

5. Coarctaciones. 7. 6. 5. 54(54)

FACULTAD DE QUIMICA BERZELIUS
INCORPORADA A LA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**SINTESIS PARCIALES DE
ESTEROIDES SUSTITUIDOS
EN EL ANILLO "A"**

T E S I S
QUE PARA SU EXAMEN PROFESIONAL DE
QUIMICO
PRESENTA

Carlos Trueba Abascal

México, D. F.
1957



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.

A mis padres con mi eterno cariño y gratitud.

Sr. Don Venancio C. Trueba.

y

Sra. Doña Lucia A. de Trueba.

A mi Abuelita cariñosamente

Sra. Doña Ana Sh. vda. de Abascal.

Con especial cariño a mis hermanos.

*Con el respeto que se merece al
Sr. Dr. Octavio Mancera E.
por la dirección de este trabajo.*

*Con mi agradecimiento sincero
a mi maestro Sr. Dn. Luis M. Vereá.*

*A mi maestro
Sr. José Luis Higuera
químico farmacobiólogo
por la ayuda prestada
a la realización de este trabajo.*

A mis compañeros y amigos.

*A los Laboratorios Syntex S. A.
y sus directivos.*

A mis maestros.

Sumario:

CAPITULO I.—Introducción.

CAPITULO II.—Discusión.

CAPITULO III.—Parte Experimental .

CAPITULO IV.—Conclusiones.

CAPITULO V.—Bibliografía.



INTRODUCCION

El estudio de los esteroides data de fines del siglo pasado, aunque el colesterol se conocía desde el siglo XVIII como principal constituyente de los cálculos biliares. A este grupo de compuestos pertenecen las hormonas sexuales, que inicialmente se obtuvieron de algunas fuentes naturales tales como la orina, ovarios y testículos de algunos animales.

El primer compuesto del grupo de las hormonas sexuales que se aisló fue la estrona, cuyo aislamiento fue realizado en 1929 por Butenandt y Doisy. La androsterona, típico representante de un extenso grupo de hormonas sexuales masculinas o andrógenos, fue aislada en 1931 por Butenandt y colaboradores; el aislamiento de la hormona del embarazo o progesterona, fue realizado por un grupo de investigadores en diferentes laboratorios. Para caracterizar químicamente dichas sustancias, ha sido de importancia decisiva el conocimiento básico de la química de los esteroides, conocimiento que había sido adquirido merced a los profundos estudios realizados, sobre esterinas y ácidos biliares, por Windaus, Wieland y otros investigadores durante varios años. Dichos estudios culminaron con el establecimiento definitivo de las estructuras del colesterol y del ácido cólico en 1932 por Rosenheim y King^{1a}, y Wieland y Dane^{1b}. Una vez resuelto este problema de extraordinaria dificultad, las estructuras de las hormonas esteroidales pudieron ser esclarecidas con gran rapidez al poco tiempo de haber sido aisladas.

En la actualidad muchos esteroides se obtienen a partir de las plantas del género de las Dioscoreas, que en nuestro país son muy abundantes en ciertas regiones. De estas plantas se extrae, entre otras sapogeninas, la diosgenina (I) que en parte de su molécula tiene la estructura del ciclopentano, enantreno, el cual está constituido por cuatro anillos, A, B, C, y D (1). La diosgenina es en la actualidad la materia prima más importante para la obtención, de un gran número de esteroides, por síntesis.

En un principio a los esteroides solamente se les consideraban propiedades hormonales, pero estudios más recientes han demostrado que algunos de ellos tienen otras acciones biológicas además de la hormonal. Dentro de estas últimas citaremos algunos casos: el de la cortisona que tiene carácter anti-inflamatorio; el hemisuccinato de dihidro-corticosterona que presenta propiedades

anestésicas, la dihidro-testosterona que se ha usado con buenos resultados contra ciertos tipos de cancer en la mujer; a otros esteroides se les han encontrado actividad anabólica y en Europa recientemente se han usado compuestos del tipo esteroidal para curar el alcoholismo. En muchos otros esteroides se ha encontrado que tienen diverso tipo de acción biológica.

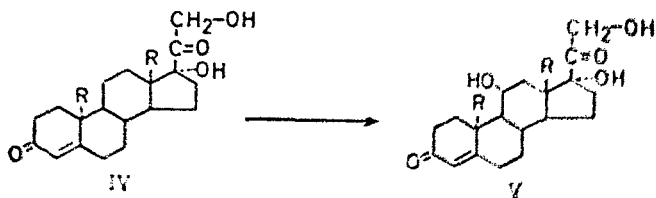
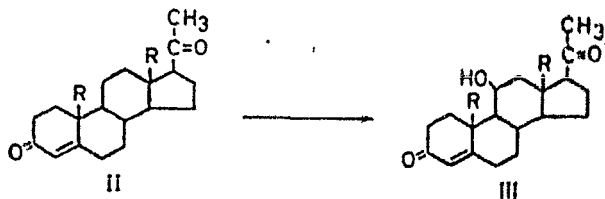
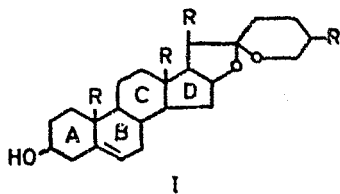
La investigación en el campo de los esteroides recientemente se ha orientado hacia la introducción de diversos sustituyentes en las diferentes posiciones de la molécula del esteroide con el fin de ver si es posible cambiar el carácter hormonal del esteroide por otra clase de acción biológica. Los sustituyentes se pueden introducir en la molécula esteroidal ya sea por procesos microbiológicos o por síntesis químicas parciales.

En la molécula del esteroide por medio de microorganismos hasta ahora solo es posible introducir grupos oxigenados y dobles ligaduras. En otros casos los microorganismos pueden producir degradaciones.

Entre otros esteroides sustituidos por procesos microbianos, citaremos algunos de los que tienen mayor importancia tanto comercial como medicinal. La progesterona (II) es oxidada selectivamente por el *Rhizopus arrhizus*⁵ pasando a 11 β -hidroxi progesterona (III); el compuesto "S" de Reichstein⁶ o Δ^1 -pregnen-17 β ,21-diol-3,20-diona (IV) selectivamente es oxidado por la *Curvularia pallescens*⁷ pasando al 11 β -hidroxi compuesto o sea Δ^1 -pregnen-11 α , 17 β ,21-triol-3,20-diona (V, compuesto "F" de Kandall). Este compuesto es conocido también con el nombre de hidrocortisona que, en cuanto a su actividad biológica, es equivalente a la cortisona. Otros microorganismos como el *Aspergillus niger*⁸ y el *Rhizopus nigricans*⁷, al compuesto "S" lo oxidan en la posición 11 α , y el compuesto resultante es un producto intermedio muy importante para la fabricación de la cortisona. La testosterona (VI) sufre una dehidrogenación pasando a formar la Δ^4 -dehidrotestosterona (VII).

Por síntesis parciales puramente químicas, además de grupos oxigenados, se pueden introducir halógenos y radicales alquílicos en casi todas las posiciones de la molécula esteroidal.

El presente estudio es una secuencia de síntesis parciales para introducir sustituyentes en el anillo "A" de algunos esteroides. Dichas sustituciones se efectuaron para ver si es posible encontrar diferentes clases de acción biológica en los esteroides modificados en esta forma.



R = CH₂

DISCUSION

Clorhidrinas en 6β y 5α .

Inicialmente en este trabajo se describe la síntesis de dos esteroides: el 6β -cloro-22 α -espirostan-5 α -ol-3-ona (XIIIa) y del 5α -cloro-22 α -espirostan-6 β -ol-3-ona (XIIIb). Para la síntesis de estos dos esteroides se partió de la diosgenona (VIII), la cual se trató con etilenglicol y ácido para-toluensulfónico para formar el cicloetilencetal de diosgenona (IX). De esta manera al mismo tiempo se consiguió la emigración de la doble ligadura en 4-5 a la posición 5-6. Para la formación y separación de los dos epóxidos se tomó como base el siguiente estudio.

La literatura anterior a 1940⁸ describe los dos epóxidos en 5-6 del colesterol, pero hay una confusión por el hecho de que uno de los supuestos isómeros no era una substancia simple e individual. El otro isómero, preparado del colesterol con ácido perbenzoico⁹ fue conocido en su forma pura y afortunadamente la designación arbitraria de α -epóxido que se le dió entonces correspondió a la real orientación α del epóxido.

La reacción del colesterol con ácido perbenzoico no se efectúa en una sola dirección, pero la formación del α -epóxido predomina y puede ser purificado fácilmente por cristalizaciones.

La reacción con el acetato de colesterilo da un epóxido acetato de alto punto de fusión⁹, pero Hattori¹⁰ sacó en conclusión por medio de estudios químicos y de rayos X que el supuesto β -epóxido es un compuesto molecular de las formas verdaderas α y β . La separación de estos ha sido lograda por medio de cristalizaciones fraccionadas¹¹ y por cromatografía¹².

Una mezcla de partes iguales de los epóxidos acetatos α y β corresponde cuanto a su punto de fusión y rotación específica a una substancia muy conocida, llamada actualmente¹¹ acetato del α , β -epóxido. Una substancia preparada con benzoato de colesterilo y ácido perftálico¹³ es en realidad el benzoato¹¹ del α , β -epóxido.

Las reacciones de fisión de los epóxidos están regidas por la siguiente regla: el anillo del α -epóxido se abre en el carbón seis y el del β -epóxido en el carbón cinco; como en el caso de otros epóxidos, ocurre una inversión de

Walden en el átomo de carbón en el cual se abre una ligadura sencilla entre carbón y oxígeno, y otra cuando el anillo del epóxido se cierra nuevamente.

La dirección de apertura del anillo ha sido establecida por los resultados de la fisión con ácido clorhídrico en cloroformo^{10,11} o con ácido clorhídrico en piridina¹²; el α -epóxido conduce al clorodiol que forma un monoacetato, el cual es fácilmente deshidratado para obtener el 3-acetoxi-6-cloro- Δ^1 -colesteno¹⁴.

El β -epóxido conduce al clorodiol que forma un diacetato. Por lo tanto, el grupo oxhidrilo generado en las fisiones es terciario (en la posición cinco) en el α -epóxido y secundario (en la posición seis) en el β -epóxido. Cada clorodiol puede regenerar a su epóxido correspondiente, haciéndolo reaccionar con un álcali.

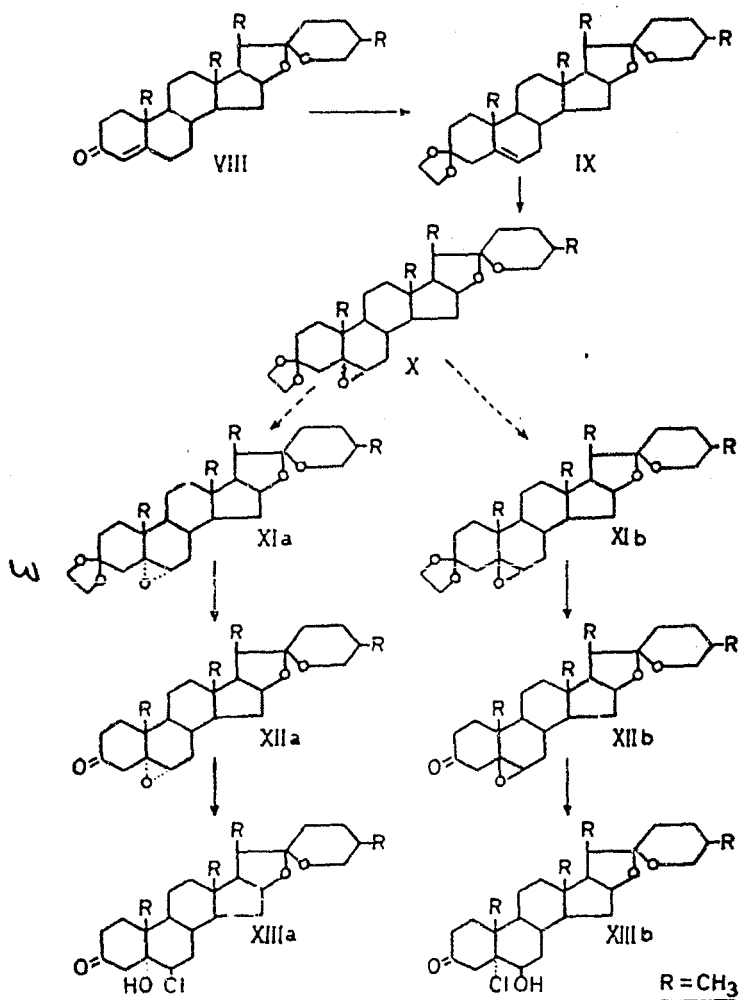
Hattori¹⁰ separó los dos clorodiolos de una mezcla, y por primera vez preparó el β -epóxido cerrando el anillo del clorodiol correspondiente. El trans-triol es convertido por la acción del ácido clorhídrico en una mezcla de los dos clorodiolos¹⁵.

Las configuraciones y las orientaciones estéricas en las fisiones de los epóxidos fueron deducidas por Plattner y Lang¹⁶ de los resultados de una serie de hidrogenaciones. Según lo anterior, en el presente estudio se procedió de la manera siguiente:

El cicloetilencetal de diosgenona (IX) se trató con ácido perbenzoico en solución clorofórmica y a temperatura ambiente, para obtener la mezcla de epóxidos en 5-6 (5 ξ , 6 ξ —epóxido-3-cetal de diosgenona, X).

La separación de los isómeros α (XIa) y β (XIb) se logró por cromatografía. Una vez separados, se procedió a hidrolizarlos mediante ácido para toluensulfónico en acetona para regenerar el grupo 3-ceto (XIIa y XIIb). Las condiciones de la reacción fueron sólo ligeramente ácidas para evitar que el epóxido se abriera. En seguida se trataron dichos epóxidos por separado con clorhidrato de piridina, para obtener así, respectivamente, los derivados en 6 β (XIIIa) y 5 α (XIIIb).

En la práctica dichos epóxidos se obtuvieron con resultados poco satisfactorios por los bajos rendimientos obtenidos tanto en la separación de los isómeros como en la obtención de los derivados clorados.



BROMHIDRINA EN LA POSICION CUATRO

A continuación se describen las síntesis parciales de los esteroides sustituidos en la posición cuatro de la testosterona. Para poder introducir algunos substituyentes en dicha posición fue necesario sintetizar el 3 α , 4 α -epóxido del Δ^3 -androsteno-17 β -ol, que a su vez requería la preparación del derivado Δ^3 , para lo cual se tomó como base el estudio realizado por C. Djerassi y colaboradores¹⁷.

Lardelli y Jegert¹⁸ han encontrado que la Δ^3 -colesteno-3-ona por reducción de Wolff-Kishner en condiciones standard da el Δ^3 -colestano por emigración de la doble ligadura.

C. Djerassi y colaboradores ampliaron los estudios efectuados por Lardelli y Jegert aplicando la modificación de Huang-Minlon¹⁹ de la reducción de Wolff-Kishner a la Δ^3 -22a-espirosten-3-ona (Δ^3 -diosgenona)²⁰. Un cromatograma cuidadoso de la mezcla de los productos obtenidos de esta reducción dio por resultado la separación de tres olefinas isómeras (C₂₇H₄₄O₂).

El isómero más dextrorrotatorio obtenido en las fracciones intermedias del cromatograma mostró fácilmente ser un compuesto no rearrreglado de la reducción, o sea el Δ^3 -22a-espirosteno, que también fue obtenido por desulfuración del cicloetilen-mercaptal de la cetona no saturada²¹.

El isómero eluido al final del cromatograma fue Δ^3 -22a-5 α -espirosteno como pudo ser comprobado por una serie de reacciones. La hidrogenación catalítica condujo al conocido²² 22a-5 α -espirostanano, mientras que la oxidación con ácido perbenzoico daba el 3 α , 4 α -epóxido-22a-espirostanano²³, cuya estructura fue establecida por reducción de hidruro de litio y aluminio, que dió el 22a-5 α -espirostan-3 α -ol (epitigogenina)^{24,25}. La acetólisis del epóxido dió una mezcla separable del 4-monoacetato y 3,4-diacetato de 22a-5 α -espirostan-3 α , 4 α -diol, y el glicol libre obtenido por saponificación de los acetatos fue oxidado al 3, 4-seco ácido; el cual resultó ser diferente del ácido samogénico derivado de la samogemina. Para propósitos de comparación, el Δ^3 -22a-5 α -espirosteno también fue hidroxilado con tetroxido de osmio al cisglicol, al cual se le asignó la configuración β por analogía con la reacción de epoxidación. La oxidación de este isómero nos condujo al mismo 3, 4-seco ácido, mencionado antes.

El tercer isómero olefinico obtenido de la reducción de Wolff-Kishner y eluido primeramente en el cromatograma, es el Δ^3 -22a-espirosteno (5 β), que por hidrogenación catalítica dió el 22a-espirostanano, cuyo resultado es compatible ya sea con la fórmula de Δ^3 o Δ^4 -22a-espirosteno. El corrimiento de la doble ligadura de la posición 4-5, a las 3-4 (configuración 5 α y 5 β) deben haberse producido, aun cuando solo uno (5 α) haya sido identificado antes. Una doble emigración de la doble ligadura 4-5 a la posición 2-3 parece ser poco probable y puede ser excluida rigurosamente empleando el procedimiento primeramente desarrollado por Fieser y Etton²⁶ en el campo de los ácidos

bilicos. Según lo citado antes, en el presente estudio se procedió en la siguiente forma:

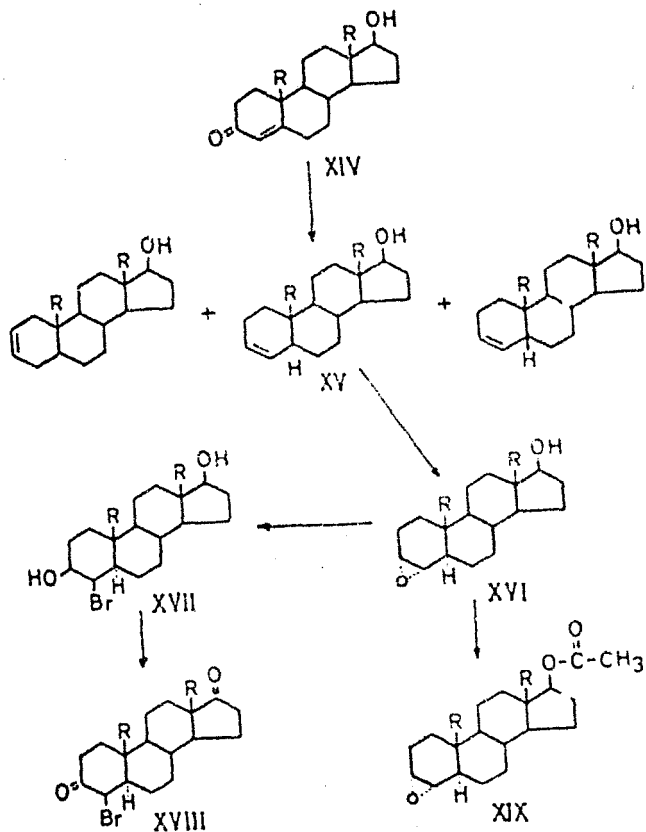
Primeramente se efectuó la reducción de Wolff-Kishner de la testosterona (XIV) para poder obtener así el Δ^3 -androsoten-17 β -ol (XV). Debido a que en la reducción se obtiene una mezcla de productos, se procedió a cromatografiarlos sobre alúmina activada, para separar los compuestos. Esto se consiguió después de haber efectuado un cromatograma muy detallado. (Ver parte experimental).

El derivado Δ^3 (XV) se trató con solución etérea de ácido perftálico para obtener el esteroide epoxidado en la posición 3-4 (3 α , 4 α -epóxido- Δ^3 -androsoten-17 β -ol, XVI). Esta reacción se efectuó a temperatura ambiente y fué comprobada mediante la prueba para dobles ligaduras con tetranitrometano, el análisis infra-rojo y su rotación específica.

El epóxido (XV) se trató con ácido bromhídrico a temperatura ambiente y con agitación. Una vez que se formó la bromhidrina (4-bromo-androstan-3, 17-diol, XVII), el producto se cromatografió sobre silice, en lugar de alúmina, para evitar que el esteroide halogenado se descompusiera debido a la alcalinidad de esta última. La introducción del bromo en la molécula esteroideal fué comprobada mediante la prueba de Beilstein para halógenos y del análisis elemental.

La bromhidrina (XVII) se trató con ácido crómico en ácido acético para oxidarla en las posiciones 3 y 17. De esta manera se obtuvo la 4-bromo-androstan-3, 17-diona (XVIII).

En otra secuencia de reacciones, se formó primero el acetato en la posición 17 antes de la apertura del epóxido (acetato de 3 α , 4 α -epóxido-androstan-17 β -ol, XIX), tratando el epóxido (XVI) con piridina y anhídrido acético y calentando la solución en el baño de vapor. La estructura de este compuesto se comprobó por el análisis elemental.



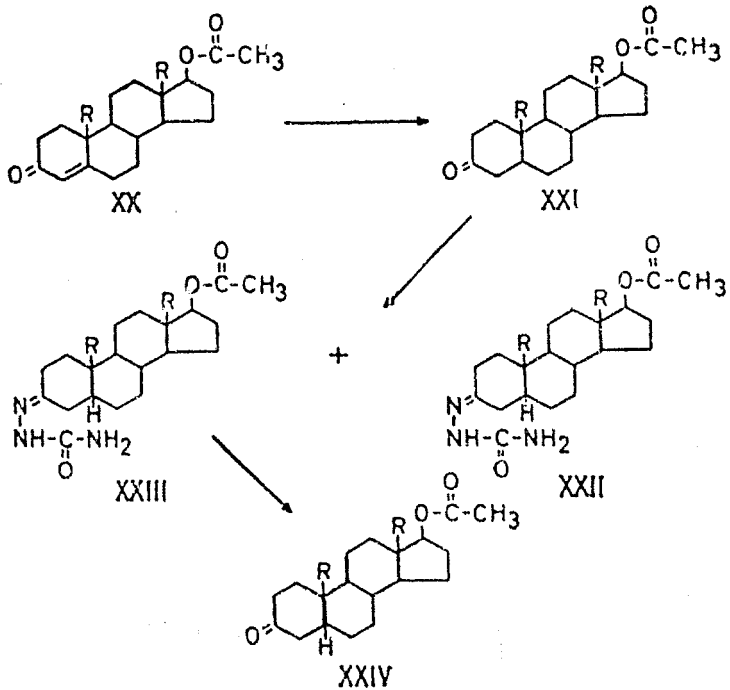
R = CH₃

ESTEROIDES CUATRO SUBSTITUTOS

En esta parte se describe la síntesis de algunos esteroides cuatro substituidos, los cuales fueron preparados a partir del acetato de testosterona (XX).

El acetato de testosterona se hidrogenó en acetato de etilo con un catalizador de paladio en carbón. En la hidrogenación se formó una mezcla que está constituida por dos esteroides: uno de ellos es el derivado del eticolano el cual, de acuerdo con la nueva nomenclatura, recibe el nombre de testano; el otro esteroide que forma la mezcla nombrada antes es el derivado del androstano (XXI). Debido a que dichos compuestos no se pueden separar por medio de cristalizaciones, se trataron con clorhidrato de semicarbazida para formar las correspondientes semicarbazona *alo* (XXII) y *normal* (XXIII), las cuales si son fácilmente separables por medio de cristalización, ya que difieren bastante en solubilidad. En primer término se obtuvo directamente, concentrado la solución, la semicarbazona *alo*, por ser esta más insoluble en el disolvente usado (metanol), y para obtener la semicarbazona *normal* fué necesario evaporar a sequedad el filtrado.

El producto *normal* (XXIII) crudo se trató con ácido pirúvico e hidróxido de sodio para regenerar el grupo cetónico en la posición tres (acetato de eticolan-17 β -ol-3-ona, XXIV). El producto obtenido se purificó nuevamente cromatografiándolo sobre alúmina activada y las fracciones cristalinas que se eluyeron con mezclas de benceno-hexano en diferentes proporciones (Ver parte experimental) se cristalizaron de acetona-hexano. El producto (XXIV) se comparó con una muestra auténtica de acetato de eticolan-17 β -ol-3-ona, resultando idénticos.



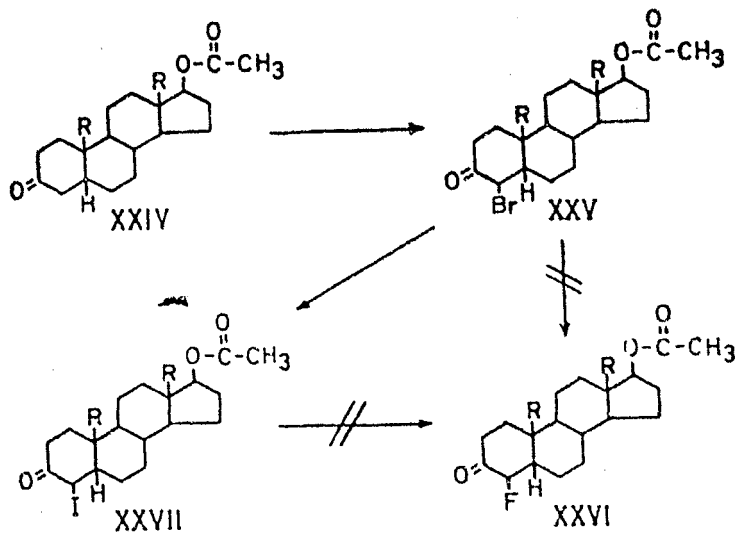
Preparación de los compuestos bromado, yodado y fluorado en la posición cuatro del acetato de etiocolan-17 β -ol-3-ona (XXIV).—En la parte inicial de esta secuencia de reacciones, dicho acetato se trató con solución de bromo en ácido acético para introducir un átomo de bromo en la posición cuatro. Se ha comprobado que dicho grupo cetónico en los compuestos de la bromo se pudo comprobar por la prueba de Beilstein para halógenos.

Se sabe que si en la molécula de un esteroide se encuentra un grupo cetónico, éste activará los carbonos vecinos. En el caso presente se tiene un grupo cetónico en la posición tres, de donde activará los carbonos dos y cuatro. Se ha comprobado que dicho grupo cetónico en los compuestos de la serie *alo* orienta al sustituyente hacia la posición dos y en los compuestos de la serie *normal* al sustituyente se orienta a la posición cuatro, de ahí que en el estudio presente la introducción del bromo se haya efectuado en la posición antes mencionada.

Por medio del compuesto bromado (XXV) se trató de preparar el acetato de 4-flúor-etiocolan-17 β -ol-3-ona (XXVI) por sustitución del átomo de bromo por flúor, haciendo reaccionar al compuesto bromado en acetonitrilo como disolvente con fluoruro de plata acuoso y a temperatura ambiente. La prueba de Beilstein que para otros halógenos es definitiva para demostrar la presencia de ellos, en el caso del flúor no es suficiente, ya que ésta resulta confusa, debido a lo débil que da la reacción, de donde fue necesario recurrir al análisis elemental. Los valores encontrados por análisis indicaron claramente que el producto no contenía flúor en la molécula.

Como por medio del derivado bromado no era posible preparar el compuesto fluorado, se supuso que mediante el derivado yodado sería más fácil la obtención de 4-flúor, procediéndose a la preparación del acetato de 4-yodo-etiocolan-17 β -ol-3-ona (XXVII), que se logró a partir del acetato de 4-bromo-etiocolan-17 β -ol-3-ona (XXV), tratándolo con yoduro de sodio y reflujiendo durante 17 horas. La sustitución del bromo por yodo se comprobó agregando a una parte de dicho producto unas gotas de ácido sulfúrico; al calentar suavemente se desprendieron vapores violeta de yodo.

Una vez obtenido el derivado 4-yodo (XXVII), se procedió a tratarlo con fluoruro de plata, en la misma forma que el derivado bromado, para tratar de obtener el compuesto 4-flúor (XXVI), pero nuevamente el análisis indicó que el compuesto fluorado no se había obtenido ya que al producto de la reacción no contenía flúor en su molécula.



R=CH₃

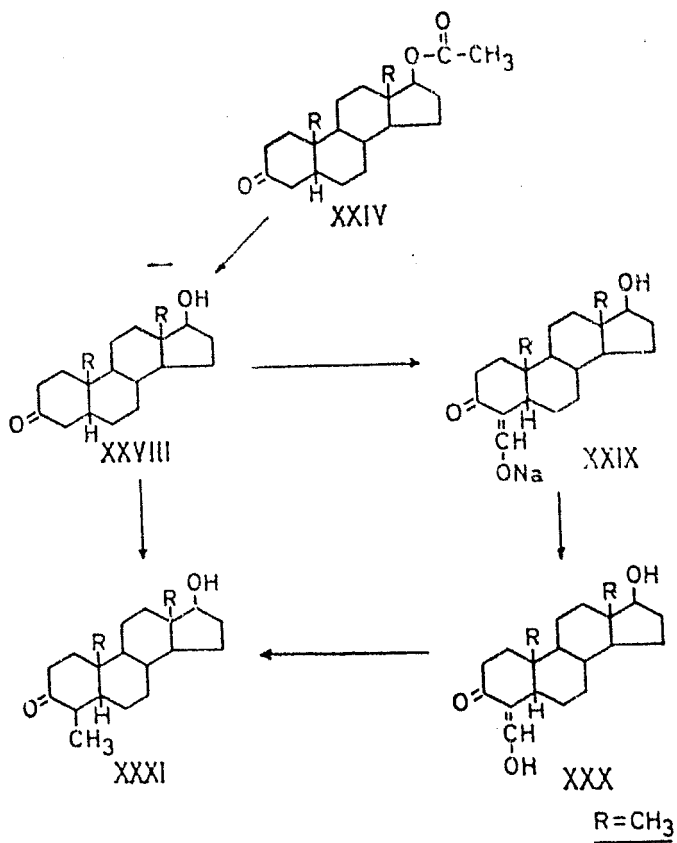
Saponificación del acetato de etiocolan-17 β -ol-3-ona (XXIV).—Este acetato se saponificó mediante hidróxido de potasio en metanol para obtener la etiocolanolona libre (XXVIII), la cual se cristalizó de cloruro de metileno-metanol.

4-metil-etiocolan-17 β -ol-3-ona (XXXI) — Este compuesto se sintetizó según la siguiente secuencia de reacciones:

Primeramente la etiocolanolona se trató con formiato de etilo e hidruro de sodio, para formar inicialmente la correspondiente sal de sodio (XXIX) que fué desalada mediante ácido clorhídrico para formar el derivado 4-hidroximetil-etiocolan-17 β -ol-3-ona (XXX), cuya estructura se comprobó mediante el análisis elemental.

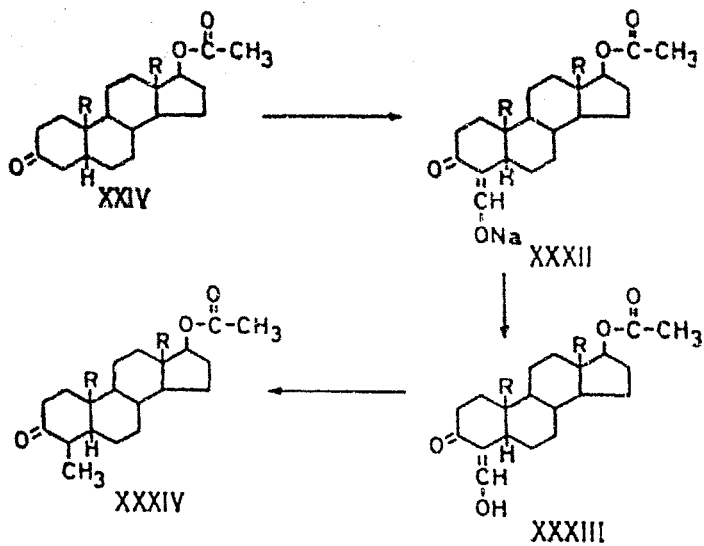
El derivado 4-hidroximetil-etiocolan-17 β -ol-3-ona (XXX) por una hidrogenación catalítica formó el 4-metil-etiocolan-17 β -ol-3-ona (XXXI). Dicha hidrogenación catalítica procedió de la siguiente manera: primeramente se saturó el carbón cuatro, rompiendo la doble ligadura, para formar el radical $\cdot\text{CH}_2\text{CH}_2$, para coatar en seguida otra molecula de hidrogeno y desplazar así el grupo oxhidrilo y formar el grupo metilo en el carbon cuatro. La estructura del 4-metil-etiocolan-17 β -ol-3-ona fue comprobada por el análisis elemental, además de compararla con una muestra obtenida por otro camino¹¹.

Tratando directamente la etiocolan-17 β -ol-3-ona (XXVIII) con yoduro de metilo y solución de potasio metálico en alcohol terbutílico a reflujo se consiguió sintetizar la 4-metil-etiocolan-17 β -ol-3-ona (XXXI), cuya estructura se comprobó comparandola con el producto obtenido por la hidrogenación catalítica descrita antes.



Acetato de 4-metil-etiocolan-17 β -ol-3-ona.—Con el acetato de etiocolan-17 β -ol-3-ona (XXIV) se procedió a formar el acetato de 4-metil-etiocolan-17 β -ol-3-ona, para lo cual, se trató con formiato de etilo e hidruro de sodio para formar primeramente la sal de sodio (XXII); ésta se trató con ácido clorhídrico para obtener así el acetato de 4-hidroximetilen-etiocolan-17 β -ol-3-ona (XXXIII). Para comprobar la presencia del radical hidroximetileno se hizo reaccionar con solución alcohólica de cloruro férrico, dando una coloración roja que es característica de los enoles.

El compuesto 4-hidroximetilen fué sometido a una hidrogenación catalítica en las mismas condiciones descritas antes, para obtener así el acetato de 4-metil-etiocolan-17 β -ol-3-ona (XXXIV).



R=CH₃

Δ^2 -androsten-17 β -ol-3-ona.—Usando como materia prima la 2,4-dibromo-androstan-3,17-diona (XXXV) se trató de sintetizar el Δ^2 -androsten-17 β -ol, según la siguiente secuencia de reacciones:

Enmeramente el compuesto dibromado, por medio de una reducción con hidruro de sodio y boro se transformó en el 2,4-dibromo-androstan-3,17 β -diol (XXXVI). Se empleó este hidruro para reducir los grupos cetónicos a grupos alcohólicos, debido a que no necesita condiciones anhidras, además de que hay menos posibilidades de que elimine los átomos de bromo, presentes en la molécula del esteroide.

Una vez preparado el derivado 2,4 dibromo-androstan-3,17 β -diol, se procedió a tratarlo con zinc en ácido acético, para efectuar la debromación así como la eliminación de una molécula de agua. El producto de la reducción, se vertió en agua y se extrajo con cloruro de metileno, y se evaporó a sequedad, quedando un residuo aceitoso que se cromatografió en alúmina activada para obtener un producto cristalino, que se supuso era el Δ^2 -androsten-17 β -ol (XXXVII), ya que la prueba para dobles ligaduras con tetranitrometano fue positiva, y además, el producto no contenía bromo. Por las condiciones usadas en la reacción, el producto era probablemente una mezcla del compuesto libre y del acetato, por lo cual se trató con hidróxido de potasio en metanol para tratar de obtener únicamente el compuesto libre, pero de esta forma fue obtenida una sustancia aceitosa e incristalizable, por lo que fue deshecha.

Tomando en cuenta los resultados poco satisfactorios obtenidos con el derivado dibromado al tratar de obtener el Δ^2 -androsten-17 β -ol (XXXVII) se procedió a tratar de obtenerlo por medio del derivado 2-yodo-4-bromo.

El siguiente estudio de C. Djerassi y colaboradores¹⁸ se tomó como base para la preparación del 2-yodo-4-bromo-androstan-3,17 β -diol (XXXIX).

Estos investigadores usaron el conocido intercambio de halógeno que sufre los compuestos bromados por tratamiento con yoduro de sodio en solución de acetona. Cuando se aplicó a los 2-bromo-3-cetaloesteroides, las correspondientes α -yodoacetonas pudieron ser aisladas fácilmente con buenos resultados.

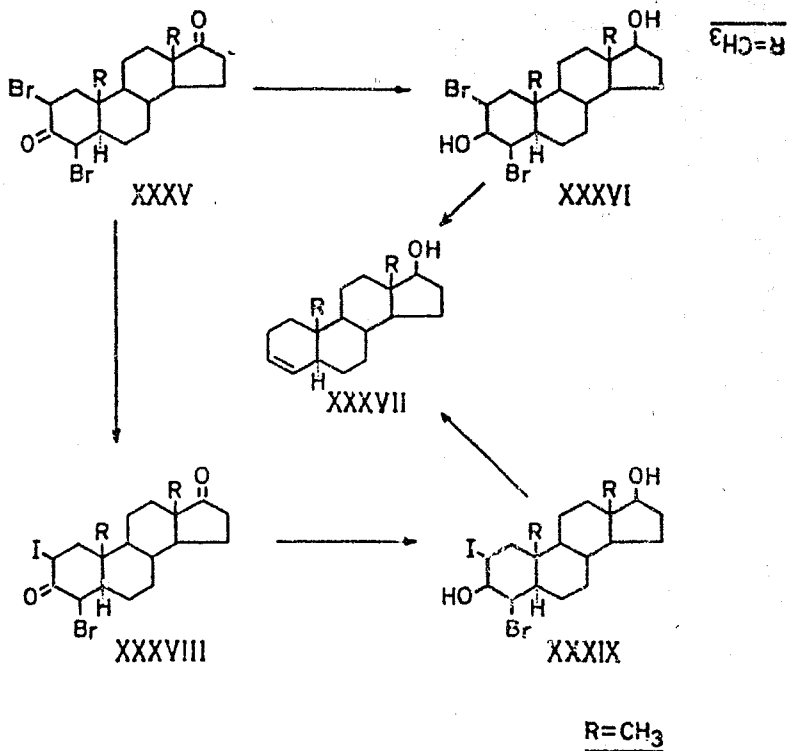
Es interesante notar que todos los 2-yodo-3-cetaloesteroides exhiben una notable absorción alta en el ultravioleta (máximo a 260-268 m μ , log. E cerca de 1.9), mientras que las correspondientes bromoacetonas muestran solamente un máximo débil (log E cerca de 1.0) a 285 m μ , lo que está en acuerdo con la extinción observada en ciertos derivados bromados del acetato de 5- y 7-ceto-colestano.¹⁹

Cuando los 2,4-dibromo-3-cetaloesteroides fueron sometidos a las mismas condiciones de reacción (cinco a veinte horas de refluxo con yoduro de sodio en solución de acetona) se aisló un derivado monoyodado cristalino, con un máximo de absorción ultravioleta a 242-244 m μ , característico de la Δ^2 -3-cetona. La estructura del producto muestra ser la de un 2-yodo- Δ^2 -3-cetaloesteroides, ya que este último fue rápidamente desyodado con cohidina, jimeofilina.

cloruro cromoso²⁰ o polvo de zinc, para dar los conocidos Δ^4 -3-cetoalosteroides.

C. Djerassi y colaboradores²¹ redujeron el tiempo de reflujo a 50 minutos en la reducción del 17-hexahidrobenczoato de 2,4-dibromo-androstan-17-ol-3-ona, para obtener un compuesto saturado que contenía yodo y que exhibió un máximo de 258 μ (típico de 2-yodo-3-cetoalosteroides), y un análisis correcto para un derivado monobromo monoyodo. La reducción con cloruro cromoso produjo la cetona saturada, mientras que por un corto reflujo con colidina se formó la Δ^4 -3 cetona. Como el átomo de bromo en el carbón dos es fácilmente reemplazado por yodo, que a su vez es reducido por la colidina, y por otro lado el átomo de bromo en el carbón cuatro de los 2,4-dibromo-3-cetoalosteroides se sabe que se elimina en la forma de ácido bromhídrico por medio de colidina en pocos minutos²²; entonces parece ser más bien que la sustancia monobromo monoyodo posee la estructura del 2-yodo-3-cetoalosteroides.

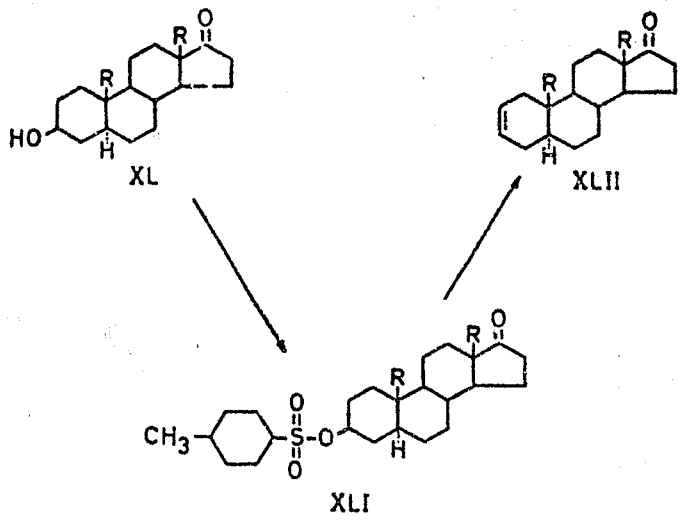
En el presente estudio, tomando en cuenta lo anterior, se procedió de la siguiente forma: La 2,4-dibromo-androstan-3,17-diona (XXXV) se trató con yoduro de sodio a reflujo en acetona para obtener la 2-yodo-4-bromo-androstan-3,17-diona (XXXVIII). A una pequeña parte del producto se le agregaron unas gotas de ácido sulfúrico y al calentar suavemente se desprendieron vapores violetas de yodo. En seguida este producto se trató con hidruro de sodio y boro para formar el 2-yodo-4-bromo-androstan-3,17 β -diol (XXXIX), el cual posteriormente se redujo con zinc en ácido acético. El producto crudo obtenido en esta forma se cromatografió sobre alúmina neutra y las fracciones eluidas con mezclas de benceno hexano se cristalizaron de cloruro de metileno-metanol: el producto cristalino así obtenido (4.15% de rendimiento), mostró una prueba positiva para dobles ligaduras con tetranitrometano. El análisis indicó que los valores calculados no correspondían con los valores encontrados, ya que el contenido de carbón era más bajo. La explicación de esto, atendiendo solamente a los resultados analíticos, es que el grupo oxhidrilo en tres no se eliminó totalmente de la molécula del esteroide, al efectuar la reacción con zinc, o bien que el Δ^4 -androsten-17 β -ol se obtuvo con una molécula de metanol de cristalización. Los rendimientos obtenidos fueron muy bajos, de donde la reacción no se afectó de una manera totalmente satisfactoria.



Δ^2 -androsten-17-ona.—Se sabe que los grupos oxhidrilo en la posición tres con la configuración β de la serie *alo*, cuando sufren reacciones de eliminación la doble ligadura se forma en la posición 2-3, por lo cual se creyó interesante ver la orientación que tomaría la doble ligadura al eliminar el oxhidrilo con la configuración α como en el caso de la androsterona, ya que existía alguna posibilidad que la eliminación se produjera hacia la posición 3-4 para dar el producto que antes se trató de sintetizar (Δ^2 -androsten-17 β -ol). Debido a esto se procedió a tratar la androsterona siguiendo el método empleado en la síntesis de la misma a partir de la isoandrosterona²⁷.

En la parte inicial de este estudio se trató la androsterona (XL) con cloruro de tosilo y piridina, para obtener así el tosilato de androsterona (XLI), el cual se trató con acetato de sodio, ácido acético y anhídrido acético a reflujo. El derivado obtenido en esta forma se cromatografió sobre alúmina activada y el producto cristalino eluido del cromatograma, se comparó con una muestra de la Δ^2 -androsten-17-ona (XLII). De dicha comparación se concluyó que el producto obtenido era la Δ^2 -androsten-17-ona.

Al tratar el tosilato de androsterona (XLI) con colidina a reflujo y después de comparar el producto así obtenido con el derivado Δ^2 , se comprobó que ambos eran el mismo producto. En consecuencia, el grupo oxhidrilo 3- α se elimina en la misma forma que el β .



R=CH₃

Derivados sustituidos en la posición dos a partir del Δ^1 -androsten-17 β -ol.—Esta sustancia fue obtenida como producto secundario de la síntesis del androstan-3 α , 17 β -diol a partir de la isoandrosterona siguiendo un método similar al empleado en la preparación de la androsterona²⁷ que también implica una transformación del oxidrido 3 β en 3 α . La isoandrosterona se obtiene fácilmente por hidrogenación catalítica²⁸ del Δ^5 -androsten-3 β -ol-17-ona.

Anteriormente, la epimerización en el carbón tres de la isoandrosterona se había llevado a cabo a través de una acetoxilación del compuesto 3 β -cloro, pero esta reacción²⁴ no es satisfactoria debido a que principalmente²⁵ se produce eliminación. En vez de eso, se investigó la acetoxilación del 3 β -para-toluensulfonato^{26, 27}, especialmente desde que Plattner y Fürst²⁶, obtuvieron rendimientos de más de 50% en este tipo de reacción, en la serie del metil-5 α -etionato, para dar el compuesto 3 α -acetato. Sin embargo, cuando el para-toluen-sulfonato de isoandrosterona fue tratado con acetato de sodio a reflujo en ácido acético y anhídrido acético, se obtuvo una mezcla que fue cromatografiada en sílice para separar los productos Δ^1 -androsten-17-ona y el acetato de androsterona, notando que el derivado Δ^1 se obtuvo con rendimiento de 52% y el acetato de androsterona con un rendimiento de 39%.

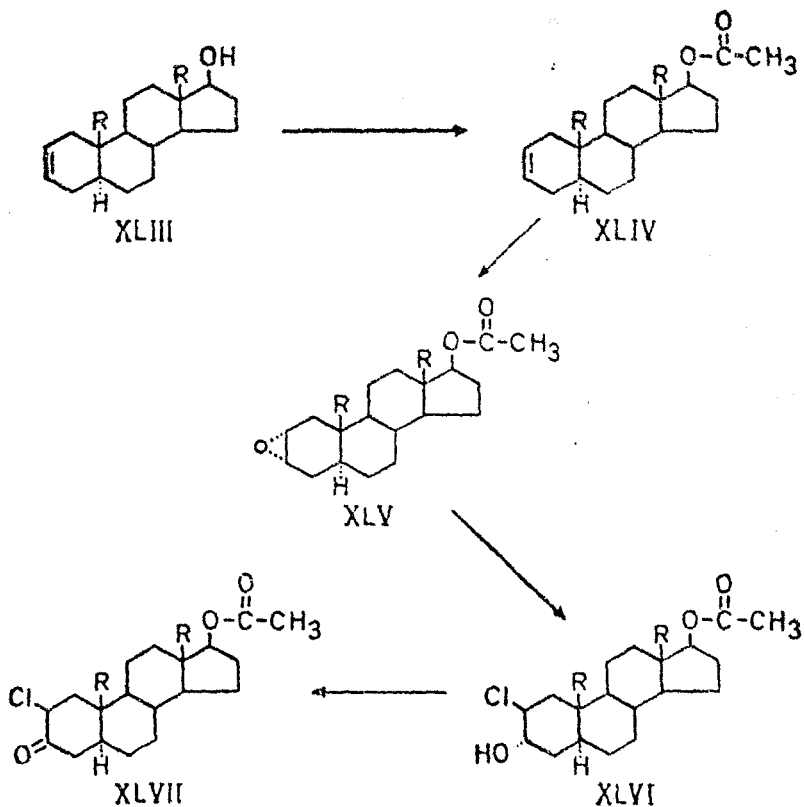
Las estructuras asignadas a estos compuestos se comprobaron mediante el análisis elemental, espectro infra-rojo y por comparación de sus constantes físicas con las que compuestos conocidos^{18, 27, 10}.

Como la Δ^1 -androsten-17-ona fue el producto principal de la reacción, se aprovechó para su conversión en androsterona por medio de la siguiente secuencia de reacciones: el producto primeramente se acetiló, luego se epoxidó con ácido perbenzoico y por último el epóxido se trató con hidruro de litio y aluminio²⁹ para obtener así la androsterona. Durante esta reacción el grupo ceto en 17 se protegió formando su etilencetal. Lo anterior sirvió de guía para el siguiente estudio.

El Δ^1 -androsten-17 β -ol (XLIII) se trató con anhídrido acético en piridina para formar el correspondiente acetato (XLIV) que posteriormente se trató con ácido perftálico en éter y el producto obtenido se cristalizó de acetona-hexano para obtener en primer lugar una pequeña cantidad de un compuesto desconocido. Al concentrar las aguas madres se obtuvo, el 2,3-epóxido-del acetato de Δ^1 -androsten-17 β -ol (XLV), cuyo análisis elemental correspondió con los valores calculados.

El epóxido (XLV) se trató con ácido clorhídrico gaseoso para abrirlo y formar el 17-mono-acetato de 2-cloro-androstan-3 α , 17 β -diol (XLVI). Los valores calculados correspondieren con los valores encontrados por el análisis elemental.

La clorhidrina (XLVI) mediante ácido crómico en ácido acético fue oxidada para obtener el acetato de 2-cloro-androstan-17 β -ol-3-ona (XLVII). Para purificar este compuesto se cromatografió sobre alumina neutra; las fracciones cristalinas eluidas del cromatograma se recrystalizaron de cloruro de metileno-metanol. El análisis demostró que se había obtenido el compuesto deseado, ya que los valores encontrados analíticamente, correspondieron con los valores calculados.



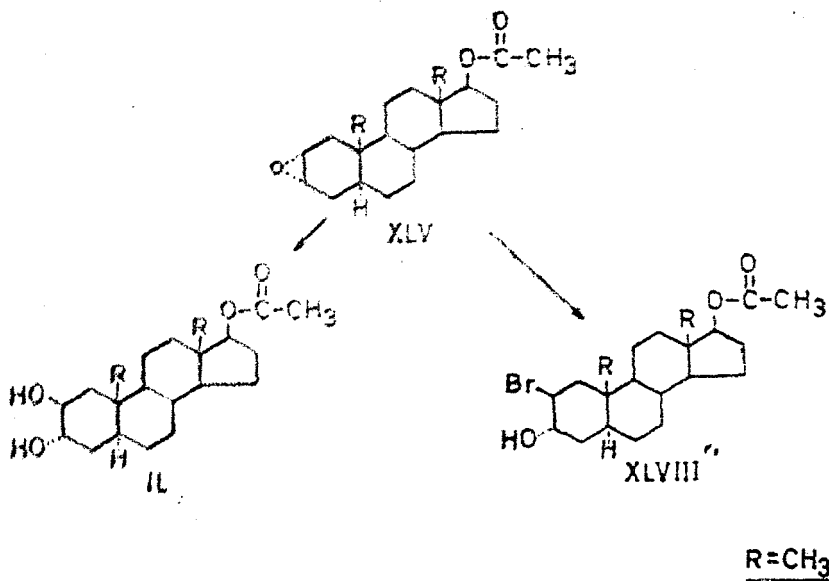
$R=CH_3$

Acetato de 2-bromo-androstan-3 α , 17 β -diol.—Por otra parte, el acetato del 2,3-epóxido de Δ^2 -androsten-17 β -ol (XLV) se trató con ácido bromhídrico acuoso para obtener el acetato de 2-bromo-androstan-3 α , 17 β -diol (XLVIII). La adición del átomo de bromo se comprobó mediante la prueba de Belisstein para halógenos.

17-monocetato de androstan-2,3,17 β -triol.—Por medio del mismo epóxido se trató de obtener el derivado fluorado en la posición dos, para lo cual dicho epóxido se trató con solución de cloroformo con ácido fluorhídrico acuoso bajo diferentes condiciones, pero el análisis elemental demostró que los productos obtenidos no contenían flúor. Por los valores encontrados analíticamente se deduce que el compuesto formado era el 17-monocetato de androstan-2,3,17 β -triol (con punto de fusión de 209-210° C) puesto que la molécula del esteroide contenía un átomo de oxígeno adicional.

Para tratar de comprobar la estructura de este triol, se procedió a sintetizarlo por tratamiento del epóxido (XLV) con ácido perclórico en tetrahydrofurano y el producto obtenido se purificó por cromatografía. Las fracciones eluidas del cromatograma con éter y éter-cloroformo (75:25) se cristalizaron de acetona-hexano para obtener un producto de p.f.268-270 C. Los valores encontrados por el análisis elemental correspondieron con los valores calculados para un 17-monoacetato de androstan-2,3,17 β -triol.

Tomando como base la diferencia de los puntos de fusión de ambos trioles obtenidos por diferentes métodos, se supone que son esteroisómeros con respecto a los oxhidrilo en las posiciones dos y tres.



PARTE EXPERIMENTAL

Cicloetilencetal de diosgenona (IX).—Una mezcla de 20 g. de diosgenona, 100 c.c. de etilenglicol, 50 c.c. de benceno y 0.50 g. de ácido para-toluen-sulfónico, se refluja durante 19hr. con separador de agua para eleminar el agua formada en el curso de la reacción. La mezcla se enfría y se lava con solución de carbonato de sodio y con agua destilada hasta neutralidad y se seca con sulfato de sodio anhidro y se filtra. El filtrado se evapora a sequedad, el precipitado formado se lava con hexano, produciéndose 14.08 g. del cetal con p.f. 240-245°C.

Las aguas madres se concentran, obteniéndose así 1.24 g. con p.f. 210-215°C., que cristalizados de cloroformo-metanol con unas gotas de piridina, da 0.95 g. adicionales del cetal de p.f. 237-240°C. El producto mostró absorción selectiva en el espectro ultravioleta.

5ξ, 6ξ epóxido-3-cetal de diosgenona (X).—Se disuelven 15 g. de cicloetilencetal de diosgenona en la menor cantidad posible de cloroformo (50 c.c.), se le agregan 120 c.c. de solución de ácido perbenzoico en cloroformo, la cual contiene 54.2 mg./c.c. de perácido. Se deja reaccionar la solución cinco horas a temperatura ambiente, se lava con solución de carbonato de sodio y con agua destilada hasta neutralidad, se seca con sulfato de sodio anhidro y se filtra. Al filtrado se le agregan unas gotas de piridina y se cristaliza de metanol, produciéndose así 7.01 g. del 5ξ, 6ξ-epóxido-3-cetal de diosgenona, p.f. 205-215°C. Las aguas madres se evaporan a sequedad, quedando 10.20 g. de un residuo aceitoso, que se cromatografía sobre 500 g. de alúmina activada disolviendo previamente los aceites en 20 partes de benceno y 80 de hexano.

C R O M A T O G R A M A

DISOLVENTES	PROPORCION	FRACCIONES	P.f.,°C.
Benceno-hexano	20/80	1, 2, 3, 4 y 5	Nada.
" "	"	6	133-160
" "	"	7	165-178
" "	"	8	156-178
" "	"	9	160-165
" "	"	10	185-196
" "	"	11	167-188
" "	"	12	181-198
" "	"	13	186-194
" "	"	14	165-191
" "	"	15	175-192
" "	"	16	175-188
" "	"	17	175-188
" "	"	18	186-192
" "	"	19	158-192
" "	"	20	163-178
" "	"	21	146-160
" "	"	22	153-157
" "	"	23	158-174
" "	"	24	162-175
" "	"	25	148-155
" "	"	26	154-160
" "	"	27	156-167
" "	"	28	156-162
" "	"	29	152-160
" "	"	30	153-162
Benceno-hexano	40/60	31	154-165
" "	"	32	152-158
" "	"	33	152-158
" "	"	34	152-158
" "	"	35	154-165
" "	"	36	154-165
" "	"	37	150-162
" "	"	38	154-162
" "	"	39	152-162
" "	"	40	152-167
" "	"	41	156-168
" "	"	42	157-169
" "	"	43	156-175
" "	"	44	163-190
" "	"	45	162-188
" "	"	46	163-188

DISOLVENTES	PROPORCION	FRACCIONES	P.f., °C.
Benceno-hexano	40/60	47	148-188
" "	" "	48	130-196
" "	" "	49	130-196
" "	" "	50	130-196
" "	60/40	51	120-164
" "	" "	52	128-175
" "	" "	53	158-192
" "	" "	54	165-167
" "	" "	55	167-175
" "	" "	56	173-180
" "	80/20	57	167-175
" "	" "	58	157-170
" "	" "	59	182-190
" "	" "	60	197-200
Benceno-hexano	80/20	61	210-213
" "	" "	62	210-213
" "	" "	63	215-220
Benceno	100	64	205-212
" "	" "	65	225-227
" "	" "	66	230-231
" "	" "	67	220-224
" "	" "	68	225-228
" "	" "	69	224-227
Benceno-éter	80/20	70	212-215
" "	" "	71	210-218
" "	" "	72	212-220
" "	" "	73	213-216
" "	" "	74	Aceites
" "	" "	75	"
" "	" "	76	"
" "	" "	77	"
" "	" "	78	"
" "	50/50	79	"
" "	" "	80	"
" "	" "	81	"
" "	" "	82	"
" "	" "	83	"
Eter	100	84	"
" "	" "	85	Nada
" "	" "	86	"
" "	" "	87	"
" "	" "	88	"
" "	" "	89	"

Las fracciones eluidas del cromatograma se juntan en tres fracciones:

En la fracción (A), se juntan de la fracción 6 a la 18, produciendo 1.08 g. Se cristaliza de cloroformo-metanol con unas gotas de piridina, dando 0.89 g. de p.f.215-217°C.

En la fracción (B), se reúnen de la fracción 19 a la 58 y se obtienen 2.29 g. Se cristaliza de cloroformo-metanol con unas gotas de piridina, produciéndose así 0.84 g. de p.f.211-214°C.

En la fracción (C), se juntan de la fracción 59 a la 73, para dar 1.96 g. Siguiendo la misma técnica de cristalización que para (A) y (B), se cristaliza esta fracción para obtener así 1.19 g. de p.f. 228-230°C. (Isómero α del epóxido, XIa).

Los puntos de fusión de la mezcla entre las tres fracciones nombradas antes se obtuvieron con los siguientes resultados: Entre (A) y (B) no hay depresión en el punto de fusión, mientras que sucede lo contrario entre (A) y (C), y (B) y (C). Se procede a juntar las fracciones (A) y (B) que parecen ser iguales, obteniéndose así 1.75 g. de p.f.220-224°C. (Isómero β del epóxido, XIb). $[\alpha]_D^{25}$ -66.9 (cloroformo).

De esta manera se consigue separar los dos isómeros que en la reacción se obtienen mezclados

5 α , 6 α -epóxido de 22a- Δ^5 -espirosten-3-ona (XIa).—0.50 g. del α epóxido cetal se disuelven en 50 c.c. de acetona y se agregan 0.05 g. de ácido paratoluensulfónico. La solución se refluja 6 hr., se vierte en agua con hielo, el precipitado se filtra y se seca para obtener así 0.39 g. del 5 α , 6 α -epóxido de 22a- Δ^5 -epirosten-3-ona, de p.f.187-191°C, λ max. 222 y 240-242 μ , log. E. 3.17 y 3.10 (que indica la presencia de una pequeña cantidad de Δ^5 -3-cetona como impureza).

5 β , 6 β -epóxido de 22a- Δ^5 -espirosten-3-ona (XIb).—Siguiendo el mismo método se tratan 0.50 g. del 5 β -epóxido-cetal, para obtener 0.38 g. del 5 β , 6 β -epóxido de 22a- Δ^5 -espirosten-3-ona de p.f. 180-185°C.

6 β -cloro-22a-espirostan-5 α -ol-3-ona (XIIIa).—Una mezcla de 0.50 g. del 5 α , 6 α -epóxido de 22a- Δ^5 -espirosten-3-ona, 35 c.c. de metanol y 0.50 g. de clorhidrato de piridina se refluja dos horas y se vierte en agua con hielo. El precipitado formado se filtra y se seca, obteniéndose 0.39 g. de 6 β -cloro-22a-espirostan-5 α -ol-3-ona de p.f. 235-240 C.

La reacción de Beilstein para halógenos es positiva, demostrando así la adición del cloro. Al infra-rojo el producto muestra bandas de carbonilo a 1700 cm^{-1} (cetona) y oxhidrilo libre.

5 α -cloro-22a-espirostan-6 β -ol-3-ona (XIIIb).—Una mezcla de 0.50 g. del 5 β , 6 β -epóxido 22a-espirostan-3-ona, 25 c.c. de acetona y 0.50 g. de clorhidrato de piridina se refluja dos horas. La solución se vierte en agua con hielo.

se filtra el precipitado, se lava con agua destilada y se seca para dar 0.56 g. de $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2$ (punto de fusión $120\text{--}121^\circ\text{C}$). La prueba de Liebermann para testosterona es positiva.

Sintetización del (XIV).—Una mezcla de 20 g. de testosterona y 40 ml. de HCl concentrado se calienta en el baño de vapor hasta disolución; se enfría a $40\text{--}50^\circ\text{C}$ y se agregan 20 ml. de hidrato de hidrazina y se refluxa una hora. La solución se enfría a temperatura ambiente y se agregan 46 g. de hidróxido de potasio en 20 ml. de agua destilada. Se calienta sin refrigerante hasta que la solución alcanza una temperatura de 150°C , reduciéndose enseguida durante cuatro horas. La solución se enfría con hielo, se vierte en agua y se acidula con ácido clorhídrico diluido. El producto se extrae con cloruro de metileno, se lava con solución de carbonato de sodio, con agua destilada hasta neutralidad y se lava con sulfato de sodio. La solución de cloruro de metileno se evapora a sequedad, obteniéndose 19.00 g. de un producto cristalino, que está formado por una mezcla de los derivados Δ^4 y Δ^5 . Δ^4 : λ max. 266-268 m μ , log. E. 2.29 (que indica la presencia de una pequeña cantidad de testosterona sin reaccionar como impureza).

El producto se cromatografía sobre 1500 g. de alúmina activada, para la cual se disuelve previamente la sustancia en 20 partes de benceno y 80 de hexano.

C R O M A T O G R A M A

DISOLVENTES	PROPORCION	FRACCIONES	P.f., °C.
Benceno-hexano	20/80	1 a 12	Nada
" "	40/60	13 a 20	"
" "	60/40	21 a 26	"
" "	"	27	106-113
" "	"	28	105-114
" "	"	29	106-116
" "	"	30	105-112
" "	"	31	106-116
" "	"	32	110-120
" "	"	33	113-118
" "	"	34	105-113
" "	"	35	107-115
" "	"	36	108-116
" "	"	37	110-114
" "	"	38	116-118
" "	"	39	116-118
" "	"	40	122-126
" "	"	41	115-120
" "	"	42	110-113
" "	"	43	116-121
" "	"	44	110-115
" "	"	45	116-125
" "	"	46	115-122
" "	"	47	117-127
" "	"	48	115-119
" "	"	49	109-114
" "	"	50	115-119
" "	"	51	117-121
Benceno-hexano	60/40	52	112-115
" "	"	53	107-114
" "	"	54	112-116
" "	"	55	110-116
" "	"	56	110-116
" "	"	57	110-116
" "	"	58	126-137
" "	"	59	115-122
" "	"	60	117-122
" "	"	61	122-131
" "	"	62	127-135
" "	"	63	118-127
" "	"	64	127-138
" "	"	65	137-144
" "	"	66	135-142
" "	"	67	137-142
" "	"	68	125-135
" "	"	69	125-134
" "	"	70	127-137
" "	"	71	123-134
" "	"	72	124-135
" "	"	73	124-142
" "	"	74	Nada
" "	"	75	Nada
Benceno	100	76	Nada
		77 a 90	Nada

Las fracciones del cromatograma se combinaron en dos fracciones: En la fracción (A) se reúnen de la fracción 27 a la 50, para dar 16 g.

En la fracción (B), se reúnen de la fracción 51 a la 73, obteniéndose 3.7 g. que se cristalizan de metanol-agua para obtener así 1.25 g. de sustancia con p.f. 145-150°C. Al infra-rojo muestra banda de oxhidrilo libre.

Tomando en cuenta la polaridad de esta fracción (B) y por analogía con otro caso conocido de este tipo de mezcla, parece ser que este producto consiste esencialmente de *N*-androsten 17 β -ol. Sin embargo, este producto se cromatografía nuevamente para obtener un producto más homogéneo, usando 75 g. de alúmina activada y disolviendo el producto en 40 partes de benceno y 60 de hexano. Con esta mezcla de disolventes se eluyen las únicas fracciones cristalinas, las cuales se reúnen en dos fracciones:

En la fracción (C), se obtienen 0.38 g., que se cristalizan de metanol-agua, dando 0.67 g. de p.f. 159-164°C.

La fracción (D) pesa 0.38 g. y se cristaliza según la técnica seguida para la fracción (C), obteniendo así 0.50 g. de p.f. 163-166°C.

El punto de fusión de la mezcla de estas dos fracciones no sufre depresión, suponiéndose que ambas son el mismo producto y se procede a juntarlas, para tener así 0.97 g. de *N*-androsten 17 β -ol de p.f. 162-165°C.

3,4-*epóxido* de *N*-androsten 17 β -ol (XVI).—Se disuelven 1.20 g. de *N*-androsten 17 β -ol en 62 c.c. de solución de ácido perftálico en éter, que contiene 45.33 mil. c.c. de perácido. Se deja reaccionar 78 hr. a temperatura ambiente, se lava con solución de carbonato de sodio y con agua destilada hasta neutralidad. La solución etérea se seca con sulfato de sodio y se evapora a sequedad para dar 1.20 g. que se cristalizan de acetona-hexano y se obtienen así 1.05 g. del 3,4-*epóxido* de *N*-androsten 17 β -ol de p.f. 130-135°C., la prueba para dobles ligaduras con tetranitrometano es negativa. $[\alpha]_D^{25}$ 31.84 (cloroformo) y al infra-rojo de banda de oxhidrilo libre.

3-bromo-*androstan*-3,17-*diol* (XVII).—Una mezcla de 0.86 g. de 3,4-*epóxido*-*androstan*-17 β -ol, 65 c.c. de cloroformo y 13 c.c. de ácido bromhídrico acuoso, se agita media hora a temperatura ambiente. La solución se diluye con 100 c.c. de cloroformo, se lava con solución de carbonato de sodio y con agua destilada hasta neutralidad. La solución cloroformica se evapora a sequedad y el residuo se cristaliza de acetona-hexano, obteniendo así 0.91 g. de la bromhidrina cruda, p.f. 127-132°C. La prueba de Beilstein para halógenos es positiva.

El producto se disuelve en 40 partes de benceno y 60 partes de hexano, para cromatografiarlo sobre 30 g. de sílice. Las fracciones cristalinas se eluyen con 80 partes de benceno y 20 de hexano, las cuales se cristalizan de acetona-hexano, obteniendo así 0.30 g. del derivado bromado de p.f. 145-152°C., el cual se recrystaliza con los mismos disolventes, para tener el producto puro de p.f. 192-194°C.

Análisis. Calculado para $C_{21}H_{32}O_2Br$: C, 61.45; H, 8.42; Br, 21.52%.

Encontrado: C, 61.70; H, 8.89; Br, 22.92%.

4-bromo-androstan-3, 17-diona (XVIII).—A una solución de 0.20 g. de *4-bromo-androstan-3, 17-diol* en 10 c.c. de ácido acético se le agregan gota a gota una solución de 0.08 g. de ácido crómico en 4 c.c. de ácido acético al 80%. La solución se deja reaccionar a temperatura ambiente una hora y se vierte en agua con hielo. El precipitado se filtra y se obtienen así 0.05 g. de *4-bromo-androstan-3, 17-diona* de p.f. 119-122°C.

Acetato de 3 α , 4 α -epóxido-androstan-17 β -ol (XIX).—Una mezcla de 0.50 g. de *3 α , 4 α -epóxido-androstan-17 β -ol*, 3 c.c. de piridina y 3 c.c. de anhídrido acético se calienta al baño de vapor durante una hora y se vierte en agua con hielo. El precipitado se filtra y se cristaliza de cloruro de metileno-metanol, para dar 0.21 g. del acetato de *3 α , 4 α -epóxido-androstan-17 β -ol* de p.f. 150-155°C. $[\alpha]_D^{25}$ = 27.87 y n_D^{20} = 30.04. Las aguas madres se concientran para obtener 0.21 g. adicionales del mismo producto, de p.f. 177-183°C.

Por cristalizaciones sucesivas con los mismos disolventes se obtiene la muestra analítica de p.f. 187-189°C.

Análisis. Calculado para $C_{21}H_{32}O_3$: C, 75.86; H, 9.70%.

Encontrado: C, 75.96; H, 9.67%.

Acetato de etiocolan-17 β -ol-3ona (XXIV).—50 g. de acetato de testosterona disueltos en 600 c.c. de acetato de etilo se hidrogenan a temperatura ambiente y a presión atmosférica en presencia de 3 g. de catalizador de paladio en carbón al 5% previamente hidrogenado en 50 c.c. de acetato de etilo. En el transcurso de 75 hr. toma el equivalente de 0.95 mols de hidrógeno, suspendiéndose la absorción de hidrógeno por sí misma. La solución se filtra y se evapora a sequedad, para obtener así 57.3 g. (No tiene absorción selectiva en el ultravioleta). Este producto consiste de una mezcla de los compuestos *alo* y *normal*.

La mezcla anterior se disuelve en 650 c.c. de metanol y se le agrega (50 g. de acetato de sodio en 200 c.c. de metanol y 50 g. de clorhidrato de semicarbazida en 50 c.c. de agua destilada) y se refluja una hora, el precipitado formado se filtra, obteniéndose 28.75 g. de la semicarbazona del derivado *alo* (XXII).

El filtrado se evapora a sequedad para dar 37.74 g. de la semicarbazona del derivado *normal* (semicarbazona de etiocolan-17 β -ol-3ona, XXIII).

La semicarbazona anterior se trata con 50 c.c. de ácido acético, 18 c.c. de ácido pirúvico, 18 c.c. de agua y 17.50 g. de hidróxido de potasio y se refluja una hora, agregando cada 10 min. 40 c.c. de agua. La solución se vierte en agua con hielo y el producto se extrae con cloruro de metileno, se lava con solución de carbonato de sodio y con agua destilada, se seca con sulfato de sodio y se evapora a sequedad, para obtener así 33.32 g. de un residuo cristalino que se disuelve en 40 partes de benceno y 60 de hexano, se cromatografía sobre 1250 g. de alumina activada:

CROMATOGRAMA

DISOLVENTES	PROPORCION	FRACCIONES	P.I. °C.
Etileno-hexano	40/60	1	Nada
" "	" "	2	120-125
" "	" "	3	
" "	" "	4	141-146
" "	" "	5	
" "	" "	6	141-146
" "	" "	7	
" "	" "	8	139-143
" "	" "	9	
" "	" "	10	141-145
" "	" "	11	
" "	" "	12	140-144
" "	" "	13	
" "	60/40	14	141-145
" "	" "	15	
" "	" "	16	141-145
" "	" "	17	
" "	" "	18	141-145
" "	" "	19	
" "	" "	20	141-145
" "	" "	21	
" "	" "	22	141-145
" "	" "	23	
" "	80/20	24	141-146
" "	" "	25	
" "	" "	26	141-145
" "	" "	27	
" "	" "	28	141-145
" "	" "	29	
Benceno-hexano	80/20	30	141-145
" "	" "	31	
" "	" "	32	141-145
" "	" "	33	
" "	" "	34	141-146
" "	" "	35	
" "	" "	36	141-146
" "	" "	37	
" "	" "	38	130-138
" "	" "	39	115-120
" "	" "	40	115-120
" "	" "	41	
" "	" "	42	132-138
" "	" "	43	

DISOLVENTES	PROPORCIÓN	FRACCIONES	P.f., °C.
Benceno-hexano	80/20	44	125-130
" "	" "	45	
" "	" "	46	115-130
" "	" "	47	115-130
" "	" "	48	115-130
" "	" "	49	
" "	" "	50	115-130
" "	" "	51	
" "	" "	52	115-130
" "	" "	53	Nada
" "	" "	54	"
" "	" "	55	"
" "	" "	56	"
Benceno "	100	57	"
" "	" "	58 a 60	Nada

Las fracciones cristalinas se combinan y se cristalizan de acetona-hexano, obteniendo así 19.50 g. del acetato de etiocolan-17 β -ol-3-ona de p.f. 142-146°C., que no baja en mezcla con una muestra auténtica del producto.

Acetato de 4-bromo-etioocolan-17 β -ol-3-ona (XXV).—A una solución de 2 g. de acetato de etiocolan-17 β -ol-3-ona en 50 c.c. de ácido acético se le agregan gota a gota y agitando a temperatura ambiente 5.40 c.c. de solución de bromo en ácido acético que contiene 192 mg. c.c. de bromo. La solución se deja reaccionar a temperatura ambiente durante dos horas, se precipita en agua con hielo y el producto se filtra y se seca en el desecador. El acetato de 4-bromo-etioocolan 17 β -ol-3-ona obtenido pesa 2.49 g., con p.f.175-179°C. (descomposición). La reacción de Beilstein es positiva.

Tratamiento del acetato de 4-bromo-etioocolan 17 β -ol-3-ona con fluoruro de plata (XXVI).—Una solución de 0.60 g. de acetato de 4-bromo-etioocolan-17 β -ol-3-ona, 20 c.c. de acetonitrilo y 0.25 g. de fluoruro de plata en 1 c.c. de agua destilada se agita cinco horas a una temperatura de 40-50°C. y se vierte la solución en agua con hielo. El producto se extrae con cloruro de metileno, se lava con solución de carbonato de sodio y con agua destilada y se seca con sulfato de sodio. La solución de cloruro de metileno se evapora a sequedad al vacío, para dar un residuo aceitoso que pesa 0.34 g., el cual se cristaliza de acetona-hexano, obteniendo así 0.24 g. de un producto cristalino con p.f.172-174°C.

El análisis elemental demostró que el compuesto fluorado no había sido obtenido ya que la molécula del esteroide no se encontró flúor.

Acetato de 4-yodo-etioocolan-17 β -ol-3-ona (XXVII).—Una mezcla de 1.89 g. del acetato de 4-bromo-etioocolan-17 β -ol-3-ona, 50 c.c. de acetona y 6 g. de yoduro de sodio se refluja durante 17 hr.; la solución se vierte en agua con hielo, se filtra el precipitado y se seca en el desecador, para dar 1.70 g., de p.f.152-157°C. (descomposición). A una parte del producto se le agregan unas gotas de ácido sulfúrico y al calentar suavemente se desprenden vapores violeta, demostrando de esta manera la presencia de yodo.

Tratamiento del acetato de 4-yodo-etioocolan-17 β -ol-3-ona con fluoruro de plata (XXVI).—A una solución de 1.70 g. del acetato de 4-yodo-etioocolan-17 β -ol-3-ona en 20 c.c. de acetonitrilo se le agregan 0.47 g. de fluoruro de plata en 1 c.c. de agua destilada. La solución se deja reaccionar cinco horas a una temperatura de 50-60° C., se vierte enseguida en agua con hielo y el producto se extrae con cloruro de metileno. La solución de cloruro de metileno se lava con solución de carbonato de sodio y con agua destilada hasta neutralidad, después se seca con sulfato de sodio y se evapora a sequedad al vacío. El residuo formado pesa 0.73 g. que cristalizado de acetona-hexano da un producto que pesa 0.53 g. de p.f. 155-158°C. (descomposición), λ max. 240-242 m μ , log. E 2.6. El análisis elemental demostró que en la molécula del esteroide no había flúor.

El experimento se repite en las mismas condiciones pero reflujiendo durante

17 hr. La solución se vierte en agua con hielo, el producto se extrae con cloruro de metileno y se lava con solución de carbonato de sodio y con agua destilada hasta neutralidad. La solución de cloruro de metileno se evapora a sequedad al vacío para obtener así un residuo que pesa 0.13 g. que se cristaliza de acetona-hexano para tener un producto con p.f. 249-254°C. y que pesa 0.09 g. Este producto se recristaliza con los mismos disolventes para obtener un producto de p.f. 260-262°C. El análisis elemental demostró que la molécula del esteroide no contenía fluor, de donde se sacó en conclusión que el acetato de 4-flúor-etio-colan-17 β -ol-3-ona (XXVI) no había sido obtenido.

Preparación de la etiocolan-17 β -ol-3-ona por saponificación del acetato (XXVIII).—Una mezcla de 20 g. del acetato de etiocolan-17 β -ol-3-ona, 200 c.c. de metanol y 5 g. de hidróxido de potasio en 20 c.c. de agua y 40 c.c. de metanol se refluja una hora, la solución se neutraliza con ácido acético y se vierte en agua con hielo. El precipitado formado se filtra y se lava con agua destilada hasta neutralidad, obteniendo así 18.01 g. de etiocolan-17 β -ol-3-ona que se cristaliza de cloruro de metileno-metanol para obtener 16.88 g. de p.f. 142-144°C. que no funde en mezcla con una muestra auténtica de etiocolan-17 β -ol-3-ona.

4-hidroxi-metilen-etiocolan-17 β -ol-3-ona (XXIX).—Una solución de 4 g. de etiocolan-17 β -ol-3-ona en 80 c.c. de benceno libre de tofeno se calienta a ebullición para eliminar la humedad y se enfría a temperatura ambiente. Se le agregan 8 c.c. de formato de etilo y 1.2 g. de hidruro de sodio y se agita durante cinco horas en atmósfera de nitrógeno. Se agregan 100 c.c. de hexano y se filtra la sal de sodio (XXX), que se disuelve en 500 c.c. de agua y se acidula con ácido clorhídrico diluido; el precipitado formado se filtra y se lava con agua para eliminar el exceso de ácido, obteniéndose 5.59 g. de 4-hidroxi-metilen-etiocolan-17 β -ol-3-ona de p.f. 150-155°C.

Por cristalizaciones sucesivas con los mismos disolventes se obtiene la muestra analítica de p.f. 160-162°C.

Análisis. Cálculado para $C_{27}H_{44}O_2$: C, 75.43; H, 9.50%.

Encontrado: C, 75.21; H, 9.40%.

4-metil-etiocolan-17 β -ol-3-ona (XXXI).—1 g. de 4-hidroxi-metilen-etio-colan-17 β -ol-3-ona disuelto en 80 c.c. de metanol destilado sobre hidróxido de potasio se hidrogena a temperatura ambiente y presión atmosférica en presencia de 0.40 g. de catalizador de paladio en carbón al 10% que había sido previamente hidrogenado en 80 c.c. de metanol. En el transcurso de dos horas se consume un equivalente de 1.82 mols de hidrógeno, suspendiéndose la obtención de hidrógeno en la misma. La solución se filtra y se evapora a sequedad obteniéndose 1.28 g. de producto cristalino el cual se disuelve en 60 partes de n-hexano y 40 de hexano para cromatografarlo sobre 50 g. de alúmina de Nippon y 40 de hexano para cromatografarlo sobre 50 g. de alúmina de Nippon.

Las fracciones volátiles se eluyen con 70 partes de benceno y 30 de

17 hr. La solución se vierte en agua con hielo, el producto se extrae con cloruro de metileno y se lava con solución de carbonato de sodio y con agua destilada hasta neutralidad. La solución de cloruro de metileno se evapora a sequedad al vacío para obtener así un residuo que pesa 0.13 g. que se cristaliza de acetona-hexano para tener un producto con p.f.249-254°C. y que pesa 0.09 g. Este producto se recristaliza con los mismos disolventes para obtener un producto de p.f.260-262°C. El análisis elemental demostró que la molécula del esteroide no contenía flúor, de donde se sacó en conclusión que el acetato de 4-flúor-etio-colan-17 β -ol-3-ona (XXVI) no había sido obtenido.

Preparación de la etiocolan-17 β -ol-3-ona por saponificación del acetato (XXVIII).—Una mezcla de 20 g. del acetato de etiocolan-17 β -ol-3-ona, 200 c.c. de metanol y 8 g. de hidróxido de potasio en 20 c.c. de agua y 40 c.c. de metanol se refluja una hora, la solución se neutraliza con ácido acético y se vierte en agua con hielo. El precipitado formado se filtra y se lava con agua destilada hasta neutralidad, obteniendo así 18.01 g. de etiocolan-17 β -ol-3-ona que se cristaliza de cloruro de metileno-metanol para obtener 16.88 g. de p.f.142-144°C. que no baja en mezcla con una muestra auténtica de etiocolan-17 β -ol-3-ona.

4-hidroximetilen-etiocolan-17 β -ol-3-ona (XXIX).—Una solución de 4 g. de etiocolan-17 β -ol-3-ona en 80 c.c. de benceno libre de tiofeno se calienta a ebullición para eliminar la humedad y se enfría a temperatura ambiente. Se le agregan 5 c.c. de formiato de etilo y 1.2 g. de hidruro de sodio y se agita durante cinco horas en atmósfera de nitrógeno. Se agregan 100 c.c. de hexano y se filtra la sal de sodio (XXX), que se disuelve en 500 c.c. de agua y se acidula con ácido clorhídrico diluido; el precipitado formado se filtra y se lava con agua para eliminar el exceso de ácido, obteniéndose 5.59 g. de 4-hidroximetilen-etiocolan-17 β -ol-3-ona de p.f.150-155°C.

Por cristalizaciones sucesivas con los mismos disolventes se obtiene la muestra analítica de p.f.160-162°C.

Análisis. Calculado para $C_{27}H_{44}O_2$: C,75.43;H,9.50%.

Encontrado: C,75.21; H,9.49%.

4-metil-etiocolan-17 β -ol-3-ona (XXXI).—1 g. de 4-hidroximetilen-etio-colan-17 β -ol-3-ona disuelto en 80 c.c. de metanol destilado sobre hidróxido de potasio, se hidrogena a temperatura ambiente y presión atmosférica en presencia de 0.40 g. de catalizador de paladio en carbón al 10% que había sido previamente hidrogenado en 50 c.c. de metanol. En el transcurso de dos horas toma el equivalente de 1.82 mols de hidrógeno, suspendiéndose la absorción de hidrógeno por sí misma. La solución se filtra y se evapora a sequedad, obteniéndose 1.05 g. de producto cristalino el cual se disuelve en 60 partes de benceno y 40 de hexano para cromatografiarlo sobre 50 g. de alúmina activada.

Las fracciones cristalinas se eluyen con 70 partes de benceno y 30 de

eter las cuales se reúnen en una sola fracción que pesa 0.32 g. que se cristaliza de acetona-hexano para dar 0.27 g. de 4-metil-etioecolan 17 p. of 3 una de p.f. 170-175°C.

Por cristalizaciones sucesivas con los mismos disolventes se obtiene el producto puro de p.f. 170-180°C.

Analisis. Calculado para $C_{12}H_{22}O$: C, 78.89; H, 11.60%.

Encontrado: C, 78.20; H, 11.85%.

4-metil-etioecolan 17 p. of 3 una (83.81).—0.30 g. de potasio metálico en 20 c.c. de alcohol etílico anhidro se refugia en atmósfera de nitrógeno hasta que se disuelve el potasio (dos horas), se enfria a temperatura ambiente y agregada se agregan 1 g. de etioecolan 17 p. of 3 una y 0.50 c.c. de yoduro de metilo. La solución se deja reaccionar 19 hr. a temperatura ambiente, se vierte en agua con hielo, se neutraliza con ácido acético (5 c.c.) y el producto se extrae con cloruro de metileno. La solución de cloruro de metileno se lava con carbonato de sodio y con agua destilada hasta neutralidad, se lava con sulfato de sodio y se evaporata a sequedad. El residuo acuoso así obtenido pesa 1.25 g. y se volatiliza por agua 100 g. de aluminato anhidro. Las fracciones cristalinas que se eluyen con benceno hexano en la proporción 90:10 se reúnen y se cristalizan de acetona-hexano, el producto cristalino pesa 0.03 g. de p.f. 147-150°C. que no sufre depresión en mezcla con una muestra auténtica de 4-metil-etioecolan 17 p. of 3 una (p.f. 150-152°C.) obtenida por otro camino.

Acetato de 4-hidroxiacetilfenacetosolan 17 p. of 3 una (82.8111).—Una solución de 3 g. de acetato de vanilolan 17 p. of 3 una en 100 c.c. de benceno libre de agua se calienta a ebullición para eliminar la humedad y se enfria a temperatura ambiente. A esta solución se le agregan 5 c.c. de formiato de etilo y 1.50 g. de hidruro de sodio, se agita durante cinco horas en atmósfera de nitrógeno, se agregan 50 c.c. de hexano, se filtra el precipitado de la sal de sodio (8.8811) se lava con hexano, se seca. La sal de sodio se disuelve en 500 c.c. de agua, se neutraliza con ácido clorhídrico diluido, el precipitado formado se filtra y se lava con agua destilada hasta neutralidad, obteniéndose 1.29 g. del acetato de 4-hidroxiacetilfenacetosolan 17 p. of 3 una de p.f. 146-151°C.

Una pequeña parte del producto se disuelve en 1 c.c. de etanol y se le agrega un cental de cloruro barita en 1 c.c. de agua, dando una coloración roja que es característica de los anoles.

Acetato de 4-metil-etioecolan 17 p. of 3 una (83.8111).—1 g. del acetato de 4-hidroxiacetilfenacetosolan 17 p. of 3 una de hecho en 25 c.c. de metanol destilado sobre hidruro de sodio, se hidrogena a temperatura ambiente y posando atmósfera en presencia de 0.32 g. de catalizador de paladio en carbón al 10% que había sido previamente hidrogenado en 50 c.c. de metanol. En el transcurso de dos horas toma el equivalente de 1.75 ml. de hidrogeno, después de lo cual se intermite la absorción de hidrogeno por la columna. La columna hidrogenada se filtra y se expone a sequedad obteniendo 1.04 g. de un residuo cristalino que se cromatografía sobre 10 g. de aluminato anhidro.

Las fracciones cristalinas se eluyen con 80 partes de benceno y 20 de éter y se combinan para obtener un producto que pesa 0.21 g. que se cristaliza de acetona-hexano para obtener así 0.20 g. del acetato de 4-metil-etio-colan-17 β -ol-3-ona de p.f.165-172°C.

2,4-dibromo-androstan-3,17 β -diol (XXXVI).—Una mezcla de 3 g. de 2,4-dibromo-androstan-3,17-diona, 200 c.c. de metanol y 0.60 g. de hidruro de sodio y boro en 10 c.c. de agua, se deja reaccionar 30 min. a temperatura ambiente y se refluja una hora. La solución se enfría a temperatura ambiente y se vierte en agua con hielo. El precipitado de 2,4-dibromo-androstan-3,17 β -diol obtenido así pesa 2.9 g., de p.f.225-233°C.

Δ⁴-androssten-17 β -ol (XXXVII).—Una mezcla de 0.50 g. de 2,4 dibromo-androstan-3,17 β -ol, 35 c.c. de ácido acético y 2 g. de zinc en polvo se refluja dos horas y la solución se filtra en caliente para eliminar el exceso de zinc. El filtrado se vierte en agua con hielo y se extrae el producto con cloruro de metileno; se lava con solución de carbonato de sodio y con agua destilada hasta neutralidad. La solución de cloruro de metileno se evapora a sequedad al vacío, dejando 0.45 g. de un residuo aceitoso, el cual se disuelve en benceno-hexano (10:90), para cromatografiarlo sobre 25 g. de alúmina activada. Con la mezcla de benceno-hexano (10:90) se obtienen las fracciones cristalinas que pesan 0.25 g. de Δ⁴-androssten-17 β -ol. Por cristalización de acetona-hexano, se obtienen 0.13 g. del Δ⁴-androssten-17 β -ol de p.f.145-150°C. La prueba para dobles ligaduras con tetranitrometano es positiva.

2-yodo-4-bromo-androstan-3,17 diona (XXXVIII).—Una mezcla de 3 g. de 2,4-diobromo-androstan 3, 17-diona, 250 c.c. de acetona y 2 g. de yoduro de sodio es refluja 35 min. La solución se vierte en agua con hielo, se filtra el precipitado y se lava con agua destilada; el producto así obtenido se seca en el desecador, para dar 2.96 g. p.f.195-220°C. (previo encojimiento a 125°C). Al calentar una parte del producto con unas gotas de ácido sulfúrico se desprenden vapores violeta, que demuestran la formación del 2-yodo-4-bromo-androstan 3,17 diona.

2-yodo-4-bromo-androstan-3,17 β -diol (XXXIX).—Una solución de 2.99 g. de 2-yodo-4-bromo-androstan 3, 17 diona en 20 c.c. de metanol se trata con 0.60 de hidruro de sodio y boro en 10 c.c. de agua, dejando reaccionar dicha solución 30 min. a temperatura ambiente y reflujiéndola después una hora; se vierte en agua con hielo y el precipitado formado se filtra y se seca en el desecador. Este precipitado de 2-yodo-4-bromo-androstan-3, 17 β -diol pesa 2.8 g. con p.f.226-231°C. Al tratarlo con unas gotas de ácido sulfúrico se desprenden vapores violeta de yodo.

Δ⁴-androssten-17 β -ol (XXXVIII).—Una solución de 12.67 g. de 2-yodo-4-bromo-androstan-3,17 β -diol en 600 c.c. de ácido acético se trata con 72 g. de zinc en polvo a reflujo durante dos horas y se filtra en caliente para eliminar el exceso de zinc. El filtrado se vierte en agua con hielo y el producto se extrae con cloruro de metileno y se lava con solución de carbonato de sodio

y con agua destilada hasta neutralidad. La solución de cloruro de metileno se evapora a sequedad al vacío quedando un residuo cristalino que pesa 9.63 g. Se cromatografía sobre 500 g. de alúmina activada y las fracciones cristalinas que se eluyen con 40 partes de benceno y 60 de hexano, se reúnen en una

Análisis. Calculado para $C_{27}H_{46}O \cdot MeOH$: C, 78.38; H, 11.84%.
sola fracción (0.28 g., p.f. 90-102°C), que muestra prueba positiva para dobles ligaduras.

Encontrado: C, 79.58; H, 10.59%.

Tosilato de androsterona (XLI).—Una mezcla de 5 g. de androsterona, 5 g. de cloruro de tosilo y 30 cc. de piridina, se deja reaccionar 12 hr. a temperatura ambiente y se vierte en agua con hielo. El producto se extrae con cloruro de metileno, se lava con ácido clorhídrico diluido para eliminar la piridina y con agua destilada hasta neutralizar el exceso de ácido, se seca con sulfato de sodio y se evapora a sequedad. El residuo así obtenido se cristaliza de acetona-hexano para obtener 5.31 g. del tosilato de androsterona de p.f. 168-170°C.

A²-androstén-17-ona (XLII).—Una mezcla de 2 g. de tosilato de androsterona, 2 g. de acetato de sodio anhidro, 20 cc. de ácido acético glacial y 2 cc. de anhídrido acético se refluja cinco horas, se vierte en agua con hielo y el producto se extrae con cloroformo. La solución cloroformica se lava con carbonato de sodio y con agua destilada hasta neutralidad, se seca con sulfato de sodio y se evapora a sequedad. Al residuo se le agregan 50 cc. de metanol y 0.50 g. de hidróxido de potasio en 1 cc. de agua y 3 cc. de metanol. La solución se refluja una hora, se concentra a la mitad de su volumen, se agrega agua destilada y se enfría. El precipitado se filtra y se lava con agua destilada hasta neutralidad; dicho precipitado pesa 1.13 g. que se cromatografía sobre 60 g. de alúmina activada. Las fracciones cristalinas de A²-androstén-17-ona (0.93 g.), se eluyen con 20 partes de benceno y 80 de hexano, el cual se cristaliza de cloruro de metileno-metanol para obtener así 0.75 g. de p.f. 104-106°C que no sufre depresión en mezcla con una muestra auténtica del compuesto.

Por otra parte, 1 g. de tosilato de androsterona en 5 cc. de colidina, se refluja 30 min. y se vierte en agua con hielo. El precipitado se filtra y se lava con agua destilada para eliminar la colidina, obteniendo así 0.54 g. de A²-androstén-17-ona de p.f. 100-104°C, que no sufre depresión en mezcla con una muestra auténtica del derivado A².

Acetato de A²-androstén-17-ol (XLIV).—Una solución de 20 g. de A²-androstén-17-ol en 50 cc. de piridina y 20 cc. de anhídrido acético se calienta una hora en el baño de vapor y se vierte en agua con hielo. El producto se extrae con cloruro de metileno, se lava con ácido clorhídrico diluido, con carbonato de sodio y con agua hasta neutralidad. La solución de cloruro de metileno se seca con sulfato de sodio y al evaporarla a sequedad se obtiene un residuo cristalino del acetato de A²-androstén-17-ol que pesa 16.70 g., p.f. 85-93°C.

Acetato de 2,3-epóxido de Δ^2 -androsten-17 β -ol (XI.V).—A una solución de 16 g. de acetato de Δ^2 -androsten-17- β -ol en 110 c.c. de éter se le agregan 290 c.c. de una solución de ácido perftálico en éter que contiene 48.52 mg./c.c. de perácido y se deja reaccionar 15 hr. a temperatura ambiente. La solución etérea se lava con solución de carbonato de sodio y con agua hasta neutralidad, y después de secarla con sulfato de sodio es evaporada a sequedad y cristalizada de acetona-hexano, obteniendo una pequeña cantidad (0.01 g.) de un producto desconocido de p.f.165-175°C. El filtrado se concentra para obtener 2.42 g. del acetato de 2,3-epóxido de Δ^2 -androsten-17 β -ol de p.f.99-105°C., el cual se recristaliza con los mismos disolventes para tener un producto de p.f.111-112°C.

Análisis. Calculado para $C_{21}H_{32}O_2$:C.75.86;H.9.70%.

Encontrado: C.75.71;H.9.46%.

17-monoacetato de 2-cloro-androstan-3 α , 17 β -diol (XLVI).—A una solución de 2g. de acetato de 2,3-epóxido de Δ^2 -androsten-17 β -ol en 50 c.c. de cloroformo (enfriado en hielo) se le pasa una corriente de ácido clorhídrico gaseoso seco durante 10 min. La solución se lava con carbonato de sodio y agua hasta neutralidad, se seca con sulfato de sodio y se evapora a sequedad, obteniendo así un producto cristalino (17-monoacetato de 2-cloro-androstan-3 α , 17 β -diol) que pesa 1.88 g., p.f.193-195°C., $[\alpha]_D^{20} +15.01$ (cloroformo). Por cristalización con los mismos disolventes se obtiene el producto puro de p.f.220-221°C.

Análisis. Calculado para $C_{21}H_{31}O_2Cl$:C.68.36;H.9.01 ;Cl.9.61%.

Encontrados: C.68.64;H.8.93;Cl.10.71%.

Acetato de 2-cloro-androstan-17 β -ol-3-ona (XLVII).—0.50 g. del 17-monoacetato de 2-cloro-androstan-3 α , 17 β -diol en 60 c.c. de ácido acético se trata gota a gota y agitando con una solución de 0.10 g. de ácido crómico en 0.5 c.c. de agua y 5 c.c. de ácido acético dejando reaccionar la mezcla durante dos horas a temperatura ambiente y vertiéndose después en agua con hielo. El producto así obtenido se cristaliza de cloruro de metileno-metanol, obteniéndose 0.65 g., p.f.175-180°C. Es el producto se cromatografía 0.40 g. del 30 g. de alúmina neutra. En las fracciones más polares se obtienen 0.40 g. del acetato de 2-cloro-androstan-17 β -ol-3-ona de p.f.195-198°C., que por recristalizaciones con cloruro de metileno metanol se tiene el producto puro de p.f. 198-200°C.

Análisis. Calculado para $C_{21}H_{29}O_2Cl$:C.68.74;H.8.52;Cl.9.66%.

Encontrado :C.69.17;H.8.90;Cl.7.75%.

En las fracciones menos polares se obtienen 0.17 g. de p.f.206-209°C., de un producto no identificado.

17-monoacetato de 2-bromo-androstan-3 α , 17 β -diol (XLVIII).—A una solución de 0.50 g. de 2,3-epóxido de Δ^2 -androsten-17 β -ol en 30 c.c. de cloro-

formo se le agregan 10 c.c. de solución acuosa de ácido bromhídrico al 25% y se agita durante una hora. La solución clorofórmica se lava con sulfito de sodio y agua hasta neutralidad y al evaporarla a sequedad se obtiene un residuo que se cristaliza de cloruro de metileno-hexano, obtenido 0.04 g. de la bromhidrina de p.f.130-135°C.

Tratamiento del acetato del 2,3-epóxido de Δ^2 -androster-17 β -ol con ácido fluorhídrico acuoso (IL).—A una solución de 1 g. del acetato de 2,3-epóxido de Δ^2 -androgen-17 β -ol en 50 c.c. de cloroformo se le agregan 220 gotas de ácido fluorhídrico acuoso al 50%. La solución se agita 30 min., se lava con agua destilada y se evapora a sequedad, obteniendo así 1.03 g. de residuo que se disuelve en benceno para cromatografiarlo sobre 60 g. de alúmina neutra. Las fracciones cristalinas eluidas con 25 partes de benceno y 75 de éter y con éter pesan 0.50 g. Por cristalización de acetona-hexano se obtienen 0.30 g. de p.f.210-215°C. Se prepara el producto puro por cristalizaciones sucesivas con los mismos disolvente, el cual muestra p.f.209-210°C. El análisis elemental demostró que el compuesto fluorado no había obtenido, ya que la molécula del esteroide no contenía halógeno. Por los valores analíticos encontrados se concluyó que el compuesto obtenido era un triol.

Análisis. Calculado para $C_{27}H_{44}O_3$: C,71.96;H,9.78%.

Encontrado :C,71.55;H,9.44;F,O%.

17-monoacetato de androstan-2,3,17 β -triol (IL).—Una mezcla de 0.50 g. del acetato de 2,3-epóxido de Δ^2 -androgen-17 β -ol, 15 c.c. de tetrahydrofurano, 1 c.c. de agua y 2 c.c. de ácido perclórico 3 N., se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 24 hr., se vierte en agua con sal, se enfria y se filtra; el precipitado formado pesa 0.54 g., p.f.185-200°C. Por cromatografía sobre 25 g. de alúmina neutra, se obtienen las fracciones siguientes: Primeramente las menos polares que son eluidas con éter y con éter-cloroformo (75:25) las cuales reunidas pesan 0.16 g. y que se cristalizan de acetona-hexano obteniendo así 0.14 g. de p.f.254-264°C., que por cristalizaciones sucesivas se tiene en producto puro de p.f.268-270°C.

Análisis. Calculado para $C_{27}H_{44}O_3$: C,71.96;H,9.78%.

Encontrado: C,72.85;H,10.59%.

Las fracciones más polares se eluyen con 25 partes de benceno y 75 de hexano, las cuales pesan 0.10 g., que cristalizadas de acetona-hexano pesan 0.09 g. de p.f.192-197°C., de un producto no identificado.

CONCLUSIONES

1.—Se lograron separar los isómeros α y β del 3-cetal de diosgenona, aunque los rendimientos obtenidos fueron bajos. Se comprobó que al abrir la ligadura del epóxido con clorhidrato de piridina, se obtiene respectivamente el derivado 6 β -cloro y el 5 α -cloro.

2.—Se sintetizó, también con bajos rendimientos, el Δ^1 -androsteno-17 β -ol, del cual se preparó el epóxido en 3-4. Este último se usó para sintetizar la correspondiente bromhidrina (4-bromo-androstan-3 β , 17 β -diol).

3.—Por hidrogenación del acetato de testosterona se obtuvieron los compuestos *alo* y *normal* mezclados, que se separaron a través de sus semicarbazonas. La semicarbazona del derivado *normal* por medio de ácido pirúvico regeneró el grupo 3-ceto, para formar el acetato de etiocolan-17 β -ol-3ona.

4.—Con el acetato de etiocolanolona, se sintetizó el 4-yodo, por intercambio de dicho acetato con bomo en ácido acético.

5.—Por medio del derivado 4-bromo se sintetizó el 4-yodo, por intercambio de halógeno.

6.—No fue posible obtener el compuesto 4-flúor según las técnicas usadas de intercambio de halógeno, a partir del compuesto bromado o yodado.

7.—La 4-metil-etiocolanolona se sintetizó con bajos rendimientos a partir de la etiocolanolona con formiato de etilo, hidruzo de sodio y finalmente por una hidrogenación catalítica del derivado hidroximetilénico.

8.—Se sintetizó también la 4-metil-etiocolanolona por metilación directa con yoduro de metilo. En la misma forma se preparó el 17-acetato con bajo rendimiento.

9.—El Δ^1 -androsteno-17 β -ol se preparó a partir del acetato de 2, 4-dibromo-androstan-17 β -ol-3ona y del derivado 2-yodo-4-bromo. En ambos casos los rendimientos fueron pocos satisfactorios.

10.—La orientación de la doble ligadura formada en la eliminación del tosilato de andosterona, se llevó a cabo en la misma posición que en los compuestos β , o sea que forma un derivado Δ^1 .

11.—Con el acetato de Δ^4 -androst-17 β -ol se preparó el 2,3-epóxido, y el tratamiento de este epóxido con ácido clorhídrico o bromhídrico dio lugar a la formación de la correspondiente clorhidrina o bromhidrina.

12.—El tratamiento del 2,3-epóxido anterior con ácido fluorhídrico no produjo la fluorhidrina deseada. En su lugar se formó el 2,3-triol correspondiente.

13.—La hidrólisis del 2,3-epóxido por medio de ácido perclórico produjo un 2,3-triol diferente al del párrafo 12. Probablemente se trata de estereoisómeros.

BIBLIOGRAFIA

- 1a.—Rosenheim and King, *Ann. Rev. Biochem.*, **3**, 87 (1934).
- 1b.—Fieser and Fieser, *Química Orgánica*, Editorial Atlante S. A. (1948).
- 2.—Peterson and Murray, *J. A. C. S.*, **74**, 1874 (1952).
- 3.—Murray and Peterson, U. S. Patent 2,602,769 (July 8, 1952).
- 4.—Fried and Sabo, *J. A. C. S.*, **76**, 1455 (1954).
- 5.—Shull, et al. Oxidation of Steroids, U.S. Patent No. 2,658,023 (1953).
- 6.—Peterson, et al. *J. A. C. S.*, **76**, 1455 (1954).
- 7.—Fried, et al. *J. A. C. S.*, **74**, 3262 (1952).
- 8.—Fieser and Fieser, *Natural Products Related to Phenanthrene*, (1954).
- 9.—Weupfaher, Ber., **38**, 1063 (1915); Rozicka and Boshard, *Helv. Chim. Acta*, **26**, 244 (1943).
- 10.—Hattori, *Pharmaz. Soc. Japan*, **60**, 334 (1940); *C. A.*, **34**, 7294 (1940).
- 11.—Baxter and Sprinz, *J. Chem. Soc.*, 613, (1943).
- 12.—Plattner, Petzlika and Lang, *Helv. Chim. Acta*, **27**, 513 (1944).
- 13.—Chakravorty and Levin, *J. A. C. S.*, **64**, 2317 (1942).
- 14.—Sprinz and Swain, *J. Chem. Soc.*, 1956 (1949).
- 15.—Windham and Lürden, *Z. Physiol. Chem.*, **117**, 154 (1921).
- 16.—Plattner and Lang, *Helv. Chim. Acta*, **27**, 1872 (1944).
- 17.—Djerassi, et al., *J. A. C. S.*, **77**, 4291 (1955).
- 18.—Lardelli and Juret, *Helv. Chim. Acta*, **32**, 1817 (1949).
- 19.—Huang-Minton, *J. A. C. S.*, **71**, 3391 (1949).
- 20.—Marker, Tuckamoto and Turner, *J. A. C. S.*, **62**, 2525 (1949).
- 21.—Hauptman, *Ibid.*, **69**, 562 (1947).
- 22.—Pataki, Rosenkrans and Djerassi, *J. A. C. S.*, **73**, 5375 (1951).
- 23.—Marker and Turner, *Ibid.*, **63**, 765 (1941); Djerassi, et al., *Ibid.*, **73**, 1528 (1951).
- 24.—Furt and Scotton, *Helv. Chim. Acta*, **36**, 1332 (1953).
- 25.—Marker, *J. A. C. S.*, **62**, 2621 (1949).
- 26.—Fieser and Estess, *J. A. C. S.*, **75**, 1706 (1953).
- 27.—Luzzati, et al., *Journal Organic Chemistry*, **20**, 942 (1955).
- 28.—Djerassi, et al., *J. A. C. S.*, **72**, 4077 (1950).
- 29.—Reer, Hedberg, Jones and Sprinz, *J. Chem. Soc.*, 586 (1938).
- 30.—Julian, Cole, Manning and Meyer, *J. A. C. S.*, **67**, 1728 (1945).
- 31.—Djerassi, *Ibid.*, **71**, 1003 (1949).
- 32.—Comunicación personal del Dr. H. Kunitz, Syntex S.A. (México).
- 33.—Ruschmann and Lardon, *Helv. Chim. Acta*, **24**, 295 (1941).

- 34.—Intoral, Marker, et al., J.A.C.S., 57, 2558 (1935); 58, 338 (1936).
- 35.—Shoppe, J. Chem. Soc., 1138 (1946).
- 36.—Soc. Pour L'ind. Chim-A Bale, British Patent 423,887, (nov. 22, 1938).
- 37.—Plattner and Fürst, Helv. Chim. Acta, 26, 2266 (1943).
- 38.—Prelog, Ruzicka, Meister and Wirland, Helv. Chim. Acta, 28, 618 (1945).
- 39.—Fürst and Plattner, Helv. Chim. Acta, 32, 275 (1949).
- 40.—Ruzicka, Golberg, Meyer, Brägger and Eichenberger, Helv. Chim. Acta, 17, 1395 (1934).