

ISSN 1561-8331 (Print)
ISSN 2524-2342 (Online)
УДК 577.175.62+577.175.64

Поступила в редакцию 17.01.2017
Received 17.01.2017

Н. В. Ковганко, В. И. Долгопалец, Ю. Г. Чернов

Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

СИНТЕЗ 2-ХЛОРНИКОТИНАТОВ, НИКОТИНАТА И ПИРАЗИНОАТА 7-ЗАМЕЩЕННЫХ 19-НОРТЕСТОСТЕРОНОВ

Аннотация. Синтезированы новые сложные эфиры изомерных 7-метил-19-нортестостеронов и 2-хлорникотиновой, никотиновой и пиазинкарбоновой кислот. В результате 1,6-присоединения метилмагнийиодида по 6(7)-двойной связи ацетата 19-нор-6-дегидротестостерона в присутствии ацетата меди (II) получены 17 β -ацетокси-7 α -метилэстр-4-ен-3-он и его 7 β -изомер. Метанолиз этих изомеров в присутствии карбоната калия и последующее ацилирование полученных 17 β -гидрокси-7 α -метилэстр-4-ен-3-она и 17 β -гидрокси-7 β -метилэстр-4-ен-3-она хлорангидридами 2-хлорникотиновой, никотиновой и пиазинкарбоновой кислот в присутствии 4-диметиламинопиридина (ДМАП) позволило синтезировать целевые 17 β -(2-хлорникотиноилокси)-7 α -метилэстр-4-ен-3-он, 17 β -(2-хлорникотиноилокси)-7 β -метилэстр-4-ен-3-он, 17 β -никотиноилокси-7 α -метилэстр-4-ен-3-он и 17 β -пиазинкарбонилокси-7 α -метилэстр-4-ен-3-он.

Ключевые слова: 7-метил-19-нортестостерон, 2-хлорникотиновая, никотиновая и пиазинкарбоновая кислоты, стероиды, андрогены, химический синтез

Для цитирования. Ковганко, Н. В. Синтез 2-хлорникотинатов, никотината и пиазиноата 7-замещенных 19-нортестостеронов / Н. В. Ковганко, В. И. Долгопалец, Ю. Г. Чернов // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. хим. наук. – 2018. – Т. 54, № 1. – С. 80–86.

M. U. Kauhanka, V. I. Dolgopalets, Yu. G. Charnou

Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

SYNTHESIS OF 2-CHLORONICOTINATES, NICOTINATE AND PIRAZINOATE OF 7-SUBSTITUTED 19-NORTESTOSTERONES

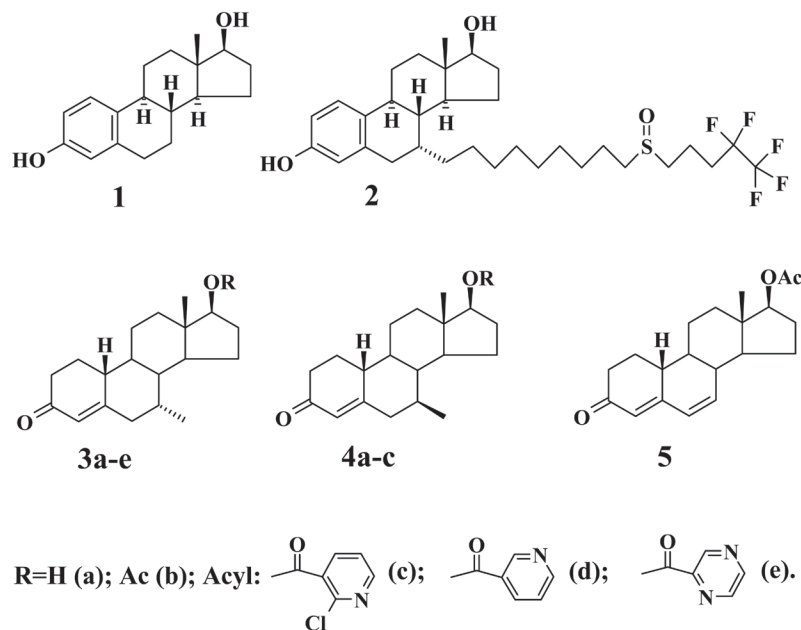
Abstract. New 7 α - and 7 β -methyl-19-nortestosterone derivatives bearing nicotinic, 2-chloronicotinic and pyrazinecarboxylic acids fragments at C-17 have been prepared. The key intermediate, 19-nor-6-dehydrotestosterone acetate, was synthesized from solasodine. A copper (II) acetate catalyzed 1,6-conjugate addition of methylmagnesium iodide to 19-nor-6-dehydrotestosterone acetate led to a mixture of 17 β -acetoxo-7 α -methylestr-4-en-3-one as major product and its 7 β -isomer. Methanolysis and subsequent acylation of the resulting compounds with 2-chloronicotinoyl chloride, nicotinoyl chloride and pyrazinecarbonyl chloride gave the corresponding target 17 β -(2-chloronicotinoyloxy)-7 α -methylestr-4-en-3-one, 17 β -(2-chloronicotinoyloxy)-7 β -methylestr-4-en-3-one, 17 β -nicotinoyloxy-7 α -methylestr-4-en-3-one, 17 β -pyrazinecarbonyloxy-7 α -methylestr-4-en-3-one.

Keywords: 7-methyl-19-nortestosterone, nicotinic acid, 2-chloronicotinic acid, pyrazinecarboxylic acid, steroids, androgens, chemical synthesis

For citation. Kauhanka M. U., Dolgopalets V. I., Charnou Yu. G. Synthesis of 2-chloronicotines, nicotinate and pirazinoate of 7-substituted 19-nortestosterones. *Vesti Natsyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya khimichnykh navuk=Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2018, vol. 54, no. 1, pp. 80–86 (In Russian).

Введение. По своему химическому строению известные к настоящему времени стероидные антиэстрогены относятся к производным женского полового гормона эстрадиола (**1**). Такими, например, являются активные действующие вещества фармпрепаратов «Фазлодекс» (**2**) и «Мент» (**3a**, R=H).

Как можно видеть, среди биологически активных соединений группы 7-метилстероидов особое положение занимает 7 α -метил-19-нортестостерон (**3a**, R=H). Данное синтетическое соединение обладает высокой андрогенной активностью, в связи с чем имеет ряд преимуществ по сравнению с традиционными мужскими половыми гормонами, такими, как, например, тестостерон. Этот стероид в настоящее время широко используется в качестве действующего вещества мужского контрацептива пролонгированного действия, а также для лечения мужского гипогонадизма [1–7].



Наличие в молекулах изомеров 7-метил-19-нортестостерона вторичной гидроксильной группы при С-17 дает возможность получения на их основе новых биологически активных веществ в результате ее функционализации, например, через получение сложных эфиров. Настоящая работа посвящена синтезу ряда новых сложных эфиров изомеров 7-метил-19-нортестостерона, имеющих при С-17 остатки 2-хлорникотиновой, никотиновой и пиазинкарбоновой кислот. Наш интерес к такого рода соединениям обусловлен высокой биологической активностью веществ, имеющих в своей структуре α -хлорпиридиновый цикл. Данный структурный фрагмент содержится в молекулах ингибиторов никотиновых ацетилхолиновых рецепторов – инсектицидов группы неоникотиноидов или природного алкалоида эпибатицина, проявляющего свойства не-наркотического анальгетика [8–11].

Одним из ключевых промежуточных веществ в нашем синтезе является ацетат 19-нор-6-дегидротестостерона **5**. Данный стероид получен нами из соласодина многостадийной последовательностью реакций, включая образование 19-гидрокситестостерона по методу [12]. При реакции сопряженного 1,6-присоединения метилмагнийиодида по 6(7)-двойной связи стероида **5** в присутствии ацетата меди (II) с умеренными выходами были синтезированы два вещества. При этом основному продукту на основании данных спектров было приписано строение 7α -метилстероида **3b**, а минорному – 7β -метилстероида **4b**.

Материалы и методы. Дальнейшие химические трансформации стероидов **3b** и **4b** заключались в следующем. Метанолизом 17-ацетоксигруппы соединения **3b** в присутствии карбоната калия был получен 17β -гидроксистероид **3a**. Ацилирование 17-гидроксигруппы в соединении **3a** под действием хлорангидридов 2-хлорникотиновой, никотиновой и пиазинкарбоновой кислот в пиридине в присутствии ДМАП приводит к целевым 2-хлорникотинату **3c**, никотинату **3d** и пиазиноату **3e**.

Аналогичным образом при метанолизе ацетоксигруппы в 7β -метилстероиде **4b** в присутствии карбоната калия синтезирован 17β -спирт **4a**. Ацилированием соединения **4a** под действием 2-хлорникотиноилхлорида в пиридине в присутствии ДМАП получили целевой 2-хлорникотинат **4c**. Строение полученных сложных эфиров **3c**, **3d**, **3e** и **4c** однозначно следует из данных спектров.

Ранее [13] нами были получены и описаны соединения этого ряда: 17β -(6-хлорникотиноилокси)- 7α -метилэстр-4-ен-3-он, 17β -(6-хлорникотиноилокси)- 7β -метилэстр-4-ен-3-он и 17β -(6-метоксиникотиноилокси)- 7α -метил-эстр-4-ен-3-он.

Данные по биологической активности синтезированных веществ будут сообщены в следующих публикациях.

Экспериментальная часть. ИК-спектры записаны на FTIR-спектрометре Bomem-Michelson 100 в области $700\text{--}3600\text{ см}^{-1}$. Спектры ЯМР записаны на приборе Bruker Avance 500 (рабочая

частота 500,13 МГц для ^1H и 125,75 МГц для ^{13}C) в растворах. Химические сдвиги приведены относительно ТМС как внутреннего стандарта. Масс-спектры регистрировались на комплексе ВЭЖХ Agilent 1200 RRCC с масс-детектором Agilent 6410 Triple Quad [с/м] в режиме электро-спрея (ESI). Значения m/z приведены для наиболее интенсивных пиков. Ход реакций и чистоту полученных соединений контролировали с помощью пластинок Kieselgel 60 F₂₅₄ фирмы Merck. Температуры плавления определены на блоке Кофлера.

Взаимодействие диенона 5 с метилмагниййодидом. В предварительно прогретую открытым пламенем в токе сухого азота четырехгорлую колбу емкостью 100 мл, снабженную подводом газа, обратным холодильником со счетчиком пузырьков, погружным термометром и капельной воронкой, поместили 1,20 г (50,0 ммоль) магниевых опилок, 10 мл сухого диэтилового эфира и при перемешивании в течение 40 мин прибавляли раствор 3,0 мл (6,84 г, 48,2 ммоль) метилиодида в 5 мл эфира, поддерживая умеренное кипение смеси. По окончании прибавления метилиодида продолжали кипячение 40 мин, затем смесь охладили до $-8\text{ }^\circ\text{C}$ и прибавили 0,30 г (1,65 ммоль) безводного ацетата меди (II). Спустя 10 мин прибавили 0,30 г (0,29 мл, 1,67 ммоль) гексаметилфосфортриамида, еще через 10 мин прибавили по каплям в течение 30 мин раствор 0,95 г (3,02 ммоль) диенона **5** в 20 мл сухого диэтилового эфира. По окончании прибавления раствора диенона смесь перемешивали 1,5 ч при $-7\text{ }^\circ\text{C}$, затем прибавили по каплям раствор 2,5 мл ледяной уксусной кислоты в 5 мл эфира, причем температура реакционной смеси поднялась до $+5\text{ }^\circ\text{C}$. К полученной суспензии прибавили 50 мл этилацетата и 40 мл раствора 10 г хлорида аммония и 15 мл 20 %-ного водного аммиака в 100 мл воды. Смесь встряхивали до почти полного растворения осадка, фильтровали, водный слой отделяли и экстрагировали 50 мл этилацетата. Объединенные органические экстракты промывали вышеописанным раствором хлорида аммония и аммиака в воде (2×40 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (40 мл), сушили безводным сульфатом магния. Остаток после отгонки растворителя (1,02 г) растворили в смеси 20 мл пиридина и 20 мл уксусного ангидрида, выдерживали 3 сут при комнатной температуре, затем упарили досуха, затем соупарили с 20 мл толуола. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (ЛЛ₂₅₄ 5/40μ), элюируя смесями циклогексана с этилацетатом, постепенно увеличивая количество последнего (от 15:1 до 8:1). Получили последовательно:

фракция 1: 0,28 г (28,0 %) **17β-ацетокси-7α-метилэстр-4-ен-3-он 3b**. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ, м.д.): 0,77 (3H, д, J 7,0 Гц, C⁷-Me), 0,86 (3H, с, 18-Me), 2,05 (3H, с, OAc), 4,62 (1H, дд, J₁ 9,0 Гц, J₂ 8,5 Гц, C¹⁷H_α), 5,84 (1H, уш. с, C⁴H). Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ, м.д.): 12,02 (CH₃), 12,80 (CH₃), 21,18 (CH₃), 22,64 (CH₂), 26,52 (CH₂), 26,73 (CH₂), 27,35 (CH₂), 30,01 (CH), 36,49 (CH₂), 36,66 (CH₂), 42,19 (CH), 42,40 (CH), 42,71 (C), 42,98 (CH), 43,43 (CH₂), 46,27 (CH), 82,56 (CH), 126,56 (CH), 164,90 (C), 171,18 (C), 199,60 (C). Масс-спектр (m/z): 331 (M+1)⁺, 316 (M+1 – CH₃)⁺, 271 (M+1 – AcOH)⁺. Вычислено для C₂₁H₃₀O₃: МВ 330,471;

фракция 2: 0,03 г (3,0 %) смесь **3b** и **4b** (по данным спектров ^1H ЯМР);

фракция 3: 0,13 г (13,0 %) **17β-ацетокси-7β-метилэстр-4-ен-3-он 4b**. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ, м.д.): 0,86 (3H, с, 18-Me), 1,04 (3H, д, J 6,0 Гц, C⁷-Me), 2,05 (3H, с, OAc), 4,57 (1H, т, J 9,0 Гц, C¹⁷H_α), 5,80 (1H, уш. с, C⁴H). Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ, м.д.): 12,25 (CH₃), 21,19 (CH₃), 22,79 (CH₃), 26,27 (CH₂), 26,86 (CH₂), 27,12 (CH₂), 27,54 (CH₂), 36,45 (CH₂), 36,53 (CH₂), 37,82 (CH), 42,21 (CH), 43,74 (C), 45,73 (CH₂), 47,07 (CH), 49,53 (CH), 49,63 (CH), 82,23 (CH), 123,59 (CH), 166,41 (C), 171,23 (C), 199,96 (C). Масс-спектр (m/z): 331 (M+1), 316 (M+1 – CH₃). Вычислено для C₂₁H₃₀O₃: МВ 330,471;

фракция 4: 0,05 г (5,3 %) исходного диенона **5**.

7α-метилэстр-4-ен-17β-ол-3-он (7α-метил-19-нортестостерон) 3a. 0,28 г (0,847 ммоль) 7α-метил-19-нортестостерон-17-ацетата **3b** растворили в 30 мл сухого метанола, прибавили 0,28 г (2,03 ммоль) безводного карбоната калия, перемешивали при комнатной температуре 48 ч до исчезновения исходного соединения по данным ТСХ (система циклогексан–этилацетат 1:1). Затем к смеси прибавили 0,5 мл ледяной уксусной кислоты, метанол отогнали в вакууме, остаток распределили между 20 мл воды и 70 мл этилацетата. Органический слой отделили, водный слой экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (2×20 мл), сушили безводным сульфатом магния, растворитель удалили в вакууме. Остаток после отгонки растворителя (0,27 г) хроматографировали на колонке с силикагелем (ЛЛ₂₅₄ 5/40μ),

элюируя системой циклогексан–этилацетат, изменяя соотношение растворителей от 14:1 до 3:1. Получили 0,15 г (61,4 %) 17-гидроксистероида **3a**. Спектр ^1H ЯМР (C_7D_8 , δ , м.д.): 0,54 (3H, д, J 7,5 Гц, $\text{C}^7\text{-Me}_\alpha$), 0,70 (3H, с, 18-Me), 1,95 (1H, ддд, J_1 16,0 Гц, J_2 14,0 Гц, J_3 5,0 Гц), 2,02 (1H, уш. дд, J_1 14,0 Гц, J_2 5,0 Гц), 2,70 (1H, дт, J_1 16,0 Гц, J_2 4,0 Гц), 3,38 (1H, т, J 8,5 Гц, $\text{C}^{17}\text{H}_\alpha$), 5,82 (1H, уш. с, C^4H). Спектр ^{13}C ЯМР (C_7D_8 , δ , м.д.): 11,16 (CH_3), 12,76 (CH_3), 22,83 (CH_2), 26,81 (CH_2), 26,95 (CH_2), 30,78 (CH_2), 30,79 (CH), 36,76 (CH_2), 36,94 (CH_2), 42,51 (CH), 42,90 (CH), 42,96 (CH), 43,33 (CH_2), 43,33 (C), 46,83 (CH), 81,60 (CH), 127,06 (CH), 162,60 (C), 196,98 (C). Масс-спектр (m/z): 289 ($\text{M}+1$)⁺. Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_2$: МВ 288,433.

7 β -метилэстр-4-ен-17 β -ол-3-он (7 β -метил-19-нортестостерон) 4a. К раствору 0,13 г (0,393 ммоль) 7 β -метил-19-нортестостерон ацетата **4b** в 15 мл сухого метанола прибавили 0,13 г (0,941 ммоль) сухого карбоната калия и перемешивали при комнатной температуре 48 ч до исчезновения исходного соединения по данным ТСХ (система циклогексан–этилацетат 1:1). Затем к смеси прибавили 0,25 мл ледяной уксусной кислоты, метанол отогнали в вакууме, остаток распределили между 15 мл воды и 40 мл этилацетата. Органический слой отделили, водный слой экстрагировали этилацетатом (2 \times 10 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (2 \times 10 мл), сушили безводным сульфатом магния, растворитель удалили в вакууме. Остаток после отгонки растворителя (0,13 г) хроматографировали на колонке с силикагелем (ЛЛ₂₅₄ 5/40 μ), элюируя системой циклогексан–этилацетат, изменяя соотношение растворителей от 14:1 до 3:1. Получили 0,05 г (44,2 %) 17-гидроксистероида **4b**, т. пл. 129–131 °С (ацетон-гексан). Спектр ^1H ЯМР (C_7D_8 , δ , м.д.): 0,68 (3H, с, 18-Me), 0,77 (3H, д, J 6,5 Гц, $\text{C}^7\text{-Me}_\beta$), 1,92 (1H, дд, J_1 14,5 Гц, J_2 4,0 Гц), 1,97 (1H, ддд, J_1 16,0 Гц, J_2 14,0 Гц, J_3 5,0 Гц), 2,26 (1H, дт, J_1 16,0 Гц, J_2 4,0 Гц), 3,31 (1H, т, J 8,5 Гц, $\text{C}^{17}\text{H}_\alpha$), 5,79 (1H, уш. с, C^4H). Спектр ^{13}C ЯМР (C_7D_8 , δ , м.д.): 11,33 (CH_3), 22,82 (CH_3), 26,52 (CH_2), 27,13 (CH_2), 27,45 (CH_2), 30,96 (CH_2), 36,76 (CH_2), 36,87 (CH_2), 38,11 (CH), 42,06 (CH), 44,35 (C), 45,72 (CH_2), 47,49 (CH), 49,79 (CH), 50,14 (CH), 81,09 (CH), 124,02 (CH), 164,24 (C), 197,38 (C). Масс-спектр (m/z): 289 ($\text{M}+1$)⁺. Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_2$: МВ 288,433.

2-хлорникотиноилхлорид. Смесь 0,38 г (2,41 ммоль) 2-хлорникотиновой кислоты, 3 мл тионилхлорида и 10 мл толуола кипятили с обратным холодильником 2,5 ч. После отгонки летучих продуктов остаток соупарили с толуолом (10 мл), нагревали до кипения с 12 мл гептана, отфильтровали нерастворившийся остаток. После охлаждения фильтрата до +5 °С выпавший кристаллический осадок отфильтровали, сушили в вакууме. Получили 0,25 г (58,9 %) 2-хлорникотиноилхлорида, т. пл. 35–37 °С. Спектр ^1H ЯМР (C_7D_8 , δ , м.д.): 6,16 (1H, дд, J_1 8,0 Гц, J_2 5,0 Гц, C^5H), 7,36 (1H, дд, J_1 8,0 Гц, J_2 2,0 Гц, C^4H), 7,74 (1H, дд, J_1 5,0 Гц, J_2 2,0 Гц, C^6H).

17 β -(2-хлорникотиноилокси)-7 α -метилэстр-4-ен-3-он 3c. Раствор 60 мг (0,208 ммоль) 7 α -метил-19-нортестостерона **3a**, 35 мг (0,199 ммоль) 2-хлорникотиноилхлорида и 17 мг ДМАП в 2 мл пиридина нагревали 3,5 ч при 67–70 °С, после чего добавили дополнительно 50 мг (0,284 ммоль) 2-хлорникотиноилхлорида и продолжали нагревать при той же температуре еще в течение 2,5 ч. Далее пиридин удалили в вакууме, остаток распределили между 30 мл этилацетата и 10 мл 5 %-ной соляной кислоты. Водный слой отделили, органический слой промыли последовательно 10 мл воды, 4 \times 10 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, 10 мл воды, сушили безводным сульфатом магния и упарили в вакууме. Остаток хроматографически и спектрально однороден. Получили 80 мг (89,9 %) 2-хлорникотината 7 α -метил-19-нортестостерона **3c** (масло). Спектр ^1H ЯМР (C_7D_8 , δ , м.д.): 0,55 (3H, д, J 7,5 Гц, $\text{C}^7\text{-Me}_\alpha$), 0,86 (3H, с, 18-Me), 1,87 (1H, дд, J_1 14,0 Гц, J_2 2,0 Гц), 1,96 (1H, ддд, J_1 16,0 Гц, J_2 14,0 Гц, J_3 5,0 Гц), 2,02 (1H, уш. дд, J_1 14,0 Гц, J_2 5,0 Гц), 2,28 (1H, дт, J_1 16,0 Гц, J_2 3,5 Гц), 4,82 (1H, т, J 8,5 Гц, $\text{C}^{17}\text{H}_\alpha$), 5,84 (1H, уш. с, C^4H), 6,37 (1H, дд, J_1 7,5 Гц, J_2 4,5 Гц, $\text{C}_{\text{py}}^5\text{H}$), 7,68 (1H, дд, J_1 7,5 Гц, J_2 2,0 Гц, $\text{C}_{\text{py}}^4\text{H}$), 7,93 (1H, дд, J_1 4,5 Гц, J_2 2,0 Гц, $\text{C}_{\text{py}}^6\text{H}$). Спектр ^{13}C ЯМР (C_7D_8 , δ , м.д.): 12,48 (CH_3), 12,81 (CH_3), 22,87 (CH_2), 26,57 (CH_2), 26,93 (CH_2), 27,65 (CH_2), 30,71 (CH), 36,81 (CH_2), 36,95 (CH_2), 42,21 (CH), 42,57 (CH), 42,70 (CH), 43,20 (CH_2), 43,20 (C), 46,30 (CH), 84,77 (CH), 121,84 (CH), 127,21 (CH), 139,91 (CH), 151,59 (CH), 162,00 (C), 164,84 (C), 196,72 (C). Масс-спектр (m/z): 428 ($\text{M}+1$)⁺. Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{ClNO}_3$: МВ 427,980.

17 β -никотиноилокси-7 α -метилэстр-4-ен-3-он 3d. Смесь 100 мг никотиновой кислоты и 2,0 мл тионилхлорида нагревали при 60 °С 1 ч, затем избыток тионилхлорида отогнали, остаток сушили в вакууме. К полученному таким образом хлорангидриду никотиновой кислоты прибавили

раствор 50 мг (0,173 ммоль) 7 α -метил-19-нортестостерона **3a** и 15 мг ДМАП в 5 мл пиридина, затем смесь выдерживали при 63–65 °С в течение 10 ч. Далее пиридин отогнали в вакууме, остаток распределили между 30 мл этилацетата и 10 мл 10 %-ной соляной кислоты. Водный слой отделили, органический слой промыли последовательно 10 мл воды, 4×10 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, 10 мл воды, сушили безводным сульфатом магния, упарили в вакууме. Остаток после отгонки растворителя (80 мг) хроматографировали на колонке с силикагелем (ЛЛ₂₅₄ 5/40 μ), элюируя системой дихлорэтан–метанол, изменяя соотношение растворителей от 200:1 до 100:1. Получили последовательно:

фракция 1: 10 мг (20 %) исходного соединения **3a** хроматографически и спектрально идентичного заведомому образцу;

фракция 2: 30 мг (44 %) никотиноилоксистероида **3d**, т. пл. 180–182 °С (ацетон–гексан). Спектр ¹H ЯМР (C₇D₈, δ , м.д.): 0,55 (3H, д, J 7,0 Гц, C⁷-Me_o), 0,79 (3H, с, 18-Me), 1,87 (1H, дд, J₁ 14,0 Гц, J₂ 2,5 Гц), 1,96 (1H, ддд, J₁ 16,0 Гц, J₂ 14,0 Гц, J₃ 5,0 Гц), 2,02 (1H, уш. дд, J₁ 14,0 Гц, J₂ 5,0 Гц), 2,28 (1H, дт, J₁ 16,0 Гц, J₂ 4,0 Гц), 4,82 (1H, дд, J₁ 9,0 Гц, J₂ 8,0 Гц, C¹⁷H_o), 5,84 (1H, уш. с, C⁴H), 6,66 (1H, дд, J₁ 8,0 Гц, J₂ 4,5 Гц, C_{py}⁵H), 8,05 (1H, дт, J₁ 8,0 Гц, J₂ 2,0 Гц, C_{py}⁴H), 8,48 (1H, дд, J₁ 4,5 Гц, J₂ 1,0 Гц, C_{py}⁶H), 9,45 (1H, д, J 1,0 Гц, C_{py}²H). Спектр ¹³C ЯМР (C₇D₈, δ , м.д.): 12,27 (CH₃), 12,80 (CH₃), 22,83 (CH₂), 26,61 (CH₂), 26,61 (CH₂), 26,93 (CH₂), 27,74 (CH₂), 30,72 (CH), 36,78 (CH₂), 36,95 (CH₂), 42,24 (CH), 42,60 (CH), 42,72 (CH), 43,21 (CH₂), 43,32 (C), 46,42 (CH), 83,47 (CH), 123,18 (CH), 126,79 (C), 127,21 (CH), 136,64 (CH), 151,21 (CH), 153,55 (CH), 162,02 (C), 164,96 (C), 196,74 (C). Масс-спектр (m/z): 394 (M+1)⁺. Вычислено для C₂₅H₃₁NO₃: МВ 393,531.

Хлорангидрид пиразинкарбоновой кислоты. Смесь 0,62 г (5,00 ммоль) пиразинкарбоновой кислоты, 0,39 мл (0,65 г, 5,46 ммоль) тионилхлорида, 0,1 мл диметилформамида, 0,40 г (2,89 ммоль) сухого карбоната калия и 20 мл толуола кипятили 2 ч с обратным холодильником. По охлаждении осадок отфильтровали, фильтрат упарили досуха, остаток кристаллизовали из 25 мл гептана. После охлаждения фильтрата до +5 °С выпавший кристаллический осадок отфильтровали, сушили в вакууме. Получили 0,51 г (58,9 %) продукта, т. пл. 48–51 °С (с разл.). Перекристаллизацией из 20 мл гексана получили 0,28 г (39,3 %) чистого хлорангидрида пиразинкарбоновой кислоты, т. пл. 55–57 °С. Спектр ¹H ЯМР (C₇D₈, δ , м.д.): 7,72 (1H, уш. т, J 2,0 Гц, C⁵H), 7,79 (1H, д, J 2,5 Гц, C⁶H), 8,67 (1H, д, J 1,5 Гц, C³H). Спектр ¹³C ЯМР (C₇D₈, δ , м.д.): 144,17 (C), 145,25 (CH), 144,49 (CH), 148,61 (CH), 168,96 (C).

17 β -пиразинкарбониокси-7 α -метилэстр-4-ен-3-он 3e. Раствор 50 мг (0,17 ммоль) 7 α -метил-19-нортестостерона **3a**, 50 мг (0,35 ммоль) хлорангидрида пиразинкарбоновой кислоты и 15 мг ДМАП в 2 мл сухого пиридина выдерживали 2 сут при 17 °С, добавили дополнительно 40 мг (0,28 ммоль) хлорангидрида пиразинкарбоновой кислоты и выдерживали еще 3 сут при той же температуре. Далее пиридин удалили в вакууме, остаток распределили между 30 мл этилацетата и 10 мл 5 %-ной соляной кислоты. Водный слой отделили, органический слой промыли последовательно 10 мл воды, 4×10 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, 10 мл воды, сушили безводным сульфатом магния и упарили в вакууме. Остаток после отгонки растворителя (70 мг) хроматографировали на колонке с силикагелем (ЛЛ₂₅₄ 5/40 μ), элюируя системой дихлорэтан–метанол 200:1. Получили 60 мг (87,7 %) пиразиноилоксистероида **3e**, т. пл. 164–166 °С (ацетон–гексан). Спектр ¹H ЯМР (C₇D₈, δ , м.д.): 0,55 (3H, д, J 7,5 Гц, C⁷-Me_o), 0,89 (3H, с, 18-Me), 1,87 (1H, дд, J₁ 14,0 Гц, J₂ 2,0 Гц), 1,95 (1H, ддд, J₁ 16,0 Гц, J₂ 14,0 Гц, J₃ 5,0 Гц), 2,02 (1H, уш. дд, J₁ 14,0 Гц, J₂ 5,0 Гц), 2,27 (1H, дт, J₁ 16,0 Гц, J₂ 4,0 Гц), 4,87 (1H, т, J 8,5 Гц, C¹⁷H_o), 5,83 (1H, уш. с, C⁴H), 7,98 (1H, уш. т, J 1,5 Гц, C_{pz}⁵H), 8,00 (1H, д, J 2,5 Гц, C_{pz}⁶H), 9,25 (1H, д, J 1,0 Гц, C_{pz}³H). Спектр ¹³C ЯМР (C₇D₈, δ , м.д.): 12,26 (CH₃), 12,80 (CH₃), 22,88 (CH₂), 26,60 (CH₂), 26,94 (CH₂), 27,71 (CH₂), 30,72 (CH), 36,76 (CH₂), 36,97 (CH₂), 42,21 (CH), 42,58 (CH), 42,72 (CH), 43,21 (CH₂), 43,45 (C), 46,42 (CH), 84,08 (CH), 127,21 (CH), 144,30 (CH), 144,54 (C), 146,35 (CH), 147,37 (CH), 161,99 (C), 164,05 (C), 196,68 (C). Масс-спектр (m/z): 395 (M+1)⁺, 271 (M+1 – 124)⁺. Вычислено для C₂₄H₃₀N₂O₃: МВ 394,520.

17 β -(2-хлорникотиноилокси)-7 β -метилэстр-4-ен-3-он 4c. Раствор 50 мг (0,173 ммоль) 7 β -метил-19-нортестостерона **4a**, 50 мг (0,284 ммоль) 2-хлорникотиноилхлорида и 15 мг ДМАП в 2 мл пиридина нагревали 3 ч при 65–67 °С, затем добавили дополнительно 20 мг (0,114 ммоль) 2-хлорникотиноилхлорида и продолжали нагревать при той же температуре еще в течение 2 ч. Далее пиридин удалили в вакууме, остаток распределили между 30 мл этилацетата и 10 мл 5 %-ной

соляной кислоты. Водный слой отделили, органический слой промыли последовательно 10 мл воды, 4×10 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, 10 мл воды, сушили безводным сульфатом магния и упарили в вакууме. Остаток после отгонки растворителя (50 мг) хроматографировали на колонке с силикагелем (ЛЛ₂₅₄ 5/40μ), элюируя системой дихлорэтан–метанол 200:1. Получили последовательно:

фракция 1: 40 мг (53,9 %) 2-хлорникотината 7β-метил-19-нортестостерона **4c** (масло). Спектр ¹H ЯМР (C₇D₈, δ, м.д.): 0,76 (3H, д, J 6,5 Гц, C⁷-Me_β), 0,84 (3H, с, 18-Me), 1,94 (1H, дд, J₁ 15,0 Гц, J₂ 4,0 Гц), 2,28 (1H, дт, J₁ 16,0 Гц, J₂ 4,0 Гц), 4,77 (1H, т, J 8,5 Гц, C¹⁷H_α), 5,80 (1H, уш. с, C⁴H), 6,37 (1H, дд, J₁ 7,5 Гц, J₂ 5,0 Гц, C_{py}⁵H), 7,68 (1H, дд, J₁ 7,5 Гц, J₂ 2,0 Гц, C_{py}⁴H), 7,93 (1H, дд, J₁ 5,0 Гц, J₂ 2,0 Гц, C_{py}⁶H). Спектр ¹³C ЯМР (C₇D₈, δ, м.д.): 12,67 (CH₃), 22,79 (CH₃), 26,25 (CH₂), 27,12 (CH₂), 27,42 (CH₂), 27,82 (CH₂), 36,76 (CH₂), 36,88 (CH), 37,81 (CH), 41,88 (CH), 44,13 (C), 45,57 (CH₂), 47,09 (CH), 49,31 (CH), 49,44 (CH), 84,51 (CH), 121,85 (CH), 124,17 (CH), 139,93 (CH), 151,59 (CH), 163,71 (C), 164,93 (C), 197,13 (C). Масс-спектр (m/z): 428 (M+1)⁺. Вычислено для C₂₅H₃₀ClNO₃: МВ 427,980;

фракция 2: 10 мг (20 %) исходного 7β-метил-19-нортестостерона **4a**, хроматографически и спектрально идентичного заведомому образцу.

Выводы. Произведен синтез новых потенциально биологически активных производных 7α- и 7β-метил-19-нортестостерона, молекулы которых содержат остатки 2-хлорникотиновой, никотиновой и пиразинкарбоновой кислот при C-17: 17β-(2-хлорникотиноилокси)-7α-метилэстр-4-ен-3-он, 17β-(2-хлорникотиноилокси)-7β-метилэстр-4-ен-3-он, 17β-никотиноилокси-7α-метилэстр-4-ен-3-он и 17β-пиразинкарбонилокси-7α-метилэстр-4-ен-3-он.

Список использованных источников

1. 7α-Methyl-19-nortesterone, a synthetic androgen with high potency: structure-activity comparisons with other androgens / N. Kumar [et al.] // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 1999. – Vol. 71, N5–6. – P. 213–222.
2. Nieschlag, E. 7α-Methyl-19-nortesterone (MENT[®]): the Population Council's contributions to research on male contraception and treatment of hypogonadism / E. Nieschlag, N. Kumar, R. Sitruk-Ware // *Contraception.* – 2013. – Vol. 87, N 3. – P. 288–295.
3. Distribution, metabolism and excretion of sythetic androgen 7α-methyl-19-nortesterone, a potential male-contraceptive / P. V. Prasad [et al.] // *Steroids.* – 2009. – Vol. 74, N 1. – P. 121–131.
4. Chao, J. Male contraception / J. Chao, S. T. Page, R. A. Anderson // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* – 2014. – Vol. 28, N 6. – P. 845–857.
5. Kogan, P. Male contraception: History and Development / P. Kogan, M. Wald // *Urologic Clinics of North America.* – 2014. – Vol. 41, N 1. – P. 145–161.
6. Nieschlag, E. Clinical trials in male hormonal contraception / E. Nieschlag // *Contraception.* – 2010. – Vol. 82, N 5. – P. 457–470.
7. Sitruk-Ware, R. Contraception technology: past, present and future / R. Sitruk-Ware, A. Nath, D. R. Mishell // *Contraception.* – 2013. – Vol. 87, N. 3. – P. 319–330.
8. Tomizawa, M. Chapter Two – Chemical Biology of the Nicotinic Insecticide Receptor / M. Tomizawa // *Adv. Insect Physiol.* – 2013. – Vol. 44. – P. 63–99.
9. Geng, C. Chapter Three – Nicotinic Acetylcholine Receptor as Spinosyn Targets for Insect Pest Management / C. Geng, G. B. Watson, T. C. Sparks // *Adv. Insect Physiol.* – 2013. – Vol. 44. – P. 101–210.
10. Pang, Y.-P. Insect Acetylcholinesterase as Target for Effective and Environmentally Safe Insecticides / Y.-P. Pang // *Adv. Insect Physiol.* – 2014. – Vol. 46. – P. 435–494.
11. Sparks, T. C. Insecticide discovery: An evaluation and analysis / T. C. Sparks // *Pesticide Biochem. Physiol.* – 2013. – Vol. 107, N 1. – P. 8–17.
12. 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.
13. Ковганко, Н. В. Синтез 6-хлор(метокси)никотинатов 7α-метил-19-нортестостерона / Н. В. Ковганко, Ю. Г. Чернов, Ж. Н. Кашкан // *Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук.* – 2015. – № 4 – С. 50–54.

References

1. Kumar N., Crozat A., Li F., Catterall J. F., Bardin C. W., Sundaram K. 7α-Methyl-19-nortesterone, a synthetic androgen with high potency: structure-activity comparisons with other androgens. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 1999, vol. 71, no. 5–6, pp. 213–222. Doi: 10.1016/s0960-0760(99)00143-0
2. Nieschlag E., Kumar N., Sitruk-Ware R. 7α-Methyl-19-nortesterone (MENT[®]): the Population Council's contributions to research on male contraception and treatment of hypogonadism. *Contraception*, 2013, vol.87, no. 3, pp. 288–295. Doi: 10.1016/j.contraception.2012.08.036

3. Prasad P. V., Arumugam R., Willman M., Ge R.-S., Sitruk-Ware R., Kumar N. Distribution, metabolism and excretion of sythetic androgen 7 α -methyl-19-nortesterone, a potential male-contraceptive. *Steroids*, 2009, vol. 74, no. 1, pp. 121–131. Doi: 10.1016/j.steroids.2008.09.012
4. Chao J., Page S. T., Anderson R. A. Male contraception. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2014, vol. 28, no. 6, pp. 845–857. Doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.05.008
5. Kogan P., Wald M. Male contraception: History and Development. *Urologic Clinics of North America*, 2014, vol. 41, no. 1, pp. 145–161. Doi: 10.1016/j.ucl.2013.08.012
6. Nieschlag E. Clinical trials in male hormonal contraception. *Contraception*, 2010, vol. 82, no. 5, pp. 457–470. Doi: 10.1016/j.contraception.2010.03.020
7. Sitruk-Ware R., Nath A., Mishell D. R. Contraception technology: past, present and future. *Contraception*, 2013, vol. 87, no. 3, pp. 319–330. Doi: 10.1016/j.contraception.2012.08.002
8. Tomizawa M. Chapter Two – Chemical Biology of the Nicotinic Insecticide Receptor. *Advances in Insect Physiology*, 2013, vol. 44, pp. 63–99. Doi: 10.1016/B978-0-12-394389-7.00002-8
9. Geng C., Watson G. B., Sparks T. C. Chapter Three – Nicotinic Acetylcholine Receptor as Spinosyn Targets for Insect Pest Management. *Advances in Insect Physiology*, 2013, vol. 44, pp. 101–210. Doi: 10.1016/b978-0-12-394389-7.00003-x
10. Pang Y.-P. Insect Acetylcholinesterase as Target for Effective and Environmentally Safe Insecticides. *Advances in Insect Physiology*, 2014, vol. 46, pp. 435–494. Doi: 10.1016/b978-0-12-417010-0.00006-9
11. Sparks T.C. Insecticide discovery: An evaluation and analysis *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 2013, vol. 107, no. 1, pp. 8–17. Doi: 10.1016/j.pestbp.2013.05.012
12. Kovganko N. V., Kashkan Zh. N., Chernov Yu. G. Synthesis of 19-hydroxysteroids I. New synthesis of 19-hydroxytestosterone. *Chemistry of Natural Compounds*, 1992, vol. 28, no. 6, pp. 584–588. Doi: 10.1007/bf00630434
13. Kauhanka N. V., Charnou Yu. G., Kashkan Zh. N. Synthesis of 7- α -methyl-19-nortestosterone 6-chloro(methoxy) nicotines. *Vesci Nacyanal'naj akademii navuk Belarusi. Serya himichnyh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical Series*, 2015, no. 4, pp. 50–54 (in Russian).

Информация об авторах

Ковганко Николай Владимирович – д-р хим. наук.

Долгопалец Владимир Ильич – канд. хим. наук, вед. науч. сотрудник, Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: vid@iboch-bas.net.by

Чернов Юрий Германович – канд. хим. наук, вед. науч. сотрудник, Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: chernov@iboch.bas-net.by

Information about the authors

Mikalai U. Kauhanka – D. Sc. (Chemistry).

Vladimir I. Dolgopalets – Ph. D. (Chemistry), Leading researcher, Institute of Bioorganic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: vid@iboch-bas.net.by

Yuri G. Charnou – Ph. D. (Chemistry), Leading researcher, Institute of Bioorganic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: chernov@iboch.bas-net.by