

36  
2º ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE D-HOMO-19-NOR-TESTOSTERONA.  
INTERMEDIARIO PARA LA OBTENCION DE  
ESTEROIDES SIMETRICOS S:

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
**Q U I M I C O**  
P R E S E N T A :  
**JORGE JUAN OLVERA CARRILLO**



MEXICO, D. F.

1992

FALLA DE ORIGEN



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **CONTENIDO.**

	<b>Pag.</b>
<b>Introducción</b>	<b>I</b>
<b>Antecedentes</b>	<b>I</b>
<b>Discusión y resultados</b>	<b>13</b>
<b>Parte experimental</b>	<b>38</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>51</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>52</b>

## INTRODUCCIÓN

Existe un gran número de esteroides sintéticos descritos en la literatura y sus actividades farmacológicas son muy variadas. Aunque el campo de los esteroides ha sido muy estudiado, aún pueden realizarse modificaciones a la estructura básica que conduzcan a respuestas fisiológicas interesantes.

Un ejemplo reciente es la síntesis del dinordrin II, este es un esteroide que presenta el anillo A contraído a cinco miembros, con una característica estructural tendiente a la simetría, que impide la implantación del óvulo fecundado en la matriz.

Hasta la fecha, sólo se ha descrito en la literatura la síntesis de un pseudoesteroide con características simétricas, el tetradecahidro-dicetocriseno, que estructuralmente es parecido a los D-homo-esteroides. Sin embargo, este compuesto resultó biológicamente inactivo debido, en parte, a que carece de los grupos metilo angulares en la fusión de los anillos A/B y C/D. La presencia del grupo metilo en C-13 es un requisito fundamental para que un esteroide desencadene una respuesta fisiológica y en cambio, el grupo metilo en C-10 puede estar ausente sin que la actividad esteroidea sea modificada.

La síntesis de esteroides simétricos que sólo presenten el metilo angular en C-13, es el punto de partida para una investigación más profunda de la relación estructura-actividad de este tipo de compuestos.

El objetivo de la presente tesis consistió en la síntesis de un D-homo-19-nor-esteroide con funciones oxigenadas en C-3 y C-17, además de poseer un metilo angular en C-13 y que permita la inserción posterior de otro grupo metilo en C-5 con orientación  $\alpha$ , lo cual conducirá a un esteroide con simetría  $S_2$ .

Se describe la síntesis de D-homo-19-nor-testosterona a partir de 3-metoxi-estrona por la homologación de su anillo D y la reducción del anillo A, así como algunos modelos para la inserción del metilo en C-5.

## ANTECEDENTES.

Cualquier objeto o molécula puede clasificarse de acuerdo a sus propiedades de simetría matemática<sup>1,2,3</sup>. A niveles moleculares, estas propiedades deben describir y predecir las características estereoquímicas y el comportamiento estructural de las moléculas.

Un elemento de simetría es un calificativo dado a una molécula cuando se somete a una operación de simetría; esta operación es un medio por el cual existe un intercambio de las partes equivalentes presentes en su estructura. Así, una molécula contiene elementos de simetría cuando ciertas partes de ésta pueden intercambiarse con otras, de tal forma que su apariencia final es idéntica a la original.

Básicamente existen cuatro elementos de simetría:

a) Ejes de simetría ( $C_n$ ). Describen el comportamiento de una molécula al rotar sobre un eje imaginario. El orden,  $n$ , viene dado por la rotación  $360^\circ/n$  que corresponde a la rotación necesaria para obtener una molécula indistinguible a la original (figura 1). El eje principal es aquel con mayor orden.

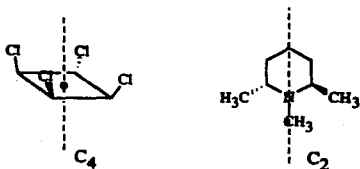


Figura 1.

b) Planos de simetría ( $\sigma$ ). Describen el comportamiento de reflexión de una molécula cuando es seccionada por un espejo plano imaginario de manera que la apariencia original de la molécula no se altera (figura 2). Los planos perpendiculares a un eje principal  $C_n$  se les denomina  $\sigma_h$  y aquellos que contienen dicho eje se denominan  $\sigma_v$ .

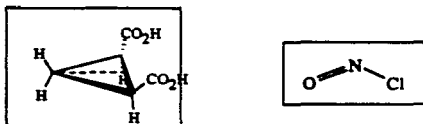


Figura 2.

c) Ejes de rotación-reflexión ( $S_n$ ). También se conocen como ejes espejo, ejes impropios o ejes alternos. Una molécula presenta un eje de rotación-reflexión cuando, al girarse sobre dicho eje un ángulo de  $360^\circ/n$ , la imagen reflejada en un espejo perpendicular a éste es idéntica a la original (figura 3). Este tipo de ejes son una combinación de  $C_n$  y  $\sigma_h$ .

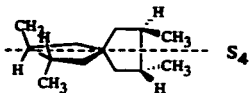


Figura 3.

d) Centros de simetría ( $i$ ). Es un punto formal en el centro de la molécula que, cuando se hace coincidir con el origen de un sistema de coordenadas cartesianas, para cada átomo de coordenadas  $(x,y,z)$

corresponde otro igual de coordenadas  $(-x, -y, -z)$ . A esta operación se le conoce como inversión. Un eje  $S_2$  es equivalente a un centro de simetría  $i$  (figura 4).

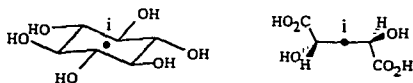


Figura 4.

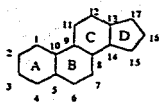
La simetría de reflexión se revela por la presencia de ejes de rotación-reflexión o de planos de simetría. A las moléculas con este tipo de simetría se les asigna el término **quiral** y se caracterizan por que pueden superponerse a su imagen especular.

Por otro lado, las moléculas que no pueden superponerse a su imagen especular se les designa el término **quiral**. Las moléculas quirales sin elementos de simetría se les denomina **asimétricas** y aquellas que presentan al menos un elemento de simetría se les denomina **no disimétricas**.

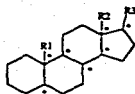
Todos los esteroides naturales son estructuras quirales asimétricas y, usualmente, sólo se presenta una de las muchas formas isoméricas posibles.

Como es bien conocido, los esteroides son estructuras de cuatro anillos, condensados angularmente, denominados **A**, **B**, **C** y **D**. Los tres primeros están integrados por seis átomos de carbono cada uno y el último es pentacíclico, lo que origina el sistema **1** conocido más recientemente como **gonano**. La estructura **2** muestra el sistema más general de los esteroides, donde se puede observar un mínimo de siete carbonos quirales en C-5, C-8, C-9, C-10, C-13, C-14 y C-17, lo que hace posibles  $2^7=128$  estereoisómeros.





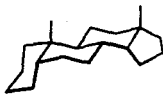
1



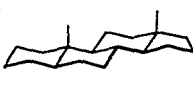
2

R1 = CH<sub>3</sub> ó H  
 R2 = CH<sub>3</sub>  
 R3 = alquilo u O

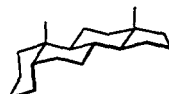
Mucha evidencia acumulada durante la determinación estructural de la testosterona, el colesterol y el ácido cólico, permitió establecer que, a excepción de los glicósidos cardiotónicos 3, el descriptor de las fusiones anulares de todos los esteroides naturales es *trans-anti-trans-anti-trans* y que la conformación en cada anillo es de tipo "silla" (4).



3



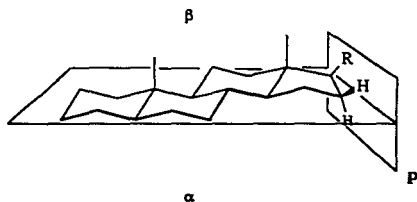
4



5

La fusión A/B puede presentar diferente estereoquímica. Se ha demostrado que el carbono quiral C-10 siempre presenta la misma configuración, mientras que la configuración de C-5 puede variar de manera que el hidrógeno puede quedar *trans* (4) o *cis* (5) respecto al sustituyente en C-10.

Cuando se trata con esteroides se acostumbra denominar como la cara o el lado  $\alpha$  a la parte inferior de un plano imaginario que se extiende a lo largo del plano plegado formado por los cuatro anillos del núcleo esteroidal (figura 5). Así mismo, la cara o el lado  $\beta$  corresponde a la parte superior de dicho plano. Los lados periféricos o lados  $p$  son los planos perpendiculares al plano en cuestión, formados por los hidrógenos o los sustituyentes ecuatoriales.



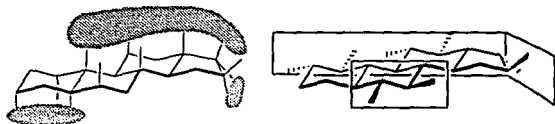
**Figura 5.**

El trabajo original de Barton (Premio Nobel 1969) en análisis conformacional, lo realizó con la serie del colestano. Demostró que el ataque por reactivos sobre moléculas esteroidales se efectúa preferentemente por el lado  $\alpha$ , el cual se encuentra menos impedido.

Aunque todos los esteroides naturales desvían el plano de la luz polarizada a la derecha<sup>4</sup>, es posible sintetizar esteoides que sean levorrotatorios (6). Los análisis de esas estructuras revelan que son imágenes especulares exactas (enantiómeros) de los correspondientes esteroides dextrorrotatorios y que además, son sustancias fisiológicamente inactivas. Esto último se debe a que las proteínas que interaccionan con los esteroides naturales presentan características en su estructura terciaria que sólo se adaptan a la distribución espacial de estos núcleos esteroidales (figura 6).

estos cambios conformacionales en el receptor pueden ser reconocidos en sitios específicos de unión en el núcleo celular, lo cual desencadena la respuesta fisiológica.

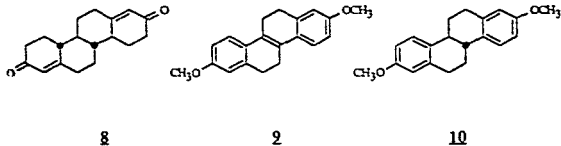
Para que se dé una respuesta androgénica o anabólica, Vida sugiere que la interacción con un receptor necesariamente debe llevarse a cabo en los lados  $\alpha$  y  $\rho$  del anillo A, en los lados  $\beta$  y  $\rho$  de los anillos B y C, y en los lados  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\rho$  del anillo D. Esto es, a través de los enlaces axiales y ecuatoriales mostrados en la figura 7.



**Figura 7.**

Los enlaces  $\beta$ -axiales en las posiciones C-8 y C-11 son puntos de adhesión al receptor de importancia secundaria cuando las posiciones C-10 y C-13 se encuentran sustituidas por grupos voluminosos, como por ejemplo grupos metilo. En otras situaciones estructurales, como es el caso de los 19-nor-esteroides, esta interferencia estérica no se presenta y los enlaces  $\beta$ -axiales en C-8 y C-11 desempeñan un papel primario de adhesión.

Es importante reiterar que la interacción entre un esteroide y una proteína receptora implica la reorientación de ciertas cadenas polipeptídicas flexibles, lo cual ocasiona un cambio conformacional en la proteína. La idea de un "esteroide envuelto" al formarse el complejo receptor-esteroide, sugiere que es la proteína receptora, y no los grupos funcionales específicos en el esteroide, la participante en la iniciación de la acción hormonal en el núcleo celular. Esto puede explicar por qué esteroides diferentes son

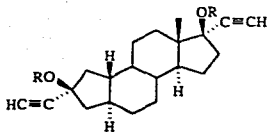


Si se observan las estructuras del tetrahidro-dimetoxi-criseno **9** y del hexahidro-dimetoxi-criseno **10**, éstas presentan cierta similitud con el dietil-estilbestrol; es probable que estos compuestos presenten actividad estrogénica, pero no se encontró descrita en la literatura. Cabe mencionar que **8**, **9** y **10** son moléculas aquirales con un eje de rotación-reflexión  $S_2$ .

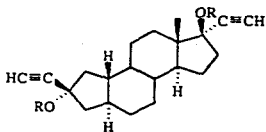
Stork, Khastgir y Soto<sup>8</sup> informaron la síntesis 18,19-bisnor-progesterona a partir de **8**. Encontraron que este compuesto no mostró actividad progestacional a pesar de que la dosis usada fue el doble de la necesaria para que la progesterona sea efectiva. Posteriormente, Jonhs<sup>9</sup> también informó la síntesis de **8** a partir de 3-metoxi-estrona.

Birch<sup>7</sup> y Jonhs<sup>9</sup> proponen que el metilo C-18 sólo es importante en los esteroides con el anillo D de cinco miembros, aludiendo que su presencia favorece la fusión *trans* entre los anillos C/D, pues es bien conocido que la fusión *cis* de un anillo de seis carbonos con uno de cinco es termodinámicamente más favorecida. Además, sugieren que en el caso de los D-homo-esteroides no es necesaria su presencia, pues la fusión *trans* entre anillos de seis carbonos es más favorecida que la fusión *cis*.

Hace algunos años, Crabbé y colaboradores<sup>10</sup> sintetizaron los compuestos **11** (Dinordrin I) y **12** (Dinordrin II), los cuales mostraron efectos contraceptivos en los ensayos biológicos con primates. Ambos esteroides son quirales, pero si se observa la estructura **12** se puede especular que "tiende a la simetría".

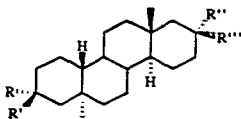


11



12

Esta "tendencia a la simetría" fue la pauta para elaborar una ruta sintética hacia esteroides aquirales, cuya estructura general **13** se caracteriza por tener el anillo D homologado a seis miembros, además de presentar metilos angulares C-5 $\alpha$  y C-13 $\beta$  y funciones oxigenadas en C-3 y C-17. Así, la estructura **13** posee una simetría  $S_2$ , equivalente a un centro de simetría I, lo que le confiere inactividad óptica.



R, R' = O; R = OH, R' = H

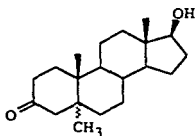
R'', R''' = O; R'' = H, R''' = OH

13

Hasta el momento, todos los esteroides que inducen alguna actividad fisiológica importante y/o se utilizan comercialmente para uso farmacológico, presentan un sustituyente metilo en C-18. De hecho, no se conoce ningún 18-nor-esteroide activo. Por otro lado, existe una amplia variedad de 19-nor-esteroides que son tan o más activos que los naturales.

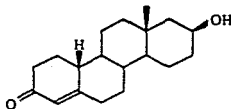
Los esteroides con las características de **13** quedan incluidos en esta última variedad, salvo por el grupo metilo en C-5 $\alpha$ .

Vida<sup>5</sup> informa un decremento muy marcado en las actividades androgénica y anabólica cuando se sustituye el hidrógeno 5 $\alpha$  por un metilo; por ejemplo, la androsterona **14** mostró un decremento del 95% de ambas actividades. Sin embargo, la revisión de Vida sólo se enfoca a los estudios anabólicos y androgénicos, por lo que no debe descartarse la posibilidad de que compuestos con este tipo de sustitución presenten otro tipo de actividad biológica.



**14**

En varias publicaciones de científicos soviéticos<sup>11,12,13,14</sup> se describen los efectos anabólicos de la dl-D-homo-19-nor-testosterona **28** en animales de granja e incluso, se ha patentado un método<sup>15</sup> para la regulación del crecimiento y engorda del ganado utilizando este esteroide en combinación con dietil-estilbestrol y betazina.



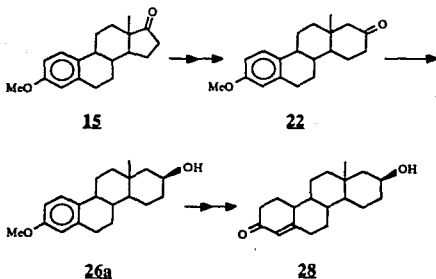
**28**

El compuesto **28** es el intermediario para la obtención de esteroides del tipo **13**, al cual sólo falta insertarle un sustituyente metilo en la posición C-5 $\alpha$ .

Existen un sinnúmero de métodos de síntesis total de D-homosteroides que podrían adaptarse a la obtención de **28** (ver, por ejemplo, referencias 16, 17, 18, 19 y 20), entre los que destacan los métodos tipo biomiméticos desarrollados por W. S. Johnson. Sin embargo, para los objetivos de la presente tesis, se decidió partir de un núcleo esteroideal de fácil adquisición.

## DISCUSIÓN Y RESULTADOS

Para obtener la 17 $\beta$ -hidroxi-D-homo-estra-4-en-3-ona **28** es necesario partir de un esteroide que permita la homologación de su anillo D y que además no contenga el grupo metilo en C-10. La 3-metoxi-estrona **15**, además de ser comercial, cumple con estos requerimientos, por lo que se eligió como compuesto de partida de la síntesis. La ruta sintética planeada se muestra en el esquema 1.

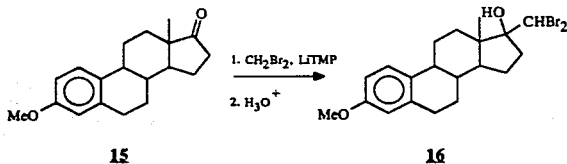


Esquema 1.

La primer etapa de la síntesis consistió en la expansión del anillo D de la metoxi estrona **15**. En un principio se buscaron métodos de homologación de anillos que favorecieran el producto con la función oxigenada en C-17 (ver ref. 21 y 22).

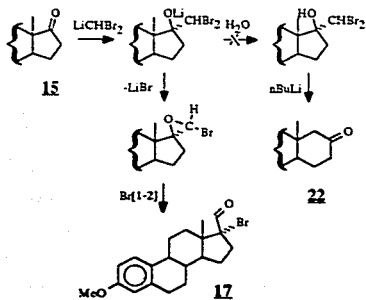


Taguchi, Yamamoto y Nozaki<sup>23,24</sup> describen un método sencillo y altamente regioselectivo en el que cetonas  $\alpha$ -metil sustituidas son transformadas, casi exclusivamente, a las homologas  $\beta$ -metil sustituidas, por lo que se decidió extrapolar la misma metodología en la metoxiestrona (esquema 2).



Esquema 2.

La adición de una base como la sal de litio de la 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (LiTMP) a una solución etérea del esteroide y bromuro de metileno<sup>25</sup> enfriada entre  $-80$  y  $-78^\circ\text{C}$ , favorece la reacción *in situ* entre el carbonilo y el carbenoide dibromometil litio formado para dar el producto de adición nucleofílica (esquema 3). Estas condiciones son necesarias puesto que los carbenoides se descomponen a temperaturas superiores a  $-70^\circ\text{C}$ ; además, permiten que el carbenoide ataque instantáneamente al carbonilo antes de que la descomposición térmica ocurra. Es fundamental trabajar en un medio completamente anhidro, de lo contrario ocurre la descomposición de la base.



Esquema 3.

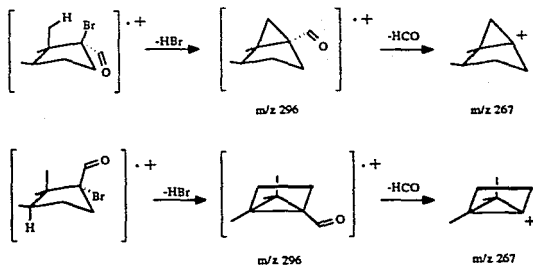
Taguchi, Yamamoto y Nozaki<sup>24</sup> informan que el éter es el disolvente que favorece el aislamiento de los aductos hidroxlicos, mientras que el uso de tetrahidrofurano da rendimientos pobres. Sin embargo, se prefirió el THF como disolvente debido a que la metoxiestrona es poco soluble en éter y su solubilidad disminuye aún más a  $-78^\circ\text{C}$ .

A pesar de los cuidados que se le dió a las condiciones de reacción, el único producto formado fue el  $\alpha$ -bromo aldehído **17** proveniente de la trasposición 1-2 de bromo en el 2-bromo oxirano (esquema 3).

La separación de materia prima y producto demostraron que la reacción procedió en un 17% de transformación. El producto **17** fue caracterizado con ayuda de las espectroscopías IR y RMN- $^1\text{H}$  y la espectrometría de masas. La señal más importante en el espectro IR apareció en  $1720\text{ cm}^{-1}$  que corresponde a las vibraciones de alargamiento del enlace

C=O de carbonilo. En el espectro de RMN se observaron las señales características de esteroide: dos singuletes en 0.8 y 3.7 ppm del metilo C-18 y el metoxilo, respectivamente y el sistema ABC del anillo aromático entre 6.4 y 7.2 ppm. Además apareció una señal en 9.4 ppm. que es característica del protón de un aldehído.

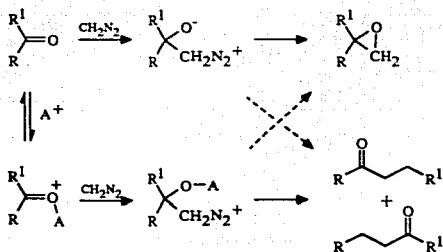
Por otra parte, en la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas se observaron dos espectros de compuestos con tiempos de retención de 1.661 a 2.369 min y de 2.767 a 3.883 min provenientes de la misma muestra. Ambos espectros mostraron un ion molecular  $M^+$  de  $m/z$  376 y  $[M+2]^+$  de  $m/z$  378 cuyas intensidades presentaron una relación 1:1, lo cual implica la presencia de un átomo de bromo en la molécula. El peso molecular de 17 concuerda con el ion molecular de los espectros. La diferente intensidad del pico  $m/z$  296 en los espectros demostró la presencia de los epímeros en el producto. La pérdida de HBr por eliminación 1,3 es más favorecida en el epímero  $\beta$ -bromo que en el  $\alpha$ -bromo. En éste último la eliminación 1,3 de HBr es más difícil porque el hidrógeno y el bromo son pseudoaxiales y, por tanto, se encuentran más alejados (esquema 4). El radical iónico de  $m/z$  296 pierde HCO para dar un catión de  $m/z$  267 observado en ambos espectros.



**Esquema 4.**

Como el método anterior no dió los resultados esperados, se intentó homologar el anillo D con diazometano catalizando la reacción con ácidos de Lewis según el estudio realizado por House, Grubbs y Gannon<sup>26a</sup>.

Usualmente se considera que las reacciones de cetonas con diazometano siguen el curso mostrado en el esquema 5. En este caso, el paso determinante de la reacción es la adición nucleofílica del diazometano a la cetona o a su ácido conjugado. Si este último es formado, la salida de nitrógeno molecular favorece la migración de los sustituyentes en lugar de la sustitución nucleofílica interna debido a que el grupo -OA no es buen nucleófilo. En contraste, cuando la cetona es atacada por el diazometano se forma un zwitterion que sufre una sustitución nucleofílica interna generando el oxirano preferentemente a la migración.



Esquema 5.

Se probaron  $\text{AlCl}_3$  y  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  como ácidos de Lewis, pero la decoloración de la solución amarilla de diazometano y metoxiestrona al momento de su adición demostró que la descomposición del reactivo ocurría más rápidamente que la adición nucleofílica sobre la cetona.

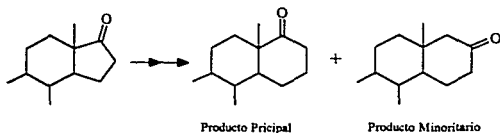
Como es bien conocido, los ácidos protónicos descomponen rápidamente el diazometano para dar una complicada mezcla de reacción<sup>26b</sup>. Cuando se utilizó metanol como catalizador ácido, la coloración de la solución permaneció 3 días pero jamás ocurrió la adición del diazometano. Esto se debe a que el metanol es un ácido sumamente débil y, en este caso, no es adecuado para catalizar la reacción.

House, Grubbs y Gannon mencionan en su artículo que cualquier estudio de la reacción de diazometano con cetonas puede presentar complicaciones por el hecho de que la reacción procede muy lentamente, excepto cuando se utilizan cetonas muy reactivas. En base a los resultados

obtenidos se puede afirmar que la metoxiestrona es una cetona no reactiva frente al diazometano.

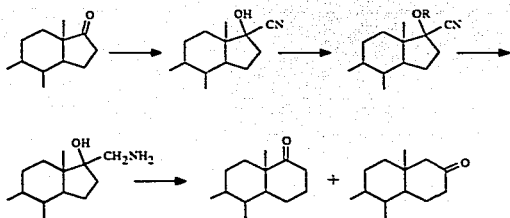
En vista de que los métodos anteriores dieron resultados poco satisfactorios se decidió utilizar el método clásico de Tiffeneau para la expansión de anillos de 17-ceto-esteroides<sup>27</sup>.

Aunque en la mayoría de los documentos donde se describe el uso de este método o sus modificaciones (ver. por ejemplo, ref. 28, 29 y 30a) se informa la obtención de una mayor cantidad del isómero D-homo-17a-ona respecto al isómero D-homo-17-ona (esquema 6), este último puede isomerizarse en 5 pasos al producto de interés siguiendo, por ejemplo, la técnica descrita por Evans y colaboradores<sup>31</sup>.



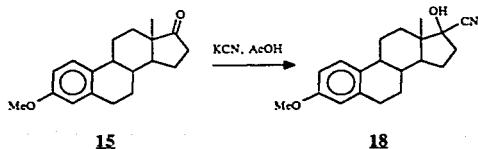
**Esquema 6.**

La secuencia de reacciones del método de Tiffeneau se ilustra en el esquema 7.



Esquema 7.

Para obtener buenos rendimientos en la obtención de la cianhidrina de la metoxiestrona **18**, es necesario que la disolución etanólica del esteroide se enfríe a 0°C y la adición del ácido acético sea lo más lenta posible. De esta manera, se garantiza la mayor solubilidad del ácido cianhídrico formado y, por tanto, se favorece la adición nucleofílica del ion cianuro al carbonilo (esquema 8).



Esquema 8.

Después de 6 horas de agitación a temperatura ambiente, la cromatografía en capa fina mostró la transformación casi total de la estrona a un producto más polar. Aún cuando se detectó la presencia de materia prima, la mezcla de reacción se vertió sobre agua y el precipitado blanco obtenido se filtró al vacío.

La estereoquímica de la cianhidrina **18** en el producto crudo no pudo establecerse debido a que ambos epímeros se encontraban presentes. Aunque esto se demostrará más adelante, en varias publicaciones se describe la formación de cianhidrinas en la posición C-17 y se menciona la obtención de los epímeros<sup>30,31</sup>, lo cual debe ser concordante con los resultados obtenidos en el producto **18**.

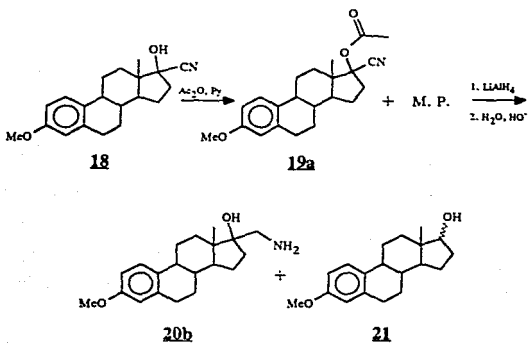
La cinhidrina **18** fue caracterizada en base a los estudios espectroscópicos de IR y RMN-<sup>1</sup>H. Las señales observadas en el espectro de RMN fueron: un singulete en 0.9 ppm que corresponde al metilo C-18; una señal en 2.8 ppm debida al hidroxilo y que desaparece con D<sub>2</sub>O; un singulete en 3.7 ppm del metoxilo, y las señales del sistema ABC (J<sub>AB</sub>=8 Hz; J<sub>AC</sub>=1 Hz; J<sub>BC</sub>=2 Hz) del anillo aromático entre 6.5 y 7.2 ppm. El espectro de IR mostró una señal ancha e intensa en 3370 cm<sup>-1</sup> debida a las vibraciones de alargamiento del enlace O-H y una pequeña señal en 2240 cm<sup>-1</sup> característica de las vibraciones de alargamiento del triple enlace C-N. La presencia de una banda poco intensa en 1740 cm<sup>-1</sup> (C=O) en el espectro IR y un pequeño singulete en 0.95 ppm en el espectro de RMN, demostraron presencia de un 12% de metoxiestrona en el producto crudo. Así, la cianhidrina se obtuvo con un rendimiento del 65%.

La reducción del nitrilo **18** a la amina correspondiente se puede realizar de dos formas. Una es la hidrogenación catalítica con Pd/C a presión media y la otra es la reducción con hidruro doble de aluminio y litio con el alcohol protegido previamente. Se optó por esta última técnica debido a la disponibilidad de reactivos.

En el método de Tiffeneau, el alcohol se acetila con anhídrido acético en piridina. Sin embargo, la acetilación de **18** en las condiciones descritas dieron poca transformación debido, en parte, a que el trabajo final de la

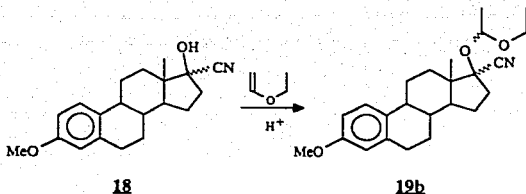


reacción involucra la neutralización de la piridina y el medio ácido hidroliza mucho del compuesto acetilado y la cianhidrina presentes a la metoxiestrona. Por esta razón, la reducción del compuesto acetilado dió una mezcla de metoxiestradiol **21** y el aminoalcohol deseado **20b** (esquema 9).



Esquema 9.

Por lo anterior, se decidió proteger el alcohol con éter etilvinílico para formar el acetal<sup>32</sup> **19b**. Este grupo protector se escogió debido a la facilidad de preparación y a la disponibilidad del reactivo; además, es estable frente a  $\text{LiAlH}_4$  y puede hidrolizarse en medio ácido. (Esquema 10).



Esquema 10.

El compuesto **19b** se preparó por la adición de éter etilvinílico a una disolución de la cianhidrina **18** en THF, empleando cantidades catalíticas de ácido p-toluensulfónico, con un rendimiento del 91%. En esta reacción se generó un nuevo centro asimétrico que se manifestó en la cromatografía en capa fina como dos productos aparentes menos polares, correspondientes a los diastereómeros **19b**. En este punto, la separación de la cianhidrina no protegida y de la metoxiestrona que se venía arrastrando desde la reacción de partida, fue de primordial importancia pues de lo contrario el aislamiento de la amina se complica por la fuerte retención de ésta en la sílica gel y la baja solubilidad de la sal de amonio en agua (en el caso de recurrir a la extracción), lo que se traduce en una caída del rendimiento.

Los diastereómeros **19b** fueron plenamente caracterizados por medio de las espectroscopías IR y RMN-<sup>1</sup>H. En el espectro de IR se observaron bandas de absorción en el intervalo de 1040-1140 cm<sup>-1</sup> debidas a las vibraciones de alargamiento asimétrico de los enlaces C-O-C del acetal. En el espectro de RMN se observaron las siguientes señales para el acetal: dos cuartetos sobrepuestos entre 4.9 y 5.2 ppm de H<sup>a</sup> (J=5 Hz); dos cuartetos sobrepuestos entre 3.3 y 3.8 ppm de los protones H<sup>b</sup> (J=7 Hz); dos dobletes sobrepuestos en 1.4 ppm de H<sup>c</sup> (J=5 Hz) y dos tripletes sobrepuestos en 1.2 ppm de H<sup>d</sup> (J=7 Hz) (figura 9). Además, se observaron las señales características del resto de la molécula, de las cuales destacan dos singuletes

anchos de diferente intensidad en 0.9 y 0.85 ppm correspondientes al metilo angular C-18.

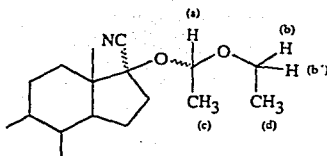
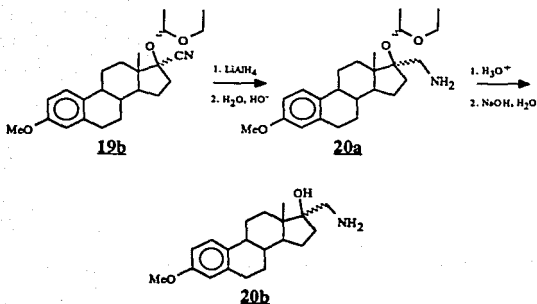


Figura 9.

La presencia de señales dobles en el espectro de resonancia y la diferencia en  $R_f$  observada en la cromatografía en capa fina, instaron la separación de lo que aparentemente eran dos diastereoisómeros. En los espectros de RMN de cada una de las dos fracciones aisladas, claramente se observaron señales sencillas debidas al acetal, que antes aparecían dobles. Sin embargo, las señales correspondientes al metilo C-18 se observaron como dos singuletes de diferente intensidad en ambos espectros. Este hecho demuestra la existencia de cuatro diastereoisómeros, debidos a dos centros quirales adicionales en el esteroide, pues el ambiente químico en que se encuentra el metilo C-18 es diferente en cada uno de ellos.

El siguiente paso consistió en la reducción de la cianhidrina protegida **19b** y posterior desprotección para obtener el aminoalcohol **20b** (esquema 11).



Esquema 11.

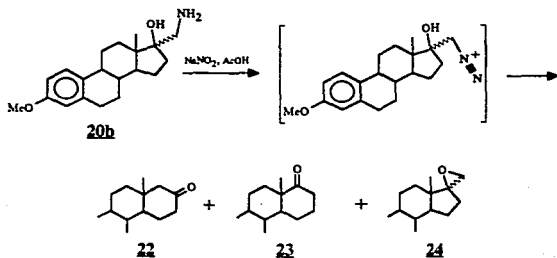
La reducción del grupo nitrilo se realizó con un exceso de hidruro y a reflujo en THF. Si la cantidad de  $\text{LiAlH}_4$  era menor 20 equivalentes (considerando que por cada equivalente de hidruro se reducen dos equivalentes de esteroide) el tiempo de reacción aumentaba y se obtenían una gran cantidad de subproductos que no fueron identificados.

La amina **20a** fue identificada con ayuda de la espectroscopía de IR, en la que se observaron dos bandas en  $3400$  y  $3500 \text{ cm}^{-1}$  que son características de las vibraciones de alargamiento del enlace N-H de amina primaria. Por otro lado, en el espectro de RMN se pudo observar claramente un ambiente electrónico distinto sobre el metilo C-18, el cual se manifiesta como dos singuletes anchos entre  $0.7$  y  $0.9 \text{ ppm}$ . Como ya se mencionó antes, esto demuestra que en C-17 se tiene un centro quiral proveniente de la adición de cianuro al carbonilo de la metoxiestrona. También se observaron las señales que corresponden a los protones del acetal y una señal ancha

entre 5.8 y 6.3 ppm que integró para dos protones y desapareció con D<sub>2</sub>O (NH<sub>2</sub>).

La amina protegida **20a** fue tratada con ácido clorhídrico en una solución de metanol-agua y se dejó refluir por 48 horas para asegurar la hidrólisis total del acetal. La amina libre **20b** se obtuvo con un rendimiento del 89% a partir de la cianhidrina y se identificó plenamente por las espectroscopías IR y RMN-1H. Las señales más características fueron tres bandas entre 3500 y 3200 cm<sup>-1</sup> en el espectro de IR y varias señales que desaparecen con D<sub>2</sub>O entre 2.0 y 2.5 ppm en el espectro de RMN, que corresponden a los grupos hidroxilo y amino.

El último paso de la expansión consistió en la formación de la sal de diazonio, a partir del aminoalcohol **20b**, por tratamiento con nitrito de sodio en ácido acético (esquema 12).



Esquema 12.

La pérdida de nitrógeno molecular debe involucrar tres estados de transición. Estos explican los productos por migración 1,2 de C-13 (I), por migración 1,2 de C-16 (II) o por sustitución nucleofílica intramolecular (III) (figura 10). Se ha demostrado que la estereoquímica del aminoalcohol no modifica la relación de los productos<sup>27</sup>, por lo que el incremento de **22** respecto a **23** debe estar en función del control termodinámico más que del control cinético.

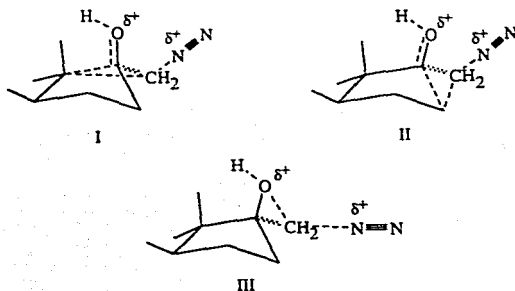


Figura 10.

Se encontró que la diferencia en la relación de los productos **22** y **23** disminuyó cuando la temperatura en el seno de la reacción fue ligeramente inferior a 0°C y la adición de la disolución de nitrito de sodio se realizó de forma rápida seguida por la supresión de la agitación. En estas condiciones se obtuvo una relación 20 : 75 : 5 de los productos **22**, **23** y **24**, respectivamente, que fueron separados utilizando la técnica de cromatografía "rápida" en columna<sup>33</sup>. El rendimiento de la reacción para la mezcla de

productos a partir de **20h** fue de 85%, mientras que el rendimiento para el producto **22** aislado fue de 17.8%.

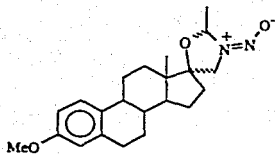
Los productos de la expansión fueron caracterizados con ayuda de las espectroscopías IR y RMN-<sup>1</sup>H.

En el espectro de RMN del compuesto D-homo-17-ona **22**, se observó un singlete en 2.1 ppm correspondiente al metileno C-17a; la señal del metilo C-18 apareció en 0.8 ppm, a diferencia del desplazamiento químico en 0.95 ppm observado para la metoxiestrona. El espectro de IR para el mismo producto, mostró una banda intensa en 1710 cm<sup>-1</sup> debida a la vibraciones de alargamiento del enlace C=O del carbonilo.

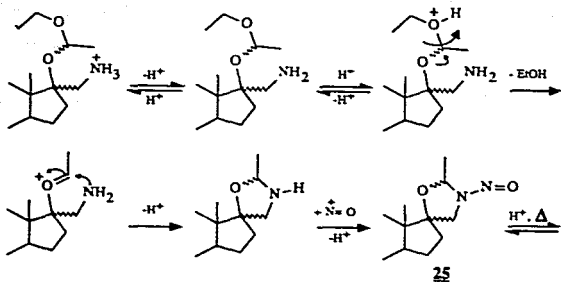
El espectro de RMN para el compuesto D-homo-17a-ona **23** mostró un desplazamiento químico para la señal del metilo C-18 a 1.1 ppm. Este desplazamiento es distinto al observado en el compuesto **22** debido al efecto inductivo del carbonilo. En el espectro IR la banda correspondiente al enlace C=O del carbonilo apareció en 1700 cm<sup>-1</sup>.

Las señales más características del espirooxirano **24** fueron: una banda en 3050 cm<sup>-1</sup> del metileno del oxirano y una banda en 1280 cm<sup>-1</sup>, debida a las vibraciones de alargamiento asimétrico del enlace C-O-C del oxirano, en el espectro de IR y dos dobletes en 2.6 y 2.9 ppm, debidas al sistema AB (*J*=5 Hz) de los protones del oxirano, en el espectro de RMN.

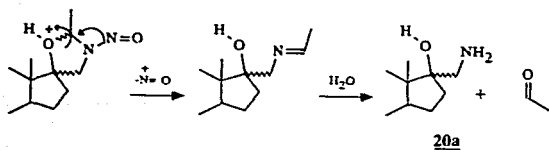
Es interesante mencionar que cuando el compuesto **20a** se sometía a un tiempo de hidrólisis corto, la desprotección sólo era parcial. Esto originaba en la reacción con nitrito de sodio y ácido acético, un subproducto muy abundante que dificultaba la purificación de **22**, **23** y **24**. Este subproducto, por tratamiento ácido en metanol-agua a reflujo, regeneró el aminoalcohol **20h**. En base a las espectroscopías IR y RMN-<sup>1</sup>H, así como la espectrometría de masas, se propuso la estructura **25** para este compuesto, el cual probablemente se originó por la ciclización a la oxazolidina según el mecanismo propuesto en el esquema 13.



**25**



**25**



**20a**

**Esquema 13.**



En el espectro de IR las señales más características se observaron en  $1490\text{ cm}^{-1}$  y en  $1110\text{ cm}^{-1}$ , que corresponden a las frecuencias de estrechamiento de los enlaces N=O y N-N, respectivamente. Por otra parte, en el espectro de RMN se observaron varias señales dobles que concuerdan con los protones de la oxazolidina **25**. En 5.5 ppm se presentaron dos cuartetos sobrepuestos correspondientes al protón H<sup>a</sup> ( $J=5\text{ Hz}$ ); en 1.8 ppm se observaron dos dobletes sobrepuestos que corresponden a los protones H<sup>b</sup> ( $J=5\text{ Hz}$ ), y en 4.2 y 3.0 ppm se presentaron cuatro señales del sistema AB ( $J=14\text{ Hz}$ ) formado por los protones H<sup>c</sup> y H<sup>c'</sup> (figura 11).

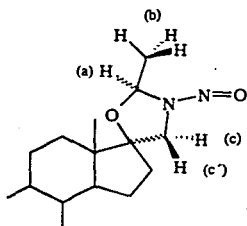
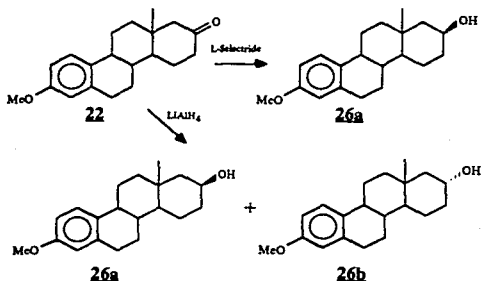


Figura 11.

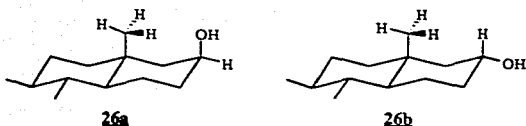
Por otra parte, el espectro de masas mostró una fragmentación muy complicada que no pudo ser interpretada en base a la estructura propuesta. De la espectrometría de masas sólo se pudo dilucidar el peso molecular del compuesto **25** en base al ión molecular de  $m/z\ 370.2$ . En vista de que este ión tiene una  $m/z$  par, que coincide con el peso molecular del compuesto **25**, y que la hidrólisis del mismo regenera el amino alcohol, se puede inferir que la molécula posee un número par de átomos de nitrógeno, lo cual concuerda con la estructura propuesta.

La siguiente etapa de la síntesis consistió en reducir estereoespecíficamente el compuesto **22**, al alcohol 17 $\beta$ -axial **26a**, con triisobutil-borohidruro de litio (L-Selectride). Esta reacción procedió con un rendimiento del 98% (esquema 14).



Esquema 14.

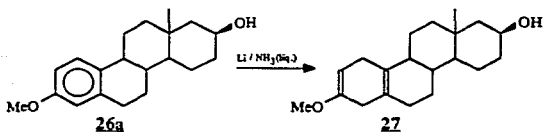
Para conocer la estereoquímica del producto de la reducción con L-Selectride, se obtuvieron los alcoholes 17 $\alpha$ -ecuatorial y 17 $\beta$ -axial por reducción de **22** con LiAlH<sub>4</sub> en relación 10 : 38, respectivamente. Los espectros de RMN de estos productos mostraron diferente desplazamiento químico para la señal del metilo C-18 ocasionado por el ambiente electrónico diferente (figura 12).



**Figura 12.**

El espectro correspondiente al alcohol  $17\beta$ -axial **26a** mostró un desplazamiento químico para la señal del metilo C-18 en 1.05 ppm y de 4.1 ppm para el protón base del alcohol. En contraste, el espectro de RMN del alcohol  $17\alpha$ -ecuatorial **26b** mostró un desplazamiento de 0.9 ppm para el metilo C-18 y de 3.9 ppm para el hidrógeno base del alcohol. De esta manera, al comparar los espectros, la estereoquímica del producto de reducción con L-selectride queda establecida, puesto que es conocido que los protones ecuatoriales se encuentran a campo más bajo que los protones axiales. Además, las señales para el protón axial son más anchas debido a los acoplamiento tipo *trans* con los protones de los metilenos adyacentes, a diferencia del protón ecuatorial.

El siguiente paso en el ruta sintética consistió en la reducción del anillo aromático con litio en amoníaco líquido, reacción mejor conocida como reducción de Birch (esquema 15).

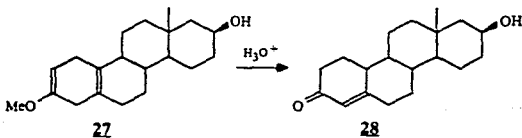


**Esquema 15.**

Cuando los anillos aromáticos son reducidos en las condiciones de Birch se obtienen los ciclohexadienos no conjugados. La presencia de grupos electrodonadores en el anillo, como el metoxilo en **26a**, ocasiona que la rapidez de la reacción se vea disminuida. Por este motivo, la transformación de **26a** a **27** no fue del todo completa a pesar de haber utilizado un gran exceso de litio (50 equivalentes). En este caso el compuesto **27** fue separado y caracterizado con ayuda de la espectroscopía de RMN-<sup>1</sup>H.

El protón vínflico de C-2 en **27** forma parte de un sistema AX<sub>2</sub> junto con los protones alílicos de C-1. El primero se observó como un doblete dobleteado en 4.6 ppm (J<sub>AX<sub>1</sub></sub>=3 Hz, J<sub>AX<sub>2</sub></sub>=3 Hz). Las señales de los protones de C-1 no pudieron ser observadas con claridad puesto que las señales correspondientes a los protones alílicos de C-4, C-6 y C-9 presentaron un desplazamiento químico similar, lo que dió como resultado un multiplete en 2.7 ppm. Otra señal importante fue la correspondiente a la base del alcohol, observada en 4.1 ppm.

La etapa que concluyó la síntesis fue el tratamiento con ácido acuoso de **27** para hidrolizar el éter de enol al carbonilo e isomerizar el doble enlace entre C-5 y C-10 a la cetona α,β-insaturada **28** (esquema 16).

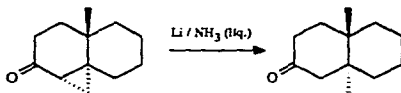


Esquema 16.

El compuesto 17 $\beta$ -hidroxi-D-homo-estra-4-en-17-ona **28** se obtuvo con un rendimiento del 78% a partir del alcohol **26a** y fue caracterizado con ayuda de las espectroscopías IR, UV-visible y RMN-<sup>1</sup>H. El espectro de infrarrojo mostró bandas en 3450 y 1655 cm<sup>-1</sup> características de los enlaces O-H y C=O de carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado, respectivamente. La absorción UV debida a la transición  $\pi-\pi^*$  se dió a una  $\lambda_{\max} = 241.5$  nm, característica de un carbonilo  $\alpha,\beta$ -no saturado del estilo de **28**. En el espectro de resonancia se pudieron observar: un singlete en 5.9 ppm del protón vinylico C-4; una señal en 4.1 ppm correspondiente al protón base del alcohol, con la multiplicidad típica de su posición ecuatorial de la vecindad de 4 hidrógenos; una señal en 1.5 ppm que desaparece con agua deuterada, y un siglete en 1.1 ppm del metilo C-18.

Una vez alcanzado el objetivo de la síntesis, se consideró explorar la inserción de un grupo metilo en 19-nor-testosterona **29** cuyas características estructurales se asemejan al compuesto **28**.

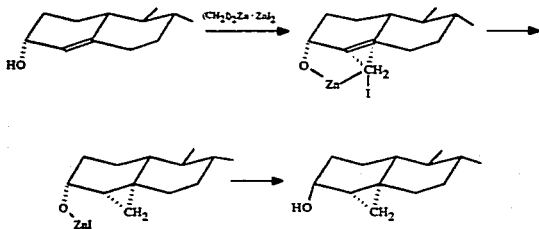
Una manera de obtener metilos angulares en anillos fusionados es a través del método de Norin-Dauben. Este método básicamente consiste en la formación de una  $\alpha,\beta$ -ciclopropil cetona seguida por la apertura del ciclopropilo con litio en amoniaco líquido<sup>34</sup> (esquema 17).



Esquema 17.

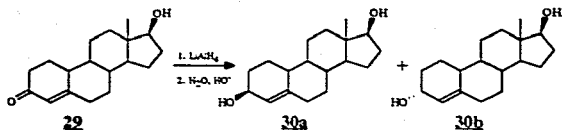
La ciclopropanación de Simmons-Smith es altamente estereoselectiva cuando es asistida por un grupo hidroxilo de la molécula, este método pareció especialmente interesante y con amplias posibilidades pues Dauben lo ha empleado extensamente para preparar compuestos altamente

impedidos<sup>35,36</sup>. La selectividad de esta reacción se puede explicar por la formación de un complejo de coordinación entre el intermediario organozinc  $(\text{CH}_2\text{I})_2\text{Zn} \cdot \text{ZnI}_2$  y el grupo OH, seguido por la transferencia intramolecular de metileno<sup>27</sup> (esquema 18).



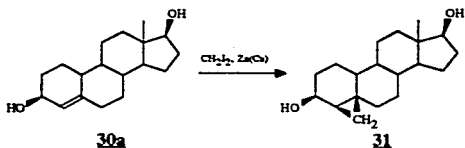
Esquema 18.

La dificultad de esta metodología radica en la reducción estereoselectiva del carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado al alcohol alílico **30a** (esquema 19). La reducción de **29** con hidruro doble de aluminio y litio dió una mezcla de los dioles **30a** y **30b** en relación 17 : 10, respectivamente. Por otro lado, la reducción con L-selectride no fue quimioespecífica debido a que el doble enlace también fue atacado por este reactivo. Los productos **30a** y **30b** fueron aislados e identificados con ayuda de las espectroscopías IR y RMN-<sup>1</sup>H.



**Esquema 19.**

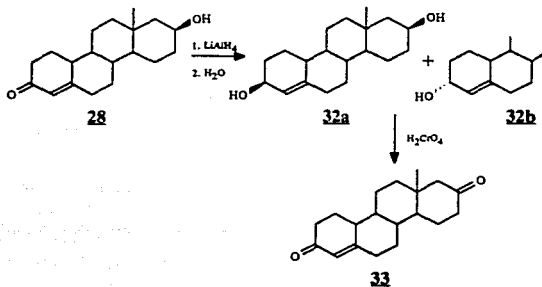
Al realizar la ciclopropanación del compuesto **30a** por el método de Simmons-Smith, se obtuvo una mezcla de productos que dificultó el aislamiento del compuesto **31** (esquema 20). Su rendimiento fue de tan sólo un 9% y se identificó por su espectro de RMN. La señal más característica fue la del protón Hx del sistema *ABX* del ciclopropano, que apareció como un doble de dobles en 0.1 ppm ( $J_{AX}=5$  Hz,  $J_{BX}=10$  Hz).



**Esquema 20.**

La estrategia anterior no pudo extrapolarse al compuesto **28** pues la reducción con hidruro doble de aluminio y litio dió casi exclusivamente el diol **32a**. La mezcla de productos se reoxidó a la dicetona **33** (esquema 21)

con ácido crómico (reactivo de Jones) y se guardó en atmósfera de nitrógeno para uso posterior.



Esquema 21.



## PARTE EXPERIMENTAL.

El avance de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina (c.c.f) con cromatoplasmas de sílica-gel 60 F<sub>254</sub> Merck; el revelado se hizo con una lámpara de luz ultravioleta y con solución de Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.

La cromatografía "rápida" en columna se refiere al uso de sílica-gel 60 (230-400 mesh ASTM) Merck y elución a 0.4 Kg/cm<sup>2</sup> de presión.

El término "se trabajó de la manera acostumbrada" se refiere a la extracción del producto con acetato de etilo (se indica si se utilizó otro disolvente), lavados con agua saturada con NaCl hasta pH neutro, secado con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y evaporación del disolvente a presión reducida en rotavapor Büchi.

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Fisher-Johns y se informan sin corregir.

Los espectros de IR se realizaron en los espectrofotómetros infrarrojo Perkin-Elmer 399B, P-E 1320 y Philips PYE UNICAM SP3-200.

Los espectros de RMN se realizaron en un aparato Varian EM-390, a excepción de los correspondientes a los productos **28**, **32a** y **33** que se hicieron en un aparato Varian Gemini 200. La multiplicidad de las señales se indica con las letras minúsculas "s" (singulete), "d" (doblete), "t" (triplete), "c" cuarteto y "m" (múltiplete).

Los espectros de UV se realizaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer-Hitachi 200.

Los espectros de masas se realizaron en cromatógrafo de gases-espectrómetro de masas H-P 5988A.

### **Bromuro de metileno.**

En un matraz bola de dos bocas de 1000 ml se colocaron 194 g (0.76 moles) de bromoformo ( $\text{CHBr}_3$ ,  $\text{PM}=252.7$ ) al 99%. Al matraz se le adaptaron una barra de agitación magnética, un embudo de adición de 250 ml y un refrigerante en posición de reflujo. Se adicionaron 5 ml de una solución de arsenito de sodio preparada por la disolución de 92 g (0.46 moles) de óxido arsenioso p.a. y 176 g (4.4 moles) de hidróxido de sodio p.a. en 560 ml de agua. La mezcla se sometió a calentamiento y entonces se adicionó el resto de la solución de arsenito mediante un goteo constante, en aproximadamente una hora, con reflujo moderado. Al término de la adición la mezcla se dejó refluir por 4 horas. La mezcla de reacción se destiló por arrastre de vapor hasta colectar 200 ml aproximadamente. Se separó la fase inferior y se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh. (se obtuvieron alrededor de 40 ml). La fase inferior seca se destiló a 585 mmHg de presión y a una temperatura de 79-84°C ( $\text{CH}_2\text{Br}_2$  p.eb.=97-100°C a 760 mmHg).

Por este procedimiento se obtuvieron 70.25 g de  $\text{CH}_2\text{Br}_2$  con un rendimiento del 52.6%.  $\text{RMN-}^1\text{H}$  ( $\text{CCl}_4$ ):  $\delta$  5.05 ppm (s)

### **2,2,6,6-Tetrametilpiperidín litio.**

En un matraz pera de 100 ml, con dos bocas y previamente secado en estufa, se colocaron 286 mg (2.03 mmoles) de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina recién destilada y una barrita magnética. Al matraz se le acondicionaron una trampa de humedad y un septum. En atmósfera de  $\text{N}_2$ , a 0°C y con agitación se adicionaron 1.4 ml (2.23 mmoles aprox.) de n-butil litio 1.6 M en un período de 5 minutos. Se obtuvo una solución turbia de 2,2,6,6-tetrametilpiperidín litio (LiTMP), la cual se utilizó para la siguiente reacción.

### Reacción de 3-metoxi-estróna (15), $\text{CH}_2\text{Br}_2$ y LiTMP.

En un matraz bola seco de 50 ml con dos bocas se colocaron 214 mg (0.75 mmoles) de 3-metoxi-estróna, 655.5 mg (3.76 mmoles) de  $\text{CH}_2\text{Br}_2$  y una varilla para agitación magnética. A las bocas del matraz se les adaptó un septum y una trampa de humedad con un globo lleno de  $\text{N}_2$ . Entonces se inyectaron 20 ml de tetrahidrofurano anhidro y se agitó hasta disolución total del esteroide a temperatura ambiente.

Una vez disuelto el esteroide, la solución agitada se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$  y se adicionó la sal de LiTMP, disuelta en un poco de THF, en un período de 45 minutos. Se dejó reposar por 1 hora a esa temperatura y entonces se efectuó la hidrólisis de las sales de litio con 380 mg (6.2 mmoles) de AcOH en agua (1 ml), se permitió alcanzar la temperatura ambiente sin dejar de agitar, se extrajo con éter y se trabajó de la manera acostumbrada. El sólido obtenido fue purificado por cromatografía "rápida" en una columna de 2.5 cm de diámetro con hexano-acetato de etilo (80:20) como eluyente.

Se obtuvieron 177.9 mg de 3-metoxiestróna y 38.7 mg del producto 17 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{Br}$ ). P.f.:  $142-7^\circ\text{C}$ ; IR (película):  $1720\text{ cm}^{-1}$  ( $-\text{CH}=\text{O}$ ); RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.4 (s, CHO), 3.7 (s,  $\text{CH}_3\text{O}-$ ) y 0.8 ppm (s, Me-18); Masas:  $m/z$  376 [M] $^+$ , 378 [M+2] $^+$ , 296 (pérdida de HBr) y 267 ( $m/z$  296 menos HCO).

### Solución etereoalcohólica de diazometano.

A un matraz bola de 100 ml con junta lisa (equipo generador de diazometano Aldrich) que contenía una solución de 5 g de KOH en 8 ml de agua, se le adicionaron 25 ml de etanol al 95%. Al matraz se le adaptó un embudo de adición y un equipo de destilación, integrado por una "T" de destilación, un tapón de teflón, un refrigerante, un colector de vacío y un matraz bola de 250 ml con 25 ml de éter.

El matraz colector se sumergió en un baño de hielo-agua. Al mismo tiempo, el matraz que contenía la solución básica se calentó en un baño de agua a  $65^\circ\text{C}$ . Entonces se le adicionaron muy lentamente, mediante el

embudo, 21.5 g (0.1 moles) de Diazald (N-metil-N-nitroso-p-toluensulfonamida) disueltos en 200 ml de éter. La destilación fue controlada por la adición (por cada gota adicionada una gota fue condensada). La adición se terminó en 45 minutos y entonces se agregaron otros 40 ml de éter de la misma manera hasta que el éter destilado no presentó coloración. Se obtuvo una solución etérea que contenía 3 g de diazometano con una concentración aproximada de 15 mg/ml.

### Reacción de 3-metoxi-estrona (15) con diazometano.

En cuatro matraces Erlenmeyer de 150 ml se colocaron, a cada uno, 284mg (1 mmol) de 3-metoxi-estrona y se denominaron a, b, c y d.

**Matraz a.** Se disolvió el esteroide en 25 ml de una mezcla 1:1 de éter- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se adicionaron 42 ml de solución etérea de diazometano (630 mg, 15 mmoles) y se agregaron tres gotas (aprox. 0.15ml;  $d=1.154$ ; 1.21 mmoles) de etearato de trifluoruro de boro como catalizador. La coloración amarilla del diazometano desapareció unos minutos más tarde. La cromatografía en capa fina (hexano-AcOEt, 90:10, elufda 3 veces) mostró que la reacción no se efectuó.

**Matraz b.** Se disolvió el esteroide en 25 ml de metanol y se adicionaron 42 ml de solución etérea de diazometano. La decoloración total del diazometano ocurrió al tercer día. La c.c.f. mostró que no ocurrió la reacción.

**Matraz c.** El esteroide se disolvió en 20 ml de metanol y 3 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se adicionaron 42 ml de la solución de diazometano en éter y se agregaron 0.05 g (0.37 mmoles) de  $\text{AlCl}_3$  como catalizador. La decoloración ocurrió en 10 minutos. La c.c.f. no mostró cambio en la materia prima.

**Matraz d.** Se disolvió el esteroide en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se adicionaron 42 ml de la solución de diazometano. Se agregaron 5 gotas (aprox. 0.25 ml; 2.03 moles) de etearato de trifluoruro de boro y la decoloración fue inmediata. La

c.c.f. mostró los mismos resultados que las reacciones anteriores.

### **3-Metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-17 $\xi$ -nitrilo-17 $\xi$ -ol (18).**

En un matraz Erlenmeyer de 1000 ml se suspendieron 10g (35.21 mmoles) de 3-metoxi-estrone en 500 ml de etanol. Con agitación se agregaron 69 g de KCN y la mezcla se enfrió a 0°C en un baño de hielo-sal. Con ayuda de un embudo de adición se agregaron 64 ml de AcOH glacial en un lapso de 30 minutos. Al término de la adición se dejó agitando una hora más a esa temperatura y las siguientes 6.5 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se observó en el matraz una solución cristalina y un precipitado blanco. La c.c.f. (hexano-AcOEt, 80:20) mostró que sólo una pequeña parte de la materia prima no había reaccionado. Entonces el contenido del matraz se vertió sobre 800 ml de agua; el precipitado formado se filtró al vacío y se trabajó en la forma acostumbrada. El filtrado se trató con solución de NaOCl (blanqueador) para eliminar el exceso de ácido cianhídrico.

Se obtuvieron 9.2 g de producto crudo que contenía los epímeros de la cianhidrina **18** y materia prima en relación 66:10. IR (KBr): 3370 (O-H) y 2240  $\text{cm}^{-1}$  (CN); RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.7 (s, -OCH $_3$ ), 2.8 (m, -OH [ $\text{D}_2\text{O}$ ]) y 0.9 ppm (s, Me-18).

### **17 $\xi$ -Acetoxi-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-17 $\xi$ -nitrilo (19a).**

En un matraz bola de 50 ml con dos bocas se colocaron 426 mg (1.37 mmoles) de la cianhidrina **18** y una barrita para agitación magnética. Al matraz se le adaptaron un septum y una llave de paso con un globo lleno de  $\text{N}_2$ . Se inyectaron 6.4 ml de piridina recién destilada y 6.4 ml de anhídrido acético. Se dejó reaccionar por 38 horas y al término de ese tiempo la c.c.f. (hexano-AcOEt, 80:20) mostró una pequeña cantidad de cianhidrina en relación a los dos productos formados. Por la similitud en polaridad se debió

eluir tres veces la misma cromatoplaca para distinguir el compuesto acetilado (menos polar). La mezcla de reacción se extrajo con AcOEt. se lavó primero con solución al 2% de HCl hasta pH ácido y luego se trabajó de la forma acostumbrada.

Por este procedimiento se obtuvo una mezcla de metoxiestrona y del compuesto acetilado **19a** : IR (KBr): 1740  $\text{cm}^{-1}$  (C=O de éster); RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.75 (s, -OCH<sub>3</sub>), 2.05 (s, CH<sub>3</sub>COO-) y 0.9 ppm (s, Me-18).

#### Reducción de **19a** con $\text{LiAlH}_4$ .

En un matraz de 25 ml se colocaron una barrita para agitación magnética y 31.8 mg (0.84 mmoles) de  $\text{LiAlH}_4$  suspendidos en 10 ml de THF. Con agitación se agregaron 148 mg (0.42 mmoles) del producto crudo **19a** y se dejó a temperatura ambiente por 18 horas, tiempo suficiente para que ocurriera la transformación total. Mediante la c.c.f. (hexano-AcOEt, 80:20) se pudo observar la formación de dos productos, el más polar permaneció en el punto de aplicación. Este último fue eluido utilizando una mezcla  $\text{CHCl}_3$ -MeOH-NH<sub>4</sub>OH en relación 60:10:1. La mezcla de reacción se trabajó con unas gotas de solución de NaOH al 10% para hidrolizar los complejos de aluminio; se filtró al vacío y se evaporó el disolvente a presión reducida en rotavapor. El aceite resultante se filtró en una columna de 2.5 cm de diámetro para cromatografía "rápida". Se eluyó primero con hexano-AcOEt (70:30) y después con  $\text{CHCl}_3$ -MeOH-NH<sub>4</sub>OH (60:10:1). Por este procedimiento se obtuvieron 77.3 mg de estradiol (**21**) y 28.7 mg de 17 $\xi$ -hidroxi-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-17 $\xi$ -metilamina (**20b**).

**20b**: P.f. 158-64°C; IR (KBr): 3500-3200  $\text{cm}^{-1}$  (O-H y N-H). RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.3-5.8 (señal ancha, NH<sub>2</sub> [D<sub>2</sub>O]), 3.7 (s, -OCH<sub>3</sub>), 3.1 (s, O-H [D<sub>2</sub>O]), 0.9 y 0.7 ppm (2s anchos, Me-18).

**21**: P.f. 84-8°C; IR: 3400  $\text{cm}^{-1}$ (O-H); RMN- $^1\text{H}$ :  $\delta$  4.0 (t, base del alcohol), 3.7 (s, -OCH<sub>3</sub>), 1.8 (señal ancha, -OH [D<sub>2</sub>O]) y 0.7 ppm (s, Me-18).

**17 $\xi$ -(1-Etoxi)etoxi-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-17 $\xi$ -nitrilo (19b).**

En un matraz bola de dos bocas de 250 ml se colocaron 9.2 g (7.2 g de cianhidrina, 23.15 mmoles aprox.) del producto crudo **18** disuelto en un poco más de la cantidad de THF seco necesaria para disolverlo (90 ml aprox.). Al matraz se le adaptaron una barra para agitación magnética, un septum y una trampa de humedad. Se adicionaron 1.6 ml de una disolución de 10 mg de TsOH por ml de THF y la mezcla se enfrió en un baño de hielo-sal. Con agitación se inyectaron, muy lentamente, 3.4 ml (34.72 mmoles, 1.5 eq.) de éter etilvinílico. Al finalizar la adición se permitió que la temperatura en el baño ascendiera lentamente. La reacción se siguió mediante c.c.f. (hexano-AcOEt, 80:20), la cual mostró un avance casi total a las 4 horas. Entonces se adicionaron unas gotas de solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> hasta obtener un pH básico y se trabajó de la forma acostumbrada. El aceite resultante se purificó por cromatografía "rápida" en una columna de 12 cm de diámetro (hexano-AcOEt, 90:10), con lo cual se separaron la cianhidrina no protegida (610 mg) y la metoxiestrona (1.82 g) de los productos protegidos. Se obtuvieron 8.11 g de un aceite ambarino, correspondiente a los diastereoisómeros de la cianhidrina protegida **19b**. IR (película): 1040-1140 (cetal), 2180 cm<sup>-1</sup> (CN); RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.05 (2c, acetal), 3.7 (s, CH<sub>3</sub>O-), 3.6 (2c), 1.4 (2d), 1.2 (2t) (señales del acetal) y 0.9 ppm (2s, Me-18).

**17 $\xi$ -Hidroxi-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-17 $\xi$ -metilamina (20b).**

En un matraz bola de 1000 ml, 8.11 g (21.16 mmoles) del producto protegido **19b**, se disolvieron en 500 ml de THF y se adicionaron 8.11 g de LiAlH<sub>4</sub> (215 mmoles). Al matraz se le adaptó un refrigerante en posición de reflujo y la mezcla se reflujo por 20 minutos. Al término de ese tiempo la reducción fue total. El exceso de hidruro y la hidrólisis del complejo de aluminio se realizó adicionando, muy lentamente y con agitación mecánica, 8 ml de agua, 8 ml de solución al 10 % de NaOH y 24 ml de agua. Se filtró el precipitado de hidróxidos y se evaporó el disolvente a presión reducida en rotavapor. La c.c.f. (CHCl<sub>3</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH, 80:10:1) mostró la presencia de

cuatro compuestos en el aceite resultante (diastéromeros de la 17 $\xi$ -(1-etoxi)etoxi - 3- metoxi - estra- 1,3,5(10)-trien-17 $\xi$ -metilamina **20a**). IR (película): 3400 y 3500 cm<sup>-1</sup> (N-H); RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6.3-5.8 (ancha, NH<sub>2</sub>), 5.8 (2c), 3.5 (2c), 1.4 (2d), 1.2 (2t) (acetal), 0.9 y 0.7 ppm (2s, Me-18).

El producto crudo (aprox. 8.1 g, 21.14 mmoles), contenido en un matraz bola de 250 ml, se suspendió en 60 ml de MeOH, 60 ml de agua y 19 ml de HCl al 35%. Al matraz se le adaptó un refrigerante en posición de reflujo y, con ayuda de una canasta de calentamiento, la mezcla se reflujo por 48 horas hasta la desaparición del producto protegido (c.c.f. CHCl<sub>3</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH, 80:10:1). Al finalizar la hidrólisis, la mezcla de reacción se neutralizó con 7.5 g de NaOH disueltos en 100 ml de agua. El precipitado blanco se filtró al vacío y se lavó con agua.

Por este procedimiento se obtuvieron 6.5 g de **20b**: p.f. 160-4°C, IR (KBr): 3500-3200 cm<sup>-1</sup> (O-H y N-H), RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3.7 (s, CH<sub>3</sub>O-), 2.5-2.0 (m, O-H y NH<sub>2</sub> [D<sub>2</sub>O]), 0.9 y 0.7 ppm (2s anchos, Me-18).

### **3-Metoxi-D-homo-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (22).**

En un matraz Erlenmeyer de 1000 ml se disolvieron, con agitación magnética, 8.0 g (25.3 mmoles) del aminoalcohol **20b** en 56.5 ml de AcOH y 320 ml de agua. Se agregaron 182 g de hielo picado y el matraz se sumergió en un baño de hielo-sal. De un sólo golpe, se adicionaron 2.86 g (41.45 mmoles) de NaNO<sub>2</sub> disueltos en 18 ml de agua e inmediatamente después se suspendió la agitación. La mezcla de reacción se dejó en reposo por 3 horas a 0°C y por 18 horas a temperatura ambiente. Al transcurrir ese tiempo, el precipitado formado se filtró al vacío, se extrajo con AcOEt, se lavó primero con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> hasta pH básico y después se trabajó de la forma acostumbrada.

El sólido obtenido (7.65 g) se pasó por una columna de 12 cm de diámetro para cromatografía "rápida" (eluyente: hexano-AcOEt, 92:8). Mediante este procedimiento se obtuvieron los siguientes productos:



1.35 g de 3-metoxi-D-homo-1,3,5(10)-trien-17-ona (**22**): p.f. 175-9°C; IR (KBr): 1715  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.1 (s,  $-\text{CH}_2-$ , C-17a), 0.8 ppm (s, Me-18).

4.95 g de 3-metoxi-D-homo-1,3,5(10)-trien-17a-ona (**23**): p.f. 132-8°C; IR (KBr): 1700  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.1 ppm (s, Me-18).

321.6 mg de espiro[3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-17,2'-oxirano] (**24**): p.f. 109-12°C; IR (KBr): 3050 (CH de  $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ), 1280  $\text{cm}^{-1}$  (C-O-C del oxirano); RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.9 y 2.6 ppm (d,  $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ).

### **3-Metoxi-D-homo-estra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -ol (**26a**).**

En el interior de un matraz bola de 100 ml con dos bocas, a las cuales se le adaptaron un septum y una trampa de humedad con un globo lleno de  $\text{N}_2$ , se disolvieron con agitación magnética 1.35 g (4.52  $\mu\text{moles}$ ) de **22** en 65 ml de THF. La disolución se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$  y se inyectaron 7.9 ml (7.84  $\mu\text{moles}$ , 1.8 eq. aprox.) de L-Selectride 1 M (tri-isobutil-borohidruro de litio). Se mantuvo a esa temperatura por 20 minutos. La c.c.f. (hexano-AcOEt, 80:20) mostró transformación total y como único producto el alcohol 17 $\beta$ -axial. La reacción se finalizó con la adición lenta de 34 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  al 30% y 34 ml de solución de NaOH 1N. Se extrajo con AcOEt y se trabajó de la forma acostumbrada. Por este procedimiento se obtuvieron 1.34 g del producto **26a**. P.f.: 127-9°C; IR (KBr): 3350  $\text{cm}^{-1}$  (O-H); RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.1 (m, H, C-17), 3.7 (s,  $-\text{OCH}_3$ ), 1.5 (s,  $-\text{O}-\text{H}$  [ $\text{D}_2\text{O}$ ]), y 1.05 ppm (s, Me-18).

### **3-Metoxi-D-homo-estra-2,5(10)-dien-17 $\beta$ -ol (**27**).**

A un matraz bola de 500 ml con tres bocas y una barra para agitación magnética, se le adaptaron un septum, una llave de paso y una trampa de vacío con dedo frío. Las juntas fueron selladas con Parafilm y en la ojiva

superior de la trampa de vacío se adaptó una trampa de humedad con sílica desecante. El dedo de la trampa de vacío se llenó con hielo carbónico y acetona para coleccionar 250 ml de amoníaco líquido seco.

Se disolvieron 1.34 g (4.46 mmoles) de **26a** en 60 ml de THF y se inyectaron lentamente para evitar que el amoníaco se evaporara violentamente. Al término de la adición se agregaron 1.54 g (223 mmoles, 50 eq.) de Li<sup>o</sup> en pedazos pequeños. Se dejó en agitación por 45 minutos y se adicionaron 50 ml de etanol como fuente de protones. La c.c.f. (hexano-AcOEt, 80:20) mostró que la reacción fue casi total. Al matraz se le retiraron el septum, la trampa de vacío y la llave para permitir la evaporación del amoníaco. El sólido resultante se disolvió en AcOEt y se trabajó de la forma acostumbrada.

Por este procedimiento se obtuvo el producto crudo **27**. P.f.: 127-30°C; RMN-1H (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.6 (dd, H, C-2), 4.1 (m, H, C-17), 3.5 (s, -OCH<sub>3</sub>), 2.7 (m, H's, C-1, C-4, C-6 y C-9) y 1.1 ppm (s, Me-18).

#### **17β-Hidroxi-D-homo-estra-4-en-3-ona (28).**

El producto crudo de la reacción anterior se disolvió con 35 ml de THF, 5 ml de metanol y 3.5 ml de HCl al 35% en 7 ml de agua, en el interior de un matraz Erlenmeyer de 125 ml. Con agitación, se calentó por 20 minutos a 50°C, se extrajo con AcOEt, se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se trabajó de la forma acostumbrada.

El producto crudo (1.128 g) se cristalizó de hexano-AcOEt con lo que se obtuvieron 910.2 mg de **28**. El filtrado de las cristalizaciones se purificó por cromatografía "rápida" en una columna de 2.5 cm de diámetro, de esta manera se recuperaron 52 mg más del producto **28**. P.f.: 206-10°C; UV (metanol): λ<sub>max</sub> = 241.5 nm, ε = 1.37071x10<sup>4</sup> cm<sup>2</sup>/mol; IR (KBr): 3450 (O-H), 1655 cm<sup>-1</sup>(C=O); RMN-1H (CDCl<sub>3</sub>): δ 5.9 (s, H vinflico), 4.1 (m, H, C-17), 1.5 (s, -O-H [D<sub>2</sub>O]) y 1.1 ppm (s, Me-18).

### Reducción de 19-nor-testosterona (29) con $\text{LiAlH}_4$ .

En un matraz bola de 100 ml se disolvió 1 g del esteroide en un poco más de la mínima cantidad de THF necesaria para ello (50 ml aprox.). Con agitación magnética se adicionaron 0.5 g de  $\text{LiAlH}_4$ . La reacción fue casi inmediata y se obtuvieron dos productos. El exceso de hidruro y el complejo de aluminio se hidrolizaron agregando cuidadosamente 0.5 ml de agua, 0.5 ml de solución al 10% de NaOH y 1.5 ml de agua. El sólido blanco se filtró al vacío y la solución se evaporó en rotavapor a presión reducida. Los productos fueron separados por cromatografía "rápida" en una columna de 5 cm de diámetro (hexano-AcOEt, 60:40). Por este procedimiento se obtuvieron 562.1 mg de estra-4-en-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol (30a) y 328.8 mg de estra-4-en-3 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol (30b) puros.

**30a**: P.f. 78-83°C; IR (KBr): 3370  $\text{cm}^{-1}$  (O-H's); RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.3 ( $s_{\text{mchb}}$ , H vinflico), 4.1 (m, H $\alpha$ , C-3), 3.6 (t, H, C-17), 1.6 (s, 2H's, O-H [ $\text{D}_2\text{O}$ ]) y 0.7 ppm (s, Me-18).

**30b**: P.f. 153-7°C; IR (KBr): 3380  $\text{cm}^{-1}$  (O-H's); RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.6 (m, H vinflico), 4.15 (m, H $\beta$ , C-3), 3.6 (t, H, C-17), 1.6 (s, 2H's, O-H [ $\text{D}_2\text{O}$ ]) y 0.8 ppm (s, Me-18).

### 4 $\beta$ ,5 $\beta$ -Metilen-estra-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol (31).

A 9.8 ml de éter etílico seco, contenidos en un matraz bola de 50 ml, se le adicionaron, con agitación, 217.9 mg (0.065 ml) de yoduro de metileno y 52.8 mg de aleación de Zn-Cu (preparada en el momento por el método de Friedrich). Se agregó un pequeño cristal de yodo y la solución se refluó por 30 minutos. Al término de este tiempo, se adicionaron, en un lapso de 20 minutos, 87.6 mg (0.317 mmoles) de 30a disueltos en 1 ml de  $\text{CH}_2\text{I}_2$  y 10 ml de éter seco. La mezcla se agitó a 35°C por 2 horas. La c.c.f. (hexano-AcOEt, 50:50) mostró la presencia de varios productos, dos de los cuales eran muy abundantes. Se mantuvieron las mismas condiciones por 15 horas más y no se observó ningún cambio. Para detener la reacción se agregó 1 ml

de solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , se extrajo con éter y se trabajó de la forma acostumbrada. El producto crudo fue purificado por cromatografía "rápida" (hexano-AcOEt, 60:40). Se obtuvieron 31.7 mg de materia prima y 20 mg del compuesto **31**. RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.2 (m, Ha, C-3), 3.7 (t, Ha, C-17), 1.6 (s, alcoholes [ $\text{D}_2\text{O}$ ]), 0.7 (s, Me-18) y 0.1 ppm (dd,  $\text{H}_x$ , ciclopropano;  $J_{\text{AX}}=5$  Hz,  $J_{\text{BX}}=10$  Hz).

#### Método de Friedrich para preparar aleación de Zn-Cu.

En un matraz Erlenmeyer de 25 ml se colocaron 4.92 g de zinc en polvo y una barra para agitación magnética. El zinc se lavó con cuatro porciones de 4 ml de HCl al 3%. La mezcla se agitó vigorosamente por 1 minuto durante cada lavado. De la misma forma, el zinc fue lavado con siete porciones de 10 ml de agua destilada. Después del quinto lavado el zinc recuperó el aspecto de polvo. Entonces se lavó con dos porciones de 7.5 ml de una solución acuosa de  $\text{CuSO}_4 \cdot (\text{H}_2\text{O})_5$  y seis porciones de 10 ml de agua destilada. Después del quinto lavado el zinc adquirió el aspecto de polvo. Finalmente la aleación de Zn-Cu se lavó con cuatro porciones de 10 ml de etanol absoluto y cinco porciones de 10 ml de éter anhidro. Las trazas de éter se removieron con una ligera corriente de  $\text{N}_2$ . La aleación se usó en el momento de su preparación pero se tuvo la precaución de guardarla al vacío y con  $\text{P}_2\text{O}_5$  para evitar la humedad.

#### Reducción de **28** con $\text{LiAlH}_4$ .

En el interior de un matraz bola de 250 ml se disolvieron 962.2 mg (3.186 mmoles) de **28** en 50 ml de THF. Con agitación magnética se agregaron rápidamente 470 mg de  $\text{LiAlH}_4$ . La reducción fue completa a los 5 minutos. El exceso de hidruro y el complejo de aluminio se hidrolizaron con la adición lenta de 0.5 ml de agua, 0.5 ml de solución de NaOH al 10% y 1.5 ml de agua. El sólido formado se filtró al vacío en embudo Büchner y el filtrado se evaporó en rotavapor a presión reducida. La c.c.f. (hexano-

AcOEt, 60:40) mostró dos manchas, una correspondiente al producto principal y la otra, menos polar, fue apenas perceptible cuando se concentró la aplicación. Por interpretación de la espectroscopía de resonancia magnética protónica se encontró que el producto principal fue D-homo-estra-4-en-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol (**32a**). P.f. 118-26°C; IR (KBr): 3450 cm<sup>-1</sup> (O-H); RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.35 (s<sub>ancho</sub>, H vinílico, C-4), 4.1 (m, H's base de OH's) y 1.1 ppm (s, Me-18).

#### D-Homo-estra-4-en-3,17-diona (**33**).

En un matraz Erlenmeyer de 250 ml se disolvieron 914 mg (3.006 mmoles) de **32a** en 100 ml de acetona Q.P.. El matraz se sumergió en un baño de hielo-sal y la disolución se burbujeó con N<sub>2</sub>. Con agitación se adicionaron lentamente 1.95 ml de H<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub> 2.25 M (4.4 mmoles, 10% de exceso) y se dejó en agitación a 0°C por 10 minutos más. La c.c.f. (hexano-AcOEt, 50:50) mostró transformación total a un producto que absorbe UV. Para eliminar el exceso de reactivo de Jones se adicionaron unas gotas de isopropanol hasta que la disolución adquirió una coloración verde y después se evaporó a presión reducida en rotavapor hasta un volumen final de 30 ml. Entonces se vertió sobre 50g de hielo-agua y el precipitado resultante se filtró al vacío, se lavó con agua y se trabajó de la forma acostumbrada. Se recuperaron 834.1 mg del producto **33**. P.f. 142-7°C; UV (metanol):  $\lambda_{max}$  = 240nm,  $\epsilon$  = 1.527x10<sup>4</sup> cm<sup>2</sup>/mol; IR (KBr): 1710 (C=O, C-17), 1660 cm<sup>-1</sup> (C=O, C-3); RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.8 (s, H vinílico, C-4), 0.9 ppm (s, Me-18).

## CONCLUSIONES.

Se sintetizó D-homo-19-nor-testosterona (28) a partir del núcleo esteroidal natural de la 3-metoxi-estrona (15).

Se obtuvieron y caracterizaron los siguientes compuestos, no descritos en la literatura:

- 1) Espiro[3-Metoxi-estra-17 $\xi$ ,5'-2'-metil-N-nitroso-oxazolidina] (25).
- 2) D-Homo-estra-4-en-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol (32a).
- 3) D-Homo-estra-4-en-3,17-diona (33).
- 4) 4 $\beta$ ,5 $\beta$ -metilen-estra-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol (31).

Se realizaron modelos para la inserción de un grupo metilo en C-5 a través de la reacción de Simmons-Smith. Se encontró que el ataque de varios agentes reductores, sobre el grupo carbonilo en C-3, es por la cara  $\alpha$  del esteroide cuando se tiene el sistema  $\Delta^4$ -3-cetona.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) Bassindale, A. The third dimension in organic chemistry. Chapter 3. John Wiley & Sons. Chichester, G. Britain (1984).
- 2) Juaristi, E. Tópicos modernos de estereoquímica. Capítulo VII. CINVESTAV-IPN. México (1981).
- 3) Mislow, K. Introduction to stereochemistry. The Benjamin/Cummings Publishing Co. Inc. Massachusetts (1978).
- 4) Witzmann, R. F. Steroids: keys to life. Van Nostrand Reinhold Co. New York (1981).
- 5) Vida, J. A. Androgens and anabolic agents: chemistry and Pharmacology. Chapter 3. Academic Press. New York (1969).
- 6) Makin, H. L. J. Biochemistry of steroid hormones. Second edition. Chapter 17. Black well Scientific Publications. Oxford, G. Britain (1984).
- 7) Birch, A. J. and Smith, H. *J. Chem. Soc.* 1882-8 (1951).
- 8) Stork, G.; Khashtgir, H. N. and Soto, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 6457 (1963).
- 9) Johns, W. F. *J. Org. Chem.* **28**, 1856-61 (1963).
- 10) Crabbé, P.; Diczfaluzi, E.; Goldzieher, J. W. et al. *Steroids* **33**, 85-96 (1979).
- 11) Molotkov, O. V. and Grodzenskii, D. E. *Med. Radiol.* **12**, 48-52 (1967) en *Chem. Abst.* **67**, 598j (1967).
- 12) Butrov, E.V. *Byull. Vses. Nauchno-Issled. Inst. Fiziol., Biokhim. Pitan. S-kh. Zhivotn.* **7**, 53-5 (1973) en *Chem. Abst.* **81** 163731a (1974).
- 13) Radchenkov, V. P. and Muraya, L. I. *Ts. Vses. Nauchno-Issled. Inst. Fiziol., Biokhim. Pitan. S-kh. Zhivotn.* **12**, 112-9 (1973) en *Chem. Abst.* **82**, 93462h (1975).

- 14) Radchenkov, V. P. *Tr. Vses. Nauchno-Issled. Inst. Fiziol., Biokhim. Pitan. S-kh. Zhivoth.* 12, 102-11 (1973) en *Chem. Abst.* 82, 93609m (1975).
- 15) Fomichev, Y. P. et al. Regulation of the growth and fattening of livestock. U.S.S.R. 546,336 (CI.A23K1/165), 15 Feb. 1977. *Appl.* 2,174,847 05 Sep 1975 en *Chem. Abst.* 86, 188156h (1977).
- 16) Johnson, W. S.; Wiedhaup, K.; Brady, S. F. and Olson, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* 96, 3979-84 (1974).
- 17) Johnson, W. S.; Yarnell, T. M.; Myers, R. F. and Morton, D. R. *Tetrahedron Letters* 29, 2549-52 (1978).
- 18) Makezich, R. L.; Willy, W. E.; McCarry, B. E. and Johnson, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* 95, 4414-6 (1973).
- 19) McCarry, B. E.; Markezich, R. L. and Johnson, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* 95, 4416-7 (1973).
- 20) Tsuji, J. *Pure & Appl. Chem.* 53, 2371-8 (1981).
- 21) Knapp, S.; Trope, A. F.; Theodore, M. S.; Hirata, N. and Barchi, J. *J. J. Org. Chem.* 49, 608-14 (1984).
- 22) Trost, B. M. and Mikhail, G. K. *J. Am. Chem. Soc.* 109, 4124-7 (1987).
- 23) Taguchi, H.; Yamamoto, H. and Nozaki, H. *Bull. Chem. Soc. Japan.* 50, 1588-91 (1977).
- 24) *Ibid* 50, 1592-5 (1977).
- 25) Hartman, W. W. and Dreger, E. E. *Org. Syn. Coll. Vol. I*, 357 (1941).
- 26) (a) House, H. O.; Grubbs, E. J. and Gannon, W. F. *J. Am. Chem. Soc.* 82, 4099-106 (1960).  
(b) Gutsche, C. D. *Org. Reactions*, 8, 364 (1954).