

# 2β-(4'-甲基-1'-哌嗪基)-3α-羟基-16,17-取代-5α-雄甾烷的合成

何群

徐有恒

R972.2

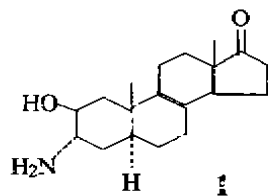
(湖南医科大学血液生理研究室, 长沙 410078)

**提要** 为了寻找心血管系统药物, 以表雄酮为原料, 合成了 7 个 16, 17 位取代的目标化合物: 2β-(4'-甲基-1'-哌嗪基)-3α-羟基-5α-雄甾-17-酮, 2β-(4'-甲基-1'-哌嗪基)-3α, 17β-二羟基-5α-雄甾烷, 2β-(4'-甲基-1'-哌嗪基)-3α-羟基-16α-溴-5α-雄甾-17-酮, 2β-(4'-甲基-1'-哌嗪基)-3α, 16α-二羟基-17-氧-5α-雄甾烷, 2β-(4'-甲基-1'-哌嗪基)-3α, 16α-二羟基-17-肟-5α-雄甾烷, 2β-(4'-甲基-1'-哌嗪基)-3α, 16α-二羟基-17β-氨基-5α-雄甾烷和 2β-(4'-甲基-1'-哌嗪基)-3α, 17β-二羟基-16β-氨基-5α-雄甾烷。初步药理试验结果表明它们都有不同程度的抗心律失常活性。

**关键词** 表雄酮; 邻氨基醇-5α-雄甾烷; 抗心律失常药

氨甾酮(amafolone, I)系一种新型化学结构的抗心律失常药<sup>[1~2]</sup>。它对多种试验性动物的心律失常有防治作用, 为奎尼丁样膜稳定型的抗心律失常药。

人们对氨甾酮进行了一系列结构改造的研究, 以期找到副作用更小活性更高的类似物。1981年, Sleight 等合成了雄甾和雌甾烷系列的 3-氧代-16, 17-邻羟基氨基化合物, 其中有些也有抗心律失常的生物活性<sup>[3]</sup>。根据构效关系的研究, 有膜稳定作用机制的抗心律失常药有三方面的结构要求<sup>[4]</sup>: 1. 有亲脂性强的基团, 如甾体母核; 2. 有一个能形成氢键的酯、醚、酰胺或羟基; 3. 有亲水性的碱性胺基, 胺基在生理 pH 条件下可形成一个阳离子, 在细胞膜的表面阻碍离子的转运, 降低膜对离子的通透性。因此, 我们以表雄酮(I)为原料, 合成了 7 个目标化合物, 考察它们对心血管系统的生物活性。



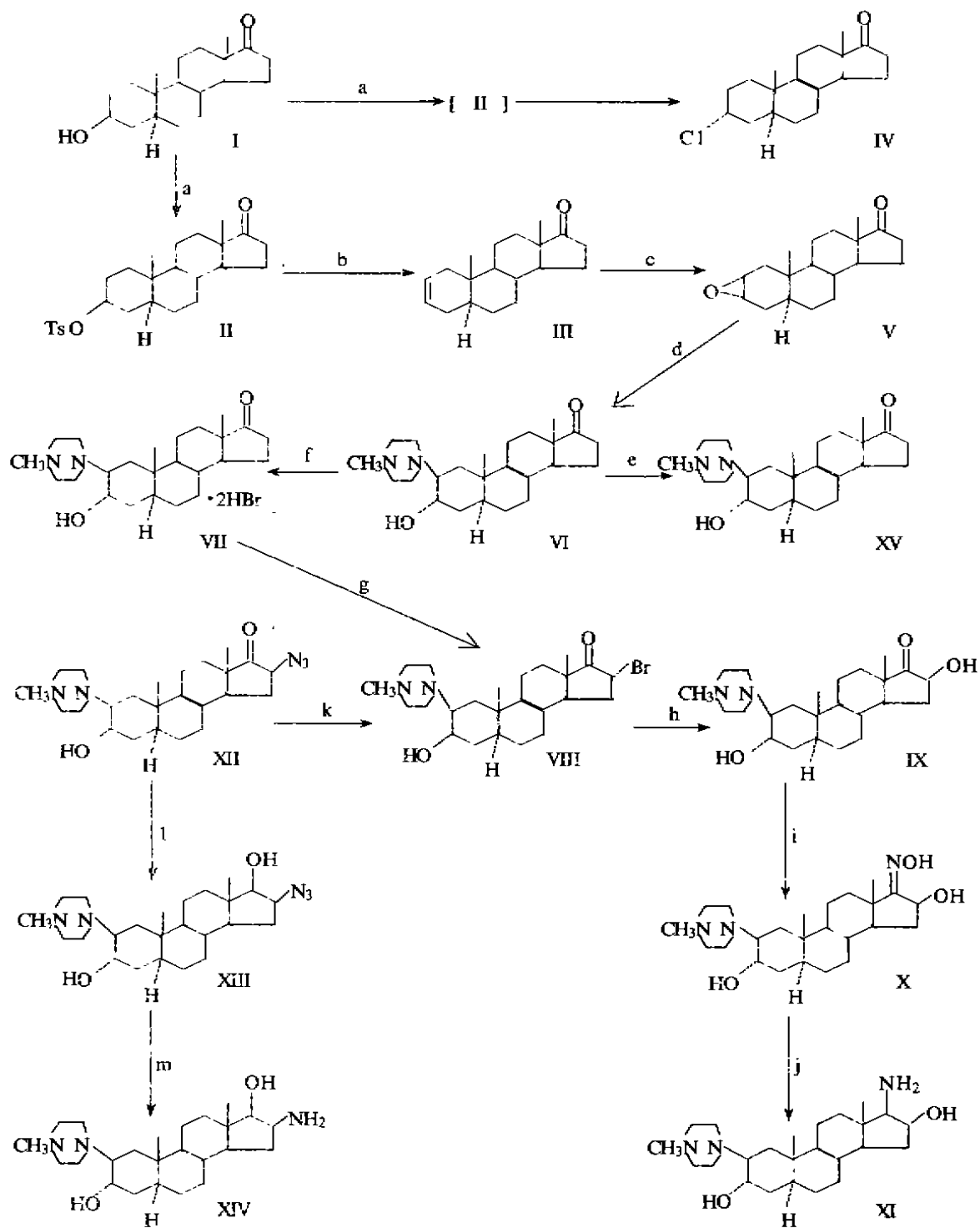
合成路线如图 1 所示。

由表雄酮(I)合成中间体 III 时, 文献<sup>[5]</sup>方法是 I 与对甲苯磺酰氯在无水吡啶中 45 °C 反应生成 II, 分出 II 后在 2, 4, 6-三甲基吡啶中回流得到 III。我们试图将 I 与对甲苯磺酰氯在无水吡啶中的反应混合物不经分离直接回流, 一步制得 III, 而革除毒性较大的 2, 4, 6-三甲基吡啶。结果得到一个含氯的化合物(IV), 其熔点与 3α-氯-17-氧-5α-雄甾烷<sup>[6]</sup>一致。用波谱确证了其结构。

不经分离的 II 在无水吡啶中回流未能得到 III, 但用分离后不含氯负离子的 II 即能得到 III。

中间体 V 的碱开环反应, 文献<sup>[7]</sup>报道水的存在可对反应起催化作用, 一般需反应 72 小时。我们采用甲基哌嗪与水的比例为 100 : 40 时, 可使反应缩短为 50 小时。

本文于 1991 年 1 月 3 日收到。



Scheme 1. Route for the synthesis of designed compounds and side products.

a.  $\text{TsCl}$ ,  $\text{C}_3\text{H}_5\text{N}$ ; b.  $\text{C}_3\text{H}_5\text{N}$  or  $\gamma$ -collidine; c.  $\text{CH}_3\text{COOOH}$ ,  $\text{CH}_3\text{COONa}$ ; d.  $\text{CH}_3\text{N}(\text{N})\text{H}$ ;

e.  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ; f.  $\text{HBr}$ ,  $\text{CH}_3\text{COCH}_3$ ; g.  $\text{CuBr}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ; h.  $\text{NaOH}$ ;  $\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$ ; i.  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ; j.  $\text{Na}$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ; k.  $\text{NaN}_3$ ;  $\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$ ; l.  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ; m.  $\text{Ni}$ ,  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ .

目标化合物 VIII 的获得必须经过氢溴酸盐 VII。试图从 VI 直接合成 VIII, 曾改变投料次序, 并分别采用异丙醇、四氢呋喃、冰乙酸和无水甲醇作反应溶剂均未成功。必须先成盐后再生成 VIII 的机理尚不清楚, 可能 2 位上的碱性基团对亲电试剂正溴离子的形成有阻碍作用。

从 VIII 合成 XII 时, 按文献<sup>(8)</sup>需加少量冰乙酸维持反应体系的酸性。但由于产物成盐, 后处理用有机溶剂萃取收率低。我们将反应毕的混合物调至碱性后再萃取, 但得到的产物熔点和红外光谱却与 VI 完全一致, 且混熔也不降。这说明碱性后处理可使 XII 16 位上的叠氮发生分解。

化合物 VI ~ XV 均未见文献报道。我们采用以氯仿引起小鼠室性纤颤的动物模型, 按 Lawson<sup>(9)</sup>方法进行药理实验, 结果(表 1)表明它们均有不同程度的抗心律失常活性, 其中以化合物 VI、XIV 和 XI 的作用较强, 但均不如氨甾酮。

Tab 1. Antiarrhythmic activities of 7 designed new compounds

	Control	Amafalone	VI	VIII	IX	X	XI	XIV	XV
Number of ventricular arrhythmia	15	0	3	10	4	6	2	1	5
Antiarrhythmic percentage (%)	0.0	100.0	80.0	33.3	73.3	60.0	86.7	93.3	66.7

## 实 验 部 分

熔点用 WL-1 型显微熔点仪测定, 未校正。红外光谱用 IR-400 型仪测定, KBr 压片。核磁共振谱用 FX-90Q 型仪测定,  $\text{CDCl}_3$  为溶剂, TMS 为内标。质谱用 JMS-D300 和 Varian MAT212 型仪测定。TLC 用硅胶 GH 加 0.2% CMC 调糊制板, 适当溶剂展开, 碘蒸气显色。

### 3 $\beta$ -对甲苯磺酰氨基-5 $\alpha$ -雄甾-17-酮(II)

表雄酮(I) 4 g (14 mmol) 溶于无水吡啶 20 ml 中, 加对甲苯磺酰氯 4.6 g (24 mmol), 45 °C 搅拌反应 3 h。倒入水中, 放置过夜, 滤集, 得黄白色固体 6 g, 收率 97.6%, mp 150 °C 以上, 文献值<sup>(5)</sup>也大于 150 °C。IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  1730 (C=O), 1590 (苯环), 1350, 1170 (S=O)。

### 5 $\alpha$ -雄甾-2-烯-17-酮(III)

II 0.92 g (2.08 mmol) 溶于 2,4,6-三甲基吡啶 2.08 ml 中, 回流 3 h, 冷却后倒入约 2 倍量的稀硫酸中, 滤集, 得棕色粒状固体。95% 乙醇重结晶得白色鳞片状结晶 0.4 g, 收率 71%, mp 104 ~ 105 °C (103 ~ 105 °C)<sup>(5)</sup>。IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3010 (C=CH), 1735 (C=O), 1650 (C=C)。

或 II 1.43 g (3.23 mmol) 溶于无水吡啶 2.86 ml 中, 回流 4 h, 回收吡啶得棕色半固体物。加入稀酸水溶液, 析出黄白色固体, 滤集, 得白色粉状固体 0.8 g, mp 90 ~ 92 °C。重结晶后 mp, IR 与 III 一致。

### 3 $\alpha$ -氯-5 $\alpha$ -雄甾-17-酮(IV)

I 0.4 g (1.4 mmol) 溶于无水吡啶 2 ml 中, 加入对甲苯磺酰氯 0.46 g (2.4 mmol),

45 °C 搅拌 3 h, 回流 4 h, 回收吡啶, 加入稀酸液, 滤集, 得淡黄色结晶 0.3 g。乙醇重结晶得 0.17 g, 收率 40%, mp 126 ~ 127 °C [125 ~ 128 °C (甲醇)]<sup>(6)</sup>。IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  1720 (C=O), 690 (C<sub>30</sub>-Cl)。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 0.80, 0.90 (s, 6H, C<sub>18,19</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.50 (m, 1H, C<sub>3</sub>-H)。MS m/z 310/308 (M<sup>+</sup>, 1/3), 293 (M-CH<sub>3</sub>)。

#### 2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ -环氧-5 $\alpha$ -雄甾-17-酮(V)

8% 过氧乙酸 17 ml, 水 14.1 ml 和无水醋酸钠 1.7 g 混合, 10 °C 滴加 III 的氯仿溶液 (1.7 g 溶于氯仿 13.1 ml 中)。25 °C 搅拌 17 h, 分出有机层, 洗至中性, 干燥, 浓缩, 甲醇重结晶, 得白色结晶 1.46 g, 收率 81%, mp 125 ~ 127 °C (125 ~ 127 °C)<sup>(10)</sup>。IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  1735 (C=O), 810 (甾体醚 C-O-C)。

#### 2 $\beta$ -(4'-甲基-1'-吡嗪基)-3 $\alpha$ -羟基-5 $\alpha$ -雄甾-17-酮(VI)

V 1 g (3.5 mmol) 在 *N*-甲基吡嗪 5 ml 和水 2 ml 中回流 50 h, 回收约 2/3 的 *N*-甲基吡嗪, 加入稀酸溶解, 加入 10% NaOH 溶液, 析出固体, 滤集, 丙酮重结晶得针状结晶 0.56 g, 收率 42%, mp 180 ~ 181 °C。元素分析 C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, 计算值 % C 74.18, H 10.38, N 7.21; 实测值 % C 74.21, H 10.56, N 6.96。IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3350 (OH), 1725 (C=O)。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 0.82 (s, 3H, C<sub>18</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.84 (s, 3H, C<sub>19</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.26 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3.30 (s, 1H, C<sub>32</sub>-OH, D<sub>2</sub>O 交换后消失), 3.85 (m, 1H, C<sub>3 $\beta$</sub> -H)。

#### 2 $\beta$ -(4'-甲基-1'-吡嗪基)-3 $\alpha$ -羟基-5 $\alpha$ -雄甾-17-酮氢溴酸盐(VII)

VI 1 g (2.57 mmol) 溶于丙酮 37 ml 中, 加入 40% HBr 0.65 ml, 放置 30 min, 滤集, 乙醇重结晶得 0.7 g, 收率 49%, mp 293 ~ 295 °C (分解)。元素分析 C<sub>24</sub>H<sub>42</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>, 计算值 % C 52.37, H 7.69, N 5.09; 实测值 % C 52.11, H 7.62, N 4.97。IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3350 (OH), 2550 (宽 =  $\overset{+}{\text{N}}\text{H}$ ), 1725 (C=O)。<sup>1</sup>HNMR (D<sub>2</sub>O)  $\delta$  ppm 0.89 (s, 3H, C<sub>18</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.95 (s, 3H, C<sub>19</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.05 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3.71 (s, 8H N-CH<sub>2</sub>)。

#### 2 $\beta$ -(4'-甲基-1'-吡嗪基)-3 $\alpha$ -羟基-16 $\alpha$ -溴-5 $\alpha$ -雄甾-17-酮(VIII)

VII 0.3 g (0.55 mmol) 溶于无水甲醇 54 ml 中, 加入 CuBr<sub>2</sub> 0.4 g (1.79 mmol), 75 °C 回流 6.5 h, 倒入水中, 调至碱性后用乙酸乙酯萃取, 干燥, 浓缩, 丙酮-正庚烷重结晶得 150 mg, 收率 59%, mp 176 ~ 177 °C (分解)。元素分析 C<sub>24</sub>H<sub>39</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Br, 计算值 % C 61.66, H 8.41, N 5.99; 实测值 % C 61.79, H 8.67, N 5.82。IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3430 (OH), 1742 (C=O)。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 0.84 (s, 3H, C<sub>19</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.50 (s, 3H, C<sub>18</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.31 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3.40 (s, 1H, C<sub>12</sub>-OH), 3.80 (m, 1H, C<sub>3 $\beta$</sub> -H), 4.50 (t, 1H, C<sub>16 $\alpha$</sub> -H)。MS m/z 466/468 (M<sup>+</sup>/M+2 1:1), 451 (M-CH<sub>3</sub>), 449 (M-OH), 448 (M-H<sub>2</sub>O)。

#### 2 $\beta$ -(4'-甲基-1'-吡嗪基)-3 $\alpha$ , 16 $\alpha$ -二羟基-17-氧-5 $\alpha$ -雄甾烷(IX)

VIII 1 g (2.14 mmol) 溶于 75% 二甲基甲酰胺 25 ml 中, 加入 10% NaOH 溶液 1 ml (2.5 mmol), 放置 45 min, 倒入水中, 用二氯甲烷萃取, 干燥, 浓缩, 析出白色结晶, 得 0.6 g, 收率 69%, mp 209 ~ 212 °C。丙酮重结晶后 mp 237 ~ 238 °C。元素分析 C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>, 计算值 % C 71.25, H 9.97, N 6.92; 实测值 % C 71.06, H 10.22, N 6.83。IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3510 (OH), 3350 (OH), 1725 (C=O)。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 0.82 (s, 3H, C<sub>18</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.85 (s, 3H, C<sub>19</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.85 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3.28 (s, 1H, C<sub>3 $\alpha$</sub> -OH), 3.85 (m, 1H, C<sub>3 $\beta$</sub> -H or C<sub>16 $\beta$</sub> -H), 4.35 (s, 1H, C<sub>16 $\alpha$</sub> -OH)。HRMS m/z 404.2951 计算值 409.5916。MS m/z 404 (M<sup>+</sup>) 389 (M-CH<sub>3</sub>), 387 (M-OH), 386 (M-H<sub>2</sub>O)。

#### 2 $\beta$ -(4'-甲基-1'-吡嗪基)-3 $\alpha$ , 16 $\alpha$ -二羟基-17-酮-5 $\alpha$ -雄甾烷(X)

依次将 IX 2.1 g (5.19 mmol), 盐酸羟胺 3.2 g (46 mmol), 乙酸钠 4.2 g 和 80% 乙醇 105 ml 放于圆底烧瓶内, 回流 4 h, 回收 2/3 乙醇, 倒入水中, 调至碱性, 析出结晶, 滤集, 得 1.9 g, 收率 87%, mp 230 ~ 232 °C。甲醇重结晶后 mp 246 ~ 248 °C。元素分析  $C_{24}H_{41}O_3N_3$ , 计算值 % C 68.70, H 9.85, N 10.01; 实测值 % C 68.20, H 10.18, N 9.75。IR(KBr)  $cm^{-1}$  3380(OH), 1637(C=N)。 $^1H$ NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 0.80(s, 3H,  $C_{18}-CH_3$ ), 0.85(s, 3H,  $C_{19}-CH_3$ ), 2.27(s, 3H, N- $CH_3$ ), 3.65 ~ 4.00(m, 3H,  $C_{3\alpha}-OH$ ,  $C_{16\beta}-H$ ,  $C_{7\beta}-H$ ), 4.95(s, 1H,  $C_{16\alpha}-OH$ )。

$2\beta-(4'-\text{甲基}-1'-\text{哌嗪基})-3\alpha, 16\alpha-\text{二羟基}-17\beta-\text{氨基}-5\alpha-\text{雄甾烷(XI)}$

X 1.3 g (3.1 mmol) 溶于绝对乙醇 90 ml 中, 分次加入金属钠 10.4 g (0.45 mol), 回流 1 h, 冷却后倒入水中, 析出白色固体, 得粗品 1.0 g。硅胶柱层析, 苯—乙酸乙酯—三乙胺(6:3:1)洗脱, 浓缩, 乙醚—甲醇重结晶得 0.6 g, 收率 48%, mp 258 ~ 260 °C。元素分析  $C_{24}H_{43}O_2N_3$ , 计算值 % C 71.07, H 10.69, N 10.36; 实测值 % C 70.42, H 10.22, N 10.39。IR(KBr)  $cm^{-1}$  3425 ~ 3200( $NH_2, OH$ ),  $^1H$ NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 0.82(s, 3H,  $C_{18}-CH_3$ ), 0.89(s, 3H,  $C_{19}-CH_3$ ), 2.35(s, 3H, N- $CH_3$ ), 3.25(s, 1H,  $C_{3\alpha}-OH$ ), 3.60 ~ 4.00(m, 3H,  $C_{16\beta}-H$ ,  $NH_2$ )。全去偶  $^{13}C$ NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 64.6(s, 16-C), 63.8(s, 3-C), 62.8(s, 17-C), 56.3(s, 2-C), 45.9(s, N- $CH_3$ ), 17.1(s, 19- $CH_3$ ), 11.5(s, 18- $CH_3$ )。FAB-MS  $m/z$  406( $M^+ + 1$ ), 390( $M - NH_2 + 1$ ), 388( $M - OH$ ), 387( $M - H_2O$ )。

$2\beta-(4-\text{甲基}-1'-\text{哌嗪基})-3\alpha-\text{羟基}-16\beta-\text{叠氨基}-17-\text{氧}-5\alpha-\text{雄甾烷(XII)}$

VIII 0.7 g (1.49 mmol) 溶于二甲酰胺 14 ml 中, 加入冰乙酸 0.09 ml, 叠氮化钠 419 mg (6.45 mmol), 室温搅拌 30 min, 倒入水中, 二氯甲烷萃取, 浓缩, 析出固体 0.3 g, 收率 47%, mp 146 ~ 147 °C (分解)。IR(KBr)  $cm^{-1}$  3425(OH), 2092( $N_3$ ), 1735(C=O)。 $^1H$ NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 0.81(s, 3H,  $C_{18}-CH_3$ ), 0.85(s, 3H,  $C_{19}-CH_3$ ), 2.32(s, 3H, N- $CH_3$ ), 3.25(s, 1H,  $C_3-OH$ ), 3.81(m, 1H,  $C_3-H$ ), 4.19(t, 1H,  $C_{16}-H$ )。HRMS  $m/z$  414.2926( $M^+ - CH_3$ ), 计算值 414.5697。MS  $m/z$  429( $M^+$ ), 386( $M^+ - HN_3$ )。

$2\beta-(4'-\text{甲基}-1'-\text{哌嗪基})-3\alpha, 17\beta-\text{二羟基}-16\beta-\text{叠氨基}-5\alpha-\text{雄甾烷(XIII)}$

XII 1.3 g (3.03 mmol) 溶于甲醇 20 ml 中, 冰浴下加入  $NaBH_4$  204 mg (5.39 mmol), 搅拌反应 1.5 h, 倒入水中, 滤集, 得白色固体 550 mg, mp 191 ~ 193 °C 收率 42%。丙酮重结晶后 mp 215 ~ 216 °C。元素分析  $C_{24}H_{41}O_2N_5$ , 计算值 % C 66.79, H 9.57, N 16.23; 实测值 % C 67.05, H 9.94, N 16.19。IR(KBr)  $cm^{-1}$  3400(OH), 2105( $N_3$ )。 $^1H$ NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 0.70(s, 3H,  $C_{18}-CH_3$ ), 0.83(s, 3H,  $C_{19}-CH_3$ ), 2.27(s, 3H, N- $CH_3$ ), 3.25(s, 1H,  $C_3-OH$ )。

$2\beta-(4'-\text{甲基}-1'-\text{哌嗪基})-3\alpha, 17\beta-\text{二羟基}-16\beta-\text{氨基}-5\alpha-\text{雄甾烷(XIV)}$

XIII 0.9 g (2.09 mmol) 溶于甲醇 15 ml 和 85% 水合肼 1.7 ml (28.9 mmol) 中, 加入新鲜制备的活性阮内镍(Raney nickel), 回流 20 min, 过滤, 浓缩, 干燥得粗品 0.85 g。Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 柱层析(中性, 100 ~ 200 目), 用苯—乙酸乙酯—三乙胺—甲醇(6:3:1:1)洗脱, 得白色结晶 0.6 g, 收率 71%, mp 202 ~ 204 °C, 经乙醚—甲醇重结晶后 mp 212 ~ 214 °C。元素分析  $C_{24}H_{43}O_2N_3$ , 计算值 % C 71.07, H 10.69, N 10.36; 实测值 % C 71.08, H 10.75, N 10.23。IR(KBr)  $cm^{-1}$  3410(宽, OH,  $NH_2$ )。 $^1H$ NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 0.71(s, 3H,  $C_{18}-CH_3$ ), 0.87(s, 3H,  $C_{19}-CH_3$ ), 2.30(s, 3H, N- $CH_3$ ), 3.05(s, 1H,  $C_{3\alpha}-OH$ ), 3.50(m, 1H,  $C_{16\alpha}-H$ ), 3.60 ~ 3.85(m, 3H,  $C_{3\beta}-H$ ,  $C_{17\alpha}-H$ ,  $C_{17\beta}-OH$ )。全去偶

$^{13}\text{C}$ NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 63.1 (s, 17-C), 62.3 (s, 3-C), 60.4 (s, 16-C), 54.7 (s, 2-C), 44.0 (s, N- $\text{CH}_3$ ), 15.7 (s, 19- $\text{CH}_3$ ), 10.1 (s, 18- $\text{CH}_3$ ). FAB-MS  $m/z$  406 ( $\text{M}^+ + 1$ ), 391 ( $\text{M} - \text{CH}_3 + 1$ ), 389 ( $\text{M} - \text{NH}_2$ ), 388 ( $\text{M} - \text{OH}$ ), 387 ( $\text{M} - \text{H}_2\text{O}$ ).

$2\beta$ -(4'-甲基-1'-哌嗪基)- $3\alpha$ ,  $17\beta$ -二羟基- $5\alpha$ -雄甾烷(XV)

VI 0.5 g (1.29 mmol) 溶于甲醇 10 ml 中, 冰浴下分次加入  $\text{NaBH}_4$  87 mg (2.30 mmol), 搅拌反应 1.5 h, 浓缩, 加水析出白色结晶, 滤集, 丙酮重结晶得 0.3 g, 收率 60%, mp 205 ~ 206  $^\circ\text{C}$ . 元素分析  $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{N}_2$ , 计算值 % C 73.80, H 10.84, N 7.17; 实测值 % C 73.92, H 10.83, N 6.60. IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3425(OH), 3200(OH).  $^1\text{H}$ NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0.70 (s, 3H,  $\text{C}_{18}$ - $\text{CH}_3$ ), 0.82 (s, 3H,  $\text{C}_{19}$ - $\text{CH}_3$ ), 2.35 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 3.25 (s, 1H,  $\text{C}_{3\alpha}$ -OH), 3.50 ~ 4.00 (m, 3H,  $\text{C}_{3\beta}$ -H,  $\text{C}_{17\beta}$ -OH,  $\text{C}_{17\alpha}$ -H).

致谢 本文曾得到中国药科大学计划生育药物研究中心廖清江教授的指导。南京大学现代分析测试中心协助测定物理常数和波谱数据。

### 参 考 文 献

1. Vargaftig BB, et al. ORG 6001 (3 $\alpha$ -amino-5 $\alpha$ -androstane-2 $\beta$ -ol-17-one hydrochloride), a steroidal anti-arrhythmic agent. *J Pharm Pharmacol* 1975; 27: 697.
2. Remme WJ, et al. Antiarrhythmic and hemodynamic effects of aminosteroid (ORG 6001) in the digitalized dog. *Eur J Pharmacol* 1976; 36: 189.
3. Skelgh T, et al. Novel 17-amino-16-hydroxy steroids of the androstane and oestrane series and derivatives thereof: processes for their preparation and pharmaceutical compositions. *Eur Pat Appl* EP33561.
4. 陈维洲. 抗心律失常药物研究的进展 药理学进展(心血管药理分册). 北京: 人民卫生出版社, 1980: 115.
5. 李志达, 等. 抗肿瘤药环磷酰胺的合成. 医药工业. 1983; (10): 1.
6. Hiromu M, et al. Studies on steroidal compounds. IX. Preparation of 17 $\alpha$ -chloro steroids. *Chem Pharm Bull* 1963; 11: 1409.
7. Hewett CL, et al. Amino-steroids. Part 11. 2-- and 3-amino-5 $\alpha$ -androstanes. *J Chem Soc (C)* 1968: 1134.
8. Schonecker VB, et al. Synthesis of vicinal steroid-azidoketone. *J für Prak Chem* 1971, 313(5): 817.
9. Lawson JM. Antiarrhythmic activity of some isoquinolin derivatives determined by a rapid screening procedure in the mouse. *J Pharmacol Exp Ther* 1968; 160: 22.
10. Campbell MM, et al. Amino-steroids. Part 6. Stereospecific synthesis of eight isomeric steroidal vicinal 2, 3-amino-alcohols. *J Chem Soc Perkin I* 1979: 2235.

## SYNTHESIS OF $2\beta$ -(4'-METHYL-1'-PIPERAZINO)- $3\alpha$ -HYDROXYL-16, 17-SUBSTITUTED- $5\alpha$ -ANDROSTANES

Q He and YH Xu

(Research Laboratory of Blood Physiology, Hunan Medical University Changsha, 410078)

**ABSTRACT** According to some studies, the vicinal amino-alcohol compounds of 5 $\alpha$ -androstane possess to a certain extent biological activities in cardiovascular system. In order to find new antiarrhythmic agents, seven new  $2\beta$ -(4'-methyl-1'-piperazino)- $3\alpha$ -hydroxyl-16, 17-substituted- $5\alpha$ -androstanes were synthesized through 2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ -epoxyl- $5\alpha$ -androstane-17-one from epiandrosterone. Preliminary results of biological experiment showed that they possess to a different extent antiarrhythmic activities among which compounds VI, XI and XIV showed higher activities than others.

**Key words** Epiandrosterone; Vicinal aminoalcohol- $5\alpha$ -androstane; antiarrhythmic agent