

## АРГАНІЧНАЯ ХІМІЯ

УДК 577.175.62

Н. В. КОВГАНКО, В. И. ДОЛГОПАЛЕЦ, Ю. Г. ЧЕРНОВ

СИНТЕЗ ПРОПИОНАТА 19-НОРТЕСТОСТЕРОНА  
ИЗ ПРОПИОНАТА ТЕСТОСТЕРОНА*Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск, Беларусь,  
e-mail: kovganko@iboch-bas.net.by*

Разработана новая схема синтеза 19-гидроксистероидов ряда андростана. Исходным соединением в данной схеме является коммерчески доступный тестостерон пропионат, который был превращен в 3 $\beta$ -ацетокси-17 $\beta$ -пропионилоксиандрост-5-ен. Присоединение бромноватистой кислоты по 5(6)-двойной связи этого соединения привело к 3-ацетату 17-пропионату 5-бром-5 $\alpha$ -андростан-3 $\beta$ ,6 $\beta$ ,17 $\beta$ -триола. Окисление последнего тетраацетатом свинца дает 3-ацетат 17-пропионат 5-бром-6 $\beta$ ,19-оксидо-5 $\alpha$ -андростан-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -диола, из которого при селективном метанолизе 3 $\beta$ -ацетоксигруппы получен 17-пропионат 5-бром-6 $\beta$ ,19-оксидо-5 $\alpha$ -андростан-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -диола. В результате окисления 3 $\beta$ -гидроксигруппы в данном соединении хромовой кислотой и последующего восстановления образовавшегося 3-кетона цинковой пылью в метилэтилкетоне получен 19-гидрокситестостерон 17-пропионат. Окисление полученного 19-гидроксистероида хромовой кислотой с последующим декарбоксилированием 19-карбоновой кислоты при нагревании в смеси пиридина с бензолом привело к образованию целевого 19-нортестостерон пропионата.

*Ключевые слова:* 19-нортестостерон пропионат, тестостерон пропионат, стероиды, андрогены, химический синтез.

*M. U. KAUHANKA, V. I. DOLGOPALET, Yu. G. CHARNOU*

## SYNTHESIS OF 19-NORTESTOSTERONE PROPIONATE FROM TESTOSTERONE PROPIONATE

*Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus,  
e-mail: kovganko@iboch-bas.net.by*

Synthesis of androgen 19-nortestosterones via new synthetic scheme has been achieved. The synthesis commenced with commercially available testosterone propionate which was transformed to 3 $\beta$ -acetoxy-17 $\beta$ -propionyloxy-androst-5-en. Hypobromous acid was added to the 5(6)-double bond of the latter compound leading to 3-acetate 17-propionate 5-bromo-5 $\alpha$ -androstane-3 $\beta$ ,6 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol that was oxidized by lead tetraacetate giving the 3-acetate 17-propionate 5-bromo-6 $\beta$ ,19-oxido-5 $\alpha$ -androstane-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol. Selective hydrolysis of the acetate group of the latter provided 17-propionate 5-bromo-6 $\beta$ ,19-oxido-5 $\alpha$ -androstane-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol. Oxidation of the 3 $\beta$ -hydroxy group of the obtained compound by chromic acid followed by reduction of the resulting 3-keto group by zinc dust in methylethylketone gave 19-hydroxytestosterone-17-propionate. Oxidation of the resulting 19-hydroxysteroid by chromic acid and subsequent decarboxylation of 19-carboxylic acid by its heating in a mixture of pyridine and benzene led to the target 19-nortestosterone propionate.

*Keywords:* 19-nortestosterone propionate, testosterone propionate, steroids, androgens, chemical synthesis.

**Введение.** 19-Норстероиды ряда андростана относятся к важной группе биологически активных веществ. Эти соединения находят применение в медицине в качестве лекарственных средств. К числу таких соединений можно отнести 19-нортестостерон пропионат **1**. Разработанные к настоящему времени методы синтеза 19-нортестостерона имеют ряд недостатков, к числу которых относятся малая селективность процесса ацилирования или необходимость предварительной защиты 3-кетогруппы.

Для превращения андростановых стероидов в эстрановые наиболее удобный путь заключается в функционализации ангулярной 19-метильной группы в 19-гидроксиметильную, дальнейшем

получении из нее 19-карбокисильной группы и ее декарбокисировании [1]. Именно такой подход использован нами ранее в синтезах 19-гидрокситестостерона [2] и 19-гидроксипрогестерона [3].

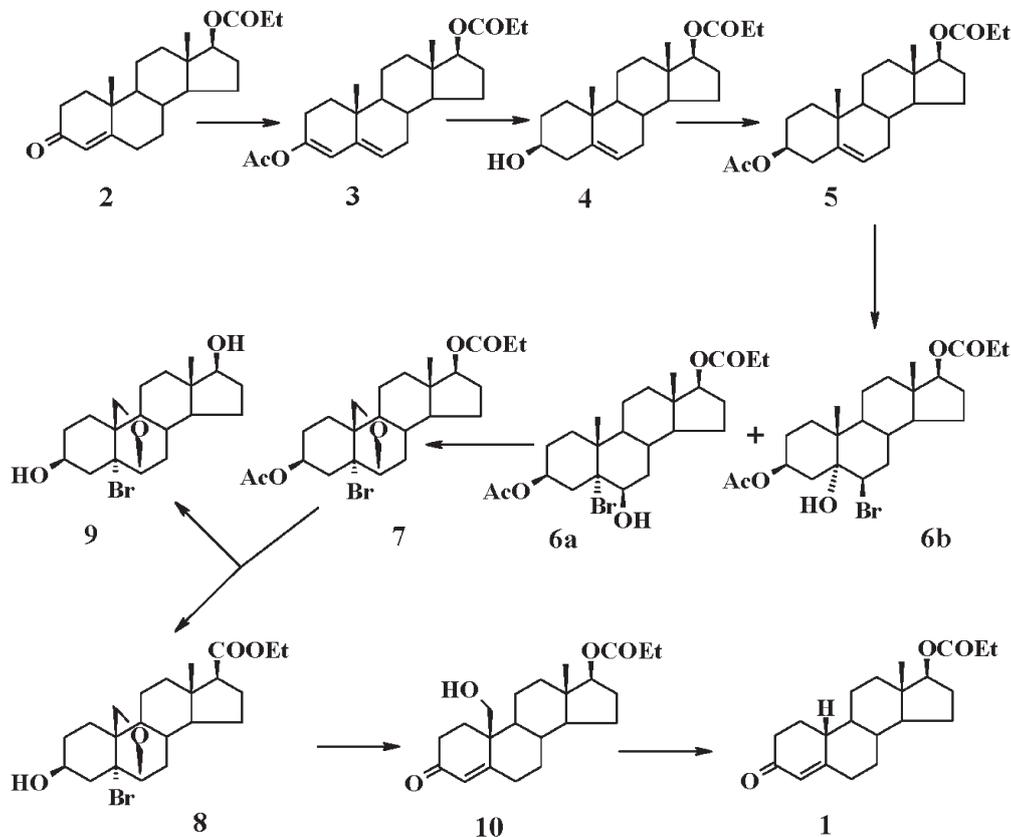
Для того чтобы сделать возможным использование в данной схеме тестостерон пропионата **2**, необходимо превращение  $\Delta^4$ -3-кетонной функции в его молекуле в  $3\beta$ -гидрокси- $\Delta^5$ -группировку. С этой целью соединение **2** подвергнуто реакции с уксусным ангидридом и ацетилхлоридом в пиридине. В результате удалось получить с выходом 85% енолацетат **3**. Его строение однозначно подтверждается данными спектра  $^1\text{H}$  ЯМР. В частности, присутствие в спектре сигналов винильных протонов при С-4 ( $\delta$  5,77 м.д.) и С-6 ( $\delta$  5,48 м.д.), а также метила ацетоксигруппы ( $\delta$  2,13 м.д.) с уверенностью доказывает наличие в молекуле данного соединения 3-ацетокси- $\Delta^{3,5}$ -группировки. Спектральные данные также подтверждают сохранение в молекуле этого вещества  $17\beta$ -пропионилоксигруппы.

Превращение 3-ацетокси- $\Delta^{3,5}$ -группировки в соединении **3** в  $3\beta$ -гидрокси- $\Delta^5$ -группировку осуществлено в результате реакции восстановления боргидридом натрия. Это позволило получить с выходом около 70% спирт **4**.

В соответствии с избранной схемой синтеза далее необходима защита  $3\beta$ -гидроксигруппы в соединении **4**. Это сделано в результате реакции ацетилирования данного стероида под действием ацетилхлорида в пиридине. При этом с выходом 90% получен ацетат **5**.

На следующей стадии синтеза предпринято присоединение элементов бромноватистой кислоты, которая генерировалась непосредственно в реакционной смеси из N-бромацетамида и хлорной кислоты, по  $5(6)$ -двойной связи соединения **5**. Данный процесс протекает с образованием бромгидринов **6a** и **6b** в соотношении 3:1, выделенных с выходами 51 и 18% соответственно.

С целью функционализации ангулярной 19-метильной группы нами предпринято фотохимическое окисление соединения **6a** тетраацетатом свинца и иодом. Установлено, что основным продуктом данной реакции является  $5\alpha$ -бром- $6\beta,19$ -оксидостероид **7**, выделенный с выходом около 80%. Строение этого вещества установлено по данным спектра  $^1\text{H}$  ЯМР, в частности, по отсутствию в нем трехпротонного синглета протонов 19-метильной группы и наличию двух дублетов ( $\delta$  3,72 м.д. и 3,91 м.д.) протонов 19-оксиметиленовой группы.



На одной из следующих стадий синтеза предполагалось превращение  $\beta$ -гидроксигруппы в 3-кетогруппу. Для этого нами предпринята попытка селективного гидролиза стерически более доступной  $\beta$ -ацетоксигруппы в соединении **7** с одновременным сохранением  $17\beta$ -пропионил-оксигруппы. При действии на  $\beta$ -ацетокси- $17\beta$ -пропионилоксистероид **7** карбоната калия в безводном метаноле в качестве основного продукта получен  $\beta$ -гидрокси- $17\beta$ -пропионилоксистероид **8**, выделенный из реакционной среды с выходом 85%. Минорным продуктом в этой реакции, выделенным с выходом 11%, является  $5\alpha$ -бром- $6\beta,19$ -эпоксиандростан- $3\beta,17\beta$ -диол **9**.

Успешный синтез соединения **8** позволил перейти к реализации следующего этапа работы – получению 19-гидроксистероида. С этой целью  $\beta$ -гидрокси- $17\beta$ -пропионилоксистероид **8** вначале был подвергнут окислению хромовой кислотой в ацетоне и образовавшийся при этом 3-кетон затем в результате реакции с цинковой пылью и уксусной кислотой в метилэтилкетоне был превращен с общим выходом 65% в 19-гидрокситестостерон 17-пропионат **10**.

Переход от 19-гидроксистероида **10** к целевому 19-норстероиду **1** был осуществлен с умеренным выходом (33%) по реакции окисления 19-гидроксистероида **10** хромовой кислотой в ацетоне и последующего декарбоксилирования образовавшейся 19-карбоновой кислоты при нагревании в смеси пиридина с бензолом.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определены на блоке Кофлера. Спектры  $^1\text{H}$  ЯМР записаны на приборе Bruker Avance 500 (рабочая частота 500.13 МГц) в растворах. Химические сдвиги приведены относительно ТМС как внутреннего стандарта. Ход реакций и чистоту полученных соединений контролировали с помощью пластинок Kieselgel 60  $F_{254}$  фирмы Merck.

**3-Ацетокси- $17\beta$ -пропионилоксиандроста-3,5-диен 3.** К 5,4 г (15,7 ммоль) тестостерон пропионата **2** добавляли 15,0 мл уксусного ангидрида, 20,0 мл ацетилхлорида, 1,0 мл сухого пиридина. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. Далее смесь охлаждали, упаривали в вакууме, добавляли 80 мл этилацетата, промывали последовательно водой, насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой, насыщенным раствором хлорида натрия, сушили безводным сульфатом натрия, растворитель упаривали в вакууме. Остаток кристаллизовали дважды из смеси этилацетата с гексаном (1:1). Получили 4,1 г енолацетата **3**. Обработкой маточников получено дополнительно 1,8 г продукта. Общий выход енолацетата составил 5,2 г (85%). Т. пл. 133–135 °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 0,82 (3H, с, 18-Me), 1,03 (3H, с, 19-Me), 1,13 (3H, т, J 7,5 Гц, 17- $\text{OCOCH}_2\text{CH}_3$ ), 2,13 (3H, с, AcO), 2,23 (2H, кв, J 7,5 Гц, 17- $\text{OCOCH}_2\text{CH}_3$ ), 4,62 (1H, т, J 8,5 Гц, H-17 $\alpha$ ), 5,48 (1H, уш. с., H-6), 5,77 (1H, д, J 2,0 Гц, H-4).

**$17\beta$ -Пропионилоксиандрост-5-ен- $3\beta$ -ол 4.** К 5,0 г (13 ммоль) 3-ацетокси- $17\beta$ -пропионилоксиандроста-3,5-диена **3** (растворяется не полностью) в смеси 100 мл этанола, 100 мл 2-пропанола и 20 мл этилацетата прибавляли при перемешивании с интервалами 8, 16, 8 и 16 ч по 0,52 г (12 ммоль) боргидрида натрия, затем перемешивали еще сутки при комнатной температуре. Затем к смеси прибавляли 4,5 мл ледяной уксусной кислоты и упаривали в вакууме. К остатку добавляли 100 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и 200 мл этилацетата, перемешивали до полного растворения твердых веществ и прекращения газообразования. Слои разделяли, органическую фазу промывали водой, насыщенным раствором хлорида натрия, сушили безводным сульфатом натрия, после удаления осушителя растворитель упаривали в вакууме. Остаток кристаллизовали из метанола. Получили 3,44 г продукта. Обработкой маточника выделили дополнительно 0,26 г продукта. Перекристаллизация объединенных партий полученного вещества (3,7 г) из метанола дает 3,36 г (69%) спирта **4**. Т. пл. 142–144 °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 0,81 (3H, с, 18-Me), 1,03 (3H, с, 19-Me), 1,13 (3H, т, J 7,5 Гц, 17- $\text{OCOCH}_2\text{CH}_3$ ), 2,23 (2H, кв, J 7,5 Гц, 17- $\text{OCOCH}_2\text{CH}_3$ ), 3,51 (1H, м, H-3 $\alpha$ ), 4,60 (1H, т, J 8,5, H-17 $\alpha$ ), 5,38 (1H, д, J 7,5 Гц, H-6).

**$\beta$ -Ацетокси- $17\beta$ -пропионилоксиандрост-5-ен- $3\beta$ -ола 5.** 3,0 г (8,6 ммоль)  $17\beta$ -пропионилоксиандрост-5-ен- $3\beta$ -ола **4** растворяли в 70 мл этилацетата, прибавляли 3,0 мл сухого пиридина, затем по каплям при интенсивном перемешивании прибавляли 2,0 мл ацетилхлорида и перемешивали 30 мин до исчезновения исходного спирта по данным ТСХ (этилацетат–гексан 1:2). Затем при

перемешивании добавляли 10 мл 4%-ной соляной кислоты, разделяли слои, органическую фазу дважды промывали 2%-ным раствором аммиака, водой, насыщенным раствором хлорида натрия, сушили безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Остаток кристаллизовали из этанола. Получили 3,0 г (90%) продукта **5**. Т. пл. 137–139 °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 0,81 (3H, с, 18-Me), 1,03 (3H, с, 19-Me), 1,13 (3H, т, J 7,5 Гц, 17- $\text{OCOCH}_2\text{CH}_3$ ), 2,03 (3H, с, OAc), 2,23 (2H, кв, J 7,5 Гц, 17- $\text{OCOCH}_2\text{CH}_3$ ), 4,60 (2H, м, H-3 $\alpha$ , H-17 $\alpha$ ), 5,38 (1H, д., J 5,5 Гц, H-6).

**5-Бром-3 $\beta$ -ацетокси-17 $\beta$ -пропионилокси-5 $\alpha$ -андростан-6 $\beta$ -ол 6a.** К раствору 2,33 г (6 ммоль) 3 $\beta$ -ацетокси-17 $\beta$ -пропионилоксиандрост-5-ена **5** в 90 мл диоксана прибавляли при перемешивании раствор 1,0 мл 60%-ной хлорной кислоты в 10 мл воды. К полученной смеси при перемешивании постепенно добавляли 1,38 г (10 ммоль) N-бромацетамида в течение 10 мин. Смесь перемешивали при комнатной температуре 30 мин, после чего добавляли раствор 1,3 г сульфита натрия в 15 мл воды. Затем к смеси добавляли 30 мл насыщенного раствора хлорида натрия и 50 мл этилацетата. Смесь интенсивно перемешивали 10 мин, слои разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали 50 мл этилацетата. Объединенные экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР остатка показал, что региоизомерные бромгидрины **6a** и **6b** находятся в соотношении 3:1. Кристаллизация из ацетона дала 1,49 г (51%) бромгидрина **6a**. Т. пл. 145–147 °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 0,81 (3H, с, 18-Me), 1,13 (3H, т, J 7,5 Гц, 17- $\text{OCOCH}_2\text{CH}_3$ ), 1,33 (3H, с, 19-Me), 2,02 (3H, с, OAc), 2,23 (2H, кв, J 7,5 Гц, 17- $\text{OCOCH}_2\text{CH}_3$ ), 2,48 (1H, дд, J<sub>1</sub> 13,5 Гц, J<sub>2</sub> 10,5 Гц, H-4 $\beta$ ), 4,18 (1H, уш. с., H-6 $\alpha$ ), 4,58 (1H, т, J 8,5 Гц, H-17 $\alpha$ ), 5,41 (1H, м, H-3 $\alpha$ ). При сильном охлаждении упаренного маточного раствора выпало 0,51 г (18%) **6 $\beta$ -бром-3 $\beta$ -ацетокси-17 $\beta$ -пропионилокси-5 $\alpha$ -андростан-5-ола 6b**. Т. пл. 204–207 °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 0,81 (3H, с, 18-Me), 1,14 (3H, т, J 7,5 Гц, 17- $\text{OCOCH}_2\text{CH}_3$ ), 1,36 (3H, с, 19-Me), 2,04 (3H, с, OAc), 2,32 (2H, кв, J 7,5 Гц, 17- $\text{OCOCH}_2\text{CH}_3$ ), 2,36 (1H, дд, J<sub>1</sub> 13,0 Гц, J<sub>2</sub> 11,5 Гц, H-4 $\beta$ ), 3,98 (1H, уш. д., J 2,5 Гц, H-6 $\alpha$ ), 4,61 (1H, т, J 8,5 Гц, H-17 $\alpha$ ), 5,08 (1H, м, H-3 $\alpha$ ).

**5-Бром-3 $\beta$ -ацетокси-17 $\beta$ -пропионилокси-6 $\beta$ ,19-оксидо-5 $\alpha$ -андростан 7.** В трехгорлой колбе емкостью 100 мл, снабженной механической мешалкой и обратным холодильником, приготовили раствор 1,36 г (2,8 ммоль) бромгидрина **6a**, 2,50 г (5,6 ммоль) тетраацетата свинца и 0,20 г (0,2 ммоль) иода в 50 мл сухого бензола. Раствор доводили до кипения при интенсивном перемешивании и освещении лампой накаливания мощностью 60 Вт, кипятили 40 мин, охлаждали до комнатной температуры и отфильтровывали. Осадок на фильтре промывали горячим бензолом. Объединенные фильтраты промывали раствором 2,5 г тиосульфата натрия в 60 мл воды (3 $\times$ 20 мл), 20 мл насыщенного раствора хлорида натрия и сушили безводным сульфатом натрия. Остаток после отгонки растворителя кристаллизовали из 10 мл циклогексана и получили 0,79 г чистого 6 $\beta$ ,19-оксидостероида **7**. Флеш-хроматографией маточных остатков на силикагеле ЛЛ 5/40 (циклогексан–этилацетат 30:1) выделили дополнительно 0,28 г продукта. Суммарно получили 1,07 г (79%) 6 $\beta$ ,19-оксидостероида **7**. Т. пл. 140–142 °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 0,83 (3H, с, 18-Me), 1,13 (3H, т, J<sub>1</sub> 7,6 Гц, 17- $\text{OCOCH}_2\text{CH}_3$ ), 2,04 (3H, с, OAc), 2,23 (2H, кв, J 7,5 Гц, 17- $\text{OCOCH}_2\text{CH}_3$ ), 3,72 (1H, д, J 8,5 Гц, H-19), 3,91 (1H, д, J 8,5 Гц, H-19), 4,03 (1H, д, J 4,5 Гц, H-6 $\alpha$ ), 4,58 (1H, дд, J<sub>1</sub> 9,0 Гц, J<sub>2</sub> 8,0 Гц, H-17 $\alpha$ ), 5,14 (1H, м, H-3 $\alpha$ ).

**5-Бром-17 $\beta$ -пропионилокси-6 $\beta$ ,19-оксидо-5 $\alpha$ -андростан-3 $\beta$ -ол 8.** К раствору 0,78 г (1,6 ммоль) 5-бром-3 $\beta$ -ацетокси-17 $\beta$ -пропионилокси-6 $\beta$ ,19-оксидо-5 $\alpha$ -андростана **7** в 60 мл сухого метанола прибавляли 0,12 г (0,87 ммоль) безводного карбоната калия и перемешивали при комнатной температуре до полного исчезновения исходного продукта в реакционной смеси по данным ТСХ (8 ч при 17 °С). Далее к смеси прибавляли 0,2 мл ледяной уксусной кислоты и упаривали в вакууме. Флеш-хроматографией на силикагеле ЛЛ 5/40 (циклогексан–этилацетат, от 10:1 до 3:1) получили 0,59 г (85%) монопропионата **8**. Т. пл. 168–170 °С (этилацетат–гексан). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 0,83 (3H, с, 18-Me), 1,13 (3H, т, J 7,5 Гц, 17- $\text{OCOCH}_2\text{CH}_3$ ), 2,23 (2H, кв, J 7,5 Гц, 17- $\text{OCOCH}_2\text{CH}_3$ ), 3,72 (1H, д, J 8,5 Гц, H-19), 3,93 (1H, д, J 8,5 Гц, H-19), 4,08 (1H, д, J 4,5 Гц, H-6 $\alpha$ ), 4,14 (1H, м, H-3 $\alpha$ ), 4,63 (1H, т, J 8,5 Гц, H-17 $\alpha$ ). Дальнейшим элюированием этилацетатом получили 0,07 г (11%) **5-бром-6 $\beta$ ,19-оксидо-5 $\alpha$ -андростан-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -диола 9**. Т. пл. 231–232 °С (этилацетат).

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.): 0,78 (3H, с, 18-Me), 3,64 (1H, т, J 8,5 Гц, H-17 $\alpha$ ), 3,73 (1H, д, J 8,5 Гц, H-19), 3,93 (1H, д, J 8,5 Гц, H-19), 4,07 (1H, д, J 4,0 Гц, H-6 $\alpha$ ), 4,08 (1H, м, H-3 $\alpha$ ).

**17 $\beta$ -Пропионилоксиандрост-4-ен-19-ол-3-он (19-гидрокситестостерон пропионат) 10.** К раствору 0,38 г (0,85 ммоль) монопропионата **8** в 30 мл ацетона при перемешивании по каплям в течение 5 мин прибавляли 0,5 мл 8 н. хромовой кислоты, поддерживая температуру смеси не выше 25 °С. Через 20 мин к смеси прибавляли 0,2 мл 2-пропанола, спустя 20 мин растворитель упаривали при пониженном давлении и температуре в бане не выше комнатной. Остаток растворяли в 20 мл метилэтилкетона, прибавляли 0,2 мл уксусной кислоты, 3,0 г цинковой пыли и смесь кипятили 4 ч при интенсивном перемешивании. После охлаждения до комнатной температуры избыток цинка отфильтровывали, фильтрат упаривали досуха. Осадок на фильтре промывали 50 мл горячего этилацетата, фильтрат присоединяли к сухому остатку после упаривания метилэтилкетона. Полученный раствор промывали водой, 2%-ной соляной кислотой, насыщенным раствором хлорида натрия, сушили безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Флеш-хроматографией на силикагеле ЛЛ 5/40 (дихлорэтан–метанол, от 100:1 до 50:1) получили 0,20 г (65%) гидроксиенона **10**. Т. пл. 159,5–161,5 °С (ацетон–гексан). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 0,83 (3H, с, 18-Me), 1,13 (3H, т, J 7,5 Гц, 17- $\text{OCOCH}_2\text{CH}_3$ ), 2,23 (2H, кв, J 7,5 Гц, 17- $\text{OCOCH}_2\text{CH}_3$ ), 3,91 (1H, дд, J<sub>1</sub> 10,5 Гц, J<sub>2</sub> 6,5 Гц, H-19), 4,06 (1H, д, J 10,5 Гц, H-19), 4,59 (1H, т, J 8,5 Гц, H-17 $\alpha$ ), 5,94 (1H, с, H-4).

**17 $\beta$ -Пропионилоксиэстр-4-ен-3-он (19-нортестостерон пропионат) 1.** К охлажденному до 0 °С раствору 0,16 г (0,45 ммоль) гидроксиенона **10** в 15 мл ацетона по каплям при перемешивании в течение 10 мин прибавляли 1,0 мл 8 н. хромовой кислоты. По окончании прибавления перемешивали при той же температуре 1,5 ч, затем прибавляли 0,5 мл 2-пропанола. Через 0,5 ч осадок отфильтровывали, промывали на фильтре дихлорэтаном. Объединенные экстракты трижды промывали водой до нейтральной реакции водного слоя и насыщенным раствором хлорида натрия, органический слой сушили безводным сульфатом натрия. Остаток после удаления растворителя смешивали с 0,5 мл пиридина и 15 мл бензола, после чего смесь перемешивали 4 ч при 50 °С. Затем растворители отгоняли в вакууме, остаток растворяли в 20 мл дихлорэтана, промывали 10%-ной соляной кислотой, насыщенным раствором хлорида натрия, сушили безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Флеш-хроматографией на силикагеле ЛЛ 5/40 (дихлорэтан–метанол, от 200:1 до 100:1) получили 0,05 г (33%) 19-нортестостерон пропионата **1**. Т. пл. 60–65 °С (гексан); лит.: т.пл. 60–65 °С, 71–73 °С (моногидрат из водного метанола), 52–55 °С (полугидрат из диизопропилового эфира) [4, 5]; 55–60 °С [6]. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 0,87 (3H, с, 18-Me), 1,13 (3H, т, J 7,5 Гц, 17- $\text{OCOCH}_2\text{CH}_3$ ), 2,23 (2H, кв, J 7,5 Гц, 17- $\text{OCOCH}_2\text{CH}_3$ ), 4,62 (1H, т, J 8,0 Гц, H-17 $\alpha$ ), 5,83 (1H, с, H-4).

**Выводы.** В результате проведенного исследования получена новая схема синтеза 19-гидроксистероидов ряда андростана. Описан синтез 19-нортестостерон пропионата из коммерчески доступного сырья – тестостерон пропионата.

### Список использованной литературы

1. Zeelen, F. J. Medicinal Chemistry of Steroids / F. J. Zeelen. – Amsterdam, 1990.
2. Kovganko, N. V. Synthesis of 19-hydroxysteroids I. New synthesis of 19-hydroxytestosterone / N. V. Kovganko, Zh. N. Kashkan, Yu. G. Chernov // Chem. Nat. Compd. – 1992. – Vol. 28, N 6. – P. 584–588.
3. Kovganko, N. V. Synthesis of 19-hydroxysteroids II. New synthesis of 19-hydroxyprogesterone / N. V. Kovganko, Zh. N. Kashkan, Yu. G. Chernov // Chem. Nat. Compd. – 1992. – Vol. 28, N 6. – P. 589–592.
4. Rao, P. N. The preparation of 19-nortestosterone-17-propionate / P. N. Rao // J. Org. Chem. – 1960. – Vol. 25. – P. 1058–1059.
5. Manufacture of 19-nortestosterone-17-propionate: пат. США № 3014933 (1961) / P. N. Rao.
6. Upjohn Co. Steroid esters: брит. пат. № 755129 (1956).

Поступила в редакцию 19.01.2016