

UNIVERSIDAD IBEROAMERICANA

INCORPORADA A LA U.N.A.M.

**SINTESIS Y ESTEREOQUIMICA DE ACIDOS ESTEROIDALES
EN POSICIONES 16 Y 17 Y SUS DERIVADOS**

TESIS PROFESIONAL

LUZ MARIA GUERRERO RODRIGUEZ

MEXICO, D. F.

1961



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.

UNIVERSIDAD IBEROAMERICANA

INCORPORADA A LA U.N.A.M.

SINTESIS Y ESTEREOQUIMICA DE ACÍDOS ESTEROIDALES
EN POSICIONES 16 Y 17 Y SUS DERIVADOS

TESIS PROFESIONAL

Que para su examen de
Q U I M I C O
p r e s e n t a

LUZ MARIA GUERRERO RODRIGUEZ

MEXICO, D. F.

1961

Para mis queridos padres como
testimonio de gratitud y cariño

A la memoria de mi hermana
Martha Eugenia

A mis hermanos
A mis compañeros y amigos

Agradezco las facilidades que me
brindaron los Laboratorios Syntex,
S.A., para la elaboración del pre-
sente trabajo en el departamento
de Investigación.

A mi Director de Tesis
Sr. Ing. Ernesto Domínguez

Al Sr. Dr. Pierre Crabbé por
su acertada dirección y valio-
sos consejos

Al Sr. Dr. José Iriarte
Al Sr. José Luis Vázquez

CAPITULOS

- I.- A modo de prólogo
- II.- Química esteroideal
- III.- Discusión estereoquímica
- IV.- Experimentación
- V.- Conclusiones
- VI.- Referencias

I.- A MODO DE PROLOGO

La introducción del grupo carbonilo en posición 17 de esteroides ha sido reportada con anterioridad así como la introducción de este mismo grupo en posición 16 a partir de un grupo nitrilo. La síntesis de ácidos dicarboxílicos en posiciones 16 y 17 de esteroides hasta ahora no había sido reportada.

J. Romo¹ obtuvo mediante hidrólisis alcalina la 3^β-hidroxi-16^α-carboxi- Δ^5 -pregnen-20-ona, sin embargo, bajo las mismas condiciones R. H. Mazur y J. A. Cella³ obtuvieron un compuesto de idéntica estructura química habiéndole asignado estos autores una configuración diferente, siendo ésta: 3^β hidrox-16^β-carboxi-17^α- Δ^5 -isopregnen-20-ona.

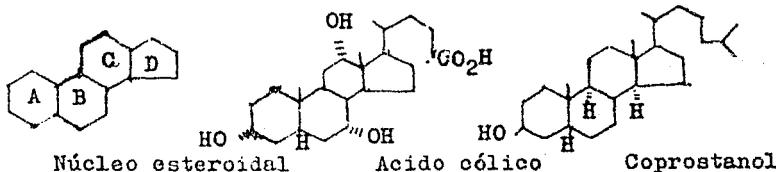
Esta consideración fue motivo de interés para el presente trabajo.

Se reporta la nueva síntesis para la obtención de amidas esteroidales en posición 16 a partir de la 3^β-hidrox-16^α-ciano- Δ^5 -pregnen-20-ona.

II.- QUIMICA ESTEROIDAL.

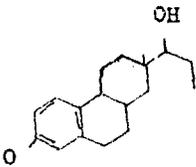
Los esteroides son alcoholes sólidos obtenidos de la fracción no saponificable de los aceites de animales y plantas que derivan en su estructura del ciclopentanoperhidrofenantreno; el colestero abundante en los tejidos animales. Son esteroides, los ácidos biliares, hormonas sexuales, sapogeninas, algunos alcaloides, etc.

Los ácidos biliares procedentes de la bilis, por ejemplo el ácido cólico, tienen el esqueleto carbonado igual al coprostanol y una cadena lateral con un carboxilo.

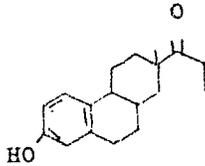


Las hormonas sexuales son esteroides secretados por los órganos sexuales, son agentes químicos producidos en el organismo y capaces de ejercer un determinado efecto fisiológico en un lugar muy remoto de aquel en el cual se originan: los estrógenos son un tipo de hormonas sexuales femeninas y a ellos pertenecen, el estriol, la estrona y el estradiol; la característica de estos es que el anillo A es completamente aromático y falta el grupo --

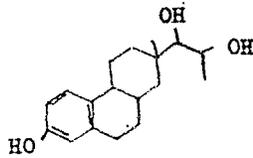
metilo angular de la posición C-10; por lo tanto el grupo oxhidri-
lo en C-3 tiene un carácter fenólico que les da un carácter débil-
mente ácido.



Estradiol

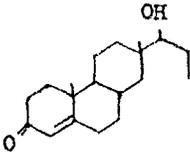


Estrona

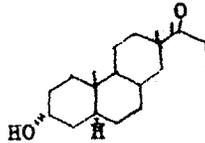


Estriol.

Los andrógenos son las hormonas sexuales masculinas pertene-
ciendo a este grupo la testosterona y la androsterona, por ejem-
plo. Estas sustancias androgénicas no contienen anillos aromáti-
cos.

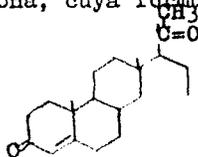


Testosterona.



Androsterona.

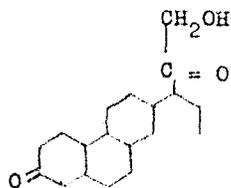
La progesterona, cuya fórmula se indica,



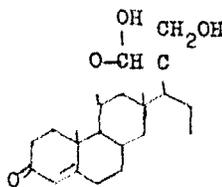
es la hormona segregada por el cuerpo lúteo, tejido del ovario.

Las hormonas cortico-adrenales son producidas por la corteza
adrenal, todas tienen el grupo cetónico α, β no saturado en el-
anillo A y poseen además una cadena lateral de cetil; como ejem--

pló tenemos la desoxicorticosterona y la aldosterona.



Desoxicorticosterona.



Aldosterona.

Las tres propiedades físicas que más ayudan para determinar la estructura de los esteroides son: la absorción en el espectro infrarrojo, absorción en el espectro ultravioleta y la rotación óptica. Sin embargo desde 1955 se ha venido utilizando la dispersión rotatoria la cual ha contribuido para establecer la relación entre la rotación óptica y la estructura.

La separación física de los esteroides depende de sus diferencias en volatilidad, solubilidad, capacidad de absorción, etc.

La sublimación al alto vacío se usa para separar los esteroides de las impurezas o del solvente de cristalización.

La destilación nunca es usada para separar esteroides pero es de gran ayuda para eliminar de los esteroides compuestos volátiles de peso molecular bajo en productos naturales, quedando los esteroides como residuo.

La diferencia de solubilidad de los esteroides, sin usar diferencias de temperatura, nos ayuda para eliminar un esteroide o impurezas solubles en un solvente, de otra que no se disuelva.

La cristalización hace uso de diferencias de solubilidad variando temperatura. El solvente o los solventes requeridos están

en relación con las solubilidades diferentes de las impurezas y del esteroide.

La extracción es el método seguido para separar uno o más solutos entre dos solventes inmiscibles distribuyéndose cada soluto según su solubilidad relativa en los dos solventes. En muchos casos un producto es separado de los reactivos inorgánicos por medic de extracción mediante éter, cloroformo, benceno, etc. que son lavados después con álcali, ácido o agua hasta neutralidad, secados sobre sulfato de sodio o magnesio y evaporados a sequedad.

Otro método de separación mediante diferencias de polaridad es la cromatografía sea en columna o en papel: el adsorbente puede ser alúmina, sílice o papel por ejemplo y el solvente de elución puede ser colectado en fracciones sucesivas en el caso de columna.

La perfecta separación de los componentes de una mezcla depende de la mejor distribución de los eluyentes empleados partiendo de solventes no polares hacia solventes polares. El adsorbente no debe influir sobre la substancia a cromatografiar. Generalmente se usa un sólido inactivo.

El desarrollo constante de este método y su empleo cada día más general son un buen índice de su utilidad en la investigación y tecnología químicas.

III.- DISCUSION ESTEREOQUIMICA.

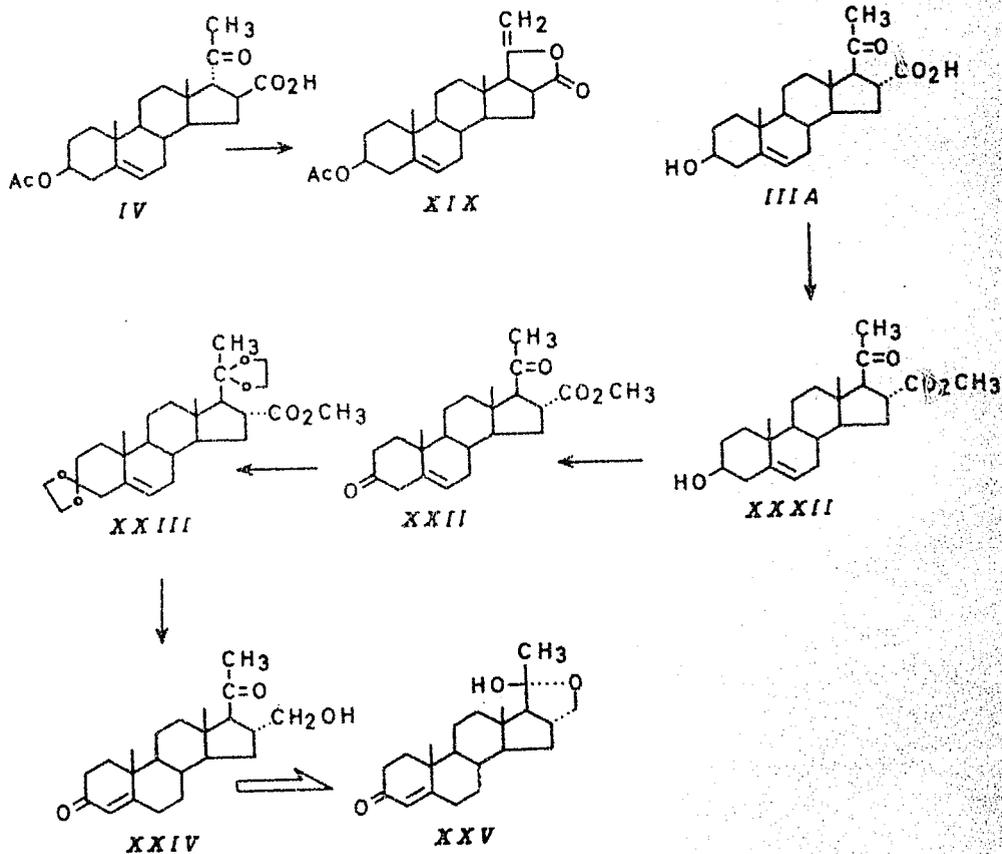
Las síntesis reportadas en este trabajo están ligadas en sus primeras etapas a experiencias efectuadas con anterioridad por algunos investigadores.

Así, J. Romo ¹ reportó la adición de ácido cianhídrico al acetato de 16-dehidropregnenolona (I) obteniendo el 16 α -ciano-derivado II, el cual mediante hidrólisis alcalina produjo la 3 β -hidroxi-16 α -carboxi- Δ^5 -pregnen-20-ona III. Este compuesto, por metilación dió el éster metílico XXXII y por oxidación mediante el método Oppenauer se obtuvo la 16 α -carbometoxiprogesterona, XXII. Como medio de protección para los grupos cetónicos se formó el derivado bisetilénico XXIII que posteriormente se reduce con hidruro de litio y aluminio. Finalmente por hidrólisis ácida de los grupos cetol se obtuvo XXIV.

El espectro infrarrojo de este compuesto (XXIV \rightleftharpoons XXV) mostró algunas veces una débil banda a 5.9 μ correspondiente a la cetona en 20 por lo que se dedujo que era una mezcla de dos tautómeros (XXIV y XXV) uno de los cuales tenía un anillo hemiacetálico (XXV); esta observación fue confirmada por C. Djerassi ² por me-

1 J. Romo, Tetrahedron 3, 37, (1956).

2 C. Djerassi, Nota publicada en Tetrahedron 3, 38 (1958).



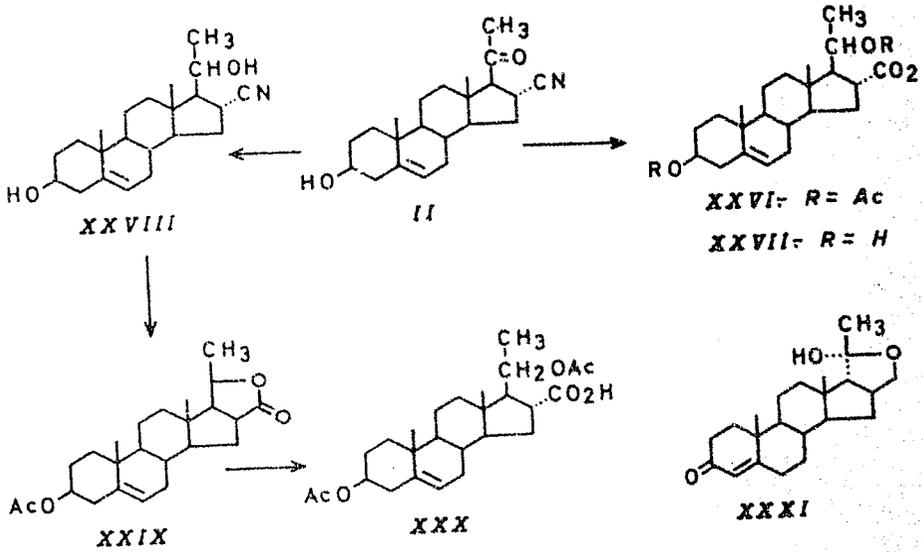
dio de dispersión rotatoria de esta mezcla que mostró que la forma hemiacetálica predomina.

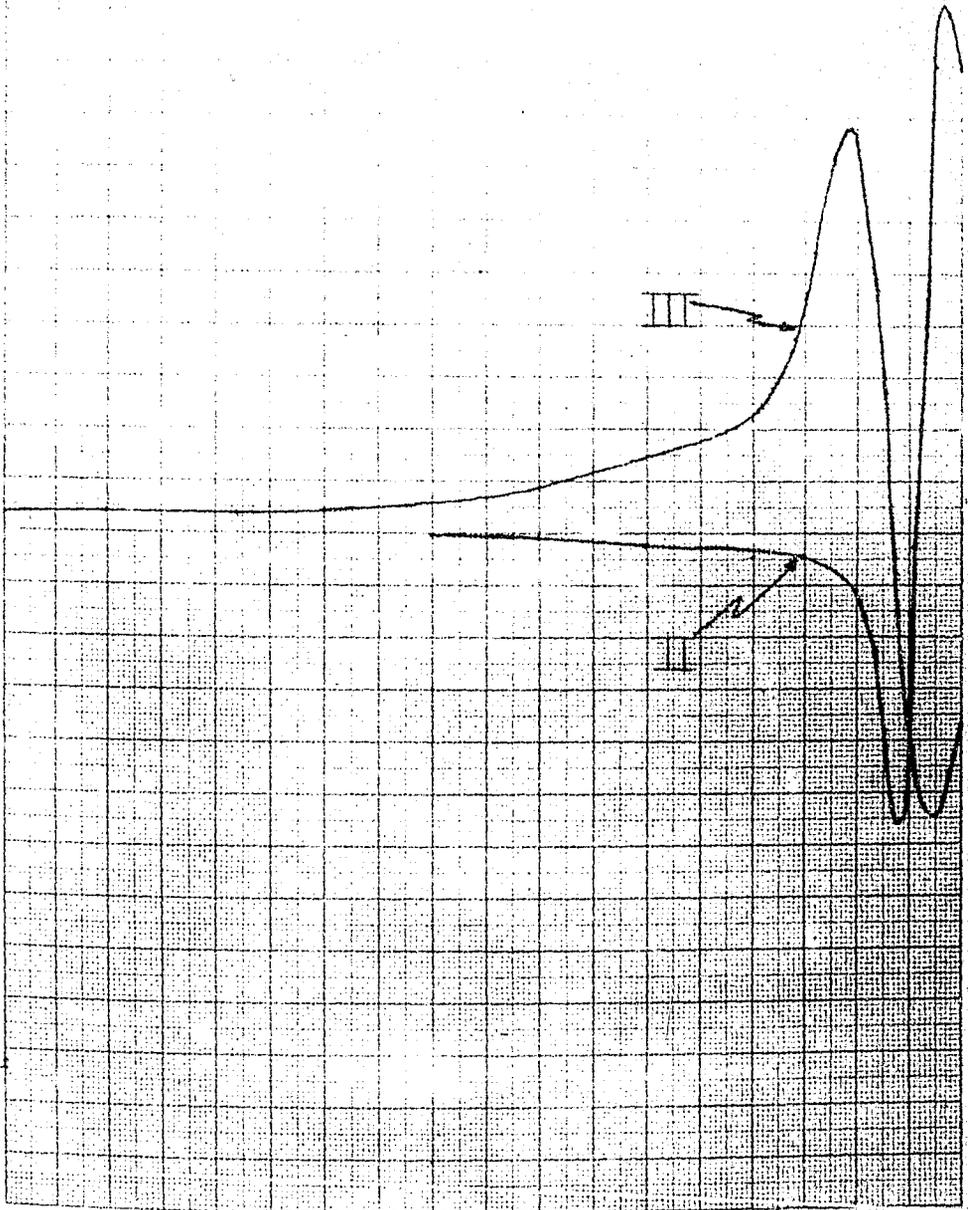
El éster metílico XXXII produjo el diol libre XXVI, el cual en reacción con un agente deshidratante como el anhídrido acético, se acetiló en las posiciones 3 y 17 (XXVII) no habiendo sido obtenida en ningún caso una lactona.

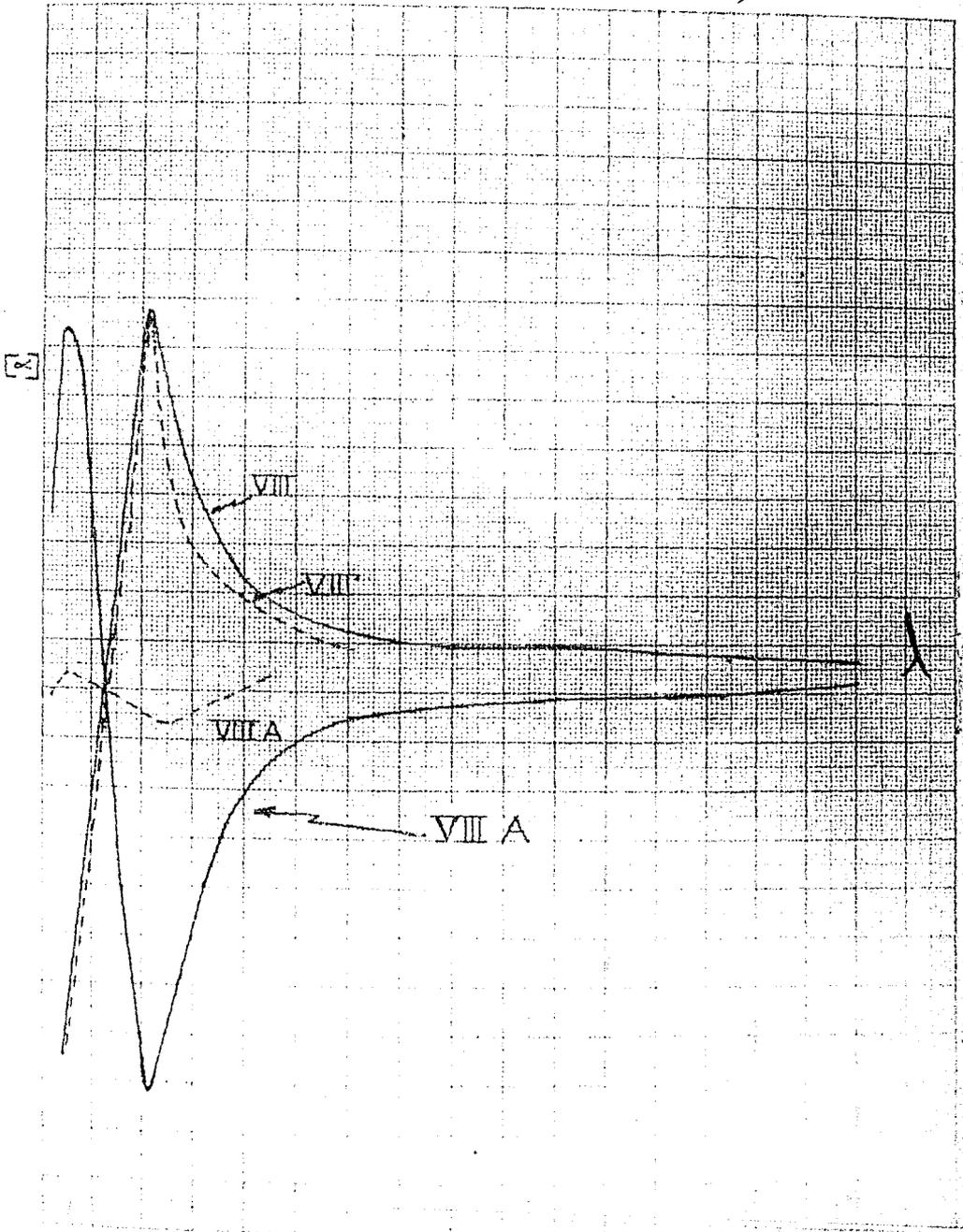
Las reacciones anteriores por lo tanto mostraron que la configuración relativa que ocupan los sustituyentes en C-16 y C-17 es trans habiendo asignado J. como la configuración β a la cadena lateral en posición 17 y α al sustituyente en C-16.

En un trabajo posterior, R. H. Mazur y J. A. Cella³ llegaron a una conclusión diferente: Al tratar el cianoderivado II con hidruro de boro y sodio prepararon el dihidroxociano derivado XXVIII y después de hidrólisis de este en condiciones fuertemente alcalinas seguida de acetilación, obtuvieron como resultado dos productos. A uno de ellos estos autores asignan la estructura 16 β -carboxi-3 β -acetoxi- Δ^4 -pregnen-3 β , 20 β -diol, 16-20-lactona (XXIX), debido a la relación cis de los sustituyentes en posiciones 16 y 17, producto de la epimerización en C-16 e izomerización en C-17. El segundo producto fue el acetato de 16 α -carboxi- Δ^5 -pregnen-3 β 20 β -diol (XXX), el cual no se ciclizó debido a la posición no favorable del hidroxilo en C-20 en relación al grupo 16 α -carboxi. En este caso III la posición relativa de los sustituyentes en 16 y 17 será trans.

Quedó demostrado por los cambios de rotación específica, según R. H. Mazur y J. A. Cella³, que el sustituyente en C-17 -
3 R. H. Mazur y J. A. Cella, Tetrahedron 7, 130 (1959)







Fue insomericizado. Por lo tanto la configuración más probable es 16³, 17² en el caso de la 3³-hidroxi-16,5 - carboxi- Δ^5 - iso -- pregnen-20-ona (III) en lugar de la estereoquímica III A de J. Ro mo.

En los dos trabajos mencionados se obtienen compuestos de -- idéntica estructura variando la configuración asignada por los -- diferentes autores a los substituyentes en posiciones 16 y 17.

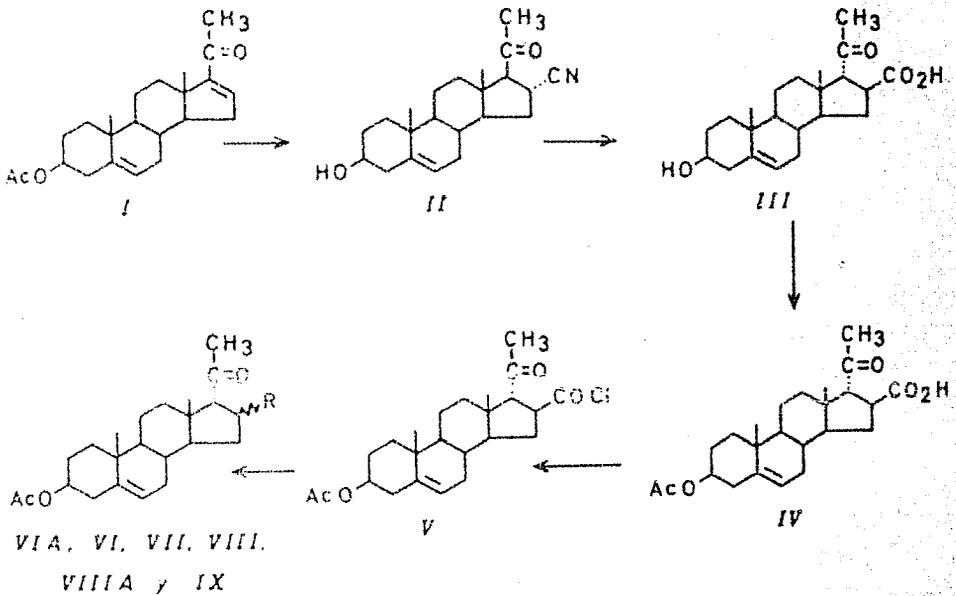
El presente trabajo se tomó como punto de partida el ciano -- derivado II obtenido en la reacción de Michael a que se refieren los trabajos citados 1,3 mediante la cual pueden obtenerse preg- nenolonas y progesteronas substituídas en la posición 16.

No hay duda que la estereoquímica asignada al 16-cianoderiva- da es correcta: primero, por el mecanismo de la redacción 4,5, -- que consiste en la adición por la parte α de la molécula del este -- roide. Segundo, por el estudio de la curva de dispersión rotatoria de esta cianocompuesto II que muestra que la configuración en 17 es 3³.

Al realizar la hidrólisis del grupo ciano del compuesto II para obtener el ácido en posición 16, hemos observado una inver- sión de la curva de dispersión rotatoria (Fig. 1) en el ácido -- obtenido III es decir, que la configuración en 17 es seguramente 17² acetil, en este compuesto.

4 D.E. Fukushima y T.F. Callagher, J. Amer. Chem.Soc. n 73, 196 (1951).

5 E. Hirschmann E.R. Hirschmann y M.A. Daus, J. Amer. Chem. - Soc., 74, 539 (1952).



VIA = $\text{C}_{23}\text{H}_{55}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$

VI = R = (B) $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$

VII = R = (B) $-\text{CONH}_2$

VIII = R = (α) $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$

VIII A = R = (B) $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$

IX = R = (β) $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$

Cuando preparamos varios derivados de este compuesto III como las amidas VI, VIII, VIII A y IX, la curva de dispersión rotatoria de la mayoría de estos compuestos es comparable a la curva del ácido III, es decir que la configuración es todavía 17 Δ .

Por otra parte, al tratar como J. Romo el ácido III con hidruro de boro y sodio nunca se ha obtenido una lactona, aún en condiciones bastante ácidas. Es decir, que la configuración en 16 y 17 debe ser trans. Por consecuencia la estructura de R. H. Masur y J.A. Cella para el ácido es correcta.

Pero todos estos resultados no permiten explicar el hemicetal (XXV) de J. Romo. En realidad es imposible hacer el modelo molecular de la estructura XXV de J. Romo y tampoco de la estructura XXXI como resultado de la exposición anterior; en estas estructuras los substituyentes en posiciones 16 y 17 son trans. y la configuración del hemicetal no es posible.

En realidad hemos observado que la configuración del grupo 17 Δ acetilo del ácido III con anhídrido acético y piridina y calentar esta mezcla sobre baño de vapor, se obtiene una lactona (XIX) como resultado de la isomerización del centro C-17 y enolización de la función cetónica en posición 20. Al tratarlo igualmente, pero sin calentar, se obtuvo solamente acilación en posición 3 (IV). Como comprobación de la presencia de una función lactona el análisis infrarrojo mostró bandas a 1733 y 1248 cm^{-1} (acetato). 1790 cm^{-1} (lactona), 1664 y 882 cm^{-1} ($-\text{C}=\text{CH}_2$) y además el microanálisis resultó correcto para el 16,3 -carboxi-17 Δ -acetil-esteroide IV disminuido en una molécula de agua.

También al preparar las amidas VI, VII, VIII, VIII A y IX hemos --

observado que la inversión del centro asimétrico C-17, como en el caso del yodometilato VIII, se realiza en condiciones débiles. --- Por ejemplo hemos obtenido los dos epímeros en 17 de la amida VIII el primer epímero tiene una curva de dispersión rotatoria negativa (Fig.2) y corresponde a la estereoquímica de VIII A. El segundo, tiene una curva positiva (Fig.2) y su estereoquímica es por lo tanto 17 ⁺ acetil-. Además cuando VIII A se trata con sus gotas de solución metanólica de hidróxido de potasio, la curva de dispersión rotatoria, obtenida después de una noche a temperatura ambiente, es VIII A, es decir, que la inversión en C-17 tiene lugar en condiciones muy débiles.

La preparación de las sales cuaternarias de amonio con yoduro de metilo se efectuó debido a la imposibilidad de purificar estas amidas hasta obtenerlas en forma cristalina.

En consecuencia de la discusión anterior, la estructura correcta más probable del hemiacetal de J. Romo tiene los sustituyentes en 16 ⁺ y 17 ⁺ (XXV). Solamente una estereoquímica cis permite la formación del acetal y lo anterior implica la configuración + para los grupos en posición 16 y 17.

Otras reacciones posteriores llevadas a efecto con el compuesto II fueron la obtención del ácido dicarboxílico XI y su posterior deshidratación con anhídrido acético, calentando a reflujo para obtener el respectivo anhídrido XII que confirma la posición cis de los sustituyentes en 16 y 17.

La obtención del ácido dicarboxílico (XI) fue verificada mediante los procedimientos:

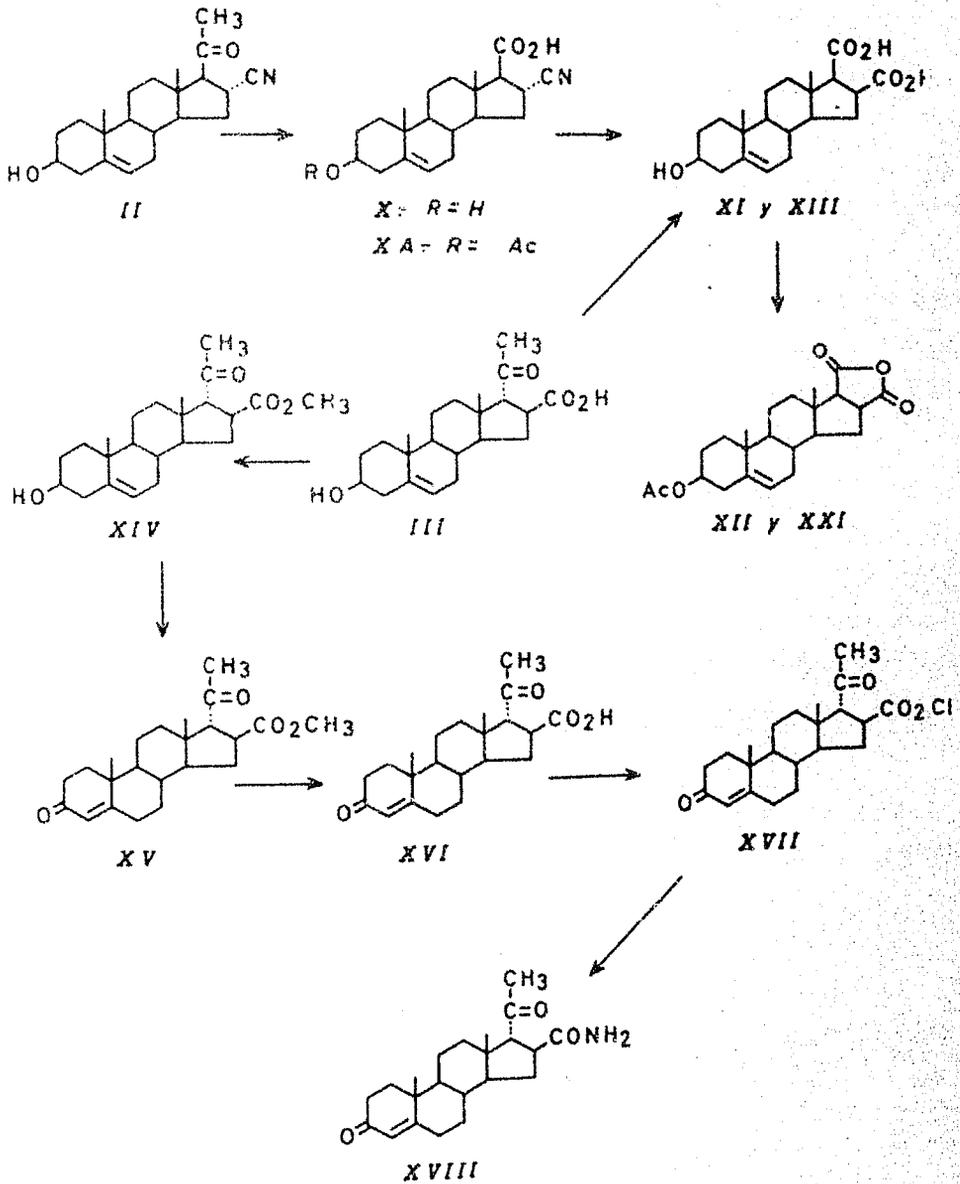
El primer método consiste en una oxidación del ciano compues

to II con solución de hipobromito de sodio que dió como resultado el 3,3 -hidroxi-16 α -ciano-17,3 -carboxi- Δ^5 -androsteno (X), seguida de una hidrólisis alcalina de este compuesto para dar el ácido dicarboxílico (XI). El resultado de esta reacción fue comprobado mediante el espectro infrarrojo de XI en el cual ha desaparecido la banda correspondiente a la absorción del radical -C#N- y también comprobado por microanálisis. La configuración se confirmó mediante el estudio de la curva de dispersión rotatoria y la reacción positiva de obtención del anhídrido correspondiente (XII).

El segundo método seguido fue la oxidación del 3,3 -hidroxi-16,3 -carboxi-17 α - Δ^5 -isopregnen-20-ona (III) en condiciones análogas al primer procedimiento habiéndose observado la inversión del substituyente en la posición 17 α para darnos el 17,3 . El producto resultante XIII presentó las mismas constantes físicas que el ácido dicarboxílico (XI) y el punto de fusión de la mezcla de los dos ácidos dicarboxílicos no mostró depresión alguna. También se efectuó la reacción de obtención del anhídrido (XXI) correspondiente a este último diácido (XI) por reacción con anhídrido acético en caliente.

Los anhídridos obtenidos (XII y XXI) fueron purificados mediante sublimación a una presión de 0,5 mm. de Hg. y 200° C y presentaron espectros infrarrojos y microanálisis idénticos habiéndose llegado a la conclusión de que se trata del mismo producto en los dos casos citados y como consecuencia de lo anterior los dos diácidos son el mismo producto.

Otra síntesis llevada a efecto a partir de la 3,3 hidroxi-16,3 - carboxi-17 α - Δ^5 -isopregnen-20-ona (III) fue la este-



rificación con diazometano por el procedimiento acostumbrado⁶ para formar el éster metílico XIV, usando como precursor la N,N'-dinitrosa N,N'-dimetiltereftalamida. Después se oxidó XIV mediante reacción de Oppenauer⁷ habiéndose obtenido la 16 β -carbometoxi-isoprogesterona (XV); este compuesto, se hidrolizó para darnos la 16 β -carbometoxi-isoprogesterona (XVI) que presentó un máximo de absorción en el ultravioleta a 240 m μ , log ϵ 4.22 y en el espectro infrarrojo dos bandas características de una cetona conjugada a 1695 y 1647 cm⁻¹.

Mediante reacción de XVI con cloruro de oxalilo⁸ se obtuvo el cloruro de ácido (XVII) crudo que fue disuelto en benceno anhidro y se hizo reaccionar con una amina primaria en forma de hidróxido de amonio para obtener en estas condiciones la amida respectiva (XVIII). Se usó este método y no el acostumbrado con cloruro de tionilo para protección del grupo cetónico conjugado existente en la molécula en posición 3 contra una posible reacción para dar un derivado clorado.

Las amidas mencionadas con anterioridad VIII, VIII A y IX fueron cristalizadas como las sales de amonio cuaternarias formadas en la reacción de las amidas crudas con yoduro de metilo⁹. En el caso de VIII se obtuvieron los dos epímeros variando solamente el tiempo y la cantidad de amina reaccionante. La reacción se efectúa probablemente en forma iónica actuando el ión metilo como

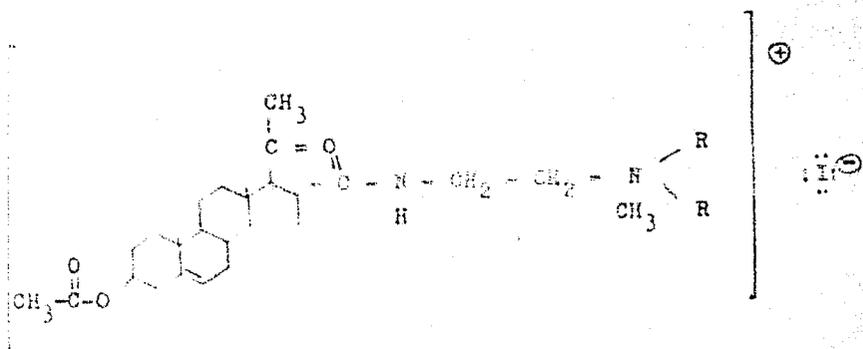
6 F. Arndt, Org. Syntheses, Vol. II, 165, John Wiley and Sons Inc. (1955).

7 C. Djerassi, Organic Reactions, Vol. VI, 212, John Wiley and Sons Inc. (1951).

8 Helvetica Chim., 35, 2437 (1952).

9 E. Batres, G. Monroy, y H. G. Ringold, J. Org. Chem. 26, 878 (1961).

un fragmento electrofílico sobre el átomo de nitrógeno que tiene la máxima disponibilidad de ceder electrones.



La acción no se efectúa en el otro átomo de nitrógeno debido a la naturaleza de la función amida.

IV.- EXPERIMENTACION.

3,3 -hidroxi-16 α -ciano- Δ^5 -pregnen-20-ona. (II).

Se calentó a reflujo una mezcla de 50 g. de acetato de $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-3 β -ol-20-ona (I), 49.5 g. de cianuro de potasio, - 990 ml. de metanol, 99 ml. de acetato de etilo y 99 ml. de agua, - por espacio de tres horas. Al terminar este tiempo de reacción, - se precipitó con 1800 ml. de agua, obteniéndose por filtración -- 48, 43 g. (98.5% de rendimiento) de un producto con p. f. 224--- 227 $^{\circ}$. Por cristalizaciones sucesivas de cloruro de metileno-metanol se obtuvo el producto puro con p. f. 230-233 $^{\circ}$, $[\alpha]_D^{20} + 10^{\circ}$ - (c: 1; cloroformo). $\lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}}$ 278-286 μ , $\log \epsilon$ 1.74, $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ 3510 cm^{-1} - (hidroxilo) 2245 cm^{-1} (ciano) y 1695 cm^{-1} (cetona).

3 β -hidroxi-16 β -carboxi-17 α - Δ^5 -isopregnen-20-ona (III).

A una solución de 49 g. del cianoderivado (II) en 3190 ml. - de etanol se añadió otra solución de 180 g. de hidróxido de pota sio en 635 ml. de agua. La solución se calentó a reflujo por 2 horas y después se dejó reaccionar a temperatura ambiente duran-

te 16 horas. A continuación se adicionó solución saturada de cloruro de sodio, hielo y agua y se acidificó con ácido clorhídrico acuoso al 20%. El precipitado así obtenido se filtró, lavó con agua a neutralidad y secó al aire. El producto obtenido (49.8 g 96.3%), dió por cristalizaciones sucesivas de metanol-agua p.f. 224-226°, $[\alpha]_D^{20} -103^\circ$ (c: 1; dioxano), $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}} 3450 \text{ cm}^{-1}$ (hidroxilo) y 1710 cm^{-1} (cetona).

Acetato de 3,3'-hidroxi-16 β -carboxi-17 α - Δ^5 -isopregnen-20-ona (IV).

Se disolvieron 2.3 g. de 3,3'-hidroxi-16 β -carboxi-17 α - Δ^5 -isopregnen-20-ona (III) en 10 ml. de piridina anhidra y adicionaron 4 ml. de anhídrido acético destilado. Se dejó reaccionar durante 16 horas a temperatura ambiente; después de este tiempo se adicionó agua con hielo y extrajo con éter; la solución etérea fue lavada primeramente con ácido clorhídrico al 10%, después hasta neutralidad con agua y secada con sulfato de sodio anhidro; se filtró, evaporó y cristalizó con cloruro de metileno-acetona obteniéndose 2.11 g. (92%) de material con p. f. 190-192°, $[\alpha]_D^{20} -99^\circ$ (c:1; cloroformo). Después de tres cristalizaciones se aisló una muestra puro con p. f. 208-210°, $[\alpha]_D^{20} -95^\circ$ (c:0.5; cloroformo), $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}} 3450 \text{ cm}^{-1}$ (hidroxilo), 1730 y 1250 cm^{-1} (acetato) y 1710 cm^{-1} (cetona y ácido).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_5$: C, 71.61; H, 8, 51; O, 19.88. Encontrado: C, 71.31; H, 8.69; O, 19.768

Cloruro de 3,3'-hidroxi-16 β -carboxi-17 α - Δ^5 -isopregnen-20-ona (V).

A partir de 1 g. del compuesto anterior (IV) en 30 ml. de benceno anhidro; se adicionaron lentamente a 0°, 0.879 g. de cloruro de tionilo destilado y se calentó a reflujo por espacio de dos horas. Después se eliminó el exceso de cloruro de tionilo por destilación.

16,3-dietilcarboxamido-3,3-acetoxi- Δ^5 -isopregnen-20-ona (IV).

Se disolvió 1 g. del cloruro de ácido V en 30 ml. de benceno anhidro adicionando a 0° gota a gota 5 ml. de dietilamina destilada. La mezcla anterior se dejó reaccionar durante 60 horas a temperatura ambiente; al finalizar este tiempo de reacción, se alcalinizó con bicarbonato de sodio al 10% y se extrajo con éter; la fase orgánica se lavó con agua a neutralidad, se secó con sulfato de sodio anhidro, filtró y evaporó a sequedad. El producto resultante (0.795 g, 70.1%) cristalizó, dió un p. f. 132-134° y por recristalización de metanol-agua una muestra pura presentó las siguientes constantes: p. f. 134-136°, $[\alpha]_D^{20}$ -72° (c; 0.7; cloroformo), $\lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}}$ 280-286 m μ , log ξ 1.73, R_F = 0.8 en cromatografía en papel en el sistema hexano saturado con formamida. $\nu_{\text{KB}}^{\text{EtOH}}$ 1747 y 1250 cm⁻¹ (acetato), 1712 cm⁻¹ (cetona) y 1640 cm⁻¹ (amida).

Análisis: Calculado para C₂₈H₄₃O₄N : C, 73.48; H, 9.47; O, 13.99; N, 3.06. Encontrando: C, 73.30; H, 9.50; O, 14.0; N, 3.27.

16,3-carboxamido-3,3-acetoxi Δ^5 -isopregnen-20-ona (VII).

A una solución de 2 g. de cloruro de ácido V en 30 ml. de benceno anhidro se adicionaron gota a gota a 0° 50 ml. de hidróxido

de amonio dejando la reacción a temperatura ambiente por 16 horas; al cabo de este tiempo se filtró el sólido y se lavó con agua hasta neutralidad. El material obtenido (1.37 g. con p. f. 199-203°, 70.3%) dió por cristalización de etanol-agua (cuatro veces) un producto cristalino con p. f. 210-212°, $d_{4}^{20} = 1.10$ (c: 1; cloroformo),

$\lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}}$ 280-286 $m\mu$, $\log \epsilon$ 1.60; $R_f = 0.5$ en el sistema benceno - ciclohexano saturado con benzaldehído, $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ 3450 y 3310 cm^{-1} — (-NH₂), 1745 y 1250 cm^{-1} (acetato), 1712 cm^{-1} (cetona) y 1675 y 1621 cm^{-1} (amida).

Análisis: Calculado para C₂₄H₃₅O₄N : C, 71.79; H, 8.79; O, 15.91. Encontrando: C, 71.43; H, 8.84; O, 15.91; N, 3.56.

Yodometilato de dietilamino-etilen-10 α -carboxamido-3 β -acetoxi- Δ^5 -isopregnen-20-ona. (VIII).

Se agregaron gota a gota 5 g. de N, N' -dietiletilendiamina—destilada, a 0°, a una solución de 2.5 g. de cloruro de ácido (V) en 36 ml. de benceno anhidro. El tiempo de reacción fué de 192 — horas a temperatura ambiente, al cabo del cual se alcalinizó la — solución con bicarbonato de sodio al 5%, se extrajo con éter y se — trató según el método acostumbrado, obteniéndose un producto acei— toso que se pasó por una columna de alúmina-hexano. Al eluir con — benceno-éter 95:5 a benceno-éter 1:1 se obtuvieron 1.29 g. de un — producto aceitoso el cual se disolvió en 11.5 ml. de benceno anhi— dro y se trató gota a gota con 11.4 ml. de yoduro de metilo, la — mezcla se dejó reaccionar 30 días y filtró, lavó con benceno y se — có mostrando un p. f. 256-267°. Se lavó con 40 ml. de agua, fil—

tró y secó. Por cuatro cristalizaciones de acetona rindió un producto de p. f. 263-266° de peso 0.57 g. (14.91%), $[\alpha]_D^{25}$ (c: 1; cloroformo), $\lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}}$ 220-288-290 m μ , $\log \xi$ 4.02, 1.88. $\left. \begin{array}{l} \text{KBr} \\ \text{máx} \end{array} \right\}$ 1730 y 1250 cm $^{-1}$ (acetato), 1701 cm $^{-1}$ (cetona) y 1607 cm $^{-1}$ (amida)

Análisis: Calculado para C₃₁ H₅₁ O₄ N₂ I: C, 57.96; H, 8.00; O, 9.97; N, 4.37; I, 19.74. Encontrando: C, 57.33; H, 7.95; O, 8.99; N, 4.60; I, 20.39.

Yodometilato de dietilaminoetilen-16 β -carboxamido-3 β -acetoxi- Δ^5 -isopregnen-20-ona. (VIII A).

Se obtuvo este compuesto tratando una solución de 2 g. de cloruro de ácido (V) en 30 ml. de benceno anhidro con 3 g. de N-N'-dietiletilendiamina (destilada) gota a gota a 0°, dejando reaccionar a temperatura ambiente durante 60 horas y por tratamiento posterior del producto obtenido por un procedimiento similar. al aplicado al compuesto anterior VIII, variando solamente el tiempo de reacción con el yoduro de metilo que en este caso fue de 23 días.

Después de 15 días de reacción comenzaron a formarse cristales que se colectaron y purificaron por recristalización de acetona hasta obtener el producto puro que tuvo las siguientes constantes:

p. f. 204-208°, (0.0.5 g., 7.7%). $\left. \begin{array}{l} \text{KBr} \\ \text{máx} \end{array} \right\}$ 1730 y 1246 cm $^{-1}$ (acetato), 1704 cm $^{-1}$ (cetona) y 1667 cm $^{-1}$ (amida).

Yodometilato de dimetilaminoetilen-16 ξ -carboxamido-3 β -acetoxi Δ^5 -isopregnen-20-ona. (IX).

Una mezcla de 2.5 g. de cloruro de ácido (V) en 30 ml. de --

benceno anhidro fue tratada con 5 g. de N-N' -dimetil-etilenamina (destilada) gota a gota a 0°, se dejó reaccionar 16 horas. Después se alcalinizó con bicarbonato de sodio al 5% y se extrajo con éter habiendo sido tratada la fase orgánica como de costumbre. El producto final se pasó por una columna de alúmina-hexano habiendo sido eluido con benceno-éter 1:1 y tratada posteriormente con 15.5 ml. de benceno anhidro y 15.4 ml. de yoduro de metilo gota a gota. Comenzó a cristalizar después de 96 horas de reacción y permaneció en reposo durante 34 días; se filtró, se lavaron los cristales con benceno y secaron dando un p. f. 195-200°, se lavó el producto con 20 ml. de agua filtró y secó. Se cristalizó de acetona cuatro veces hasta obtener; p. f. 259-261°.

KBr
máx 1736 y 1250 cm^{-1} (acetato), 1201 cm^{-1} (amida).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{N}_2\text{I}$; C, 47.63; H, 6.67; O, 8.47; N, 3.74. Encontrando: C, 46.97; H, 6.76; O, 10.97; N, 3.91.

16 α -ciano-17 α -carboxi- Δ^5 -androstén-3 β -ol (X).

Se disolvieron 0.5 g. de 3 β -hidroxi-16 α -ciano- Δ^5 -pregnen-20-ona (II) en 19.5 ml. de dioxano destilado, se agregaron 5.5 ml. de agua y esta mezcla fue enfriada a 0°.

Por otra parte fue preparada una solución de 0.73 g. de hidróxido de sodio en 6.25 ml. de agua a 0°, a la cual se agregaron gota a gota 0.32 ml. de bromo y 4.16 ml. de dioxano destilado. Esta mezcla se agregó a la primera manteniendo la temperatura menor de 3° y se dejó reaccionar con agitación magnética durante 6 horas hasta desaparición completa de la coloración amarilla.

Después de este tiempo se añadió solución saturada de sulfito de sodio, se calentó a reflujo por 15 minutos, se agregó agua para disolver el precipitado; se aciduló con ácido clorhídrico concentrado, saturó con cloruro de sodio y extrajo con acetato de etilo, lavando cuatro veces con solución saturada de cloruro de sodio. Se secó con sulfato de sodio, filtró y concentró, obteniéndose un producto cristalino con p. f. 215-240° (descomposición) - que posteriormente se recrystalizó de metanol-agua hasta p. f. 271-274° y $[\alpha]_D^{20}$ (c: 1; metanol) no presentó máximo de absorción en el ultravioleta; $\int_{\text{máx}}^{\text{KBr}} 3390 \text{ cm}^{-1}$ (hidroxilo), 2245 cm^{-1} (ciano), y 1718 cm^{-1} (ácido)

Análisis: Calculado para: $\text{C}_{21} \text{H}_{29} \text{O}_3 \text{N}$: C, 73.43; H, 8.51; O, 13.98; N, 4.08. Encontrado: C, 73.51; H, 8.46; O, 13.98; N, 3.98.

Acetato de 16 α -ciano-17 β -carboxi- Δ^5 -androstén-3 β -ol (X A).

Fueron disueltos 0.200 g. del compuesto anterior (X) en 5 ml. de piridina anhidra y 5 ml. de anhídrido acético destilado, dejándose reaccionar a temperatura ambiente durante 84 horas. Al cabo de este tiempo se agregó agua y extrajo con éter lavando con ácido clorhídrico al 10% y con agua hasta neutralidad; se secó con sulfato de sodio anhidro y evaporó a sequedad. El residuo cristalizó de acetato de etilo-metanol dando un material con p. f. 259-261° y $\int_{\text{máx}}^{\text{KBr}} 2235 \text{ cm}^{-1}$ (ciano), 1730 y 1250 cm^{-1} (acetato).

Acido Δ^5 -androstén-3 β -ol-16 β , 17 β -dicarboxílico (XI).

Por calentamiento a reflujo, durante 8 horas de una mezcla -

0.15 g. de 16,3 -ciano-17,3 -carboxi- Δ^5 -androsteno-3,3 -
-ol (XI), 230 ml. de etanol y 12.15 g. de hidróxido de potasio -
en 13 ml. de agua, se estuvo, al diluir posteriormente y acidu-
lar con ácido clorhídrico al 20%, un precipitado que fue filtra-
do y lavado con agua hasta neutralidad, secado y pesado. Se ob-
tuvo un rendimiento total de 90.6% (3 g.) de material con p. f. -
273-280° que fue cristalizado en metanol y dio p. f. 307-309°, -
[α]_D²⁰ -89° (c: 0.1% piridina); No presentó máximo de absorción
en el ultravioleta: μ KBr máx en⁻¹ (hidróxido). 1709 y 1647 cm⁻¹
(carbonilo).

Anhídrido de ácido Δ^5 -androsteno-3,3 -acetoxi-16,3, 17,3 -
-dicarboxílico (XII).

Se calentó a reflujo una solución de 0.38 g. de ácido- Δ^5 -
androsteno-3,3 -ol-16,3, 17,3 -dicarboxílico (XI) en 13 ml. de
anhídrido acético destilado durante 10 min y después se eliminó
el exceso de anhídrido por destilación a presión reducida. El -
producto seco se purificó por sublimación a 200-205° y a una pre-
sión de 0.5 mm. de Hg. El producto puro presentó p. f. 105-107°
y 1727 y 1290 cm⁻¹ (acetato).

Análisis Calculado para: C₂₇H₃₀O₅; C, 71.48; H, 7.82; O, -
20.70; Encontrado: C, 71.38; H, 8.09; O, 19.43.

Ácido Δ^5 -androsteno-3,3 -ol-16,3, 17,3 -dicarboxílico -
(XIII).

Se preparó una solución de 0.47 g. de 3,3 -hidroxi-16,3-car-

boxi-17 α - Δ^5 -isopregnen-20-ona (III) en 30 ml. de dioxano -
destilado y se le agregaron 5.5 ml. de agua.

Por otra parte se disolvieron 0.73 g. de hidróxido de sodio -
en 6.25 ml. de agua, se enfrió la solución a 0°, agregaron gota -
a gota a 0.32 ml. de bromo y después 4.16 ml. de dioxano. Esta -
última solución se agregó a la primera manteniendo la temperatura
menor de 0° y constante agitación magnética durante 2 horas. Al
finalizar este tiempo se trató como se describió anteriormente -
en X.

Del producto obtenido se preparó muestra pura con p. f. 312-
314°, por cristalización de metanol cuatro veces.

Presentó las siguientes constantes: $[\alpha]_D^{25} -63^\circ$ (c:1; piridina).

No presentó máximo de absorción en el ultravioleta. $R_f = 0.05$
en el sistema hexano saturado con formamida. $\left. \begin{array}{l} \text{KBr} \\ \text{máx} \end{array} \right\} 3333 \text{ cm}^{-1}$ hi--
droxilo), 1706 y 1672 cm^{-1} (carbonilo). El rendimiento obtenido -
en esta reacción fue de 96%.

Análisis: Calculado para: $C_{21} H_{30} O_5$: C, 69.58 ; H, 8.34; -
O, 22.07. Encontrado: C, 69.51; H, 8.34; O, 22.13.

3,3'-hidroxi-16,16'-carbometoxi-17 α - Δ^5 -isopregnen-20-
ona (XIV).

Si disolvió 1 g. de 3,3'-hidroxi-16,16'-carboxi-17 α - Δ^5 ---
-isopregnen-20-ona en 50 ml. de metanol y 200 ml. de éter y a es-
ta solución se agregó gota a gota otra solución de 2 g. de diazo-
metano en éter. Se dejó reaccionar 24 horas a temperatura ambien-
te y se evaporó el éter gota a gota ácido acético glacial hasta deca-

lorsación completa y después se evaporó a sequedad. Se obtuvieron 0.95 g. de material con p. f. 203-205° y por cristalización de metanol una muestra pura con p. f. 205-207°, $[\alpha]_D^{25} -116^\circ$ (c: 1; — cloroformo), $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}} 3400 \text{ cm}^{-1}$ (hidroxilo), 1710 y 1700 cm^{-1} (cetona, éster).

15⁹ -carbonatoxi-isoprogesterona (XV).

Se disolvieron 4 g. del compuesto anterior XIV en 125 ml. de tolueno destilado; se destilaron 35 ml. de solvente para eliminar agua, se agregaron 45 ml. de ciclohexanona destilada y a una solución de 2 g. de isopropilato de aluminio en 10 ml. de tolueno destilado y se calentó a reflujo durante una hora. Se destiló a presión reducida para eliminar el exceso de ciclohexanona y se extrajo con acetato de etilo. El rendimiento obtenido fue de 78.6% (3.1g) de un producto con p. f. 187-189°, $[\alpha]_D^{25} + 12^\circ$ (c: 0.9; cloroformo), $\nu_{\text{máx}}^{\text{EtOH}} 3400 \text{ m}^{\mu}$, $\log \epsilon 4.22$, $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}} 1730 \text{ cm}^{-1}$ (éster), 1708, 1665 y 1615 cm^{-1} (cetona, cetona conjugada).

15⁸ -carboxi-isoprogesterona (XVI).

A una solución de 1 g. de 15⁹ -carbonatoxi-isoprogesterona (XV) en 30 ml. de metanol se agregó una solución de 1 g. de hidróxido de potasio en 4 ml. de agua. La mezcla se calentó a reflujo por espacio de una hora y después se diluyó con agua y aciduló con ácido clorhídrico al 20%. El material precipitado se aisló por filtración, lavó hasta que el agua no mostró reacción ácida — y se cristalizó tres veces de metanol-agua hasta presentar p. f. 154-155°, $[\alpha]_D^{25} - 15.4^\circ$ (c: 0.5; cloroformo), $\nu_{\text{máx}}^{\text{EtOH}} 240-2 \text{ m}^{\mu}$, $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}} 3400 \text{ cm}^{-1}$ (hidroxilo) 1695 y 1647 cm^{-1} (cetona).

na, cetona conjugada).

16 β -carboxamido-3 α -acetoxi- Δ^5 -isoprogesterona (XVIII)

Se disolvieron 2.4 g. de 16 β -carboxi-isoprogesterona (XVI)- en 360 ml. de etanol y se trataron gota a gota hasta neutralidad con 57.5 ml. de solución 0.1 N de hidróxido de sodio.

Esta mezcla se evaporó hasta sequedad y secó a 110° durante 17 horas. Se agregaron 50 ml. de benceno anhidro y 25 gotas de piridina destilada anhidra, se enfrió a 0° y se agregaron 10 ml. de cloruro de oxalilo con agitación magnética. Se dejó reaccionar a esta temperatura durante tres horas y media y después se destiló al vacío a una temperatura inferior a 15°, hasta sequedad para obtener el compuesto XVII. A éste compuesto se agregaron 60 ml. de benceno anhidro y lentamente 80 ml. de hidróxido de amonio a 0° con agitación magnética y 15 horas sin agitación a temperatura ambiente. Después se extrajo con acetato de etilo, el extracto seco se purificó mediante cromatografía sobre sílice habiendo sido eluido el producto con cloroformo-metanol 97:3 se aislaron 0.05 g. de producto cristalino con p. f. 233.241°, se preparó una muestra para recristalizando tres veces de metanol-agua, las constantes son: 259-261° (descomposición), $[\alpha]_D^{20} + 12^\circ$ (c: 0.5; cloroformo); $\lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}}$ 240 m μ , $\log \xi$ 4.22. Por cromatografía en papel, R = 0.7 en el sistema cloroformo saturado formamida. $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ 1680 y 1627 cm $^{-1}$ (cetona) y 1600 cm $^{-1}$ (amida).

Análisis: Calculado para: C₂₃H₃₁O₃N : C, 73.91; H, 8.74; N, 3.92. Encontrado: C, 73.43; H, 8.74; N, 4.09.

Acetato de 16 β -carboxi- $\Delta^{5,20}$ -pregnadien-3 β , -20-diol
-16 β , 20 β lactona (XIX).

Calentando a reflujo una solución del compuesto III por espacío de cinco horas con anhídrido acético destilado y piridina y tratando después normalmente se obtuvo un producto con p. f. 232-234° por cristalización de cloroformo-metanol. Se trató con carbón para decolorar y se recristalizó de cloruro de metileno etanol hasta p. f. 234-236°, $[\alpha]_D^{20}$ -79° (c: 0.35; cloroformo), $\nu_{\text{KBr}}^{\text{máx}}$ 1792 cm^{-1} (lactona), 1733 y 1250 cm^{-1} (acetato), 1664 y 882 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$). Este compuesto se purificó por sublimación a 200° a la presión de 0.5 mm. de mercurio dando entonces un p. f. 241-243° (descomposición) y $[\alpha]_D^{20}$ -67° (c: 0.7; cloroformo).

Análisis calculado para: $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_4$: C, 74.94; H, 8.39; Encontrado: C, 74.85; H, 8.39.

Anhídrido del ácido- Δ^5 -androstén-3 β -acetoxi-16 β , 17 β -dicarboxílico (XXI).

Se calentaron a reflujo 1.4 g. del ácido XIII disueltos en 12 ml. de anhídrido acético destilado durante 10 min. Después se trató como XII y dió finalmente por sublimación un producto con p. f. 100-105°, $\nu_{\text{KBr}}^{\text{máx}}$ 1852 y 1725 cm^{-1} (anhídrido), 1782 y 1250 cm^{-1} (acetato), este infrarrojo resultó casi idéntico al espectro infrarrojo del compuesto XI.

Análisis: Calculado para: $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_5$: C, 71.48; H, 7.82; O, 20.70. Encontrado: C, 71.38; H, 8.09; O, 19.43.

(XIX \rightarrow XIII).

Se trató 1 g. de la lactona anterior (XIX) en 25 ml. de metanol con una solución de 2 g. de hidróxido de potasio en 3 ml. de agua a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó agua, solución saturada de cloruro de sodio y ácido clorhídrico al 10% hasta neutralidad; se colectó el sólido formado por filtración -- y se cristalizó de metanol-agua dando un producto con p. f. 224--226° y por recristalización p. f. 227-229°. El análisis infrarrojo de este compuesto resultó idéntico al de la 3/ β -hidroxi-16/ β -carboxi-17 α - Δ^5 -isopregnen-20-ona (III) y el punto de fusión de la mezcla de los dos compuestos no mostró ni guna depresión.

(XII \rightarrow XIII).

Por calentamiento a reflujo durante tres horas, de una mezcla de 0.200 g. del anhídrido (XII), 10 ml. de etanol, y 2 ml. de hidróxido de sodio al 5% en 10 ml. de agua, se obtuvo, al diluir posteriormente y acidular con ácido clorhídrico al 20%, un precipitado que fue filtrado y lavado con agua hasta neutralidad y secado. El análisis infrarrojo de este compuesto resultó idéntico al del diácido XIII.

V.- CONCLUSIONES.

Se sintetizó el Acetato de 16β -carboxi- Δ^5 -pregnadien- 3β , 20 diol-16, 20 lactona.

La obtención del ácido Δ^5 -androstán- 3β ol- 16β , 17β di-carboxílico mediante dos procedimientos y de su respectivo anhídrido, mediante deshidratación con anhídrido acético.

Las síntesis de amidas esteroidales en posición 16 siguiendo un nuevo método de obtención, a partir de la 3β -hidroxi- 16α -ciano- Δ^5 -pregnen-20-ona.

De acuerdo con toda la secuela experimental se puede concluir que la configuración más probable hasta ahora es 3β -hidroxi- 16β -carboxi- 17α - Δ^5 -isopregnen-20-ona, así como la posición trans de los mismos.

La estereoquímica de los dos epímeros de la sal cuaternaria de amonio de las amidas VIII y VIII A, confirman la epimerización del C-16 y la isomerización del C-17, aún en condiciones bastantes débiles.

Conviene hacer notar que los experimentos que confirmarán -

la estereoquímica de estos compuestos se siguen efectuando en --
Syntex, S. A. y en el Instituto de Química de la U. N. A. M.