six-step process. Some reaction conditions have been modified.

When Auluton is made from the azido compound(VI) by Pd/C catalytic hydrogenation, a by-product (IX mp 199°-201°C) has been obtained. Its structure is identified to be 3 α -chloro-2 β -hydroxy-5 α -androstan-17-one by chemical and spectral data.

key words Antiarrhythmic agent, Amino steroid, Tigogenin

1. Division of Organic Chemistry
2. Wuxian Pharmaceutical Factory, Jiangsu