

183

613.5(04)

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA
UNIVERSIDAD MOTOLINIA

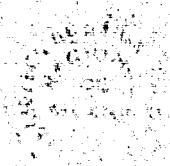
"DIOSGENONA, ALGUNAS DE SUS
REACCIONES Y
ALGUNAS REACCIONES DE 17-VINIL-
ANDROSTAN-17-OL"

T E S I S

QUE PRESENTA PARA SU EXAMEN PROFESIONAL
DE QUIMICO-FARMACEUTICO-BIOLOGO

ROSA YASCHIN LIPOVSKAYA

MEXICO, D. F.
1950





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

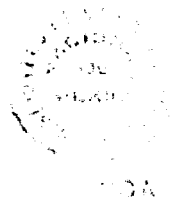
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA
UNIVERSIDAD MOTOLINIA

T E S I S

QUE PRESENTA PARA SU EXAMEN PROFESIONAL
DE QUIMICO-FARMACEUTICO-BIOLOGO

ROSA YASCHIN LIPOVSKAYA



MEXICO, D. F.

1950

1 Esquema d. d. t
11 Hojas con fórmulas f. d. t.

**“DIOSGENONA, ALGUNAS DE SUS
REACCIONES Y
ALGUNAS REACCIONES DE 17-VINIL-
ANDROSTAN-17-OL”**

Agradezco al Dr. G. Rosenkranz y a los Laboratorios Syntex, las facilidades que me fueron proporcionadas para la realización de este trabajo.

A los Dres. C. Djerassi y J. Romo por su acertada dirección.

*A mis padres, con todo
cariño y agradecimiento.*

A mis Maestros.

CAPITULOS:

- I INTRODUCCION Y DISCUSION
- II DIOSGENONA, ALGUNAS DE SUS REACCIONES
- III ALGUNAS REACCIONES DE 17-VINIL-ANDROSTAN-17-OL
- IV CONCLUSIONES
- V BIBLIOGRAFIA

CAPITULO I

INTRODUCCION Y DISCUSION

La abundancia de plantas ricas en sapogeninas en México, especialmente de la *Dioscorea tokoro* y de otras especies de *Dioscorea*, de las cuales se extrae la diosgenina, ha hecho que se realicen estudios diversos para lograr la síntesis de hormonas sexuales masculinas y femeninas a partir de ésta.

La diosgenina fué aislada por primera vez por Tsukamoto (1) de un extracto de *Dioscorea tokoro*. Este mismo investigador determinó la estructura química de la diosgenina, encontrando que posee un agrupamiento alcohólico en posición 3, una configuración en beta igual a la del colesterol y una doble ligadura en 5-6.

Por reducción catalítica de la diosgenina, Tsukamoto obtuvo tigogenina, demostrando así, que tiene la misma cadena lateral característica de las sapogeninas esteroideas saturadas.

El hecho de tener una doble ligadura en su núcleo la hace un compuesto mejor que la sarsapogenina y por consiguiente, se le pueden aplicar reacciones semejantes a las empleadas con ésta y con otras sapogeninas esteroideas con el objeto de eliminar la cadena lateral y obtener derivados de la serie del pregnano y del androstano.

En la actualidad, las hormonas masculinas, la progesterona y las hormonas de las cápsulas suprarrenales, se preparan a partir de la diosgenina y de la sarsapogenina; sin embargo, todavía no las hormonas femeninas

del tipo de la estrona, debido a ésto se hizo el estudio para ver si era posible lograr la obtención.

La diosgenina se purifica del extracto alcohólico obtenido de la planta y que es la saponina, por reflujo con ácido clorhídrico, con lo cual se transforma en saponina y después por reflujo con hidróxido de potasio en solución alcohólica durante treinta minutos, enfriando posteriormente y extrayendo con éter. El disolvente se destila y el residuo se cristaliza de acetona y ácido acético. El punto de fusión de la diosgenina así obtenida es de 200-202°C.

Recientemente Klyne (2) ha sugerido una nueva nomenclatura trivial para las sapogeninas esteroideas empleando el término "steroketal" para el sistema fundamental de anillos y conservando los otros términos y numeración usuales como: alfa, beta, iso, alo, epi, etc.

Para los Doctores G. Rosenkranz y C. Djerassi, (3) esta nomenclatura presenta la ventaja de eliminar un gran número de términos triviales, pero a la vez adolece de las siguientes desventajas: 1° "ketal" se aplica a una función determinada y siendo colocada como subfijo no da lugar a ninguna modificación, por lo cual, 2° todos los grupos funcionales tales como: hidroxilo, cetona y grados de insaturación tienen que ser colocados al principio, ej. 2,3-dihidroxi-12-ceto- Δ^5 -22-isosteroketal; 3° la terminación "al", generalmente indica una función aldehídica y difiere de la terminación "an" empleada universalmente en la nomenclatura de esteroides. Por lo tanto, los autores citados proponen el término "spirostan", ya que elimina las anteriores objeciones.

Emplean el prefijo "spiro" debido a la cadena spiroketal, característica de las sapogeninas esteroideas.

Debe hacerse notar que el término "spirostan" incluye por definición los dos átomos de oxígeno sin darles un significado funcional ya que estos átomos no pueden participar en ninguna reacción química a menos que ese anillo spiroketal se abra.

Al usar esta nomenclatura la diosgenina recibe el nombre de: Δ^5 -22-isospirosten-3 β -ol.

En esta tesis se estudiaron: en la primera parte, algunos métodos de obtención de 22-isospirosta-1,4,6-trien-3-ona, a partir de la cual y mediante aromatizaciones es posible obtener hormonas sexuales femeninas.

Se pensó que el mejor camino para llegar a la sustancia mencionada era la introducción de dobles ligaduras al Δ^5 -22-isospirosten-3 β -ol, mediante bromación y posterior dehidrobromación, ya que los dobles enlaces son característicos en cierto tipo de hormonas.

La materia prima que se empleó fué la diosgenina que se encuentra en grandes cantidades en la República. Para oxidarla a Δ^4 -22-isospirosten-3-ona se aplicaron el método de Oppenauer y la oxidación con trióxido de cromo.

El primer procedimiento (4) ha dado buenos resultados en la oxidación de grupos oxhidrilo en los esteroides. Este método ha sido empleado en el estudio de derivados de las vitaminas A y D que requieren el uso de un agente oxidante selectivo debido a la presencia de dobles ligaduras y debido al alto costo de los materiales.

Adkins y Franklin han proporcionado una amplia investigación de las condiciones necesarias para la oxidación de alcoholes con cetonas en presencia de butilato terciario de aluminio. Cinco son las principales cetonas empleadas: acetona, metil etil cetona, ciclohexanona, bencilo y para benzo quinona.

Aun cuando las tres primeras cetonas sufren polimerizaciones, la acetona y la metil cetona son importantes debido a su bajo costo y fácil separación del producto de reacción: la ciclohexanona es útil debido a su alto poder de oxidación y a su rápida acción.

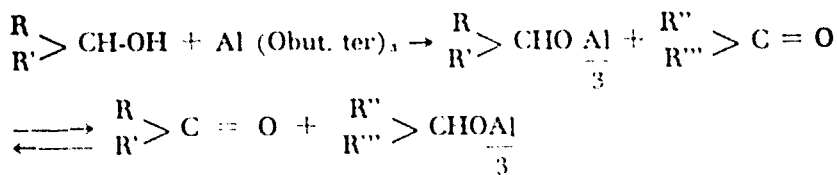
Con respecto a la para benzo quinona se puede decir que tiene gran tendencia a condensarse y puede interferir el aislamiento del producto final.

Algunas de estas cinco cetonas presentan ventajas en oxidaciones específicas. Aun cuando el bencilo reacciona lentamente y es difícilmente separable, es un buen agente oxidante en la preparación de cetonas o aldehídos que destilan de la mezcla de la reacción a una temperatura inferior a 100°C. El bencilo y la quinona pueden emplearse en la preparación de cetonas con punto de ebullición de 100-200°C. La metil etil cetona y la ciclohexanona son especialmente adecuadas para la oxidación de compuestos de alto peso molecular tales como los esteroides.

Oppenauer afirma que el equilibrio de la reacción se desplaza en favor de la dehidrogenación del alcohol en presencia de un exceso de cetona oxidante. De acuerdo con esto, Adkins y Franklin encontraron que para la oxidación de un alcohol simple las mejores proporciones son: 20 moles de acetona o metil etil cetona, de 3-10 moles de ciclohexanona y de 1-3 moles de quinona o bencilo para una molécula de alcohol por oxidar. La proporción óptima es: de 40-80 moles de cetona por mol de hidroxisteroide.

Como solvente en la reacción para reducir la tendencia a la condensación se emplea benceno, tolueno o dioxano que algunas veces facilitan la reacción.

El esquema de la oxidación es el siguiente:



El exceso de cetona es para desplazar el equilibrio de la reacción hacia la nueva sustancia o sea la cetona.

La oxidación de Oppenauer se puede llevar a cabo a la temperatura ambiente o a más altas temperaturas.

El segundo método o sea la oxidación con trióxido crómico se lleva a cabo protegiendo: 1° el doble enlace

mediante bromación en las posiciones 5-6 y después oxidando el agrupamiento OH con trióxido de cromo en ácido acético. Formada la cetona, se elimina el bromo usando polvo de zinc y ácido acético.

Debido al mejor rendimiento y a su fácil manipulación, se prefirió el primer método.

Obtenida la Δ^4 -22-isopirosten-3-ona, se procedió a la obtención de los derivados bromados:

1) La monobromación con bromo succinimida normal, no es aplicable debido a los pasos intermedios que presenta para llegar al 22-isopirosta-1,4,6-trien-3-ona: obtención de 6-bromo-diosgenona, posteriormente dehidrobromación con colidina para obtener diosgen-4,6-3-ona. Bromación en 2 y dehidrobromación para llegar al producto final.

Debido a la dificultad para obtener el segundo compuesto, el método fué desechado.

2) Se bromó el acetato enol de Δ^4 -22-isopirosten-3-ona, que presentó las siguientes desventajas: a) obtención del acetato enol de Δ^4 -22-isopirosten-3-ona que implica un paso más, b) una segunda bromación y posterior dehidrobromación.

3) La tribromación con bromo y ácido acético dehidrobromando posteriormente, nos dió 23-bromo-22-isopirosta-1,4,6-trien-3-ona. La posición 23 se dehidrobromaría con polvo de zinc y metanol, pero habría la desventaja de posibles reducciones a los dobles enlaces, por lo cual este método fué también desechado.

4) Un buen método y de alto rendimiento es la dibromación con bromo y ácido acético. Una dehidrobromación con colidina, conduce directamente al producto deseado. Sólo es necesario purificarlo mediante cromatogramas, lo cual no presenta ninguna dificultad. El 22-isopirosta-1,4,6-trien-3-ona así obtenido es importante para la síntesis de hormonas sexuales femeninas. (5)

Actualmente la trienona de la serie androstanona se usa para la síntesis de esas hormonas. Este trabajo se realizó para ver si es posible efectuar con el 22-isopirosta-1,4,6-trien-3-ona otro tanto.

Otro método para la obtención de esta substancia es: la tribromación en 5,6,23 del acetato de Δ^5 -22-isopirosten-3 β -ol que presenta una serie de inconvenientes: debromación de la posición 5,6; saponificación del acetato de la 23-bromo-diosgenina; oxidación de Oppenauer a 23-bromo- Δ^4 -22-isopirosten-3-ona. Con este producto se pensaba hacer una dibromación en la posición 2,6, posteriormente dehidrobromar esta posición con colidina y la posición 23 tratarla con polvo de zinc y metanol, pero no se siguió el proceso porque había la posibilidad de reducir alguna de las dobles ligaduras en 1,4,6 y además estaba el hecho de haber obtenido ya el 22-isopirosta-1,4,6-trien-3-ona por el método 4.

En la segunda parte de la tesis se obtuvo 17-etinil-androtan-17-ol, que tiene importancia por ser el probable sustituto de la etinil testosterona que realmente es hormona femenina y no masculina como pudiera suponerse por ser derivado de la testosterona.

Aun cuando la etinil testosterona (4) tiene solamente una actividad equivalente a la tercera parte de la progesterona administrándola por vía subcutánea, sin embargo, administrada por vía oral es mucho más activa que ésta.

La etinil testosterona fué introducida a la Clínica Médica en 1941 bajo el nombre de Proluton C.

La obtención de 17-etinil-androstan-17-ol, es un proceso que no presenta mayores dificultades. Las precauciones que deben tomarse son: trabajar en medio carente de agua y ver que no existan flamas alrededor del aparato de adición del acetileno. Este procedimiento se llevó a cabo por el método de Nef, en el cual, una cetona reacciona con acetileno y sodio o potasio metálicos formando un complejo que al ser hidrolizado con ácido clorhídrico deja en libertad el cuerpo buscado.

Una primera hidrogenación nos dió 17-vinil-androstan-17-ol. Para hidrogenar se usó como solvente piridina que controla perfectamente la reducción impidiendo el paso al radical saturado.

La reacción del 17-vinil-androstan-17-ol con el tetróxido de osmio (⁷) es un método elegante para la oxhidrilación de una doble ligadura. Consiste en la adición de este reactivo al compuesto vinílico en un solvente no acuoso, a la temperatura ambiente, y en la división reductora del éster ósmico resultante.

La reacción tiene ventajas al ser aplicada a compuestos valiosos, aun teniendo en cuenta que el reactivo es caro y venenoso. El metal sin embargo, puede ser recuperado. Este método ha tenido un uso muy extenso para la oxhidrilación en las series hormonales.

La reacción se verifica en éter absoluto o en dioxano absoluto, a la temperatura ambiente y es completa de 2 a 4 días.

El éster ósmico se convierte en glicol al ser refluja-do con una solución de sulfito de sodio en solución acuosa-alcohólica o con sulfito de sodio y zinc en polvo. Un método aún mejor de hidrólisis, es tratar el éster con formaldehído alcalino o con ácido ascórbico en frío.

La última hidrogenación tuvo como solvente al acetato de etilo el cual permite la reducción hasta 17-etil-androstan-17-ol.

CAPITULO II

DIOSGENONA, ALGUNAS DE SUS REACCIONES

“ Δ^4 -22-isospirosten-3-ona”.

Oxidación por el método Oppenauer — I

A 10g de Δ^5 -22-isospirosten-3 β -ol se añadieron 500 cc. de tolueno y 75 cc. de ciclohexanona y se destilaron de 40-50 cc. de la mezcla para eliminar humedad. Entonces se agregaron 20 g. de butilato terciario de aluminio y la mezcla se reflujo dos horas (el refrigerante con tubo de cloruro de calcio), se añadieron 50 cc. de agua y el tolueno y el resto de ciclohexanona se destiló con arrastre de vapor.

El aceite residual se extrajo con éter, se lavó cuatro veces con ácido clorhídrico diluido, dos veces con sosa cáustica diluida y después con agua hasta neutralidad. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó de cloroformo-metanol.

El producto obtenido (8 g. 80.8%) tenía las siguientes características: punto de fusión 182-184°C., $[\alpha]_D^{25}$ 6.39 (x), λ_{max} . 242 μ .

Notas:

I Ver las fórmulas al final de la Tesis.

(x) Todas las rotaciones se tomaron con cloroformo.

Oxidación del Δ^5 -22-isopirosten-3 β -ol con trióxido crómico (⁶): — II.

Una solución de dos gramos de diosgenina en 50 cc. de ácido acético glacial se enfrió a 20°C y se añadieron 4.8 cc. de solución normal de bromo en ácido acético. Después de quince minutos se agregaron 10 cc. de ácido acético al 90% y un gramo de trióxido de bromo conservando durante la adición de la solución la temperatura a 25°C. Se dejó reposar durante treinta minutos y la mezcla se vertió en un litro de agua con hielo. El producto así precipitado se extrajo con éter que se lavó con agua. Se añadieron dos gramos de zinc en polvo y 100 cc. de ácido acético, la mezcla se calentó en baño de vapor para destilar el éter, después otra porción de dos gramos de zinc fué agregada, calentando el producto en baño de vapor durante una hora.

El precipitado se filtró, concentrándose el filtrado al vacío. El residuo aceitoso se extrajo con éter que se lavó con solución de carbonato de sodio y después hasta neutralidad con agua. El éter se evaporó a sequedad y el residuo obtenido se cristalizó de pentano (1.4 g., 70.7%), p. de f. 184-186°C. Si la diosgenina no se hubiese transformado totalmente el punto de fusión descendería a 140-148°C.), $[\alpha]_D^{20}$ -12.28, λ max 240 mu.

6-bromo- Δ^4 -22-isopirosten-3-ona. (⁶) — III

30 g. de Δ^4 -22-isopirosten-3-ona se disolvieron en 700 cc. de tetracloruro de carbono, se destilaron 50 cc. para eliminar humedad, se añadieron 13.3 g. de N bromo succinimida y la mezcla se reflujo en medio anhidro hasta que subió a la superficie la succinimida libre (tiempo de reflujo de hora y media a dos horas). Se enfrió la mezcla, después se filtró lavándose el precipitado con un poco de tetracloruro de carbono y pesándose la succinimida libre (4.4 g.).

El tetracloruro de carbono se pasó a un embudo de separación y se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y destiló al vacío concen-

trando el solvente a que quedaran unos 50 cc. El residuo se diluyó con hexano cristalizando así el derivado bromado. Se obtuvieron 18 g. (50.1%). p. de f. 218-220°C, λ max 242 μ , $[\alpha]_D^{20}$ -32.15.

La muestra analítica se cristalizó de cloroformo-metanol.

Análisis:

Calculado para $C_{27}H_{30}O_3Br$: C,65.91; H,7.99; Br,16.27.

Encontrado: C,65.64; H,8.2; Br,16.90%.

2.—Obtención con bromo acetamida normal y acetato enol de Δ^4 -22-isopirosten-3-ona: — IV

a) Obtención del acetato enol de diosgenona: ⁽¹⁰⁾
32 g. de Δ^4 -22-isopirosten-3-ona se reflujaaron con 40 cc. de anhídrido acético y 40 cc. de cloruro de acetilo durante noventa minutos en ambiente de nitrógeno a una temperatura de 95-105°C. Después de este tiempo, el producto se evaporó a sequedad al vacío. El residuo aceitoso se disolvió en cloroformo y se vertió en 250 cc. de etanol. El precipitado obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó, obteniéndose 26 g. (85.4%), p. f. 222-228°C. La muestra analítica se cristalizó de éter sulfúrico-hexano.

Análisis:

Calculado para $C_{26}H_{28}O_4$: C,76.44; H,9.51.

Encontrado: C,76.84; H,9.87%.

Bromación con N bromo acetamida: ⁽¹¹⁾

17 g. de acetato enol de diosgenona se disolvieron en 250 cc. de acetona y en diez minutos se añadió una solución que equivale a dos moléculas de N bromo acetamida o sean 6.6 g., se adicionaron también 13 g. de acetato de sodio con tres moléculas de agua de cristalización y 300 cc. de agua. Después de añadir 8.8 cc. de ácido acético la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante noventa minutos, se agregó suficiente agua para precipitar el producto, se filtró y lavó con agua. Se obtuvieron 12 g. (71.04%), p. de f. 204-208°C, λ max 236 μ , $[\alpha]_D^{20}$ -40.7.

Dibromación de Δ^4 -22-isopirosten-3-ona. — VI

Una solución de 50 g. de diosgenona en 1200 cc. de éter anhidro se enfrió a 0°C. y manteniendo esta temperatura se añadieron 6 gotas de ácido bromhídrico en ácido acético y desde un embudo de separación, gota a gota, 38,8 g. de bromo disueltos en 250 cc. de ácido acético, verificando la adición en aproximadamente quince minutos. Se agitó un poco y el matraz se tapó dejándolo reposar media hora a una temperatura entre 0-10°C. Después de este tiempo, se filtró el producto lavándose con éter frío (45,1 g., 65%). Las aguas madres se destilaron al vacío y después de filtrar y lavar con éter frío se obtuvieron 11 g. (16,1%). Una segunda concentración del agua madre y posterior filtración dejó 4,6 g. (6,5%).

El punto de fusión del 2,6-dibromo- Δ^4 -22-isopirosten-3-ona es 205-207.

$[\alpha]_D^{20}$ -13,93, λ max 250 m μ .

La muestra analítica se cristalizó de cloruro de metileno-metanol.

Análisis:

Calculado para $C_{27}H_{30}O_2Br_2$: C, 56,74; H, 6,87; Br, 27,97.

Encontrado: C, 56,72; H, 7,08; Br, 28,14%.

2,6,23-tribromo- Δ^4 -22-isopirosten-3-ona. — VIII

10 g. de diosgenona se disolvieron en 400 cc. de éter anhidro, se adicionaron dos gotas de ácido bromhídrico en ácido acético y después lentamente desde un embudo de separación 11,65 g. de bromo en ácido acético, enfriando la solución durante la adición. Se dejó reposar durante treinta minutos a temperatura ambiente. Después se filtró el producto y se lavó con éter frío. Se obtuvieron 8,5 g. (53,4%), $[\alpha]_D^{20}$ -22,64, λ max 252 m μ , p. de f. 207-208°C.

Las aguas madres se concentraron al vacío y después de filtrar se obtuvo un rendimiento de 13,3% equivalente a 2,1 g. La muestra analítica se cristalizó de cloroformo-metanol.

Análisis:

Calculado para $C_{27}H_{37}O_3Br_3$: C,49.97; H,5.73; Br,34.63.

Encontrado: C,50.4 ; H,5.32; Br,34.9%.

DEHIBROMACIONES: (12)

Diosgen-4,6-dien-3-ona: —V

2 g. de 6-bromo- Δ^4 -22-isospirosten-3-ona (obtenida con bromo succinimida normal y diosgenona), se reflu-jaron con 10 cc. de colidina destilada (en medio anhidro) durante treinta minutos. Se dejó enfriar la mezcla, se filtró el precipitado que se lavó con éter. El filtrado se diluyó con éter, se lavó con ácido clorhídrico diluido por cinco veces para eliminar restos de colidina, haciendo la opera-ción en embudo de separación; después se lavó con agua, con solución de carbonato de sodio y con agua hasta neu-tralidad. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y evaporó a sequedad. Se obtuvo un residuo aceitoso de λ max 280 mu. Este valor es característico de la diosgen-4,6-dien-3-ona.

22-isospirosta-1,4,6-trien-3-ona. — VII

Esta obtención sigue varios pasos: 1° Se obtuvo Δ^4 -22-isospirosten-3-ona por el método de oxidación de Oppenauer. 2° Dibromación posterior para tener: 2,6-dibromo- Δ^4 -22-isospirosten-3-ona.

La dehidrobromación se efectuó en la forma si-guiente:

50 g. del derivado dihalogenado seco se reflu-jaron con 300 cc. de colidina destilada durante una hora. Se fil-tró después el precipitado (bromhidrato de colidina, solu-ble en agua) y se lavó con éter. El éter y el líquido fil-trado fueron lavados con ácido clorhídrico diluido para eliminar restos de colidina, después con agua, con carbo-nato de sodio diluido y con agua hasta neutralidad. El éter se evaporó a sequedad y el residuo se cristalizó de acetato de etilo-metanol, 27 g. (75.8%).

Al dehidrobromar grandes cantidades de derivado bromado, conviene hacer el reflujo en un matraz de tres bocas, en una de las cuales se adapta un agitador mecánico, en otra un refrigerante protegido con tubo de cloruro de calcio y la otra boca cerrada con un buen tapón de corcho.

El derivado obtenido presentó las siguientes características: λ max 222-256-296, $[\alpha]_D^{20}$ -105.4. Prueba de Beilstein poco positiva.

Con el objeto de purificar el producto, se hizo un cromatograma con alúmina lavada con acetato de etilo, reuniéndose las fracciones que entre sí guardaban relación respecto al punto de fusión, rotación y espectro a la luz ultravioleta. La prueba de Beilstein fué negativa.

Al final se hizo muestra analítica cristalizando de acetona:

Análisis de 22-isospirosta-1,4,6-trien-3-ona:

Calculado para $C_{27}H_{30}O_2$: C, 79.37; H, 8.88;

Encontrado: C, 79.50; H, 8.467%.

$[\alpha]_D^{20}$ -104.5, λ max 258 300.

23-bromo-22-isospirosta-1,4,6-trien-3-ona. — IX

A 2 g. de 2,6,23-tribromo- Δ^4 -22-isospirosten-3-ona secos, se les añadió 10 cc. de colidina destilada y se reflujo la mezcla durante treinta minutos (adaptado al matraz un refrigerante con tubo de cloruro de calcio). Al final del tiempo se filtró el bromhidrato de colidina, se añadió éter al filtrado el cual se lavó con solución de ácido clorhídrico, después con agua, con solución de carbonato de sodio y hasta neutralidad con agua. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó de metanol 1.5 g. (66.6%), p. de f. 196-200°C., $[\alpha]_D^{20}$ -82.6, λ max 246-286.

La muestra analítica se cristalizó de acetona.

Análisis:

Calculado para $C_{27}H_{25}O_2Br$: C, 66.51; H, 7.23; Br, 16.40

Encontrado: C, 67.02; H, 7.56; Br, 16.90%

23-bromo- Δ^4 -22-isospirosten-3-ona:

a) Acetato de 5,6,23-tribromo-22-isospirosten-3 β -ol: (¹³)

— X

Una solución de 15 g. de acetato de diosgenina p. de f. 195-197°C en un litro de ácido acético a una temperatura de 20°C fué adicionada de una gota de ácido bromhídrico en ácido acético y 10.5 g. de bromo disueltos en 10 cc. del mismo ácido acético. Se dejó reposar treinta minutos la mezcla y después se vertió en agua helada, filtrándose luego el producto. Este se secó y recrystalizó de acetona, 20 g. (100%), p. de f. 170-172°C.

b) Acetato de 23-bromo- Δ^5 -22-isospirosten-3 β -ol: — XI

Una mezcla de 20 g. de acetato de 5,6,23-tribromo-diosgenina, 8.75 g. de yoduro de potasio y tres litros de alcohol etílico, se refluó durante dos horas, al cabo de las cuales, se vertió en agua y se extrajo con éter. La solución etérea fué lavada con solución de tiosulfato de sodio y agua. La evaporación hasta sequedad del éter, dejó un residuo que se recrystalizó de acetona, 14 g. (84.3%), p. de f. 177-179°C.

c) 23-bromo- Δ^5 -22-isospirosten-3 β -ol: — XII

El producto anterior se saponificó calentándolo en baño de vapor con 100 cc. de solución de potasa cáustica alcohólica al 1% durante diez minutos. Después se vertió en agua fría, se aciduló con ácido clorhídrico diluido, filtrándose al vacío y neutralizándose con agua. El producto se recrystalizó de pentano, 12 g. (89.5%), p. f. 195°C.

Se tomaron 10 g. de este derivado para formar 23-bromo- Δ^4 -22-isospirosten-3-ona, — XIII, haciendo la oxidación por el método de Oppenauer:

A 10 g. de 23-bromo-diosgenina se añadieron 500 cc. de tolueno destilado, 75 cc. de ciclohexanona y se destilaron de 40-50 cc. para eliminar humedad; después se agregaron 20 g. de butilato terciario de aluminio y la mezcla se refluó en medio anhidro durante dos horas, al cabo de las cuales se adicionaron 75 cc. de agua, haciéndose arrastre con vapor de agua del tolueno y restos de ciclohexanona. El residuo obtenido después de 2 a 3 horas se

extrajo con éter el que se lavó con ácido clorhídrico diluido, con agua y sosa cáustica diluida y después hasta neutralidad con agua. El residuo de la evaporación del éter se recristalizó de acetona, p. f. 222-224°C, $[\alpha]_D^{20}$ -27.24, λ max-242-244 mu.

La muestra analítica se cristalizó de acetona.

Análisis:

Calculado para $C_{27}H_{30}O_2Br$: C,65.91; H,7.99; Br,16.27.

Encontrado: C,65.98; H,8.01; Br,16.44%.

CAPITULO III

ALGUNAS REACCIONES DE 17-VINIL-ANDROSTAN-17-OL

17-ETINIL-ANDROSTAN-17-OL: (14) — XIV

A 5 g. de potasio en pequeños fragmentos, se les adicionaron 71.6 cc. de alcohol amílico terciario seco (comprobado el estado anhidro del solvente mediante prueba con sulfato de cobre anhidro) y se colocaron en un matraz de tres bocas en una de las cuales se adaptó un refrigerante de aire protegido por tubo de cloruro de calcio anhidro, las otras dos bocas con sendos tapones de corcho. El matraz se calentó en baño de aceite a 105°C debido a que después de dejarse a la temperatura ambiente durante tres horas, todavía se encontraban restos de potasio sin disolver. Con el calentamiento se logró la total disolución de aquel (en unas dos horas). La mezcla así obtenida se le hizo pasar nitrógeno para prevenir el obscurecimiento de la misma.

Mientras esta reacción se verifica, a 5.18 g. de androstan-17-ona se le añadió 78 cc. de tolueno redestilado seco. Se destilaron de diez a veinte centímetros cúbicos para remover cualquier huella de humedad.

Se añadió entonces la solución de androstan-17-ona suspendiendo el paso del nitrógeno iniciado dos horas antes y comenzando la corriente de acetileno vigorosamente durante quince minutos y después lentamente duran-

te 16 horas. El esquema ilustra el aparato de la adición. Debe tenerse la precaución de que no existan flamas alrededor de él.

Después del tiempo citado, se suspendió el paso del acetileno. La solución roja se pasó a otro matraz, se adicionaron 700 cc. de agua y se mezcló vigorosamente. La solución se neutralizó con ácido clorhídrico diluido; el punto de neutralización es fácilmente notable por el cambio de color: de rojo pasó a blanco. El matraz se calentó en baño de vapor a 95°C. durante sesenta minutos, verificándose mientras tanto la disolución de nuestro producto o sea 17-etinil-androstan-17-ol, en la mezcla de toluol-alcohol amílico terciario.

Dos capas transparentes se formaron: una colorida acuosa y otra de color amarillo. La mezcla se destiló recogiendo unos 400-500 cc. de agua que arrastra el toluol y el alcohol amílico terciario. Después de enfriar el matraz, se filtraron los cristales al vacío, se lavaron con agua caliente y se dejaron secar en desecador. Se obtuvieron 5 g. (88.5%), $[\alpha]_D^{20}$ -35.84, p. f. 155-157°C. La muestra analítica se cristalizó de hexano.

Análisis:

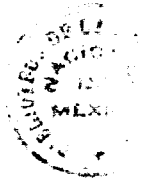
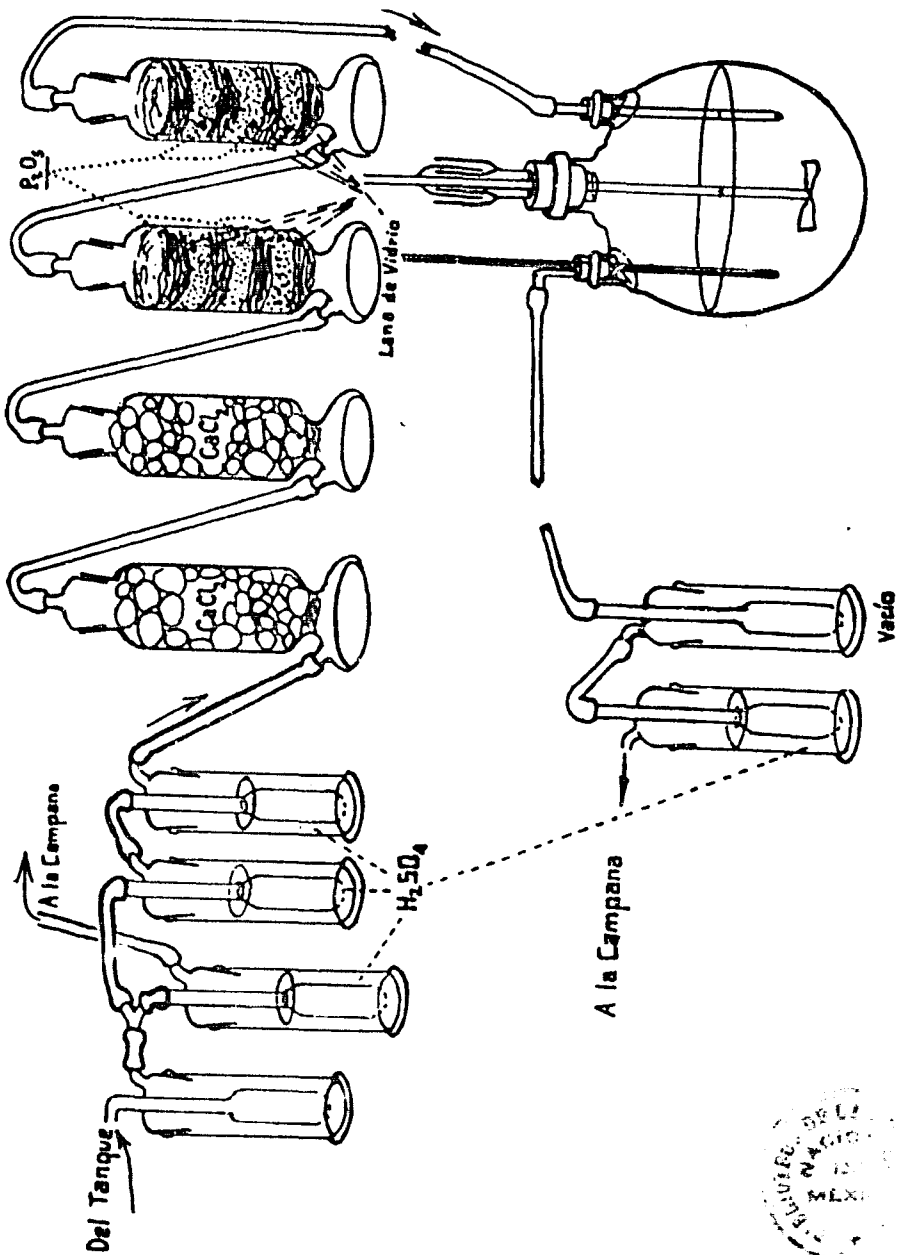
Calculado para $C_{21}H_{32}O$: C,83.94; H,10.73.

Encontrado: C,83.72; H,10.36%.

17-ETINIL-ANDROSTAN-17-OL: (17) — XV)

7.68 g. de 17-etinil-androstan-17-ol, 120 cc. de piridina anhidra y 0.5 g. de paladio-sulfato de bario ó paladio-carbonato de calcio; se hidrogenaron hasta tomar una molécula de hidrógeno, se añadió entonces acetato de etilo, filtrándose y evaporándose después la solución hasta sequedad al vacío.

El residuo aceitoso se extrajo con éter, el cual fué lavado con ácido clorhídrico diluido, agua, solución de carbonato de sodio y hasta neutralidad con agua. El éter se



secó sobre sulfato de sodio anhidro, en seguida se filtró y evaporó a sequedad. Al añadir hexano y enfriar, el producto cristalizó, obteniéndose 6.94 g. (95.6%), p.f. 124-126, $[\alpha]_D^{20} + 1.2$.

Al preparar la muestra analítica se obtuvo una rotación = + 2 y p.f. 129.5-130°C.

Análisis:

Calculado para $C_{21} H_{34} O$: C,83.38; H,11.33.

Encontrado: C,83.54; H,11.48%.

17-ETH-ANDROSTAN-17-OL: — XVI

0.5 g. de 17-vinil-androstan-17-ol, 35 cc. de acetato de etilo y 0.150 g. de paladio-sulfato de bario se hidrogenaron durante quince minutos, después de los cuales, la mezcla no tomó más hidrógeno. Se filtró la solución, después se evaporó a sequedad cristalizándose el residuo de hexano.

Se obtuvieron 0.35 g. (71.4%), de p. de f. 116-117°C, $[\alpha]_D^{20}-7.2$.

Análisis:

Calculado para $C_{21} H_{34} O$: C,82.83; H,11.92.

Encontrado: C,82.81; H,11.80%.

17-ISOALLOPREGNAN-17,20,21-TRIOL -- XVII

Una solución de 2.2 g. de 17-vinil-androstan-17-ol en 75 cc. de éter anhidro se colocó en un frasco ámbar de tapón esmerilado y se le añadió una solución de 2 g. de tetróxido de osmio en 10 cc. del mismo solvente. Se agregaron 0.2 cc. de piridina que actúa como catalizador. El frasco se dejó en reposo durante ciento veinte horas, al final de las cuales se decantó el líquido a otro frasco ámbar.

El éster ósmico del 17-vinil-androstan-17-ol se pasó del primer frasco esmerilado a otro matraz con 50 cc. de etanol y se añadieron 14 g. de sulfato de sodio heptahidratado en 100 cc. de agua, reflujiéndose la mezcla durante tres y media horas con el objeto de hidrolizar el éster. Después

de este tiempo, el dióxido de osmio se filtró con celita, el precipitado se lavó con alcohol etílico caliente y el líquido filtrado se concentró a un volumen aproximado de 20 cc. virtiéndose después en agua helada. El aceite obtenido se extrajo con éter que se lavó con agua, secándose después sobre sulfato de sodio anhidro, filtrándose y evaporándose a sequedad. El residuo era de un color obscuro, por lo que se disolvió en una mezcla a partes iguales de hexano y benceno y se pasó al través de una columna con 40 g. de alúmina lavada con acetato de etilo, a ésta se le añadió después acetona y los líquidos obtenidos se concentraron dando un residuo cristalino 1.8 g. (73.06%) de punto de fusión 196-198°C.

La muestra analítica presentó las siguientes características: p.f. 219-220°C, $[\alpha]_D^{20} + 73.16$.

Análisis:

Calculado para $C_{21}H_{34}O$: C, 75.4 ; H, 10.24.

Encontrado: C, 75.32; H, 10.21%.

DEHIDRACIONES DEL-17-VINIL-ANDROSTAN-17-OL. —XVIII

a) A 0.5 g. de 17-vinil-androstan-17-ol se le añadieron 5 cc. de piridina anhidra, la solución se enfrió en hielo y se agregó gota a gota, 0.3 cc. de cloruro de tionilo, se tapó el matraz y se dejó enfriando treinta minutos al cabo de los cuales se agregó agua; el aceite así obtenido se extrajo con éter el que se lavó con solución clorhídrica, con agua, con solución de carbonato de sodio y con agua hasta neutralidad. Después de secarlo sobre sulfato de sodio anhidro y evaporarlo a sequedad, se obtuvo un residuo aceitoso que teóricamente debía ser: 17-vinil-androsten-17. No presentó variación a la luz ultravioleta y por consecuencia, no hubo deshidratación.

b) La variación al método anterior consistió en usar como agente de deshidratación ya no al cloruro de tionilo, sino utilizar en las mismas condiciones 0.3 cc. de oxiclo-

ruro de fósforo. Se obtuvo un residuo cristalino que tenía el mismo punto de fusión del cuerpo original. Por consiguiente, no hubo deshidratación.

c) Un tercer método consistió en tomar 0.5 g. de 17-vinil-androstan-17-ol, añadir 5 cc. de piridina anhidra, enfriar la solución agregando después 0.3 cc. de oxiclورو de fósforo y dejando reposar treinta minutos la mezcla, ya no enfriando en hielo, sino dejándola a temperatura ambiente.

Al verter en agua se obtuvo un aceite que se extrajo como en los anteriores métodos. λ max 256 m μ .

d) A una solución de 0.5 g. de 17-vinil-androstan-17-ol en 5 cc. de piridina se añadió, enfriando en hielo, 0.3 cc. de oxiclورو de fósforo y se dejó reposar la mezcla durante 24 horas a temperatura ambiente. Al añadir agua se obtuvo aceite que extraído como en los casos anteriores dió variación a la luz ultravioleta igual a 230 m μ .

Otra modificación consistió en eliminar la piridina no lavando con solución de ácido clorhídrico el éter sino arrastrándola con vapor de agua, procediendo después a la extracción etérea y lavado únicamente con agua. El derivado obtenido daba la prueba de Beilstein positiva, por lo cual aquél se reflujo con potasa cáustica y alcohol metílico durante 45 minutos después de los cuales la mezcla se vertió en agua, se aciduló con ácido clorhídrico y se hizo extracción con éter que se lavó hasta neutralidad. Llevado a sequedad dejó un residuo aceitoso 0.49 g. (99.5%) con prueba de Beilstein negativa y λ max igual a 256 m μ .

CAPITULO IV

CONCLUSIONES

El presente trabajo tuvo por objeto fundamental estudiar la posibilidad de emplear el Δ^5 -22-isospirosten-3 β -ol (diosgenina) como materia prima para la obtención del 22-isospirosta-1,4,6-trien-3-ona de importancia para la síntesis de hormonas sexuales femeninas.

Se obtuvo 17-etinil-androstan-17-ol que puede llegar a ser empleado como sustituto de la progesterona.

CAPITULO V

BIBLIOGRAFIA

- (¹) Marker, R. E. J. Am. Chem. Soc. 62, 2525 (1940).
- (²) Klyne, W., *Nature*, 165, 313 (1950).
- (³) Rosenkrank, G. y Djerassi C., *Nature* 166, 104 (1950).
- (⁴) Bersin, Th., Preparative Organic Chemistry 143 (1948).
- (⁵) Rosenkranz, G., Djerassi, C., Kaufmann, St., Pataki, J., and Romo J., *Nature* 165, 814 (1950).
- (⁶) Fieser, L. F., And Fieser, M., "Natural products related to Phenantrene" 394 (1949).
- (⁷) Criegee, Ann. 522, 75 (1936).
- (⁸) Marker, R. E. J. Am. Chem. Soc. 62, 2529 (1940).
- (⁹) Djerassi, C., Chemical Review 43, 2 (1948).
- (¹⁰) Westphal, Ber. 70, 2128.
- (¹¹) Wendeer - Reichstein, Hel. Chim. Acta 31, 1713.
- (¹²) Butenandt, Mamoli, Dannenberg, Masch and Paland, Ber. 72, 1617 (1939).
- (¹³) Marker, R. E., J. Am. Chem. Soc. 63, 1032 (1941).
- (¹⁴) Ruzicka and K. Hofmann, Hel. Chim. Acta 20 1280 (1937).
- (¹⁵) Djerassi Carl and Caesar R. Scholz, J. Am. Chem. Soc., 71, 3962 (1949).

FORMULAS

