

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE LOS COMPUESTOS ENANTIOMERICOS
13 α -ESTR-4-ENO-3,17-DIONA Y 8 α ,9 β ,10 α ,14 β -
ESTR-4-ENO-3,17-DIONA Y COMPARACION DE SUS
PROPIEDADES ESPECTROMETRICAS

YOLANDA CARMEN NAVA FUENTES

Q U I M I C O

1 9 6 7



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

J Ú R A D O :

Presidente: Dr. HUMBERTO ESTRADA.

Vocal: I.Q. HECTOR SOBOL.

Secretario: Dr. PIERRE CRABBE.

Suplente: Q. MA. ELENA CASO.

Suplente: Q.F.B. EDGAR EHNIS DE R.

Desarrollo del tema en SYNTAX S.A.

YOLANDA CARMEN NAVA FUENTES.

Yolanda

Dr. PIERRE CRABBE.

Dr. JOSE IRIARTE.

José Iriarte

A MIS PADRES:

SR. BENITO NAVA CERON

SRA. ANTONIA P. DE NAVA

CON TODO MI CARINO Y AGRADECIMIENTO.

A MIS HERMANOS:

RAFAEL Y AIDA

VICTOR Y DORA GLORIA

DOLORES Y CESAR

CONCEPCION

ROSALBA

AL DR. PIERRE CRABBE.

AL DR. JOSE IRIARTE .

CONTENIDO.-

- I Introducción.
- II Discusión:
 - 1) Síntesis de la 13α -Estr-4-eno-3,17-diona (IV).
 - 2) Síntesis de la $8\alpha,9\beta,10\alpha,14\beta$ -Estr-4-eno-3,17-diona (XIV).
 - 3) Comparación de las propiedades ópticas y espectrométricas de los dos esteroides enantioméricos (IV) y (XIV).
- III Parte experimental.
- IV Conclusiones.
- V Bibliografía.

CAPITULO No. I

INTRODUCCION.

En este trabajo se describe la obtención de dos esteroides enantioméricos derivados del estrano a partir del Eter metílico de estrona.

El fin principal fué la preparación de dos compuestos con la configuración estérica opuesta en toda la molécula; parece ser que hasta ahora no han sido reportadas en la literatura química relativa a esteroides síntesis independientes análogas, cuando involucran inversión en más de dos centros asimétricos.

Ocasionalmente se ha reportado la inversión en uno o dos centros asimétricos de esteroides, pero en la historia de los productos naturales complejos no es frecuente encontrar isómeros en los cuales toda la molécula haya sido invertida.

Se hace una breve discusión del comportamiento químico y de las constantes analíticas que comprueban la estructura de los compuestos intermedarios y finales obtenidos.

Un propósito secundario de estas síntesis fué, poder determinar las actividades biológicas de los enantiómeros preparados.

CAPITULO No. II
DISCUSION.

Para preparar los enantiómeros 13 α -Estr-4-eno-3,17-diona (IV) y 8 α ,9 β ,10 α ,14 β -Estr-4-eno-3,17-diona (XIV), se realizaron dos síntesis independientes partiendo de la misma materia prima.

1) Síntesis de la 13 α -Estr-4-eno-3,17-diona (IV):

Primera mente se realizó una isomerización fotoquímica del grupo metilo en C-13. En el lumi-compuesto obtenido (II), se redujo el anillo aromático por el método de Birch para obtener el compuesto (III) en el cual también se redujo la función cetónica en posición 17 al correspondiente alcohol, que finalmente se reoxidó a la cetona (IV).

a) Preparación del Eter metílico de 13 α -estrona (II).

El Eter metílico de estrona (I) se irradió con luz ultravioleta en la región de 300 m μ ¹, y se obtuvo el Eter metílico de 13 α -estrona (II)²; anteriormente A. Wolff obtuvo el compuesto libre y lo llamó lumiestrona³ habiendo publicado algunas de sus propiedades.

La lumiestrona es un isómero biológicamente inactivo, la isomería que existe entre estrona y lumiestrona es de tipo estérico. El cambio final causado por la exposición a la luz ultravioleta afecta la estereoquímica de un átomo de carbono vecino al grupo absorbente de

la radiación; el cambio efectuado es en el carbono 13, vecino al grupo carbonilo en C-17.

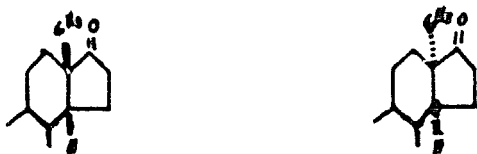
Un cambio de este tipo, por irradiación ultravioleta en un átomo de carbono vecino a un grupo cro móforo, también se ha observado en la conversión del er gosterol a lumisterol⁴.

En nuestros experimentos logramos el aislamiento del compuesto (II), que ha sufrido un cambio en C-13, pero no queda excluida la posibilidad de que durante la exposición a la radiación haya tenido lugar un cambio análogo en el átomo de carbono en posición 9, que es vecino al anillo aromático.

Para determinar la constitución de la lu miestrona Eutenandt y Poschmann⁵, intentaron eliminar las diferencias entre los centros asimétricos de estrona y lu miestrona por medio de una deshidrogenación para llegar a resultados idénticos; el ensayo hecho directamente con es trona dió como resultado la d-isoequilenina⁶; la deshidrogenación de lu miestrona produjo un isómero de la equileni na correspondiente en todas sus propiedades a la l-isoe quillenina⁷, las dos sustancias son antípodas ópticas. El resultado de la deshidrogenación se puede comprender solamente si en la aromatización por deshidrogenación de la estrona ocurre una inversión en C-14, obteniéndose así el

antípoda con rotación a la derecha y que al tratar la estrona con luz ultravioleta ocurre una inversión en el carbono 13 y por deshidrogenación posterior de la lumiestrona se forma el antípoda de la isoequilenina en C-13 y C-14 con rotación a la izquierda.

En otros ensayos Butenandt y Poschmann⁸, irradiando con luz monocromática, llegaron al resultado de que el cambio de estrona a lumiestrona es irreversible en esas condiciones y que si ocurre alguna reversibilidad es de orden inferior al 1%.



Las bandas características en el espectro infrarrojo de ambos compuestos son las mismas: a 1725 cm^{-1} del grupo carbonilo presente en la posición 17, y a 1613 cm^{-1} del anillo aromático con un grupo metoxilo. Su espectro de absorción de luz ultravioleta muestra máximos a la misma longitud de onda: λ máx. 278,287 μ . que corresponden al anillo aromático. La rotación del Eter metílico de 13 α -estrona (II) es de -30° .

b) 17 β -Hidroxi-13 α -estr-4-en-3-ona (III).

La preparación de la 17 β -Hidroxi-13 α -estr-

4-en-3-ona, se efectuó reduciendo el Eter metílico de 13 α -estrona (II) por el método de Birch⁹; como agente reductor se usa litio disuelto en amoníaco líquido, que reduce tanto al anillo aromático como al grupo cetónico en posición 17, utilizando etanol como fuente de protones.

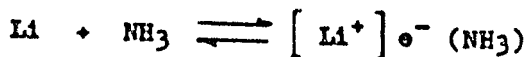
En muchos casos se usan métodos de reducción con soluciones de metales, en los cuales la forma de reacción consiste en adición de electrones; en otros casos puede producirse hidrógeno nascente en la superficie de la mezcla reaccionante.

El litio y el amoníaco líquido se comportan como una solución de electrones solvatados en equilibrio con los iones del metal; por ello esta reacción puede considerarse como adición de electrones.

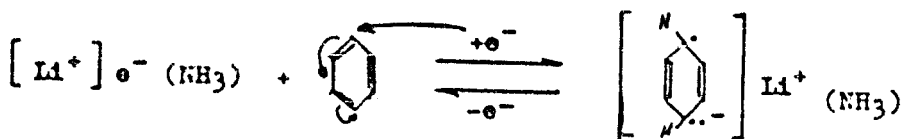
Wilds y Nelson¹⁰ fueron de los primeros que utilizaron litio en lugar de sodio en sus experimentos, agregando un alcohol al final de la reacción como productor de protones.

Ocurre un estado de transición en que los puntos de adición de los átomos de hidrógeno, corresponden a las posiciones de máxima estabilidad, formándose un sistema alílico doble. El mecanismo¹¹ mediante el cual se efectúa la reacción de reducción de Birch es el siguiente: El metal disuelto en el amoníaco forma un complejo que --

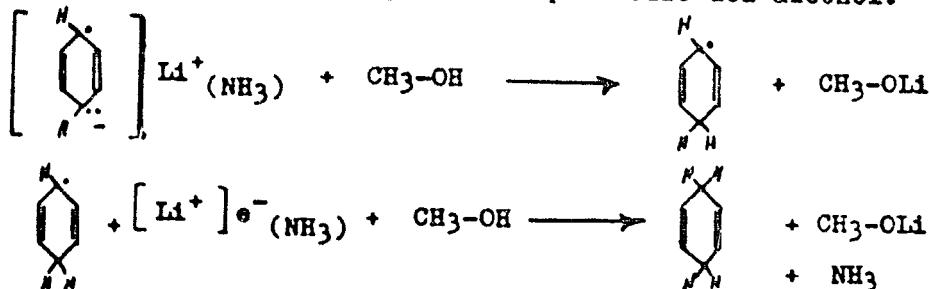
corresponde a un catión solvatado, quedando el electrón unido por un débil enlace y formando un par iónico.



El electrón es transferido al núcleo aromático formando un ión negativo inestable.



Rapidamente el anión es protonado por medio del alcohol.



El compuesto obtenido por reducción de - Birch no presentó absorción en el espectro ultravioleta.

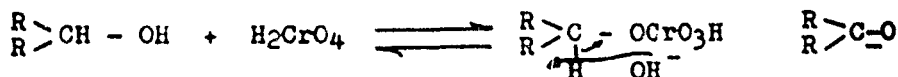
Para obtener la cetona α - β no saturada - se hidrolizó en medio ácido el derivado deshidrogenado.

El compuesto obtenido por hidrólisis (III) presentó absorción máxima a 240 μ en el espectro ultravioleta, característica de grupos cetónicos conjugados. En su espectro infrarrojo apareció absorción a 3500 cm^{-1} característica del grupo oxhidrilo en C-17 y a 1680 cm^{-1} correspondiente al grupo cetónico α - β no saturado.

c) 13 α -Estr-4-eno-3,17-diona (IV).

El compuesto (IV) se obtuvo por oxidación de la 17 β -Hidroxi-13 α -estr-4-en-3-ona (III) con ácido crómico; en su espectro de absorción infrarroja presentó una banda a 1740 cm^{-1} , característica del grupo carbonilo de una ciclopentanona; así mismo desapareció la banda característica del grupo oxhidrilo a 3500 cm^{-1} .

Los alcoholes secundarios son altamente reactivos, pueden oxidarse con facilidad: Por ejemplo con el reactivo de Jones¹² que es ácido crómico 8N en ácido sulfúrico 8N y empleando acetona como solvente, ésta afecta las propiedades del reactivo de oxidación, siendo la reacción casi instantánea.



El cromo se une en forma de trióxido de cromo¹³ formando el ester crómico; al ser adicionada una base se elimina el cromo en forma de HCrO_3^- .

Cuando se usa trióxido de cromo y piridina¹⁴ se forma un complejo intermedio, cromato de piridinio, que más tarde transforma el grupo oxhidrilo en cetónico.

2) Síntesis de la 8 α ,9 β ,10 α ,14 β -Estr-4-eno-3,17-diona (XIV)

La preparación de los compuestos designados con los números del (V) al (XII), ha sido reportada - anteriormente por Johnson y Johns¹⁵, por lo que en esta - parte de nuestra síntesis seguimos sus direcciones en lo esencial, comprobando la identidad de los intermediarios por comparación de sus constantes con las reportadas y mo dificando sólo algunas técnicas experimentales. Sin embargo, es interesante anotar que, cambiando las condiciones experimentales, es posible inducir la transformación del Eter metílico de 15-dehidroestronea (IX) hacia la obtención de uno de sus dos isómeros en mayor cantidad: el Eter metílico de 8(9)-dehidro-14 β -estronea (XII) requerido en las etapas siguientes para la síntesis del anantiómero (XIV).

a) Eter metílico de 8(9)-dehidro-14 β -estronea (XII).

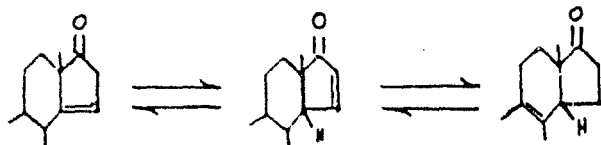
El compuesto (XII) se obtuvo con un rendimiento de 95% a partir del Eter metílico de 15-dehidroestronea (IX) por isomerización con ácido paratoluensulfónico, utilizando como solvente tolueno a temperatura de reflujo.

Es importante la observación del efecto - de los diversos solventes empleados en lo que respecta a la obtención de mayor concentración de uno de los dos isó

meros en la mezcla de reacción:

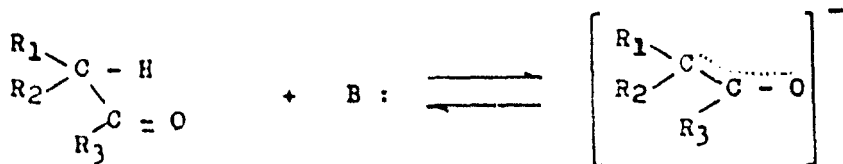
Empleando solo benceno como solvente, se obtiene una mezcla de los isómeros en composición aproximada de 60% del Eter metílico de 14-dehidroestronea (X), 35% del Eter metílico de 15-dehidro-14 β -estronea (XI) y 5% del Eter metílico de 8(9)-dehidro-14 β -estronea (XII).

La isomerización se debe al equilibrio - que existe entre los compuestos X \rightleftharpoons XI \rightleftharpoons XII que tienen tres átomos de carbono en relación tautómerica debido a - la relativa movilidad de la fusión de los anillos C y D.



La isomerización¹⁶ de estos compuestos es debida a un cambio prototrópico; estos cambios en compuestos que tienen grupos carbonilo son catalizados por ácidos o bases que causan el desplazamiento de protones.

Al catalizar la reacción con una base, el protón lábil se une al catalizador formándose un anión intermedio inestable que da lugar a la formación de la doble ligadura en otra posición, regenerándose la base.



droxi-13 α -estr-4-en-3-ona (III) en la primera síntesis.

El compuesto (XII) presentó dificultad al reducirse probablemente por la presencia de la doble ligadura en posición 8-9.

Los compuestos no saturados pueden ser hidrogenados mediante un catalizador específico. Los catalizadores más activos son los metales platino y paladio; estos metales deben ser preparados en forma de partículas extraordinariamente pequeñas presentando una gran superficie siendo capaces de adsorber en su superficie tanto el compuesto no saturado como al hidrógeno. Sabatier prepara los catalizadores¹⁸ activos de metales complementándolos con una base y efectuando la hidrogenación en fase de vapor a 300°C

Raney describe un catalizador¹⁹ de hidrogenación que se obtiene atacando una aleación de níquel y aluminio con solución caliente de hidróxido de sodio; el níquel - Raney es suficientemente activo para producir hidrogenaciones a temperatura ambiente y baja presión.

Una interesante característica de la hidrogenación catalítica es que siempre tiene lugar la adición en relación *Cis*²⁰. Es probable que la hidrogenación proceda a través de un compuesto intermedio cíclico y que las moléculas de la sustancia a hidrogenar se coloquen por su cara más plana sobre la superficie del catalizador; forman

do los carbonos no saturados un complejo cíclico con el metal.

Durante la reducción por Birch del compuesto (XII), el grupo cetónico en C-17 es simultáneamente reducido sin selectividad estereoquímica, obteniéndose una mezcla epimérica del compuesto 19-Nor-17-testosterona (XV) y del compuesto cristalino 17 α -hidroxi-8 α ,9 β ,10 α ,14 β -estr-4-en-3-ona (XIII), que presentó las siguientes constantes: p.f. 140-141 $^{\circ}$; $[\alpha]_D^{25}$ -46 $^{\circ}$; $\lambda_{\text{máx}}$. 240 m μ ; el espectro infrarrojo muestra un máximo a 3400 cm^{-1} característica del grupo oxhidrilo. Su microanálisis está de acuerdo con la fórmula empírica $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_2$.

c) Oxidación de la 19-Nor-17 β -testosterona (XV).

La mezcla epimérica correspondiente a la estructura según fórmula (XV) se oxida en el carbono 17 -- con el reactivo de Jones, obteniéndose el compuesto conocido Estr-4-eno-3,17-diona²¹ (XVI), cuyo punto de fusión mixto con el compuesto auténtico 19-Nor- Δ^4 -androsteno-3,17-diona no presentó abatimiento, comprobándose así, y también por medio de sus espectros infrarrojos, su identidad. Presenta en el infrarrojo una banda de absorción a 1740 cm^{-1} característica del grupo carbonilo en C-17; en el espectro ultravioleta tiene su máximo de absorción a 240 m μ que corresponde a la cetona conjugada (Δ^4 -3-cetona).

d) Oxidación de la 17 α -hidroxi-8 α ,9 β ,10 α ,14 β -estr-4-en-3-ona (XIII).

La oxidación del grupo oxhidrilo de la 17 α -hidroxi-8 α ,9 β ,10 α ,14 β -estr-4-en-3-ona, se efectuó con el reactivo de Jones, dando como producto la 8 α ,9 β ,10 α ,14 β -Estr-4-eno-3,17-diona (XIV) que presentó una banda de absorción en el espectro infrarrojo a 1740 cm^{-1} correspondiente al grupo carbonilo en posición 17, y una banda a 1670 cm^{-1} del grupo ceténico conjugado. El microanálisis está de acuerdo con la fórmula empírica $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_2$.

3) Comparación de las propiedades ópticas y espectrométricas de los dos esteroides enantioméricos (IV) y (XIV).



a) Actividad óptica.-

Biot en 1815 descubrió²² que ciertos compuestos orgánicos en solución hacen girar el plano de polarización de la luz y consideró que esta propiedad residía en las moléculas del cuerpo disuelto. Este fenómeno no está relacionado solamente a una forma cristalina (por Ejem. cuarzo) sino que es el resultado de la estructura -

molecular de un compuesto, como en las sustancias orgánicas que presentan uno o varios átomos de carbón asimétricos en su molécula.

Fresnel²³, más tarde, demostró que el poder rotatorio de una sustancia ópticamente activa varía en función de la longitud de onda de la luz polarizada.

Biot encontró que el ácido tartárico es un compuesto ópticamente activo, estudió un subproducto de la purificación del ácido tartárico y lo llamó ácido racémico habiendo descubierto que el ácido tartárico y sus sales son dextrógiras, mientras que el ácido racémico y sus sales son ópticamente inactivas. Pasteur, en sus estudios cristalográficos²⁴, realizó el desdoblamiento del ácido racémico en los ácidos d-tartárico y l-tartárico, que tienen en todo el mismo comportamiento físico y químico, excepto en que hacen girar el plano de polarización de la luz en sentido opuesto y en que forman cristales hemidrícos con simetría opuesta. Esta primera separación de los dos componentes de una mezcla racémica, se realizó en 1848 y es particularmente notable, ya que se puede lograr en muy pocos casos y los métodos empleados son elaborados y presentan gran dificultad experimental.

En 1922 se dió a conocer el desdoblamiento del ácido orto dinitro difénico, un derivado difenílico --

que no contiene átomos de carbono asimétricos y sin embargo existe en dos formas relacionadas entre sí como un objeto a su imagen; el fenómeno se interpretó como debido a la restricción en la rotación alrededor del enlace sencillo a causa de los voluminosos substituyentes en posición orto; los dos anillos están fijos en planos aproximadamente perpendiculares por lo cual es posible la isomería óptica. Esta isomería óptica se observa solo en los derivados difenilicos que tengan por lo menos tres substituyentes en orto.

Dispersión Rotatoria.- Los campos eléctricos y magnéticos están relacionados en toda onda luminosa en función del tiempo, oscilando perpendicularmente uno con relación al otro y perpendicular a su dirección de propagación en el espacio.

La ecuación de Fresnel determina la actividad óptica con una diferencia de índices de refracción para la luz polarizada circularmente a la derecha y a la izquierda.

$$\alpha = \frac{\pi}{\lambda} (n_L - n_R) ; [\alpha] = \frac{\alpha}{c} \frac{1000}{\pi}$$

λ - longitud de onda de la luz incidente.

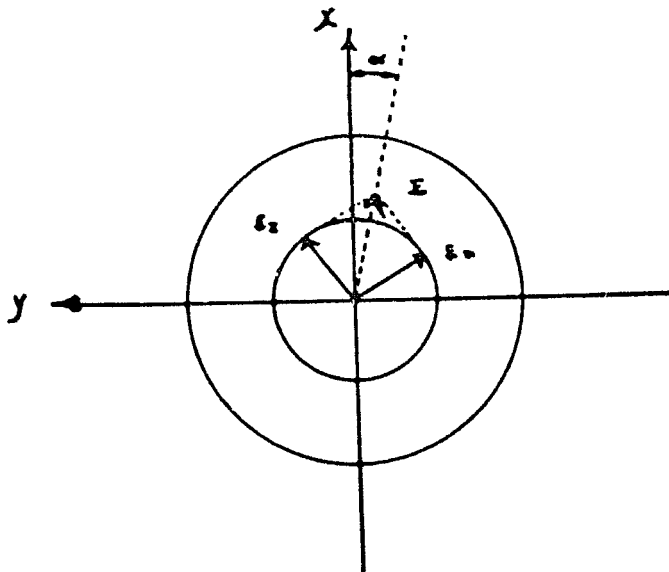
$[\alpha]$ - rotación específica.

α - rotación en radianes.

c - concentración en g/l.

$\frac{180cD}{\pi}$ - factor de conversión a grados.

Si los índices del medio a analizar son diferentes para un haz luminoso monocromático circularmente polarizado a la derecha y a la izquierda, los constituyentes del campo eléctrico E serán transmitidos con velocidades diferentes, — observándose una diferencia de fase que se traduce en la rotación en un ángulo α del plano de polarización.



Una curva de dispersión rotatoria²⁵ se obtiene relacionando la variación de la actividad óptica - en función de la longitud de onda. En compuestos que no - tienen grupos cromóforos la actividad óptica disminuye al aumentar la longitud de onda, observándose una curva de - dispersión rotatoria normal o continua. En compuestos con uno o varios grupos cromóforos en su molécula las curvas de dispersión rotatoria son anormales o discontinuas y presentan máximos o mínimos en la región del espectro en donde se manifiestan esos cromóforos.

Dicroísmo Circular.- Al propagarse la luz a través de una solución ópticamente activa, sus componentes polarizados circularmente a la derecha o a la izquierda se transmiten con velocidades diferentes y además son absorbidos de manera distinta. En este fenómeno el vector luminoso no describe una trayectoria circular, sino elíptica; es decir, cuando los cuerpos ópticamente activos son atravesados por luz polarizada en su zona de absorción, esta luz no adopta un frente de onda circular, sino que origina una onda elípticamente polarizada.

Las curvas de dicroísmo circular²⁵ se re-presentan relacionando la longitud de onda y la absorción ΔE que se obtiene de la siguiente ecuación²⁶:

$$\Delta E = E_I - E_D = \frac{D.M.S. \cdot 10^{-4}}{c.l}$$

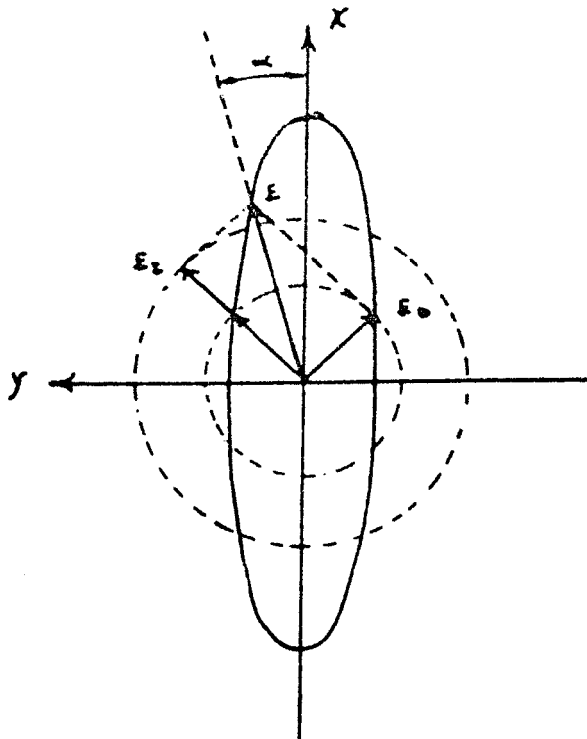
D - desviación en mm.

S - sensibilidad.

M - peso molecular.

c - concentración en g/l.

l. - longitud de la celda en cm.

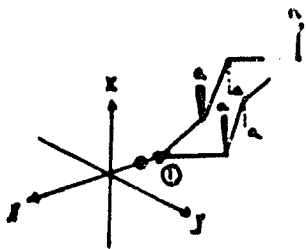


Efecto de Cotton.- El efecto de Cotton²⁷, se debe a la combinación de los fenómenos de dispersión rotatoria (diferencia de velocidades de transmisión de la luz polarizada) y de dicroísmo circular (diferencia

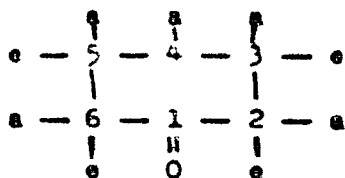
de absorción), en la región de la longitud de onda donde el compuesto ópticamente activo presenta una banda de -- absorción.

Regla de los Octantes.— La regla de los octantes²⁸ relaciona el signo y amplitud del efecto de Co tton de una cetona saturada generalmente hexocíclica y la orientación especial de los sustituyentes con relación a la función carbonilo, es decir, deduce la simetría de un determinado compuesto según la estructura y conformación de su dispersión rotatoria.

El anillo de la ciclohexanona se divide en ocho octantes según tres planos de simetría: El plano X es vertical y pasa por las posiciones C-1 y C-2; el plano Z es horizontal, e incluye al grupo carbonilo en C-1 y al átomo de carbono en posición 2 del lado derecho y al átomo de carbono en posición 6 del lado izquierdo; el tercer plano Y es perpendicular al plano X.

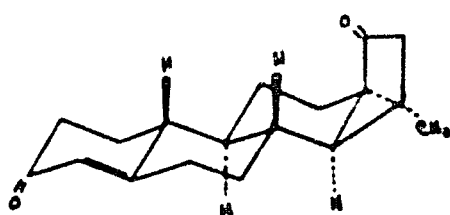


Si los sustituyentes situados en la posición C-2 al carbonilo tienen configuración axial, se produce un efecto de Co tton positivo.

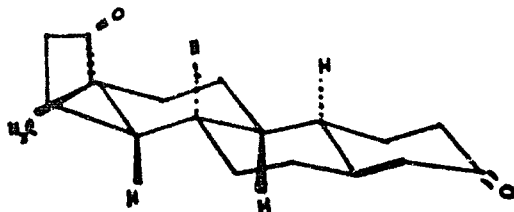


Si los sustituyentes situados en posiciones C-3 y C-6 al carbonilo tienen configuración axial, se produce un efecto Cotton negativo.

Por medio de la regla de los octantes se determinó el efecto Cotton de los enantiómeros:



Efecto Cotton negativo - debido a que el sustituyente en C-2 tiene configuración ecuatorial, y se encuentra del lado izquierdo del eje Z.



Efecto Cotton positivo - debido a que el sustituyente en C-2 tiene configuración ecuatorial, pero del lado derecho del eje Z.

b) Enantioformismo.-

Un átomo de carbono que tiene cuatro sustituyentes diferentes es un centro asimétrico que permite dos disposiciones en el espacio, es decir, hace posi-

ble la existencia de dos isómeros con relación enantiomórfica.

Según la teoría de Van't Hoff²⁹- Le Bel, - la fórmula general que nos da el número de isómeros es $X - 2^n$, en donde n representa el número de átomos de carbono asimétricos.

Con un compuesto con uno o más centros de asimetría es posible la racemización (de dextro o levo a dl-) selectiva de uno de ellos siempre que haya un átomo de hidrógeno en el carbono asimétrico y que sea contiguo a un grupo carbonilo. En todos los ejemplos en que se han aislado puras las dos formas d- y l-, se han encontrado idénticas constantes físicas, dentro de los límites de error experimental, con la única diferencia del sentido opuesto en la rotación óptica; las propiedades químicas son las mismas en ambos casos, reaccionan de igual manera y las reacciones transcurren a la misma velocidad. La exacta correspondencia en las propiedades físicas se justifica porque cada enantiomorfo tiene los mismos grupos y se encuentra en igual relación de volumen, cualquier atracción o repulsión que se manifieste en una de las formas ha de ser igual también en la otra.

En aquellos casos en que partes iguales de los dos enantiomorfos son incapaces de combinarse en--

tre sí para dar un compuesto molecular, pero que producen una mezcla racémica o conglomerado, esta mezcla funde siempre a más baja temperatura. En estos casos la adición de uno de los isómeros activos a la mezcla inactiva eleva el punto de fusión en lugar de disminuirlo; esta diferencia permite distinguir con facilidad entre compuestos racémicos y mezclas racémicas.

El comportamiento general en cuanto a la síntesis de compuestos ópticamente activos, es que la formación de un átomo de carbono asimétrico se realiza ya sea por adición a un doble enlace o por sustitución de un -- grupo unido a un átomo de carbono dando así un producto de la serie esterequímica opuesta.

c) Enantioisomerismo de la 13 α -Estr-4-eno-3,17-diona (IV) y de la 8 α ,9 β ,10 α ,14 β -Estr-4-eno-3,17-diona (XIV).-

Los isómeros sintetizados presentan espectros infrarrojo idénticos, indistinguibles por superposición; también sus otras propiedades físicas como punto de fusión, espectro ultravioleta, espectro de resonancia magnética nuclear y espectro de masa son iguales; la rotación específica presenta en ambos enantiómeros el mismo - valor absoluto pero signos opuestos.

En la tabla que sigue se consignan algunas

de estas propiedades que consideradas conjuntamente con sus gráficos de dispersión rotatoria y de dicroísmo circular (que se representan en las ilustraciones adjuntas), demuestran la relación de enantiomorfismo entre los compuestos comparados.

La comparación de las curvas de dispersión rotatoria ha inducido a atribuir una relación enantiomérica integral y consecuentemente de la uniones de los anillos A, E, C y D.

El punto de máxima rotación negativa ($[\phi]_{-300}$ a 351 m μ) del compuesto (IV) es aproximadamente igual al máximo de rotación positiva ($[\phi]_{+263}$ a 351 m μ) del compuesto (XIV).

El punto medio λ_0 de la onda es el punto de rotación cero, o sea donde la curva de dispersión rotatoria cambia de signo; ese punto define la longitud de onda de una banda de absorción y teóricamente corresponde a la longitud de onda de la banda de absorción en el espectro ultravioleta (325 m μ) del grupo carbonilo saturado.

En cuanto a conformación³⁰ la curva para Δ^4 -3-cetona de configuración 8α difiere de la cetona de configuración 8β natural y la diferencia es probablemente debido a que la unión de los anillos B/C, fuerza al --

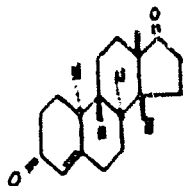
anillo B o al anillo C a adoptar una conformación de bote.

Las curvas de dispersión de rotación óptica y las de dicroísmo circular, son una la imagen de la otra y esto confirma la estereoequivalencia en todos sus centros asimétricos.

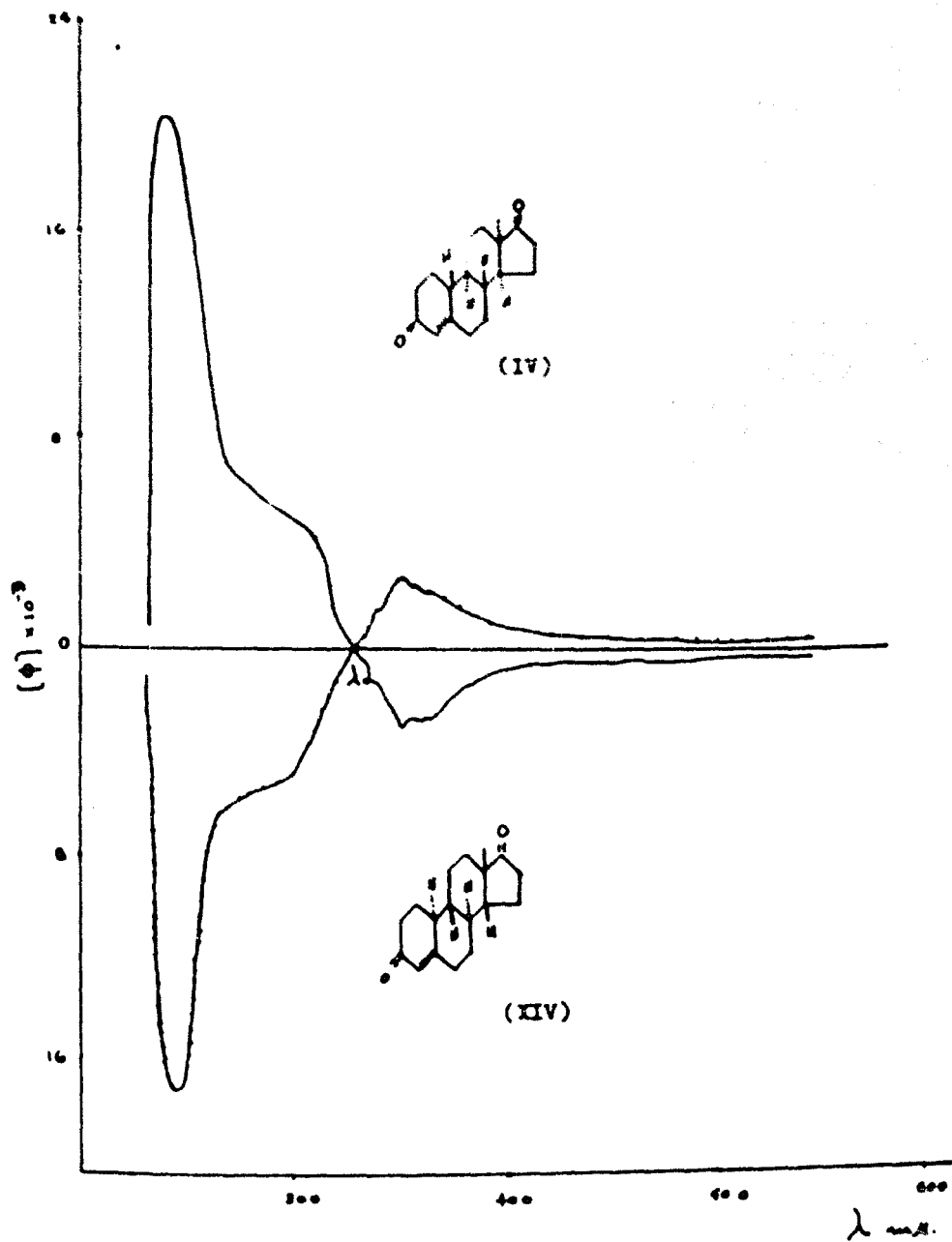
Como corolario, se postula la estereoequivalencia C-8 4H para el compuesto 8 α ,9 β ,10 α ,14 β -Estr-4-eno-3,17-diona (XIV).

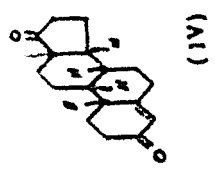
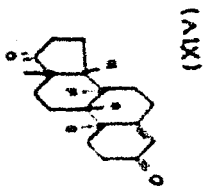
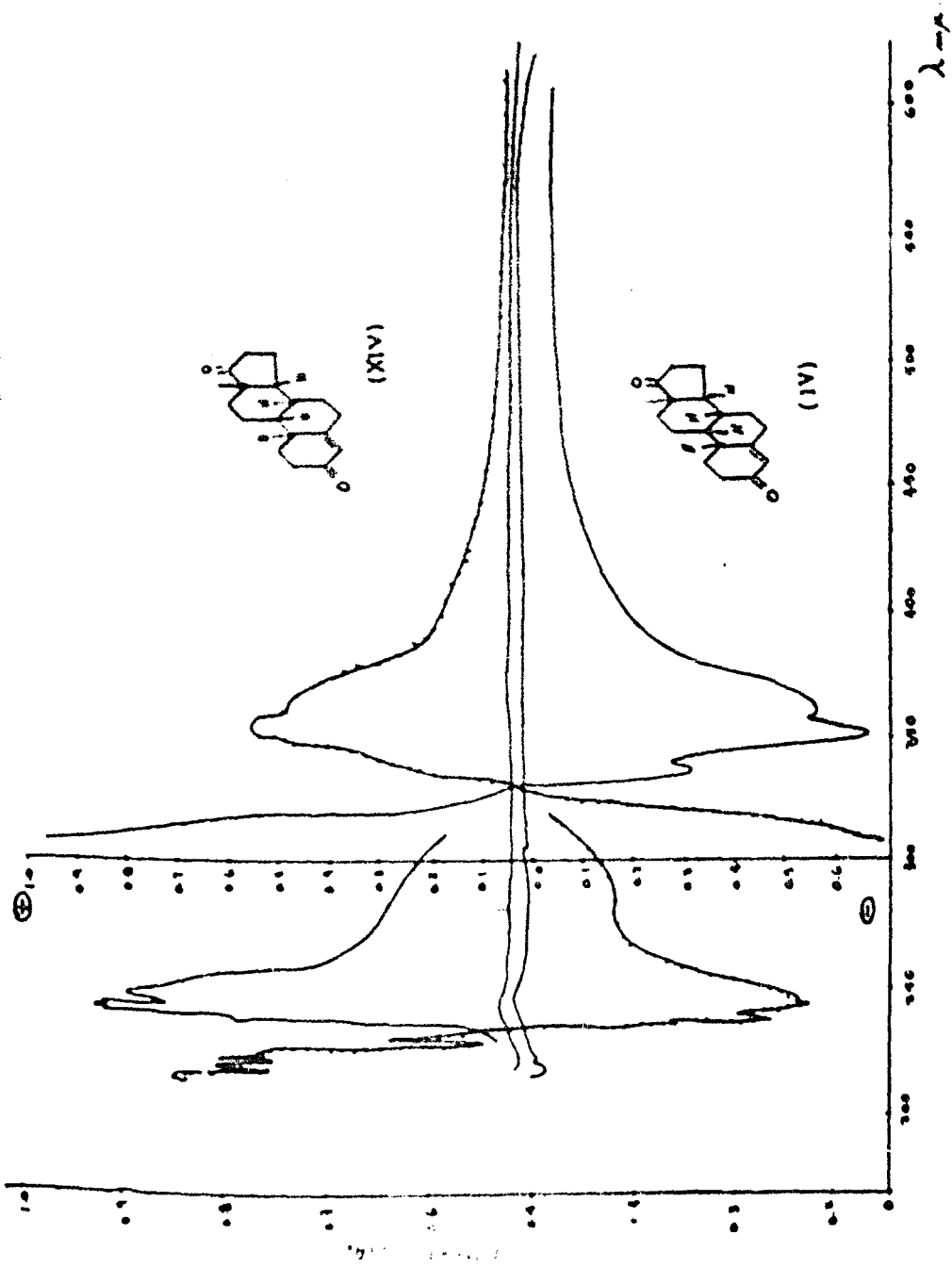


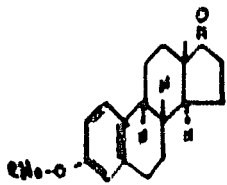
p.f. °C	ν máx. cm ⁻¹	λ máx. mu	r.m.n. c.p.s.	C ₁₈ H ₂₄ O ₂		[α] _D ²⁰	Efecto Cotton
				Calc.	Encontr.		
160-162	1670 1740 1615	240	60.4(18-H) 351.6(H,C ₄)	C, 78.33 H, 9.00 O, 12.12	79.37 8.88 11.25	+45	(-)



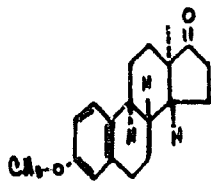
p.f. °C	ν máx. cm ⁻¹	λ máx. mu	r.m.n. c.p.s.	C ₁₈ H ₂₄ O ₂		[α] _D ²⁰	Efecto Cotton
				Calc.	Encontr.		
160-162	1670 1740 1615	240	60.4(18-H) 351.6(H,C ₄)	C, 78.33 H, 9.00 O, 12.12	79.14 8.88 12.60	+45	(+)



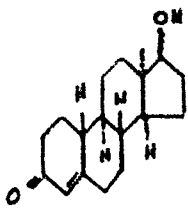




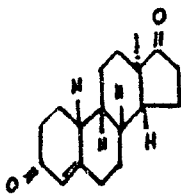
I



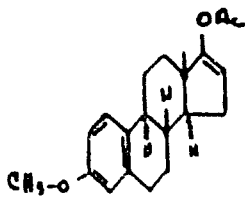
II



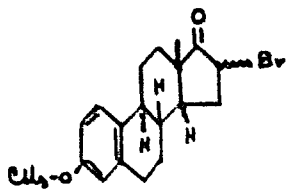
III



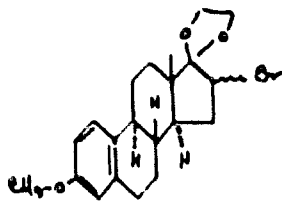
IV



V



VI



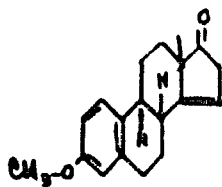
VII



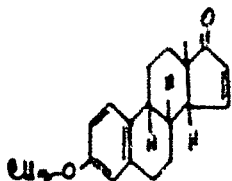
VIII



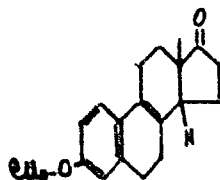
IX



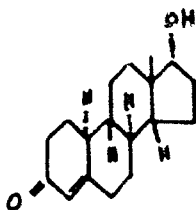
X



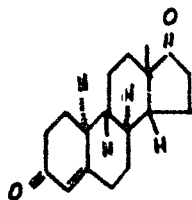
XI



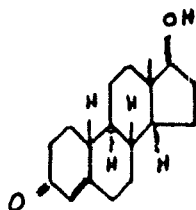
XII



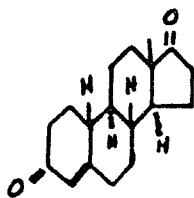
XIII



XIV



XV



XVI

CAPITULO No. III
PARTE EXPERIMENTAL.

Este trabajo en que se reporta la obtención de los enantiómeros 13 α -Estr-4-eno-3,17-diona y 8 α , 9 β ,10 α ,14 β -Estr-4-eno-3,17-diona, fué realizado en los laboratorios de Syntex S.A. en el departamento de investigación.

Las constantes físicas de los compuestos, tanto intermediarios como finales, se determinaron en su departamento analítico. Los puntos de fusión (en $^{\circ}\text{C}$) se tomaron en un aparato Mel-Temp. Los espectros de absorción en el infrarrojo (en cm^{-1}) se determinaron empleando pastillas de bromuro de potasio en un aparato Perkin-Elmer 21. Los espectros de absorción ultravioleta (en μ) se determinaron empleando como solvente etanol en un espectrómetro Beckman D.U. Las rotaciones ópticas (en $^{\circ}$) se determinaron en cloroformo en un polarímetro Rudolf No. 173. Los análisis elementales se determinaron en Midwest Microlab. Inc. Forest Lane, Indianápolis 20, Ind. U.S.A.

Los espectros de resonancia magnética nuclear se determinaron en los laboratorios Syntex de Palo Alto California, reportados en ciclos por segundo.

Las curvas de dispersión rotatoria y de dicroísmo circular se determinaron en un aparato Mod. ORD/UV-5 de la casa Japan Spectroscopic Co. L.T.D. Japón, se utilizó dioxano como solvente a 20° .

Síntesis de la 13 α -Estr-4-eno-3,17-diona (IV).

Irradiación del Eter metílico de estrona (I).

Se disolvieron 10 g. del Eter metílico de estrona en 500 ml. de tetrahidrofurano anhidro y se irradiaron en atmósfera de nitrógeno con una lámpara ultravioleta Hanau Q-81[#], durante 12 horas en un aparato con iluminación central provisto de un refrigerante de agua. La rotación se mantuvo con agitación por medio de una barra magnética. El residuo obtenido por evaporación del solvente dió $[\alpha]_D^{20} + 16^\circ$; se cromatografió en sílice eluyendo con hexano, y se obtuvieron 2.71 g. del Eter metílico de 13 α -estrona (II) (luriestrona³) con p.f. 126-128°. Se obtuvo cristalizando de etanol una muestra más pura con las siguientes constantes: p.f. 126-128° $[\alpha]_D^{20} - 30$; $\lambda_{\text{máx.}}$ 278, -287 m μ (log E 3.31, 3.28); $\nu_{\text{máx.}}$ 1725, 1613; r.m.n. 61 (18-H); 223.5 (metoxilo), 397 (H en C-4) \sim 406 (H en C-2), \sim 436, 426.5 (H en C-1) c/s.

Preparación de 13 α -Estr-4-eno-3,17-diona (IV).

Una solución de 1.08 g. del Eter metílico de 13 α -estrona (II) y 100 ml. de dioxano anhidro, fueron adicionados a una solución de 2 g. de litio disueltos en una mezcla de 300 ml. de amoníaco líquido (2 partes) y --

[#] Quarzlampen Gesellschaft N.B.H. Hanau. Alemania.

dioxano anhidro (1 parte). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, se adicionó metanol gota a gota, hasta de desaparición del color azul (cerca de 1 hora). El amoníaco en exceso se dejó evaporar, se vertió en un exceso de solución saturada de cloruro de amonio, el producto se extrajo con cloruro de metileno, lavando con agua. Al residuo amorfo obtenido se le adicionaron 50 ml. de metanol y 45 ml. de una solución de ácido clorhídrico-agua (1:1) y se agitó por una hora a temperatura ambiente; se extrajo con cloruro de metileno y se purificó por cromatografía en columna de sílice habiéndose obtenido 250 mg. de una fracción amorfa de 17 β -Hidroxil-1 α -estr-4-en-3-ona (III) con λ máx. 240 (log. E 3.17) y ν máx. 3300, 1650 cm^{-1} esta fracción se obtuvo eluyendo con hexano-acetato de etilo en proporción 4:1. Este producto (III) se disolvió en 3 ml. de acetona y se oxidó a C-3^o con 0.2 ml. de ácido crómico 8N, agitando la reacción durante 10 minutos; se suspendió la reacción por adición de agua, se neutralizó con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con cloruro de metileno, habiéndose obtenido 220 mg. de un producto homogéneo: 13 α -Estr-4-eno-11-diona (IV), el cual fué cristalizado de metanol. Presentó las siguientes constantes: p.f. 160-162^o; [α]_D²⁰; λ máx. 240 m μ (log E 4.23); ν máx. 1740, 1670, 1615 cm^{-1} ; r.m.n. (C-4 (1 α -H), 351.6 (H en C-4) c/s.

Análisis calculado para $C_{18}H_{26}O_2$: C, 78.33; H, 9.00; O, 12.12
Encontrado: C, 79.37; H, 9.68; O, 11.25

Síntesis de la 8 α ,9 β ,10 α ,14 β -Estr-4-eno-3,17-diona (XIV).

La parte experimental correspondiente a la obtención de los compuestos anotados con los números del (V) al (XII), la reportan con anterioridad Johnson y Johns¹⁵.

Preparación del Eter metílico de 8(9)-dehidro-14 β -estrona (XII).

Una mezcla de 2.33 g. del Eter metílico de 15-dehidroestrona (IX), 1.5 g. de ácido paratoluensulfónico monohidratado y 120 ml. de tolueno, se mantuvo con calentamiento y agitación a reflujo durante 16 horas; se extrajo lavando con una solución saturada de bicarbonato de sodio y agua hasta neutralidad. El solvente se evaporó al vacío y el residuo obtenido cristalizó de metanol dando 1.8 g. (80%) del Eter metílico de 8(9)-dehidro-14 β -estrona (XII) con p.f. 116-118°; λ máx. 274 (log E 4.2). Una recrystalización del mismo solvente da una muestra -- analítica con las siguientes constantes: p.f. 121-122°; $[\alpha]_D^{25}$ +213; λ máx. 273-274 mu. (log E 4.22); ν máx. 1730, 1650, 1610 cm^{-1} ; r.m.n. 64.6 (18-H), 159.0, 166.9 (H-ben cíclicos), 227.8 (metoxilo), 401.5 (H en C-4), 401.5, 407,

40% (H en C-2). 420, 433 (H en C-1) c/s.

Reducción de Birch del Éter metílico de 8(9)-dehidro-14 α -
estrona (XII).

Se disolvieron 2.5 g. de litio en 200 ml. de amoníaco líquido y 200 ml. de diclorano anhidro, manteniendo la reacción en agitación durante una hora; se adicionaron 1.67 g. del Éter metílico de 8(9)-dehidro-14 α -estrona (XII) agitando durante dos horas más; se agregó metanol a la mezcla lentamente, hasta desaparición del color azul (aproximadamente en una hora). El amoníaco en exceso se dejó evaporar se vertió en una solución saturada de cloruro de amonio y el producto se extrajo con cloruro de metileno. El residuo amorfo obtenido, 1.75 g. se hidrolizó disolviendo el esteroide en 75 ml. de metanol, agregando 75 ml. de una solución de ácido clorhídrico-agua (1:1) la mezcla de reacción se mantuvo con agitación durante una hora a temperatura ambiente; se neutralizó con solución de bicarbonato de sodio y se extrajo con cloruro de metileno habiéndose obtenido un residuo con λ máx. 240 m μ (log E 3.97); se cromatografió éste en cromatoplaaca preparativa de sílice-gel fluorescente; desarrollando con hexano-acetato de etilo en proporción 5:1; se extrajo cada zona con acetato de etilo. Se obtuvieron: 60 mg. de un pro

ducto amorfo sin absorción ultravioleta específica, 150 mg. de un producto con p.f. 131-140° que corresponde a la 17 α -Hidroxi-8 α ,9 β ,10 α ,14 β -estr-4-eno-3,17-diona (XIII); y 350 mg. de una mezcla epimérica de la 19-Nor-17 β -testosterona (XV), la cual no pudo obtenerse cristalina.

La muestra analítica del retro-esteroide (XIII) se preparó por recristalización con éter y presentó las siguientes constantes: p.f. 140-141°; $[\alpha]_D^{25}$ -46; $\lambda_{\text{máx.}}$ 242 (log E 4.2); $\nu_{\text{máx.}}$ 3400, 1645, 1615 cm^{-1} ; r.m.n. 50.6 (18-H), 139 (-OH), 226.5, 231 (17-H) 350 (H en C-4) c/s.
Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_2$: C, 78.79; H, 9.55; O, 11.66
Encontrado: C, 78.85; H, 9.50; O, 12.04

8 α ,9 β ,10 α ,14 β -estr-4-eno-3,17-diona (XIV).

Una solución de 99 mg. de 17 α -Hidroxi-8 α ,9 β ,10 α ,14 β -estr-4-en-3-ona (XIII) y 10 ml. de acetona se oxidó a 0-5° con 0.1 ml. de ácido crómico 8N agitando durante 10 minutos. Se suspendió la reacción por adición de agua, se extrajo con acetato de etilo lavando con solución saturada de bisulfito de sodio y con agua hasta neutralidad. El residuo obtenido. 88.4 mg. resultó ser homogéneo en cromatoplaque y cristalizó más tarde con éter. Una muestra pura, se obtuvo recristalizando con el mismo solvente. Presentó p.f. 140-141°; $[\alpha]_D^{25}$ +44; $\lambda_{\text{máx.}}$ 240 m μ (log E 4.24); $\nu_{\text{máx.}}$ 1740, 1615 cm^{-1} ; r.m.n. 50.4 (18-H); 351.6 (H en C-4) c/s.

Análisis calculado para $C_{18}H_{24}O_2$: C, 78.33; H, 9.00; O, 12.12
Encontrado: C, 79.14; H, 8.76; O, 12.60

Oxidación de la 19-Nor-17 β -testosterona (XV).

Se disolvieron en 23 ml. de acetona 235 mg de la mezcla opálica en C-17 (XV) obtenida en el proceso experimental de la reducción de Birch del éter metílico de 8(9)-dehidro-14 β -estrone (XIII). Se oxidó esta solución con 0.23 ml. de ácido crómico 8N a 0-5°, agitando durante 12 minutos; se agregó solución de bisulfito de sodio, se extrajo con cloruro de metileno lavando con agua hasta neutralidad, habiéndose obtenido 220 mg. de un residuo cristalino, el cual fué purificado por recristalización de metanol-éter e identificado por punto de fusión mixto y por comparación del espectro infrarrojo como el compuesto conocido: Estr-4-eno-3,17-diona (XVI) con p.f. 160-162°; $[\alpha]_D^{25} +140$
 $\lambda_{\text{máx.}}$ 240 (log E 4.2); $\nu_{\text{máx.}}$ 1740, 1670, 1620 cm^{-1} ; -
r.m.n. 90.0 (13-H), 351.6 (H en C-4) c, s.

Análisis calculado para $C_{18}H_{24}O_2$: C, 78.33; H, 9.00; O, 12.12
Encontrado: C, 78.80; H, 8.59; O, 13.03

CAPITULO No. IV
CONCLUSIONES.

- 1.- Se sintetizaron los antipodas ópticos 13 α -Estr-4-eno-3,17-diona (IV) y 8 α ,9 β ,10 α ,14 β -Estr-4-eno-3,17-diona (XIV) a partir del Eter metílico de estrona.
- 2.- Se comprobó la identidad de las propiedades y la oposición en el signo de los valores de rotación óptica de estos enantiómeros.
- 3.- Se obtuvieron las curvas de dispersión rotatoria y de dicroísmo circular de los compuestos (IV) y (XIV) las cuales (ver figuras) presentan simetría opuesta en todos sus centros, es decir son imágenes una de la otra, demostrándose así la relación de enantiomorfismo.
- 4.- Puesto que la configuración 8 β del compuesto 13 α -Estr-4-eno-3,17-diona (IV) está de antemano establecida, se asigna configuración 8 α para el compuesto 8 α ,9 β ,10 α ,14 β -Estr-4-eno-3,17-diona (XIV) como inferencia de su relación de enantiomorfismo integral postulada en la conclusión anterior.
- 5.- Mezclando cantidades iguales de ambos isómeros, se -- obtuvo una mezcla racémica con punto de fusión de 149-150° y con una rotación óptica de $\pm 0^\circ$.

CAPITULO No. V
BIBLICGRAFIA.

- 1)- Butenandt A., A. Wolff y P. Karlson, Ber., 74, 1308 (1941).
- 2)- Meer J. y K. Miescher, Helv. Chim. Acta, 28, 156 -- (1945); 27, 1891 (1946).
- 3)- Wolff A., Angew. Chem., 52, 514 (1939).
Wohrli H. y K. Schaffner, Helv. Chim. Acta, 45, 385 (1962).
- 4)- Havinga F., A. Kock y M. Rappoldt, Tetrahedron, 11, 276, (1960).
- 5)- Butenandt A., W. Friedrich y L. Poschmann, Ber., - 25, 1931 (1942).
- 6)- Hirschman H. y O. Wintersteiner, J. Biol. Chem., -- 126, 727 (1948).
- 7)- Boehmann W., W. Cole y A. Wilds, J. Am. Chem. Soc., 62, B. 6 (1940).
- 8)- Butenandt A. y L. Poschmann, Ber., 71, 392 (1944).
- 9)- Birch A. J., Quart. Rev., 4, 109 (1950)
Birch A. J., J. Am. Chem. Soc., 430 (1944); 809 -- (1945).
Birch A. J. y S. Mukherji, Soc., 2531 (1949).
- 10)- Wilds L. y A. Nelson, J. Am. Chem. Soc., 75, 5360 (1953).
- 11)- Djerassi G., Steroid Reactions, Holden Day Inc., - 3n. Foo. (1963), 268-271.

- 12)- Jones E., K. Bowden y B. Weedon, J. Am. Chem. Soc.,
39 (1946).
Djerassi C., R. Engle y A. Bowers, J. Org. Chem., -
21, 1947 (1956).
- 13)- Roberts J. y M. Caserio, Basic Principles of Orga-
nic Chemistry, W. A. Benjamin Inc., N.Y. (1964), 401
- 14)- Fieser L. y M. Fieser, Topics in Organic Chemistry,
Reinhold Publ. Co. N.Y. I (1963), 494.
- 15)- Johnson W. y W. Johns, J. Am. Chem. Soc., 79, 2005
(1957).
- 16)- Roberts J. y M. Caserio, Basic Principles of Orga-
nic Chemistry, W. A. Benjamin Inc., N.Y. (1964), 476
- 17)- Banes D. y J. Carol, Biol. Chem., 197, 557 (1950).
- 18)- Sabatier P., J. Am. Chem. Soc., 66, 1615 (1944).
- 19)- Raney M., H. Adkins y R. Shrötter, Methods of Pre-
parative Organic Chemistry, Interscience, N.Y. (1948)
61.
- 20)- Fieser L. y M. Fieser, Organic Chemistry, Reinhold
Publ. Co. N.Y. (1956), 289.
- 21)- Wilds A. y A. Nelson, J. Am. Chem. Soc., 75, 5366
(1953).
- 22)- Biot G. B., Mec. Acad. Sci., 2, 41 (1917).
Biot G. B., Mec. Acad. Sci., 15, 93 (1938).
- 23)- Fresnel A., Am. Chem. Phys., 28, 147 (1825).

- 24)- Pasteur L. Researches on Molecular Asymmetry, separata del "Alembic Club", 14 (1905).
- 25)- Crabbé P., Dispersión Rotatoria Óptica y Dicroísmo Circular en Química Orgánica, conferencia celebrada en el Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey (1963).
- 26)- Moscowitz A., Advances in Chemical Physics, Interscience, N.Y. IV (1962), 67.
- 27)- Djerassi J., Optical Rotatory Dispersion: Applications to Organic Chemistry, Mc. Graw Hill, N.Y.(1960)
- 28)- Moffitt W., R. Woodward, W. Klyne y C. Djerassi, -. J. Am. Chem. Soc., 83, 4013 (1961).
- 29)- Van't Hoff J. H., Chemistry in Space, trad. por J. Marsh de Dix Années dans l'histoire d'une théorie, Oxford, 1891.
- 30)- Djerassi C., R. Riniker y B. Riniker, J. Am. Chem. Soc., 78, 6377 (1956).