

16

OH
SINTESIS DE LA 11 β METIL
11 β HIBROXI 19 NOR
RETRO TESTOSTERONA

CC12CCC3C(C1)C(=O)CC4C3=CC(O)C4

TESIS PROFESIONAL.

MARIA DEL CARMEN AGUILERA ESPINOZA

MEXICO, D. F.
1964

11007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

UNIVERSIDAD MOTOLINIA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**SINTESIS DE LA 1 ξ METIL
11 β HIDROXI 19 NOR
RETRO TESTOSTERONA**

T E S I S

**Que para obtener el Título de
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
p r e s e n t a**

MARIA DEL CARMEN AGUILERA ESPINOZA

MEXICO, D. F.
1964

ESTE TRABAJO SE LLEVO A CABO EN LA
DIVISION DE INVESTIGACION DE LOS
"LABORATORIOS SYNTAX"
BAJO LA DIRECCION DEL DOCTOR,
PIERRE CRABBE
A QUIEN AGRADEZCO PROFUNDAMENTE
SU GRAN AYUDA

A MIS PADRES Y HERMANOS

C O N T E N I D O

- I.- INTRODUCCION
- II.- ANTECEDENTES
- III.- DISCUSION
- IV.- PARTE EXPERIMENTAL.
- V.- CONCLUSIONES
- VI.- BIBLIOGRAFIA

CAPITULO I

INTRODUCCION

INTRODUCCION

En el presente trabajo se describe la síntesis química jamás antes lograda de un retro (9 β H-10 β H)-nor-19-esteroide - que presenta una estereoquímica enantiómera en las posiciones -- C-9 y C-10, a partir de un esteroide de configuración normal --- (9 α H-10 β -CH₃).

Los retro-esteroides (9 β H, 10 α -CH₃) sólo se habían podido obtener hasta el presente por vía fotoquímica, la cual, presenta varias desventajas, entre ellas; 1) que estos procedimientos son muy costosos, por la necesidad de trabajar en recipientes de vidrio de cuarzo y, 2) este tipo de reacción no se puede aplicar en gran escala, pues el uso de cantidades mayores de 10g disminuye mucho el rendimiento por la formación de numerosos productos secundarios. Por las desventajas de esta técnica, se comprenderá la importancia que envuelve la síntesis química de los retro-nor-esteroides.

Actualmente, en todos los centros de investigación -- sobre Química Terapéutica, gran parte del trabajo que en ellos -- se realiza, está orientado hacia la obtención de nuevos deriva-- dos esteroideos con mayor actividad biológica que los ya conoci-- dos.

El interés en el campo de investigación de las ---- hormonas esteroideas ha aumentado extraordinariamente, debido a

que las contribuciones hechas a la terapéutica hormonal desde -- hace una década a la fecha, han sido verdaderamente espectaculares.

Así, se ha investigado estrechamente en numerosas -- hormonas esteroidales los requerimientos estructurales para la actividad fisiológica, efectuándose numerosos cambios en sus moléculas, principalmente en las posiciones 3, 6, 9, 11, 16, 17 y 21, donde se han introducido diferentes grupos funcionales como por ejemplo: halógenos, metilos, etilos, etc.

Se han hecho hidrataciones de las dobles ligaduras, - oxidaciones y reducciones en diferentes grupos, introducciones - de dobles enlaces, aromatizaciones selectivas y también hidrogenaciones.

Durante muchos años fueron de gran interés, los gru-- pos metilo angulares en las hormonas esteroidales no-aromáticas como la progesterona y testosterona, pues no se sabía si la actividad fisiológica de las hormonas esteroidales dependía de las - estructuras y configuraciones químicas específicas, y las simplificaciones en la estructura de las hormonas naturales estaba relacionada con la pérdida apreciable de la actividad biológica.

Así, desde 1936 Dirschel⁽¹⁻²⁾ reportó la reducción - de la estrona a un derivado octahidro (anillo A completamente reducido y un oxhidrilo en la posición 17) compuesto que es androgóni

co y que debe considerarse como el primer compuesto nor-19 sintético con esta actividad. De esta manera las hidrogenaciones de productos de la estrona, demostraron que los compuestos sin el grupo metilo entre los anillos A y B, o sea el grupo metilo insertado en el carbono 10, poseen actividad androgénica, y esta observación sugirió por lo tanto que el metilo en la posición 10 del núcleo esteroidal no es esencial para la actividad fisiológica esteroidal.

Desde este gran descubrimiento, se han logrado obtener numerosas hormonas nor-19 esteroidales, las cuales presentan una actividad fisiológica superior a las hormonas con el metilo en la posición 10 del núcleo esteroidal.

Djerassi y col. (3) obtuvieron por primera vez la nor-19-progesterona, compuesto que presenta una actividad progestacional siete veces mayor que la progesterona, a pesar de que ésta es sumamente específica y sólo unos pocos de los compuestos que se han ensayado, tienen una actividad progestacional comparable a la de la progesterona misma.

Otro ejemplo lo tenemos en la etinil-17 α -nor-19-testosterona, la cual posee una actividad cinco veces mayor que la etinil-17 α -testosterona. La nor-19-testosterona presenta en cambio sólo una tercera parte de la actividad androgénica de la testosterona, pero es un útil intermediario para otros productos.

El metilo en la posición 18, parece ser esencial para-

la alta actividad de las hormonas esteroideas, al menos con las hormonas estrogénicas: equilenina y estrona, pero este efecto -- puede ser debido solamente al hecho de que el metilo en la posición 18⁽⁴⁾ impide que los anillos C y D con una unión trans --- (natural), asuman la configuración más estable cis. Este grupo-metilo, puede ser reemplazado por etilo o n-propilo sin gran disminución en la actividad de las hormonas esteroideas.

La preparación de hormonas esteroideas con cambios en la configuración de los centros de asimetría, hasta el presente ha recibido relativamente poca atención.

Este interesante problema es precisamente el tema de trabajo de esta tesis, en el cual la configuración normal 9 α :10 β ha sido invertida en un esteroide nor-19 de la serie del androstano para obtener un retro-compuesto (configuración anormal 9 β H-10 α H).

Butenandt^(5,6) y años más tarde Bots⁽⁷⁾ siguiendo la técnica del primero, prepararon por vía fotoquímica compuestos con la configuración anormal 13 α , esteroides que no mostraron actividad androgénica o anabólica. Windaus⁽⁸⁾ encontró que el ergosterol por irradiación con luz ultra-violeta producía un compuesto que presentaba más de 100 veces la actividad antirraquíftica del colesterol irradiado.

Más tarde Jones y col.⁽⁹⁾ demostraron que el lumisterol presenta la configuración anormal 9 β H-10 α :CH₃.

Desde entonces, numerosos investigadores han sintetizado--
varios retro-compuestos por vía fotoquímica y a partir del lumis-
terol, con objeto de investigar sus propiedades fisiológicas.

Los retro-esteroides sintetizados, fueron sometidos a ---
pruebas biológicas tanto orales como subcutáneas, y se encontró--
que la transformación de la configuración normal en la configura-
ción anormal (9 β -10 α) tiene un marcado efecto sobre las propie--
dades fisiológicas de los compuestos, en comparación con aquellos
de los análogos en la serie normal (9 α -10 β).

Este es el motivo por el que actualmente se busca con a--
fán la manera de preparar retro-esteroides, los cuales aumentan -
grandemente la potencia de las propiedades fisiológicas de las --
hormonas esteroides.

De esta manera, en el presente trabajo, para llegar a un--
producto con una configuración enantiómera en C-9 y C-10 de es- -
teroides normales, se escogió como compuesto de partida el ace- -
tato de prednisona, el cual proporcionó un rearrreglo dienona-fe- -
nólico^(10,11) que nos condujo a un acetato de enol aromático, y -
que por hidrólisis de los grupos ésteres con el metóxido de so- -
dio, dió principalmente el derivado fenólico, compuesto (III) el -
cual presenta la configuración 9 β H.

Esto se dedujo principalmente de la comparación de las - -
propiedades físicas y espectrales de los compuestos IIIc y IIIa.

La metilación del fenol (III), seguida de acetilación del-

hidroxilo primario en C-21, proporciona el metoxi-3-acetoxi-21-hidroxi-17 α -metil-1-diceto-11,20-(9:H)-pregnatrieno-1,3,5(10) - (V).

La configuración cis, característica de la unión de los anillos B y C en ese compuesto (V), es fijada por reducción con diborano⁽¹²⁾ obteniéndose el diol-11,20 correspondiente (VI).

La cadena lateral es enseguida degradada por el metaperiodato de sodio. Esto conduce al metil-1-metoxi-3-hidroxi-11 β -ceto-17-estratrieno-1,3,5(10) (VII).

La reducción de Birch⁽¹³⁾ de ese compuesto (VII) --- seguida de una hidrólisis ácida proporciona el metil-1 β -dihidroxi-11 β ,17 β -nor-19-ceto-3-(9:H-10:H)-androsteno-4, (VIII).

Este compuesto presenta una configuración enantiómera en C-9 y C-10 a la nor-19-testosterona (XI).

En esta síntesis del metil-1 β -dihidroxi-11 β ,17 β -nor-19-retrotestosterona se han obtenido varios productos secundarios, los cuales serán discutidos y detallados más adelante.

Las propiedades espectrales, en particular la dispersión rotatoria, la resonancia magnética nuclear y ocasionalmente el dicroísmo circular de los compuestos sintetizados, así como de sus intermediarios, confirmaron la estructura y la configuración asignada a estas substancias.

CAPITULO II

ANTECEDENTES

ANTECEDENTES

Varios investigadores estudiando la influencia de los -- cambios estereoquímicos sobre las propiedades fisiológicas, han preparado una serie de hormonas esteroidales, con configuraciones anormales 9 β ,10: encontrando que este cambio tiene una marcada influencia sobre las propiedades antes citadas.

De esta manera Butenandt ⁽⁵⁾ preparó por vía fotoquímica la lumiestrona y la lumiantrosterona, compuestos con una configuración anormal en C₁₃ (13 α) y, años más tarde, Bots ⁽⁷⁾ siguiendo la técnica de Butenandt, preparó también esteroides 13 α compuestos que no mostraron actividad androgénica o anabólica.

Los trabajos de Windaus ⁽⁸⁾ abrieron un amplio camino en la investigación de hormonas con mayor actividad fisiológica que las ya conocidas. Windaus aclaró las estructuras del ergosterol y de los productos resultantes de la irradiación de éste, encontrándose con la novedad de que uno de los productos resultantes de la irradiación con luz ultra-violeta del ergosterol, el lumisterol, presenta una configuración invertida en comparación con los esteroides normales, en los centros de asimetría C-9 y C-10, presentando una configuración anormal 9 β H-10:CH₃ compuesto que tiene más de cien veces la actividad antitumoral del colesterol irradiado.

(9)

En 1959, Jones y col. demostraron que el lumisterol tiene la configuración anormal $9^2\text{H}-10^2-\text{CH}_3$ lo cual fue confirmado por los datos de rotación y por los datos de la degradación de los cuatro estereoisómeros en las posiciones C-9 y C-10, los cuales son: el $9^2\text{H}-10^2-\text{CH}_3$ de la serie del lumisterol, el $9^2\text{H}-10^1\text{CH}_3$ de la serie del pirocalciferol, el $9^1\text{H}-10^2\text{CH}_3$ de la serie del isopirocalciferol y por último, el $9^1\text{H}-10^1\text{CH}_3$ de la serie del ergosterol.

Los siguientes investigadores prepararon una serie de análogos de hormonas esteroidales por degradación del lumisterol con la configuración $9^2\text{H}-10^2\text{CH}_3$.

Reerink⁽¹⁴⁾ y Westerhof⁽¹⁵⁾ sintetizaron a partir del lumisterol, un gran número de estructuras representativas de la serie de los retroesteroides (9^2-10^2), e investigaron sus propiedades fisiológicas. Entre ellas prepararon la $9^2\text{H}-10^2\text{CH}_3$ -- progesterona y la $9^2\text{H}-10^2\text{CH}_3$ -pregneno-4-diona-3,20 (preparada usando la ruta empleada por Shepherd y col.⁽¹⁶⁾ para la síntesis de la progesterona a partir del ergosterol). Estos autores holandeses encontraron que sus compuestos sintéticos poseen la configuración $9^2\text{H}-10^2\text{CH}_3$, al igual que la configuración del lumisterol. Estos compuestos sintetizados por Westerhof presentan una marcada actividad progestacional cuando son administrados oralmente, los cuales tienen una potencia aproximadamente de cinco veces mayor que la de la progesterona.

El derivado Δ^6 -dehydro de la retro-progesterona, prepa

do en la serie de los 9 β H-10 α :CH₃-pregnanos, (el 9 β H-10 α :CH₃- --- pregnadieno-4,6-diona-3,20) es aún más activo en este aspecto, - los exámenes en comparación con la progesterona demostraron que subcutáneamente es más activo que la progesterona misma y que - por administración oral es altamente activo y no posee activi-- dad androgénica.

Ehrenstein^(17,18) vió en la estrofantidina un produc to de partida para la preparación de derivados nor-19 de la pro gesterona y cortisona, este investigador, degradó la estrofanti dina obteniendo finalmente, mediante una síntesis de 12 pasos, - un compuesto con la configuración anormal en la posición 14 --- (14 β), la nor-19-progesterona-14 β H, compuesto que es 8 veces -- más activo que la progesterona.

Un hecho interesante es la inactividad de los deriva dos correspondientes de la serie de la testosterona.

Schöler⁽¹⁹⁾ examinó las propiedades biológicas de los cuatro retro-compuestos siguientes; 1.- retro-progesterona, 2.- - dehidro-6-retroprogesterona, 3.- acetoxi-17 α -retro-progesterona- y 4.- dehidro-6-acetoxi-17 α -retro-progesterona, encontrando que- los cuatro retro-compuestos fueron oralmente activos.

Los exámenes efectuados a estos cuatro retro-compuestos se hicieron en comparación con la progesterona y mostraron que - estos esteroides, todavía muestran un efecto progestativo a pe-- sar de los grandes cambios efectuados en su estructura estereo--

química, y que todos los retro-progestativos dieron el mismo espectro progestacional por vía subcutánea. Los datos obtenidos muestran que la relación entre la estructura y la actividad fisiológica, es diferente para los retro-esteroides y para los esteroides normales.

Que la introducción de una doble ligadura en la posición 6 de la retro-progesterona, aumenta el efecto progestacional alrededor de cinco veces por vía subcutánea, y por administración oral el dehidro-6-compuesto, es cuarenta veces más activo que la retro-progesterona. Sin embargo, la introducción de ese mismo-doble enlace en la posición 6 de la progesterona, disminuye una tercera parte el efecto progestacional por inyección subcutánea.

Que la introducción de un grupo acetoxi-17 α en la retro-progesterona, aumenta el efecto progestacional como en los esteroides normales y que la introducción de un dehidro-6 y un ---acetoxi-17 α , es como resultado el compuesto más activo de estas series. Los retro-progestativos no muestran efectos androgénicos, estrogénicos o corticoides.

K. G. Illinger y Diezfelusy⁽²⁰⁾ estudiaron las propiedades farmacológicas de la 6-dehidro-retro-progesterona (didrogesterona), confirmando lo anteriormente encontrado por Schöler.

Tales datos, nos llevaron a la conclusión de que la transformación de una hormona esteroideal normal, en una hormona esteroideal anormal, con un cambio estereoquímico en los átomos-

de carbono 9 y 10 tienen una interesante y provechosa influencia sobre las propiedades fisiológicas de las hormonas esteroidales en comparación con aquellas de los análogos en la serie normal 9 α -10 β .

CAPITULO III

DISCUSION

D I S C U S I O N

La preparación de hormonas esteroidales con cambios de configuración en los centros de asimetría, hasta el presente ha recibido relativamente poca atención.

En el presente trabajo se describe la síntesis química de un retro (9 α H-10 β H)-nor-19-esteroide, de la serie del androgano a partir de un esteroide de configuración normal (9 α H, ---10 β CH₃).

Específicamente se preparó el metil-1 ξ -hidroxi-11 β -nor-19-retro-testosterona, a partir del acetato de prednisona.

El compuesto sintetizado presenta una configuración anormal en los átomos de carbono 9 y 10, exactamente al inverso de la serie normal, la cual presenta una estereoquímica 9 α -10 β . El enlace de los anillos B y C (8 β H-9 α H) de los esteroides normales se encuentra por lo tanto con una configuración trans, on contrándose además los grupos metilo 18 y 19 sobre los átomos de carbón 10 y 13 respectivamente, en la misma disposición espacial β .

Mientras que en esta nueva serie de retro-esteroides, el enlace de los anillos B y C (8 β H-9 α H), se transforma en una --- unión cis y la configuración del 10 β H se encuentra en una configuración opuesta al grupo del metilo-13 β .

El principio de esta síntesis como se indicó antes, fue a partir de un esteroide normal, en este caso el acetato de prednisona una hormona-esteroide-corticoide, que tiene un grupo $\Delta^{1,4}$ -3-cetonico, necesario para proporcionar un rearrreglo dienona-fenol.

La naturaleza del rearrreglo dienona-fenol está ahora bien entendida y la influencia de un número de rasgos estructurales - ha sido elucidada, sin embargo, esta reacción es un precedente en Química Orgánica, ya que existe la pregunta sin solución de - cómo puede un anillo en una molécula policíclica ser selectiva-mente aromático?, además por otro lado existe el hecho de que la aromatinación selectiva se efectúa en una molécula donde la - aromatinación está de hecho bloqueada por la existencia de un -- átomo cuaternario de carbono.

Una de las dificultades relacionadas con la síntesis de - hormonas esteroideas es la naturaleza cuaternaria de los átomos de carbono que llevan los grupos metilo angulares. Precisamente esta dificultad ha contribuido a impedir la síntesis de hormonas no aromáticas con estos dos grupos metilos en las posiciones 10 y 13. Y no hay método conocido para introducir el metilo 19 en las hormonas aromáticas (tal como la estrona), para producir -- compuestos convertibles en hormonas no aromáticas como la testosterona.

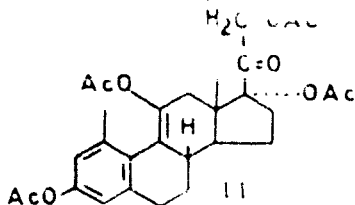
El curso del rearrreglo dienona-fenol de dienonas ^(10,11) - puede proceder en diferentes direcciones, dependiendo preferen-

temente del medio ácido, una explicación satisfactoria todavía no ha sido ofrecida, pues se dice que la solvatación juega un importante papel en este tipo de reacción.

Pero en general hay 2 tipos de productos resultantes del rearreglo de esteroides dienona-fenol, el tipo meta (1-3) y el tipo para (1-4) del anillo A.

En el presente trabajo se ha efectuado una aromatización y acetilación de enol del grupo 11-cetónico, con el acetato de prednisona [$\Delta^{1,4}$ -3,11-dicetona], lográndose un rearreglo tipo meta: el metil-1-acetoxi-3, el cual fue obtenido de un tratamiento de Ac_2O y HClO_4 como catalizador durante 6 horas a temperatura ambiente, el cual nos dió un producto aceitoso, que por cromatografía proporcionó un producto puro, también aceitoso que cristalizó de acetona-hexano. El examen del espectro U.V. proporcionó un máximo a 242 m μ , comprobándose así que la aromatización -- se había efectuado, pues el máximo característico para un $\Delta^{1,4}$ -3-cetona es a 238 m μ .

El examen del espectro I.R. sugirió que la acetilación -- del enol del grupo 11-ceto se había efectuado y por último fue comprobada la obtención del producto aromático de enol-acetilado, por el análisis del C,H,O, el cual fue idéntico al análisis teórico calculado para el compuesto:

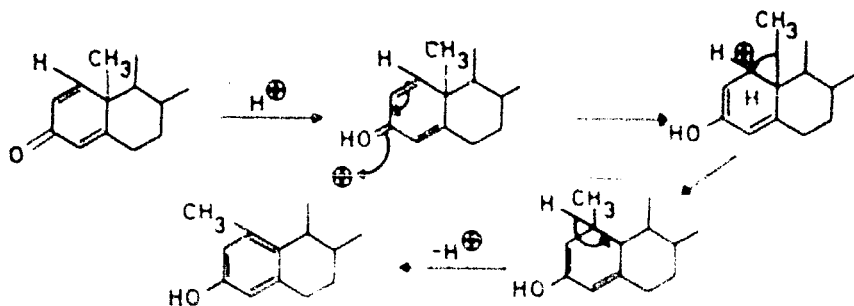


Tetra-acetoxi-3,11,17,21-
metil-1-nor-19-pregnatetraen
1,3,5(10),9(11)-ona-20.

Se variaron las condiciones de reacción con el tiempo -- empleado para efectuarse, encontrándose que lo mejor fue de 5-6 horas pues con un tiempo de 24-48 horas se obtuvo menor rendimiento.

Este compuesto presenta una unión cis de los anillos B - y C, teniendo el anillo B la conformación de medio bote y la -- unión de los anillos C y D es normal, presentando este compues- to (II) la siguiente conformación:

- A) plano
- B) medio bote
- C) media silla
- D) media silla

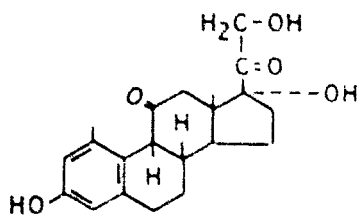


El oxígeno se protona para dar un oxonio inestable de --- modo que se cancela la carga por el paso de un par de electrones de la doble covalencia a la zona del oxígeno y simultáneamente c migra un par en conjugación con el anterior haciendo recibir la- carga en C-1. Aquí ocurre el rearrreglo cuando el metilo con su- par pasa a C-1 y el par que en esa posición une a la hidrógeno - completa el sistema anular. Este se desprende en protono.

Es bien conocida la inestabilidad de la forma enólica y su transformación en la forma cetónica. Así que el acetato de enol (II), se trató con solución metanólica de metóxido de sodio 2.4N obteniéndose de esta manera la hidrólisis del éster de enol, (de la 11-cetona) y la hidrólisis del 3,17 y 21-acetato del compuesto (II).

El producto obtenido (III), es el siguiente:

Trihidroxi-3,17,21-metil-1-nor-19-(92H)-pregnatrien- -----
1,3,5(10)-diona-11,20.

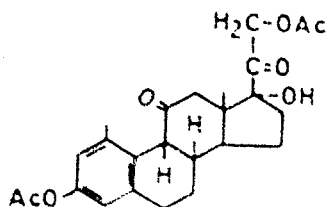


III

Este producto fue identificado principalmente por el examen del espectro U.V., por un máximo 278 m. (pues el máximo del acetato de enol es de 242 m.); por medio de una cromatografía en placa, e igualmente por una reacción de cloruro férrico, la cual fue positiva.

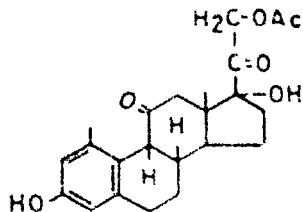
Este producto (III) no pudo ser aislado, pero por subsiguiente acetilación del 3-OH y 21-OH se pudo obtener puro este compuesto. Bajo las mismas condiciones de reacción, efectuada la acetilación del compuesto con anhídrido acético y piridina, (III) se obtuvo una mezcla de tres compuestos (IIIa, IIIb y IIIc):

Diacetoxi-3,21-hidroxi-17 α -metil-1-nor-19-(9 β H)-pregnatrien-1,3,5(10)-diona-11,20.



IIIa

Y el acetoxi-21-dihidroxy-3,17 α -metil-1-nor-19-(9 β H)-pregnatrien-1,3,5(10)-diona-11,20.

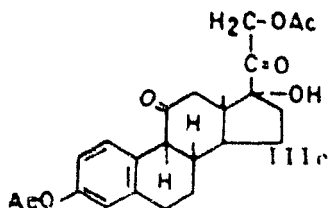


IIIb

Compuestos ambos que fueron perfectamente identificados por resonancia magnética nuclear, espectros de infra-rojo, dispersión rotatoria, rotación y análisis de conformación.

El tercer producto obtenido (IIIc), el cual es un epímero del compuesto IIIa, presenta una configuración normal, y fue identificado, como el:

Diacetoxi-3,21-hidroxi-17 α -metil-1-nor-19-(9 β H)-pregnatrien-1,3,5(10)-diona-11,20.



En este compuesto (IIIc) muestra que no hubo inversión de la configuración en C-9, obteniéndose por lo tanto el 9aH, -- en el cual hubo aromatización pero no acetilación de enol, y -- por lo tanto el hidroxil-11; no fue afectado, pero la acetilación sí se efectuó en el 21-OH y el 3-OH, obteniéndose acetilación -- de esta manera en las posiciones 3 y 21.

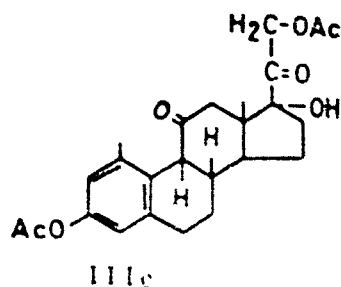
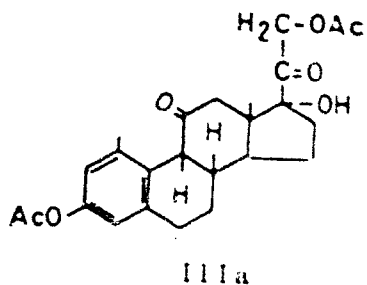
En este compuesto el enlace entre los anillos A y B es cis, y la unión de los anillos C y D es trans, presentando la -- siguiente configuración:

- A) plano
- B) media silla
- C) silla
- D) media silla

El grupo 11 en este compuesto (IIIc) presenta un gran -- impedimento estérico del lado β de la molécula, debido a la o -- rientación también y de los dos grupos metilos angulares, espe -- cialmente hay una fuerte interacción entre el grupo 1-Me y el -- grupo 11-ceto, lo cual se comprueba mediante el análisis de re -- sonancia magnética nuclear.

Como se ha dicho, este compuesto (IIIc) es un epímero -- del compuesto IIIa en el cual sí se efectuó la acetilación ----

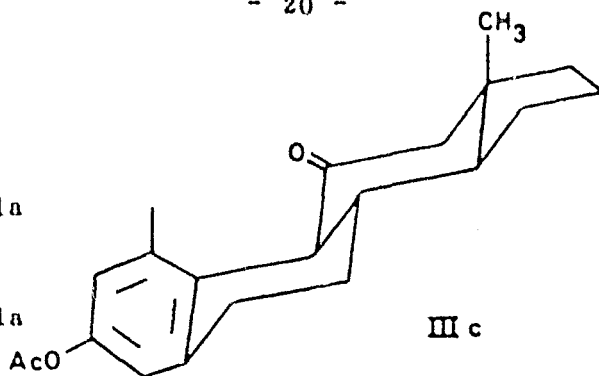
de enol e inversión del hidrógeno en C-9 y mediante la comparación de las propiedades físicas y espectrales de ambos, se comprueba una vez más la configuración 9:8H para esta serie de compuestos.



La resonancia magnética nuclear, la dispersión rotatoria y el dicroísmo circular han permitido el estudio detallado de la conformación del compuesto (IIIa), en el cual ha habido inversión de la configuración del hidrógeno en C-9. Esta inversión de IIIc a IIIa (9:8H a 9:8H) crea una violenta interacción estérica entre el grupo metilo en C-1 y el carbonilo en C-11, de tal modo que el anillo C del compuesto IIIa, adopta entonces la conformación de bote, a fin de disminuir esta interacción.

En el compuesto IIIc, se tiene un enlace (8:8H-9:8H) de los anillos B y C trans, y el compuesto presenta la siguiente conformación:

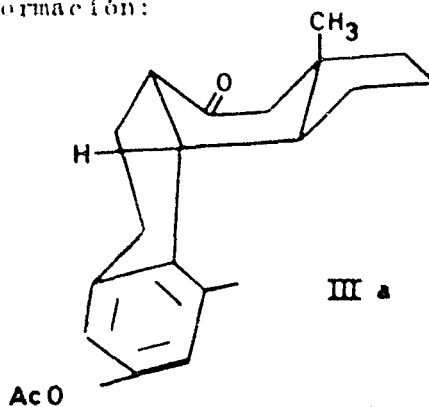
- A) plano
- B) media silla
- C) silla
- D) media silla



Compuesto donde la 11-cetona presenta un fuerte impedimento estérico del lado B de la molécula, habiendo una fuerte interacción entre el grupo 11-ceto y el grupo 1-metilo.

En el epímero (IIIa) la unión de los anillos B y C (8 β -9 α) se transforma en un enlace cis. Y el compuesto presenta la siguiente conformación:

- A) plano
- B) media silla
- C) bote
- D) media silla



En este compuesto no hay interacción entre el grupo 11-ceto y el grupo 1-metilo.

La diferencia entre el metilo-1 y el metilo-18 viene del cambio de conformación del anillo C.

Los datos para el compuesto (IIIa) de la RMN y la DR son los siguientes:

- 1) RMN C_{18-H} : 59 cps.
 C_{1-H} : 123 cps.

2) DR $[\phi]$ 312.5 + 18.387°

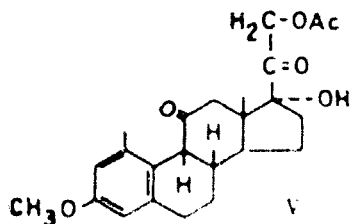
Los datos espectrales para este producto (IIIc).

- 1) RMN C_{18-H} : 40.6 cps.
 $C_{1-H}(CH_3)$: 118 cps.

2) DR $[\phi]$ 311 .. + 15.116°

La epimerización de IIIc a IIIa está acompañada de un -- débil aumento del efecto Cotton positivo.

El siguiente paso de esta síntesis: la metilación del -- 3-fenol, la cual fue efectuada con dimetil-sulfato para el pro-- ducto (III) seguida de acetilación del hidróxido primario en --- C-21 con anhídrido acético y piridina, nos proporcionó el: Metoxi-3-acetoxi-21-hidroxi-17:--metil-1-nor-19-(9β)-pregnatrien-1,3,5(10)-diona-11,20. (V)



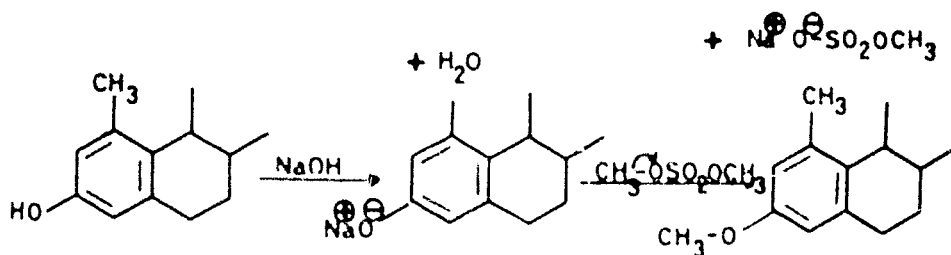
Esta metilación en C-3 del fenol (III) fue el paso más --

difícil de esta síntesis, pues por causas desconocidas ocurrieron diferentes reacciones secundarias, pues en unos casos no se obtuvo metilación y en otros se obtuvieron probablemente D-homomrearreglos, y de esta manera el producto solamente se pudo obtener con muy bajo rendimiento (19%).

Este producto presenta la característica unión cis de esta serie de los anillos B y C y la siguiente conformación:

- A) plano
- B) silla
- C) silla
- D) media silla

El mecanismo para esta reacción: (21)

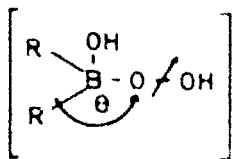


El oxhidrilo fenólico reacciona inicialmente para formar la sal, cuyo anión ataca el sulfato de dimetilo, antes indicado, para formar el éter. El anión efectúa una sustitución nucleofílica molecular.

Con una reacción de reducción con diborano ⁽²²⁾, se fija la unión cis de los anillos B y C por reducción del grupo 11-

estérico.

La hidroborcación de Brown^(23 - 29) es una reacción de hidroxilación altamente estereoespecífica y que no sólo ocurre en configuración cis, sino que toma lugar del lado estéricamente menos impedido de la doble ligadura. La subsecuente oxidación e hidrólisis del alcohol libre, se supone que procede con retención de la configuración, posiblemente por un ataque del anión del peróxido al átomo de boro, para dar el ion Zwitter. Este ión sufre un desplazamiento 1-2 en el cual el ión alquilo emigra al átomo de oxígeno, con una eliminación simultánea del ión oxidrilo.



Esta reacción reductora de hidroborcación es una poderosísima síntesis a disposición de la Química Orgánica, la cual es ampliamente aplicable a una gran variedad de estructuras olefinicas, empezando desde los simples alquenos y terpenos bicyclicos, hasta las complejas moléculas de los esteroides, reduciendo generalmente grupos como aldehidos, cetonas, ácidos carboxílicos, etc. La reacción es lenta, pero es catalizada notablemente por los éteres solventes.

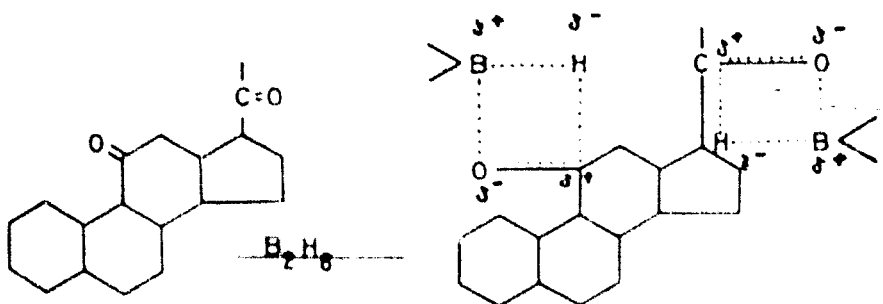
La reacción general del borohidruro de sodio con el éter solvente el trifluoruro de boro proporciona una simple y cuantitativa síntesis de alboranos.



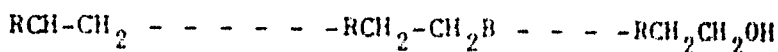
Los solventes habituales usados en esta reacción son el tetrahidrofurano, diétila y éter etílico anhidro, etc.

El diborano es un poderoso agente reductor de tipo ácido que rápidamente reacciona con las olefinas para convertirlas en los correspondientes organoboranos. Se cree que esta reacción funciona a través de un ataque a un centro rico en electrones, pues como es un ácido fuerte de Lewis, se espera que envuelva un ataque preferentemente electrofílico en los centros ricos en electrones.

El efecto directivo de la reacción de hidroborcación (24) procede a instalar el átomo de boro predominantemente en el más sustituido de los 2 átomos de carbono del doble enlace, y el organoborano es rápidamente convertido en el correspondiente alcohol por oxidación con peróxido de hidrógeno alcalino (27)

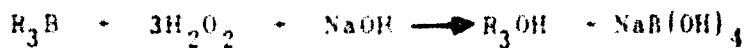


De ésto se deduce que la hidroboración seguida de oxidación, --- proporciona un procedimiento muy valioso para la hidratación --- antimarkownikoff de las olefinas. (La regla de Markownikoff -- sostiene que el H₂ se une al carbono que contenga mayor número-- de átomos de H₂).



Estas reacciones son simples y cuantitativas a T.A. y -- hacen que los organoboranos sean fácilmente aprovechables como-- intermediarios para la síntesis química, lo cual estimula un --- nuevo interés en la química de estos compuestos.

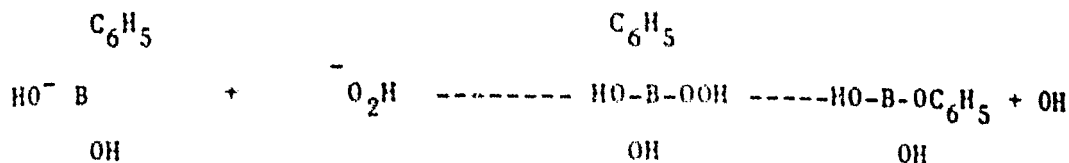
La oxidación simple de los organoboranos con peróxido de hidrógeno alcalino procede como sigue:



Esta reacción usa los solventes usuales de la hidroboración y procede sin rearrreglo ocupando un grupo OH precisamente-- la posición antes ocupada por el átomo de boro en el organobora-- no.

Un detallado estudio cinético de esta reacción no ha si-- do aún reportado, sin embargo, Kuzvilia y col. (27) han examinado-- estrechamente la reacción de ácido benzenoborónico y agua oxige-- nada y ellos proponen el siguiente mecanismo:





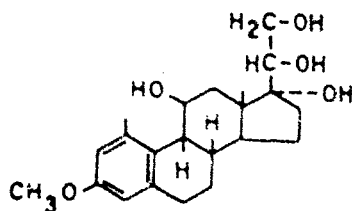
La oxidación con peróxido de hidrógeno procede con retención de la configuración. Consecuentemente, la hidroboración debe envolver una cis adición del enlace H-B al doble enlace de la olefina cíclica.

Mediante la reducción del compuesto (V) por una reacción con diborano, se ha logrado fijar la posición cis de los anillos B y C, unión característica en esta serie de esteroides, evitándose en esta forma una posible inversión de la forma cetónica - debido a su inestabilidad, a la aún menos inestable forma enóli-ca de la 11-cetona. Previene así la inversión del 9H en 9aH.

En el tratamiento de reducción con diborano se han producido varias reacciones secundarias, pues el rendimiento es muy - bajo. Estas reacciones secundarias, así como sus productos re-sultantes no han podido ser aclaradas e identificadas, sin embar-se existe la certeza de que pueden obtenerse los cuatro epímeros siguientes:

9:H	11:OH
9aH	11aOH
9bH	11bOH
9cH	11cOH

De esta reacción de reducción de Brown del compuesto (V) se obtuvo el compuesto (VI) el cual no fue identificado completamente sino hasta después de la degradación de la cadena lateral. El metoxi-3-tetrahidroxi-11 β ,17 α ,20 β ,21 α -metil-1-nor-19-(9 β H)-pregnatrien-1,3,5(10)-diona-11,20.



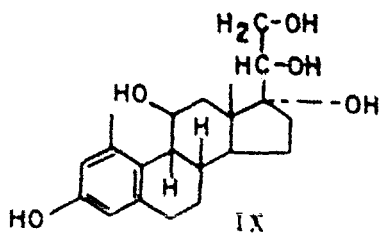
VI

Presenta la característica unión B y C cis y una configuración 9 β H, con la siguiente conformación de su molécula:

- A) plano
- B) silla
- C) silla
- D) media silla

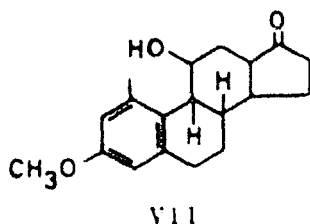
Bajo las mismas condiciones de reacción de hidroborcación de Brown, se ha obtenido un segundo producto (IX), en el cual -- por no haberse verificado la reacción de metilación del 3-OH por medio de la reducción se obtuvo un pentol, producto que también fue obtenido a partir del mismo tratamiento de B_2H_6 , pero a partir del producto (III).

Este compuesto fue cristalizado e identificado como el - Pentahidroxi-3 α ,11 β ,17 α ,20 β ,21 α -metil-1-nor-19-(9 β H)-pregnatrieno-1,3,5(10).



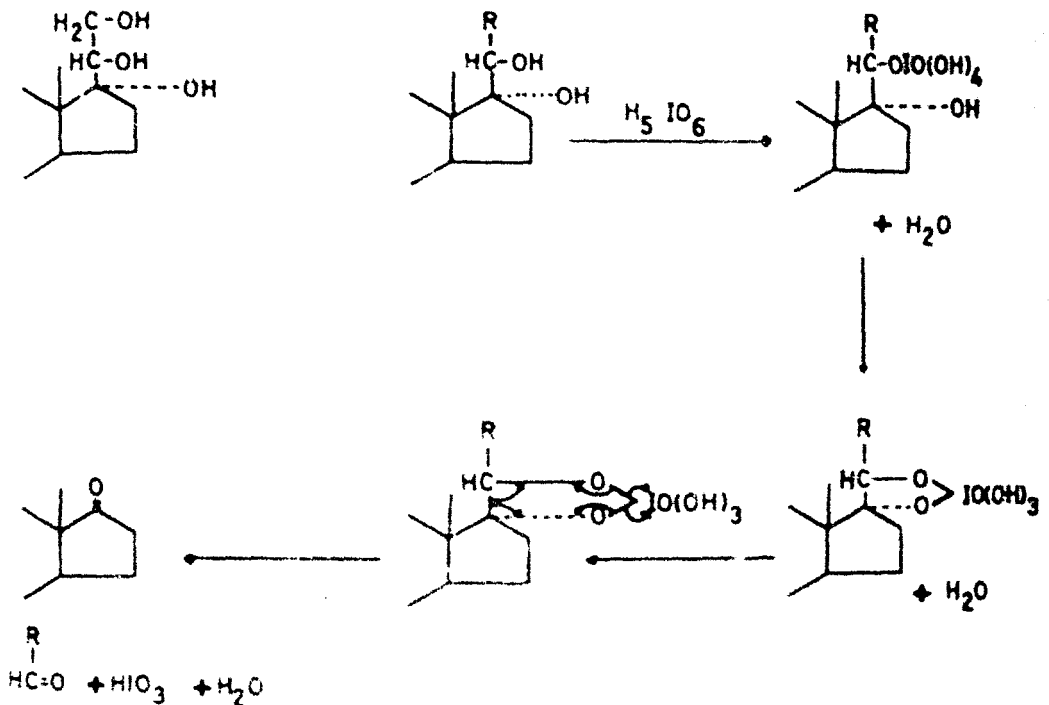
La degradación de la cadena lateral del producto (V) con peryodato de sodio, seguida de metilación del 3-fenol con yoduro de metilo, para el producto (X) nos ha conducido a un producto de la serie de la estroma (VII).

Metoxi-3-hidroxi-11 β -metil-1-(9 β H)-estratrieno-1,3,5(10)-ona-17.



Fue comprobada la degradación de la cadena lateral principalmente por el examen de las bandas del espectro I.R., el cual nos proporcionó a 5.76 μ la localización de la ciclopentanona. La estructura del compuesto (VII) fue comprobada del estudio de sus propiedades físicas y espectrales, así como del análisis del CH y O, el cual fue igual al análisis teóricamente calculado.

El mecanismo de la oxidación de la cadena lateral que --
 fue efectuada por oxidación con peryodato de sodio procede de la
 manera siguiente: (30)



Primero hay formación del monoéster con eliminación de una
 molécula de agua y a continuación se produce el diéster con elimi-
 nación de una segunda molécula de agua; el diéster se descompone --
 en un birradical entre los átomos de carbono oxidados, los que se-
 estabilizan por migraciones de electrones solitarios de acuerdo --
 con las flechas y el resultado es la formación de la α -cetona. --
 Entre compuesto carbonílico, el ácido yódico y agua.

Este producto (VII) fue reducido por medio de la síntesis de Birch con Li y NH_3 hasta la hormona esteroïdal masculina: Metil-1 ξ -hidroxi-11 β -nor-19-(9 β H-10 β H)-retro-testosterona.

La síntesis de reducción de Birch es de gran importancia, pues proporciona una ruta relativamente simple para los nor-19--análogos de las hormonas esteroïdicas, a partir de los fácilmente accesibles precursores aromáticos. Específicamente en este trabajo desde el sistema del 9 β -estratriénico-1,3,5(10), hasta la serie de 9 α ,10 α -nor-19-esteroides, mediante la reducción de Birch.

En el método original de Birch, (30-36) se usó un metal -- alcalino, el amoniaco y un "Acido", el alcohol metílico o etílico o una sal como el cloruro de amonio. La función primaria del alcohol es la de un donador de protones pero también ayuda al -- proceso como un "buffer", previniendo de este modo la acumulación del NH_2^- fuertemente básica, evitando de esta manera el rearrreglo catalizado básicamente del doble enlace en conjugación.

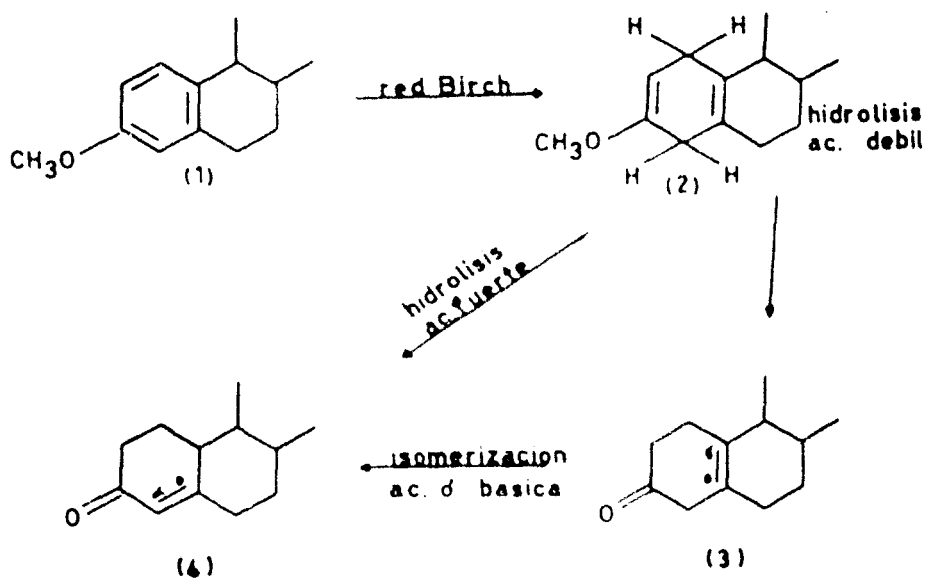
Cuando se verifica la reducción de compuestos que no son muy solubles en NH_3 líquido, se usa THF o éter. Esta dificultad de la baja solubilidad en el NH_3 de muchos compuestos orgánicos, principalmente los de peso molecular elevado, es precisamente la principal limitación del método de Birch. Pues si bien esta técnica proporciona buenos rendimientos, por la dificultad de solubilidad baja considerablemente el rendimiento y no hay reducción de todo el producto. Con objeto de encontrar cada vez las mejores condiciones de reacción, se han hecho hasta la fecha numerosas

importantes modificaciones al método de Birch desde su publicación, una de ellas ha sido el uso de Li en lugar de Na o K.

Otras variaciones han consistido en cambios en el orden de adición del esteroide del litio y del solvente, así como también en destilar el amoníaco antes de la reducción.

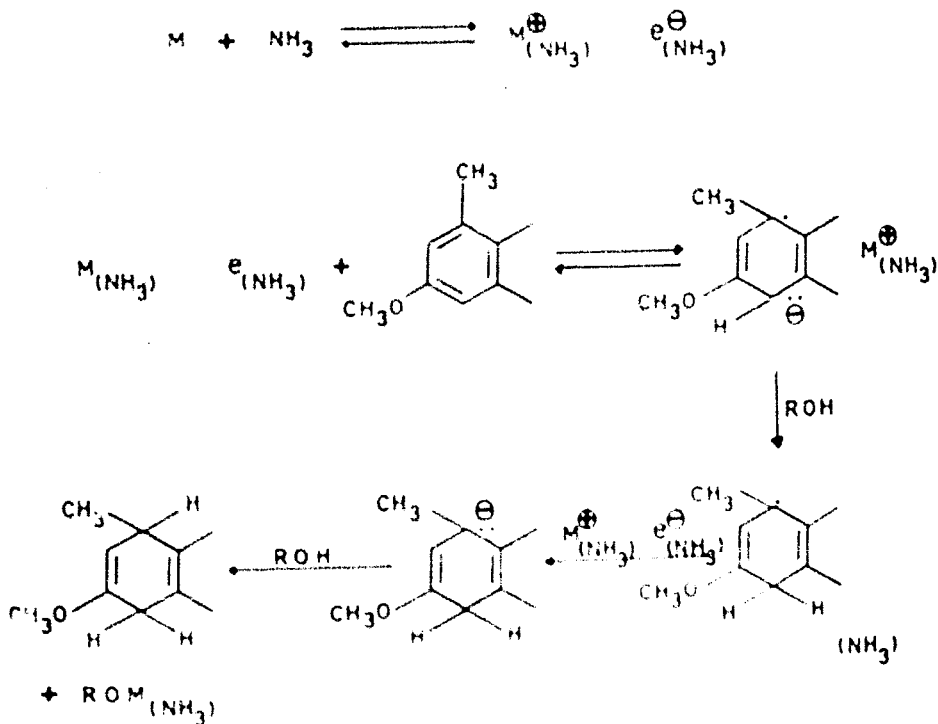
En la presente síntesis se ha usado Li, NH₃ y THF anhidro agregando el producto disuelto en el THF a el NH₃ líquido y después el litio.

La secuencia general de la reacción⁽³⁵⁾ puede ser representada como sigue:



En donde el éter fenólico (1) es reducido por medio del metal líquido NH_3 -alcohol reactivo a el derivado dehidro (2). Este compuesto, siendo un éter de enol, puede ser fácilmente hidrolizado ya sea por un ácido fuerte al producto conjugado, el α - β -cetona insaturada (3), o por medio de un ácido suave al producto no conjugado el β - β -cetona insaturada (4). El que más tarde también puede convertirse en (3) por isomerización en presencia de un ácido o base fuerte.

El mecanismo de la reacción de Birch (36) demostrado aquí es el más aceptado, y la catalizadora que la reducción de Birch de compuestos aromáticos puede ser representada a través de los siguientes pasos:



El metal disuelto en amoníaco y el correspondiente catión solvatado junto con el electrón permanecen en forma de unión par. Entonces el electrón es transferido al núcleo aromático, formando un radical anión el cual ahora toma el lugar antes ocupado por el electrón en el ión par con el catión solvatado.

El radical anión es protonado por el alcohol, ésto permite que la reducción sea irreversible.

Debe notarse que el amoníaco no puede proveer el protón necesario debido a su baja acidez (pK alrededor de 34).

Por lo tanto la necesidad de una mayor acidez encontrada en los alcoholes está bien entendida (pK alrededor de 16 a 18). Los pK están basados en una extrapolación.

El radical orgánico agrega otro electrón, el cual es un anión y toma el lugar del electrón en el ión par con el catión-solvatado.

El anión orgánico es nuevamente protonado por el alcohol y el dihidro derivado es de esta manera formado.

Como se dijo antes existen varios mecanismos de reacción propuestos, pero el explicado anteriormente es el más aceptado.

El producto obtenido en esta síntesis por medio de la reducción de Birch (VIII) fue confirmada su estructura y configuración

ración por medio de sus propiedades espectrales proporcionadas por la D.R., la RMN y el D.C. así como el análisis de conformación.

Obteniéndose de esta manera el metil-1 α -hidroxi-11 β -nor-1 $^{\circ}$ -retro-(9 β H-10 β H)-testosterona (VIII), compuesto que presenta un enlace de los anillos A/B trans, y de los anillos B y C un enlace cis y la siguiente conformación.

- a) media silla
- b) silla
- c) silla
- d) media silla

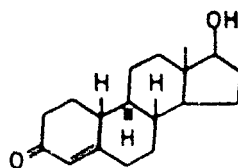
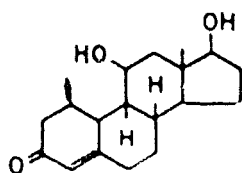
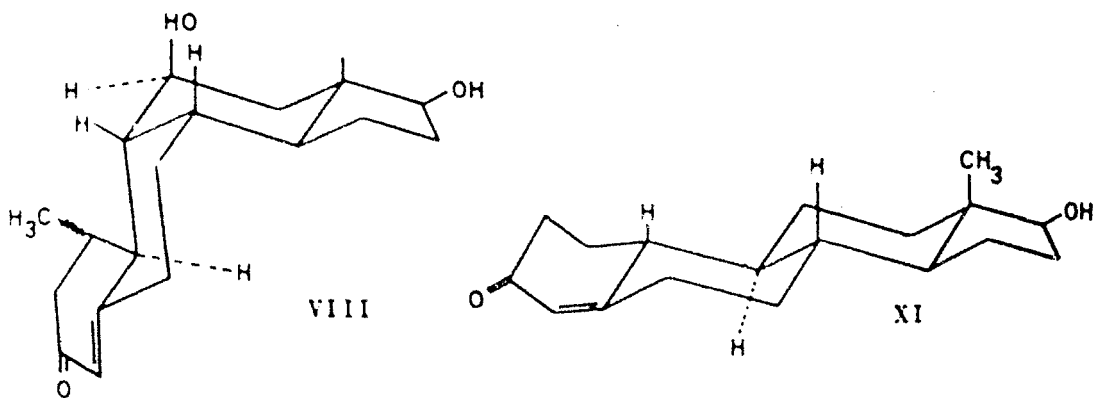
En este compuesto no se tiene certeza de la posición en que se encuentra el 1-Me, pero si la configuración de este grupo fuera alfa la conformación de la molécula haría que las distancias entre el 1-Me y el C-11, así como las distancias del 1-H y 11-C-H fueran menores que las distancias existentes en el caso de que el 1-Me fuera B, en donde las distancias del 1-Me y C-9, así como la distancia del 1-H y 9 β -H son mayores.

Por lo que es más probable que la configuración del 1-Me sea B y no A, debido a la adición probable de H $^+$ del lado a de la molécula.

El examen del modelo molecular del compuesto retro-esteroides sintetizado, nos muestra que este producto (VIII), ha sufrido un completo y complicado cambio de estereoquímica en comparación del compuesto normal, presentando una configuración enan-

tiómera en C-9 y C-10 de la nor-1^o-testosterona (XI).

Lo cual se puede ver fácilmente por los dibujos de la -- configuración estereoquímica de estos dos compuestos, logrados-- de los modelos de Dryden



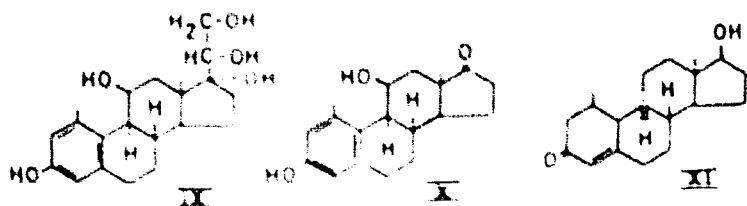
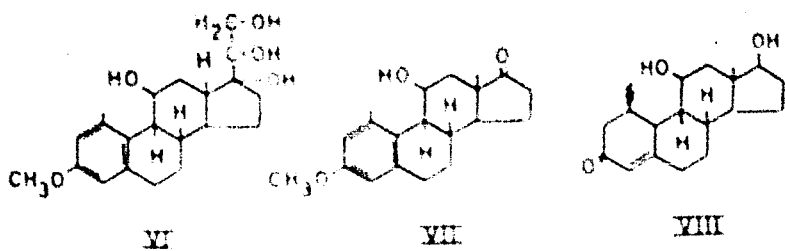
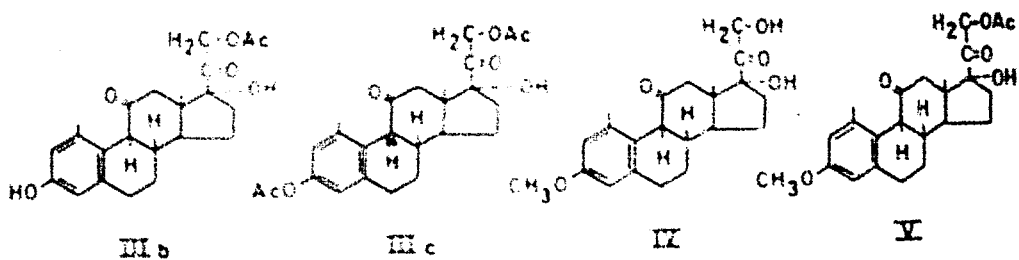
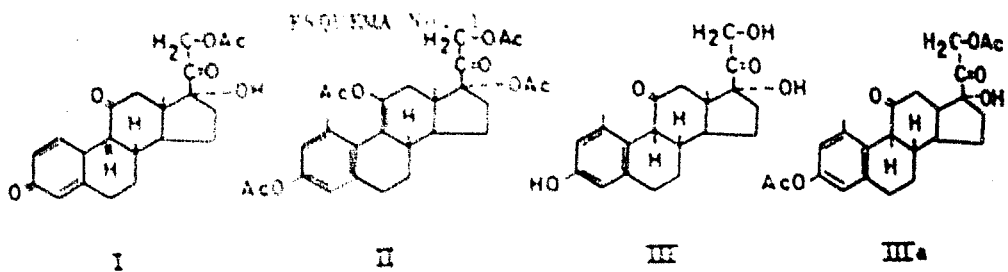
Con objeto de encontrar mejores condiciones de -- reacción se siguió otra ruta diferente a la mencionada, desde el producto (III).

Compuesto en el cual se fijó inmediatamente la configura-- ción cis de los anillos B y C mediante la reducción con dibora-- no, lo cual nos condujo al compuesto (IX), el cual fue debidamen-- te identificado y que ya anteriormente se había obtenido median--

te una serie de 6 pasos, obteniéndose en esta nueva ruta con dos pasos menos. Este compuesto (IX) fue tratado con peryodato de sodio, con objeto de degradar la cadena lateral, obteniéndose un nuevo producto el metil-1-dihidroxi-3 β ,11 β -(9 β H)-estratrien-1,3,5(10)-ona-17 (X). La metilación efectuada con CH₃I del 3-fenol nos condujo al metoxi-3-hidroxi-11 β ,17 β -estratrien-1,3,5(10)-ona-17 (VII) compuesto que fue debidamente identificado, comprobándose de esta manera también la estructura y la configuración asignadas al producto anterior (X).

La metilación después de la degradación de la cadena lateral evitó que hubiera sido posible un D-homo rearrreglo como se había obtenido anteriormente en varias ocasiones al metilar el compuesto (III), compuesto que contiene la cadena lateral.

El producto (VII) fue reducido por el método de Birch, el cual seguido de una hidrólisis ácida, nos proporcionó finalmente el metil-1-dihidroxi-11 β ,17 β -nor-19-ceto-3-(9 β H-10 β H)-androstén-4 (VIII).



CAPITULO IV

PARTE EXPERIMENTAL.

CAPITULO IV

PARTE EXPERIMENTAL

PARTE EXPERIMENTAL

AROMATIZACION DE LA PREDNISONA.

10 g. de prednisona se disolvieron en 250 ml. de anhídrido acético, a esta suspensión del esteroide se le agregó una mezcla de anhídrido acético (50 ml.) con ácido perclórico ---- (0.5 ml. al 70% en peso), la cual se fue agregando gota a gota en la solución previamente enfriada con hielo. Se agitó magnéticamente durante 6 horas, a temperatura ambiente.

La suspensión del esteroide se torna amarilla clara al agregar la mezcla de anhídrido acético y ácido perclórico y al cabo de 10-15 minutos toma un color café obscuro. Transcurridas las 6 horas de agitación se lava con una solución al 10% de bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo, el cual se lava con agua a pH neutro, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora a sequedad al alto vacío.

El producto obtenido 13.81 g. es un aceite amarillento con un IV = 242-4 m μ , fue cromatografiado sobre 500 g. de Florisil y siendo las fracciones eluidas con hexano-benceno 50 y 75% respectivamente, obteniéndose 13.15 g. de producto.

El cual fue cristalizado de hexano-benceno, obteniéndose 4.81 tetraacetato- $\Delta^3,11,17,21$ -metil- Δ^1 -men-19-pregnatetraen- $\Delta^3,5(10),9(11)$ -na-20. Que presenta:

NOTA: Los análisis de confirmación fueron efectuados por: Dr. Bernhardt, Inst. Max Planck, Múnich (Alemania), la IR por el Dr. G. L. Fisher, NAM (München) y el E.C. por el Dr. G. L. Fisher, NAM (München) (Alemania).

p. f. ----- 90-93°

$[\alpha]_D^{20}(\text{CHCl}_3)$ ----- +64°

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ ----- 242 m μ (log ϵ 4.1)

$\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ ----- 5.65, 5.72, 5.75 y 8.07 μ

Análisis calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_9$

C = 66.14, H = 6.51 O = 27.35

Análisis encontrado

C = 66.95, H = 6.48 O = 27.52

Rendimiento: 90.3%

Bailey y col. (J. Chem. Soc. 4535 [1961])

reportaron un aceite con:

$\lambda_{\text{max}}^{1\%}$ 242 m μ ($\epsilon_{1\text{cm}}^{1\%}$ 248 (o sea [log ϵ

4.12])

$\lambda_{\text{max}}^{\text{nujol}}$ -----1754 y 1210 cm^{-1}

(acetato aromático)

1734 y 1234 cm^{-1}

(acetato)

840 cm^{-1} (tipo meta)

HIDROLISIS DEL: tetraacetoxi-3,11,17,21-metil-1-nor-19-pregna- -
tetraen-1,3,5(10),9(11)-ona-20, (11)

Esta reacción se efectúa en presencia de corriente de -
nitrógeno seco, desde 10 minutos antes de efectuarse hasta que -
se termina.

10 g. de este producto se disolvieron en 392 ml. de metanol anhidro y se le agregaron 30 ml. de solución 2.4 N de metóxido de sodio, se dejó pasar la corriente de nitrógeno durante 30 min., al cabo de los cuales se agregó 10 ml. de agua y se dejó pasar otra media hora la corriente de nitrógeno, entonces se agregó 126 ml. de agua y 30 ml. de ácido acético glacial.

Se adicionó solución saturada de cloruro de sodio previamente refrigerada con hielo y se hizo una extracción con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad con alto vacío, obteniéndose un producto aceitoso (espuma blanca)

EtOH
%_{max} ----- 280 m. (log ϵ 3.17)

EtOH
%_{max} ----- 248-250 m. (log ϵ 3.70)

medio alcalino.

Se comprobó la obtención de este producto mediante una cromatografía en placa que se corrió con 95% de cloroformo, 5% de metanol y que se reveló con yodo. Comprobándose que el producto obtenido es más polar que el producto antes de la reacción (III). El producto aislado por cromatografía en columna no se pudo cristalizar por lo que fue acetilado.

Diacetoxy-3,21-dihydro-17 α -methyl-1-enor-19-20-pregnatrien-
1,3,5(10)-trien-11,20-dione (IIIa).

ACETILACION DEL COMPUESTO III.

Esta reacción se verificó con 7 g. de producto (III) y -

con 25 ml. de piridina y 25 ml. de anhídrido acético que se dejaron durante una noche a temperatura ambiente. (Reacción detallada más adelante).

En esta reacción se obtuvo una mezcla de tres compuestos: IIIa, IIIb y IIIc respectivamente el diacetoxi-3,21-hidroxi-17;-metil-1-nor-19-(93H)-pregnatrien-1,3,5(10)-diona-11,20 --- (IIIa); el acetoxi-21-dihidroxi-3,17;-metil-1-nor-19-(93H)-pregnatrien-1,3,5(10)-diona-11,20 (IIIb); y el diacetato-3,21-hidroxi-17;-metil-1-nor-19-(93H)-pregnatrien-1,3,5(10)-diona-11,20 (IIIc).

Las propiedades físicas y espectrales encontradas para estos tres compuestos son las siguientes:

Para el diacetoxi-3,21-hidroxi-17;-metil-1-nor-19-(93H)-pregnatrien-1,3,5(10)-diona-11,20 (IIIa),

p. C. 191-192°C

n_D^{20} 1.08° (CHCl₃)

D. R. (C) 0.029 en metanol

ν 700 ν 526; ν 589 ν 725

ρ 312.5 ρ 18.387° ρ 280 ρ 1.916° (1)

D. C. (C) 0.11 en dioxano

ϵ 296 ϵ 8.104 ϵ 296 ϵ 26.743

$\lambda_{\text{KBr max}}$ 2.96 μ 3.66 μ 5.71 μ 5.78 μ .

5.91 μ .

S.M.R. 59.1 cps (18-Me); 123.8 cps. (1-Me)-

128.1 cps. (21-AcO) 135 cps (3-AcO).

Rendimiento: 21.5%

Bailey y col. reportaron:

p. f. 187-189°

$[\alpha]_D^{25} + 121^\circ$ (CHCl₃)

NMR 58.5 cps. (18-Me); 123 cps (1-Me);

128 cps. (21-AcO); 135 cps (3-AcO).

Rendimiento: 34%

Para el acetato-21-dihidroxi-3,5,17-metil-1-nor-19-(92H)-
pregnatrien-1,3,5(10)-diona-11,20 (111b) con:

p. f. 224-226° (cristales)

$[\alpha]_D^{25} + 116^\circ$ (CHCl₃)

D. R. (c. 0.022 en metanol) $[\delta] 600^+ 260^\circ$

$[\delta] 312.5^+ 24.200$; $[\delta] 295^+ 1.080^\circ$

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 282-284^m (log ϵ 3.22)

y en medio alcalino:

λ_{max} 242-244^m (log ϵ 4.0); 296-298^m

(log ϵ 3.5)

$\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 2.95^m, 5.72^m, 5.81^m, 5.93^m, 8.15^m

Reacciones: + positivas) del cloruro de trifenil
tetrazolium y de cloruro férrico.

Análisis calculado para C₂₃H₂₈O₆:

C: 68.98, H: 7.05, O: 23.97.

Peso molecular: 400.4

Análisis elemental:

C: 69.31 H: 7.07 O: 23.46

Peso molecular (Rast) 404.

Para el otro producto obtenido, en el cual no hubo inversión de la configuración en C-9, y que fue identificado como: diacetato-3,21-hidroxi-17:-(metil-1-nor-19-(9.H)-pregnatrien-1,3,5(10)-diona-11,20 (III-)) las propiedades son las siguientes:

p. f. 226-230°

$[\alpha]_D^{25} +26.2^{\circ}$ (CHCl₃)

D.R. (c. 0.052 en metanol) $[\phi] 700 +460^{\circ}$;

$[\phi] 589 +778^{\circ}$; $[\phi] 311 +15.116^{\circ}$;

$[\phi] 275 +2.695^{\circ}$

D.C. (C. 0.13 en dioxano); τ 240.300 $+4.975$

$[\phi] 296-300 +16.418$

RMN: 41 cps (18-Me); 118 cps (1-Me); 124 cps

(21-AcO); 134.5 cps (3-AcO).

I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 2.91, 5.21, 5.75, 5.78, 8.13 μ

Barley col. reportarone!

p. f. 235-236°

$[\alpha]_D^{25} +26.8^{\circ}$ (CHCl₃)

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3.440 cm^{-1} , 1744 y 1210 cm^{-1}

(AcO Ar-metil) 3.744 y 1240 cm^{-1}

(21-AcO) 1730 (220-2300), 1090 cm^{-1}

(11-cetona) 848 cm^{-1} (tipo metal).

Que corresponden a:

2.9 μ , 5.75 μ , 8.25 μ (acetato aromá-
tico), 5.75 μ , 7.1 μ , (21-AcO), 5.78 μ
(20-cetona), 9.18 μ (11-cetona, 5.23 μ
(tipo metal).

Metoxi-3-acetato-21-hidroxi-17:-metil-1-nor-19-(9H)-pregnatrien-
diona-11,20 (V).

METILACION Y ACETILACION de la trihidroxi-3,17,21-metil-1-nor-19--
(9H)-pregnatrien-1,3,5(10)-diona-11,20 --
(III).

14 g. de este producto fueron disueltos en 500 ml. de --
acetona destilada sobre carbonato de potasio anhidro y tratados con
34 g. de carbonato anhidro y 18 ml. de sulfato de metilo redestila-
do.

Se refluxó durante 24 horas y se agregaron 10 g. más de --
carbonato también anhidro y 6 ml. de sulfato-metilo. Se refluxó --
nuevamente otras 24 horas, se filtró, se lavó con acetato de etilo-
l y se evaporó a sequedad con alto vacío. Enseguida se verificó la --
reacción de acetilación.

Acetilación: El producto obtenido anteriormente en aceite café --
oscuro se disolvió en 40 ml. de piridina y se trató con 10 ml. --
de anhídrido acético. El producto se dejó en reposo durante toda --
la noche a temperatura ambiente. Al día siguiente se agregó --

hielo y agua fría, más solución saturada de cloruro de sodio y ácido clorhídrico al 10% hasta pH ácido se extrajo con acetato de etilo, se neutralizó hasta pH de 7 y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó a sequedad al alto vacío.

Obteniéndose por cristalización de benceno 2 g. y por cromatografía de las aguas madres sobre 500 g. de alúmina en las fracciones eluidas con benceno 15-25% de CHCl_3 1.1 g. del: metoxi-3-acetato-21-hidroxi-17 α -metil-1 α -nor-19-(9 β H)-pregnatrien 1,3,5(10)-diona-11,20 (V). Que presenta:

p.f. 124-127° y 173-174° (cristales dimorfos)

$[\alpha]_D^{25}$ 126 (CHCl_3)

D.R. (c. 0.029 en metanol) $[\phi]$ 700 +145°, --

589 +497° $[\phi]$ 310 +20.783° - - - -

$[\phi]$ 290 +8330°

ν EtOH ν_{max} 278 cm^{-1} (log ϵ 3.13)

ν KBr ν_{max} 2.98 μ , 5.72 μ , 5.78 μ , 5.95 μ , y --
8.14 μ .

IRCS 58 cm^{-1} (18-Me), 123 cm^{-1} (1-Me), - - -
128 cm^{-1} (21-A-O), 188 cm^{-1} (9 β H), - - -
224 cm^{-1} (CH_3 -O)

Análisis calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_6$

C, 69.14, H 7.39, O 23.46

Análisis encontrado

C, 69.14, H 7.39, O 23.46

Metoxi-3-tetrahidroxi-11 β ,17 α ,20 β ,21 β -metil-1-nor-19-(9 β H)-
pregnatrien-1,3,5(10) (VI).

REDUCCION DEL metoxi-3-acetato-21-hidroxi-17 α -metil-1-nor-19----
(9 β H)-pregnatrien-1,3,5(10)-diona-11,20 (V).

2 g. de este compuesto se disolvieron en 25 ml. de tetrahydrofurano anhidro y a través de la solución conteniendo el esteroide se pasó una corriente de diborano, la cual fue originada por 40 g. de hidruro doble de sodio y boro y 100 ml. de trifluoruro de boro. La corriente del diborano se pasó de 3-5 horas, hasta completa saturación de la solución del esteroide, después de lo cual se dejó toda una noche en la atmósfera del diborano, a temperatura ambiente.

Enseguida se agregó agua poco a poco, enfriando la solución con hielo, se hizo una extracción con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad al alto vacío.

El complejo de boro obtenido, se disolvió en 15 ml. de tetrahydrofurano destilado, se agregó 30 ml. de sosa al 10% y 60 ml. de peróxido de hidrógeno también al 10%, se agitó magnéticamente durante una hora a temperatura ambiente, se agregó agua destilada, Acido clorhídrico al 10% hasta pH Acido, y solución saturada de cloruro de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se ajustó el pH a neutralidad con cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó y secó al alto vacío.

Otteniéndose en esta forma el metoxi-3-tetrahidroxi-
11 β ,17 α ,20 β ,21 β -metil-1-nor-19-(19H)-pregnatrien-1,3,5(10) (VI).

Compuesto que no pudo ser completamente identificado -
sino hasta después de la degradación de la cadena lateral.

Bajo las mismas condiciones de reacción se pudo obte-
ner y aislar por cristalización el compuesto pentahidroxi -
3,11,17 α ,20,21-metil-1-nor-19(19H)-pregnatrien-1,3,5(10) (IX) -
(V) en una reacción en donde no se había efectuado la metilación
por causas desconocidas.

El producto (IX) presenta las siguientes propiedades -
físicas y espectrales:

p. f. 237-240°

[α]_D²⁰ +50°

(KBr): 287-284 m μ (log ϵ 3.4)

y en medio alcalino

(KBr): 246 m μ (log ϵ 4.01) 296 m μ .

(log ϵ 3.35)

Análisis calculado para: C₃₁ H₅₀ O₅

C: 69.58% H: 8.14% O: 22.28%

Análisis encontrado:

C: 69.55% H: 8.16% O: 22.28%

Metoxi-1-tetrahidroxi-11 β ,17 α ,20 β ,21 β -metil-1-nor-19-(19H)-pregnatrien-1,3,5(10)-octona-
: (VIII).

OXIDACION del metoxi-1-tetrahidroxi-11 β ,17 α ,20 β ,21 β -metil-1-nor-19-(19H)-pregnatrien-1,3,5(10)-octona-

2 g. de este producto se disolvieron en 100 ml. de metanol destilado y se agregó 2.00 g. de peróxido de sodio en 40 ml. de agua destilada, se agitó media hora a temperatura ambiente, al cabo de la cual se agregó solución al 10% de ácido clorhídrico, más solución saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo, se lavó hasta pH neutro, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad con alto vacío. El producto obtenido se cromatógrafió sobre 100 veces su peso de alúmina. Y en las fracciones eluidas con benceno -- 5.15% de cloroformo se obtuvo el: metoxi-3-hidroxi-11-metil-1-estratrien-1,3,5(10)-cetona-17 (VII). Producto que presenta:

p.f. 138-140°

n_D^{20} 1.46° (CHCl₃)

n_D^{20} EtOH 1.463 max (log ϵ 3.16)

n_D^{20} KBr 2.96 - 5.76

Análisis calculado para C₂₀ H₂₆ O₃

C: 76.40, H: 8.34

Análisis encontrado:

C: 76.3, H: 8.10

Rendimiento:

Metil-12-dihidroxi-11,17-nor-19-ceto-3-(9,10-H)-androstano-1. (VIII)

REDUCCION DE BIRBY del metoxi-3-hidroxi-11-metil-1-(9H)-estratrien-1,3,5(10)-cetona-17 (VII).

En 100 ml. de amoníaco se agregaron 140 mg. de este compuesto disuelto en 10 ml. de THF anhidro más 1 g. de litio-- se agitó durante 90 minutos (produciéndose un color azul dorado) después se agregó etanol hasta que la solución se tornó -- blanca. Se dejó evaporar el amoníaco y se procedió a hacer una extracción con acetato de etilo, se agregó ácido clorhídrico al 10% hasta pH ácido, más una solución saturada de cloruro de sodio y agua de hielo, se ajustó el pH a neutralidad con poca agua, se pasó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó y se se có al alto vacío.

El producto crudo, por análisis de UV dió un máximo de 282 m μ . Enseguida, se procedió a hacer una hidrólisis con ácido clorhídrico, para lo cual, 1.39 g. del compuesto se disolvieron en 100 ml. de etanol destilado y se agregaron 3 ml. de ácido al 10% al 10%, se refluxó durante 15 minutos, se eva pó con alto vacío, el producto crudo por examen del UV dió un máximo de 230 m μ .

El producto obtenido (119 mg.) fue cromatografiado so bro 30 g. de alúmina y en las fracciones eluidas con 100% de -- cloroformo, se obtuvo un producto cristalino con un UV λ max. de 240 m μ .

El producto cristalino se disolvió en acetona hexano. Obteniéndose de tal manera el compuesto 7 dihidroxi-11 β ,17 α -nor-19-ceto-3 [9,10-H]androsterona, cuya muestra analítica presenta:

p.f. 200-201°

$[\alpha]_D^{+25}$ (CHCl₃)

D.R. (C. 0.018 en dioxano): $[\phi] 600^{+243}$,

$[\phi] 365^{+2.280^{\circ}}$ $[\phi] 277.5^{-9.363^{\circ}}$

$[\phi] 270^{-8.816^{\circ}}$

EtOH
 $\lambda_{\max}^{244-246 \text{ m.}}$ (log. ϵ 4.11) y
300-304 m. (log. ϵ 2.15)

$\lambda_{\max}^{\text{KBr}}$ 2.82 μ , 6.0 μ , 6.19 μ

Análisis calculado para C₁₉H₂₈O₃

C: 74.96 H: 9.27

Análisis encontrado:

C: 74.94 H: 9.73

Rendimiento: 20%

Con objeto de encontrar mejores condiciones de reacción se siguió una nueva ruta, en la cual no se cambiaron las condiciones de reacción antes citadas excepto para la metilación pero se invirtió el orden de la síntesis.

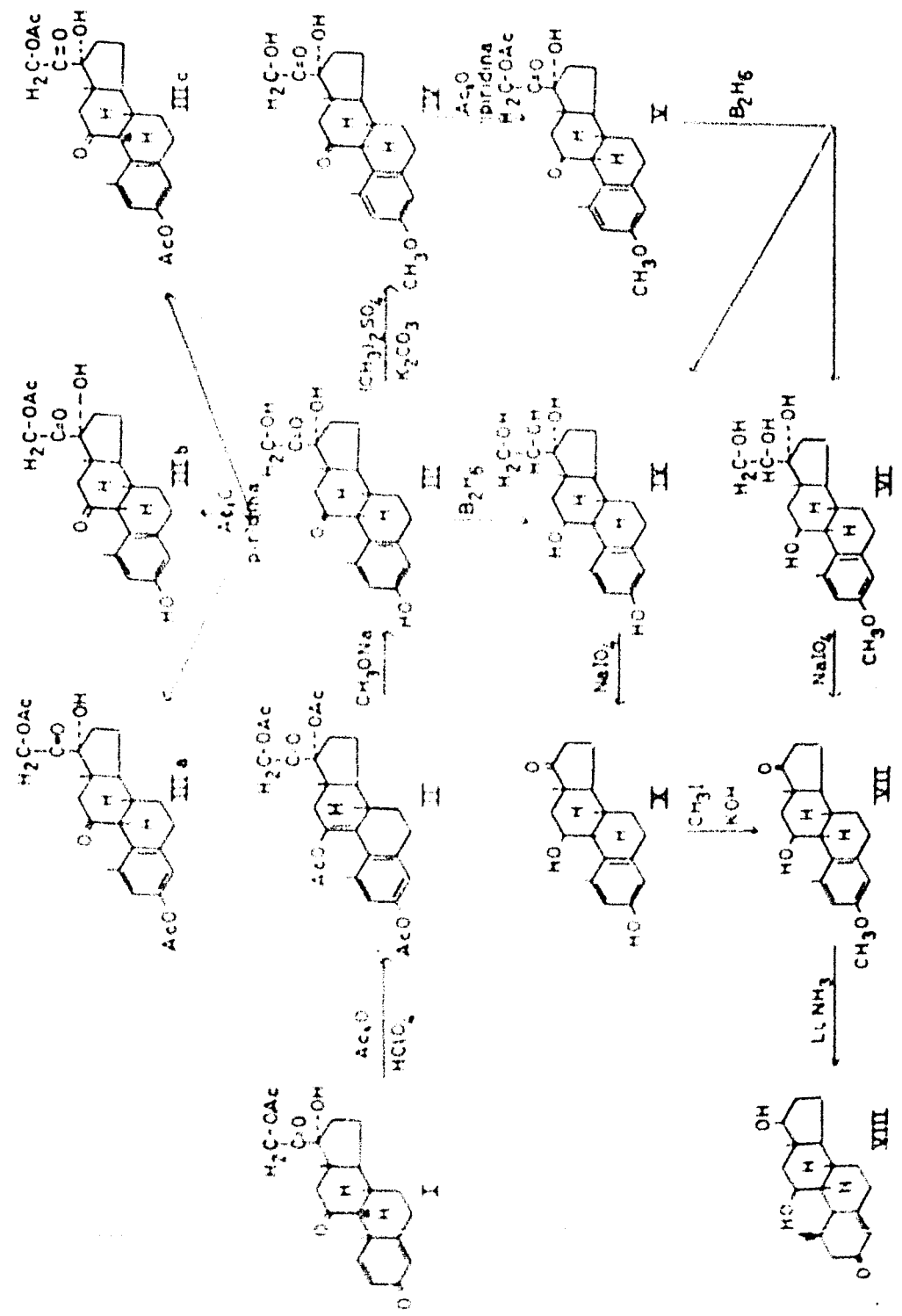
Esta otra forma de metilación se efectuó con yoduro de metilo de la manera siguiente:

0.70 g. de hidróxido de potasio Q.P. se disolvieron en 5 ml. de metanol destilado, se agregó entonces 2 g. del producto por metilar (X), y se agitó hasta disolución total, después se agregaron 0.60 ml. de yoduro de metilo y se dejó refluando durante 6 horas, después se lavó con poca agua y se extra-

fo con acetato de etilo, secando después sobre sulfato de sodio anhidro y evaporando a sequedad al alto vacío, se obtuvo el com puesto en forma aceitosa, el cual por cristalización de acetona hexano nos proporcionó el: metoxi-3-hidroxi-11 β -metil-1-9 β -estra- trien-1,3,5(10)-ona-17 (VII).

Compuesto cuyas propiedades son mencionadas anterior- mente.

ESQUEMA No. 2



CAPITULO V

CONCLUSION

C O N C L U S I O N

En este trabajo se describe la primera preparación - por síntesis enteramente química de un retro-esteroide ($9\beta,10\alpha$). Es también la primera síntesis de un 19-nor-retro-esteroide.

La importancia de los 19-nor-esteroides, así como de los retro-esteroides, es bien conocida. Así que la síntesis descrita en esta tesis, puede abrir un capítulo nuevo de la química de los derivados del ciclopentanoperhidrofenantrenos, permitiendo llegar fácilmente a una nueva clase de compuestos de estereo-química anormal.

El futuro nos indicará si la actividad biológica de - estos derivados tiene un interés semejante al aspecto téorico -- presentado por su síntesis en el laboratorio.

La preparación del nuevo compuesto (VIII) descrito - aquí, implicó la aplicación de métodos modernos de investigación, como son el ultra-violeta, infrarrojo, dispersión rotatoria, di-crosismo circular, resonancia magnética nuclear y análisis de conformación.

Subrayando la importancia de estas técnicas, podemos decir que es gracias a ellas que fue posible de llevar a cabo en poco tiempo la síntesis del primer compuesto de una clase enteramente nueva de esteroides.

CAPITULO VI

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- 1.- W. Dirscherl Z. Physiol. Chem. 239, 53 (1936)
- 2.- W. Dirscherl Z. Physiol. Chem. 233, 13 (1935)
- 3.- C. Djerassi, L. Miramontes and G. Rosenkranz, Am. Soc. 73, 3540 (1951); 75, 4440 (1953).
- 4.- Topics in Organic Chemistry, Reinhold Publ. Corp. N. Y. (1963)
- 5.- Butenandt A. Friedrich, and W. Poschman L. Ber. 75 1931 (1942).
- 6.- Butenandt y L. Poschman, Ber. 77, 394 (1944)
- 7.- J.P.L. Bots, Recueil, 77, 1010 (1958).
- 8.- Windaus, (trabajos resumidos por L. Fieser y M-Fieser) en Topics in Organic Chemistry, Reinhold Publ. Corp. N. Y. 1963, pag. 231.
- 9.- J. Castells, E. H. R. Jones, G. D. Meakins, R. W. J. Williams, J. Chem. Soc. 1159, (1959).
- 10.- E. J. Bailey, J. Elks, J. F. Cughton et L.S. Stephenson. J. Chem. Soc. 4535 (1961).
- 11.- Steroids Reactions, edited by Carl Djerassi, Robert Shapir (1963). pag. 371.
- 12.- H. C. Brown, Tetrahedron, vol. 12 pag. 117-138 (1961).
- 13.- Steroid Reactions edited by Carl Djerassi (1963) pag. 371
- 14.- P. Westerhoff y E. H. Reerink, Recueil Trav. Chim. 79, 771 795, (1960).

- 15.- P. Westerhof y E. H. Reerink, *Recueil Trav. Chim.* 79, 1118 (1960).
- 16.- D. A. Sheperd y Col., *Journal Am. Chem. Soc.* 77, 1212 (1955).
- 17.- Ehrenstein G.W. Barker, 587 (1959)
- 18.- Ehrenstein (Trabajos resumidos por L. Fieser y M. Fieser) en *Steroids*, Reinhold Publ. Corp. N. Y. (1959) pag. 586
- 19.- Schöler, *Acta Endocrinologica* 35, 188-196 (1960)
- 20.- K. G. Tillinger y E. Diesfalussy 35, 197-203 (1960)
- 21.- *Organic Chemistry*, Donald Cram y Hammond (1959) pag. 209
- 22.- *Hidroboration*, H. C. Brown. Inc. New York (1963).
- 23.- *Topics in Organic Chemistry*, Reinhold Publ. Corp. N.Y. (1963) pag. 444.
- 24.- H. C. Brown and G. Zweifel, *J. Am. Chem. Soc.* 82, 1504 (1960).
- 25.- H. C. Brown and G. Zweifel *J. Amer. Chem. Soc.* 81, 247 (1959).
- 26.- H. C. Brown and B. C. Subba Rao, *J. Am. Chem.* 28, 783-786 (1963)
- 27.- H. G. Kuivila, *J. Am. Chem. Soc.*, 76 870 (1954) *ibid* 77, 4014 (1955)
- 28.- J. R. Johnson and M. G. Van Campen *J. Am. Chem. Soc.* 60, 121 (1938).
- 29.- H. C. Brown et B. C. Subba Rao, *J. Org. Chem.* 22, 1136 (1957).

- 30.- D. Cram, Organic Chemistry (1959) pag. 434.
- 31.- A. J. Birch and co-workers, J. Chem. Soc. 430, (1944).
- 32.- A. J. Birch and co-workers, J. Chem. Soc. 809 (1945).
- 33.- A. J. Birch and co-workers, J. Chem. Soc. 593 (1946).
- 34.- A. J. Birch and co-workers, J. Chem. Soc. 102, 1612 (1947).
- 35.- Steroid Reactions, edited by Carl Djerassi (1963) pag. 269
- 36.- Steroid Reactions, edited by Carl Djerassi (1963) pag. 270
271.