



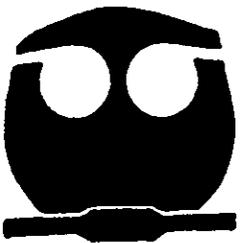
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE DIHIDRO Y TETRAHIDRO DERIVADOS DE ESTEROIDES SINTETICOS

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
Q U I M I C A
P R E S E N T A :
BEATRIZ JOSEFINA GONZALEZ URBINA

165297





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.

JURADO ASIGNADO

Presidente: Dra. Rocio Pozas Horcasitas.
Vocal: Dr. Gustavo A. García de la Mora.
Secretario: Q. Ernestina Cervera Flores.
1^{er}. Suplente: M. en C. José Manuel Méndez Stivalet.
2^o. Suplente: Q. Alejandrina Acosta Huerta.

Sitio donde se desarrolló el tema:

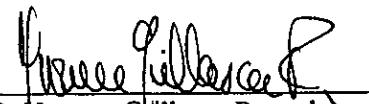
Lab. 206. Departamento de Química Orgánica.
División de Estudios de Posgrado.
Facultad de Química.
U.N.A.M.

ASESOR DEL TEMA :



Dr. Gustavo A. García de la Mora.

SUPERVISOR TECNICO :



Q. Yvonne Gillasca Rangel.

SUSTENTANTE :



Beatriz Josefina González Urbina.

DEDICATORIAS

A Dios por las bendiciones de cada día.

Con amor y agradecimiento a mis padres:

Martha Urbina Mañón y

Federico González Díaz.

Con amor al compañero de mi vida:

Tomás

Con cariño a mis hermanos:

María de los Angeles

Adriana

Víctor Manuel

Alejandro

Juan Carlos

Christian Mario

Con cariño a la memoria de Nina

A la memoria del señor Tomás Escobar Gutiérrez.

A la señora Adelina Lurecio y a Leticia Escobar L.

A todos mis mishtos.

A mi amiga de siempre:

Marcela Juárez López

A mis compañeros y amigos de generación:

Griselda, María Elena, Gerardo, Katia, Argelina y Anselmo.

Por todos los momentos maravillosos en la Facultad.

A mi amigo Carlos Hernández C.

Por su constante apoyo.

A un gran amigo: Juan Carlos Treviño V.

A la maestra Alex, por ser como es.

A mis compañeros del laboratorio 206:

*Jorge Juan, José Carlos, Elizabeth, Teresa, Edna, Pablo,
María Fernanda, Catalina, Flor y Estela.*

Por su amistad y ayuda.

A Yazmin, Mary Paz, Ricardo y Adrián.

A todos los profesores que contribuyeron a mi formación académica.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco de manera especial al Dr. Gustavo A. García de la Mora por permitirme formar parte de su grupo de tesis.

Agradezco a la Q. Yvonne Grillasca Rangel por la asesoría técnica de este trabajo.

Mis agradecimientos a la Q. Alejandrina Acosta Huerta y a la Q. Irene Audelo Méndez por la realización de los espectros de RMN-¹H.

Mis agradecimientos a la Q. Graciela Chávez Beltrán y a la Q. Marisela Gutiérrez Franco por la realización de los espectros de IR.

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	2
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	15
PARTE EXPERIMENTAL	34
CONCLUSIONES	41
BIBLIOGRAFÍA	44

INTRODUCCIÓN

En la actualidad existe una amplia variedad de métodos anticonceptivos de acción prolongada cuya característica común es que en todos ellos se emplean progestinas sintéticas.

La utilidad de las progestinas sintéticas se puso de manifiesto cuando en 1956 algunos investigadores observaron experimentalmente que la administración diaria por vía oral inducía anovulación. A partir de ese momento se estableció la capacidad de estas hormonas de lograr anticoncepción de alta eficacia. En las décadas siguientes numerosas investigaciones se encaminaron al desarrollo y síntesis de nuevos agentes hormonales cada vez con mayor eficacia progestacional y actividad biológica prolongada.

Hoy en día continúan las investigaciones en las que se trata de sintetizar nuevos compuestos o bien preparar derivados de las progestinas hasta ahora conocidas y evaluar su actividad.

Con el objeto de contribuir al estudio de la actividad de algunos derivados de progestinas, en este trabajo de tesis se efectuó la reducción de la cetona α,β insaturada del anillo A de diferentes esteroides, basados en estudios en los que los productos de la reducción extensiva de dicho sistema en noretisterona presentaron actividades farmacológicas diferentes.

ANTECEDENTES

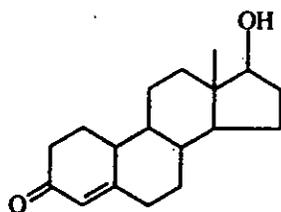
Los métodos anticonceptivos de acción prolongada, ya sean píldoras de ingestión diaria, inyectables mensuales bi o trimestrales, implantes subdérmicos, sistemas intrauterinos o intracervicales, pertenecen a la clase de anticonceptivos esteroides u hormonales. Las formulaciones de algunos de estos anticonceptivos contienen combinaciones de estrógenos y progestinas sintéticas, mientras que en otras se emplean sólo progestinas.¹

Las progestinas ejercen diferentes actividades biológicas, entre las más importantes se encuentra su acción sobre el endometrio, la cual permite la implantación del óvulo fecundado y el mantenimiento del embarazo.

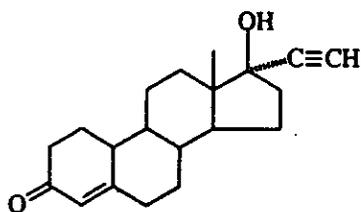
Numerosos estudios demuestran que el efecto anticonceptivo de las progestinas sintéticas se ejerce, cuando se administran en grandes dosis, por inhibición de la ovulación mediante la liberación cíclica de gonadotropinas de la hipófisis anterior y cuando se administran en dosis bajas, por alteración de las características del moco cervical, impidiendo de esta manera la penetración espermática.^{2,3}

Todos los anticonceptivos orales comúnmente usados en todo el mundo están basados en derivados químicos de la 19-nortestosterona (1) como 19-noretiniltestosterona (NET, 2) y norgestrel (3) o ligeras variantes de ellos.⁴

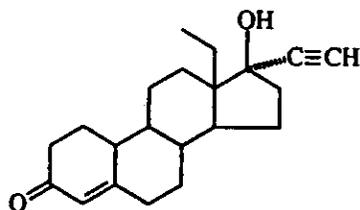
Esquema 1.



1



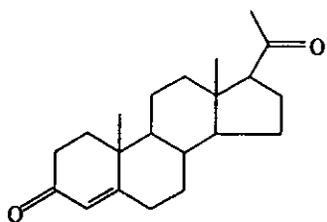
2



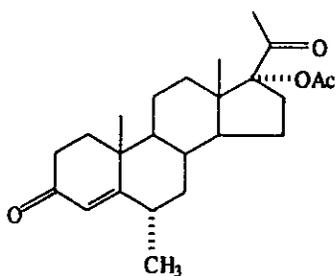
3

Esquema 1

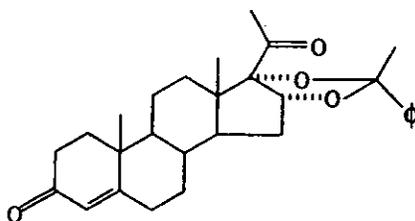
Por otro lado, en formulaciones anticonceptivas inyectables es común el empleo de progestinas relacionadas estructuralmente con progesterona (4), como el acetato de medroxiprogesterona (5) y el acetofénido de 16,17-dihidroxiprogesterona (droxona, 6) entre otros.⁵ Esquema 2.



4



5

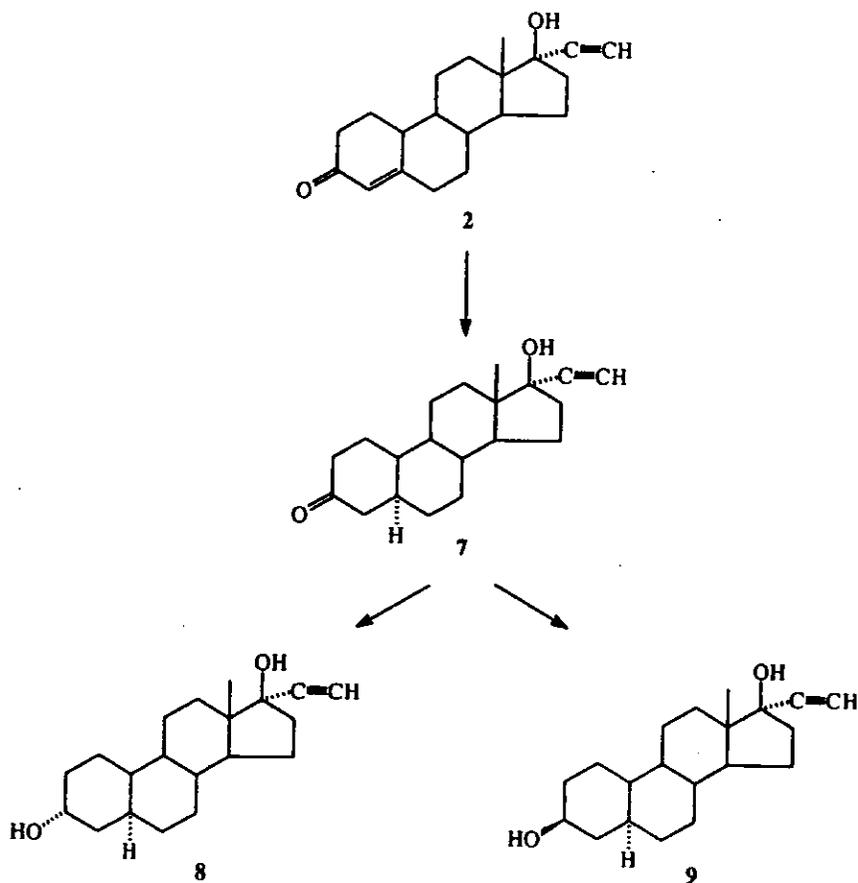


6

Esquema 2

Todas las progestinas anteriores así como un gran número de hormonas esteroidales presentes en mamíferos tienen la estructura general Δ^4 -3-cetona (cetona α,β -insaturada en el anillo A). Este sistema insaturado es de gran importancia, ya que en la transformación metabólica de estos compuestos la reducción de los dobles enlaces en C-3 y C-4 da lugar a cetonas saturadas y/o alcoholes saturados, los cuales adquieren actividades farmacológicas diferentes a las de los compuestos padres.

En estudios realizados en 1986 se demostró la bioconversión de NET (2) a sus tres metabolitos: 5 α -NET (7), 3 α , 5 α -NET (8) y 3 β , 5 α -NET (9).⁶ Esquema 3.



Esquema 3

En estudios posteriores también se evaluó la potencia antigonadotrópica de cada uno, encontrándose que **7** presentó una actividad notablemente mayor que **2** y la posterior reducción a **8** y a **9** mostró resultados diferentes; así, **9** incrementó su capacidad de inhibición gonadotrópica, en tanto que **8** disminuyó significativamente su actividad.⁷ Estas observaciones enfatizan el hecho de que algunas acciones hormonales de **2** son mediadas por sus productos de biotransformación metabólica. En el caso de ésteres derivados de **2** se ha encontrado que primero se hidrolizan y posteriormente se transforma a sus metabolitos.⁸

En el metabolismo de levonorgestrel (**3**) se propone que también se lleva a cabo la reducción de la cetona α,β -insaturada del anillo A, formándose los correspondientes productos reducidos dihidro y tetrahidro.⁹

La reducción metabólica de los dobles enlaces en C-3 y C-4 de progestinas con estructura Δ^4 -3-cetona la efectúan las 5α , 3α y 3β reductasas que las reconocen como sustratos.

En el laboratorio, la reducción del doble enlace se puede llevar a cabo por medio de hidrogenación catalítica, lo cual en general produce una mezcla de isómeros 5α y 5β .¹⁰ Sin embargo, la reducción por medio de metales en amoníaco líquido produce exclusivamente el isómero 5α .^{11, 12, 13} En general, a este tipo de reacciones en las cuales se emplea litio, sodio o potasio en amoníaco se les denomina reducciones metal amoníaco.

Los metales alcalinos tienen los potenciales de reducción más altos de todos los agentes reductores disponibles en química orgánica (Tabla 1).¹⁴ Su comportamiento en amoníaco líquido es el único en el que los metales se ionizan al disolverse formando soluciones color azul profundo relativamente estables que contienen electrones libres y cationes metálicos, ambos solvatados por amoníaco. Esto hace posible reducir varios grupos funcionales orgánicos, incluyendo algunos que normalmente se reducen con dificultad o no se reducen con otros agentes químicos.

Tabla 1
Potenciales de reducción en amoníaco (-50°C)

<i>Metal</i>	<i>Potencial de reducción (v)</i>
Li	-2.99
Na	-2.59
K	-2.73

Krapcho y Bothner-By¹⁵ encontraron que el litio y el potasio son más reactivos con respecto a sodio en la reducción de benceno. Además de ser el más reactivo, el litio tiene la solubilidad más alta en amoníaco y es el menos

sensible a impurezas. Sin embargo, en algunas ocasiones se emplea sodio en lugar de litio, dependiendo del compuesto a reducir.

Las reducciones metal amoníaco¹⁶ pueden llevarse a cabo en ausencia o en presencia de alcoholes, en el primer caso se denominan igual, mientras que en el segundo se les conoce como reducciones de Birch en honor a A.J. Birch quien las estudió y desarrolló^{17, 18}, aunque fueron Godfrey y Wooster¹⁹ quienes las descubrieron.

La reducción de Birch se emplea para la transformación de compuestos bencénicos a los compuestos 1,4-dihidro correspondientes, como ocurre en el ejemplo más simple, la reducción de benceno a 1,4-ciclohexadieno por sodio en amoníaco y exceso de etanol.

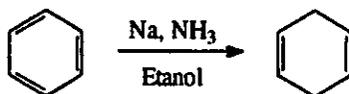


Figura 1

La reacción se lleva a cabo a través de un radical anión (b) el cual se forma cuando el anillo aromático (a) capta un electrón del metal, posteriormente el radical anión se protona en presencia de etanol, dando lugar a un radical (c). El radical toma otro electrón para producir el monoanión (d) que finalmente se protona.

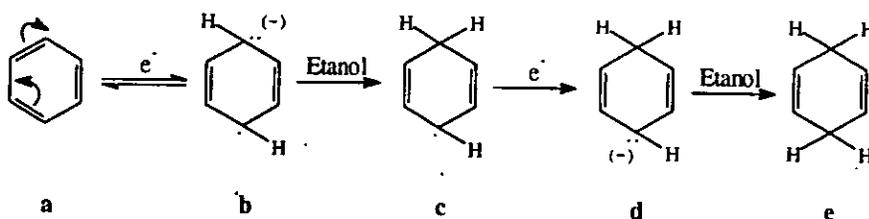
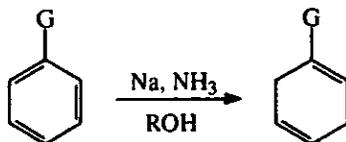


Figura 2

Las velocidades relativas, así como la regioquímica son afectadas por la naturaleza de los grupos sustituyentes, los cuales pueden estabilizar o desestabilizar el radical anión (b) o en el caso de los grupos voluminosos, inhibir la solvatación. Los grupos electrodonadores tienden a desactivar al anillo y la reducción directa produce los 2,5-dihidroderivados, mientras que los grupos electroattractores activan al anillo y de la reducción resultan los 1,4-dihidroderivados.

G = Grupo electrodonador.

Ejemplo: $G = -NR_2, -R, -OR$



G = Grupo electroattractor.

Ejemplo: $G = -COO^-, C=O, HC=O$.

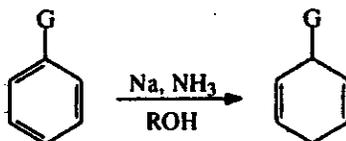


Figura 3

Como se mencionó anteriormente, las cetonas α,β -insaturadas (**f**) se pueden reducir vía un dianión (**g**) formado por la adición de dos electrones al carbono β del sistema conjugado, la protonación del dianión (**g**) por el amoníaco produce el enolato de la cetona saturada (**h**), el cual se encuentra en resonancia con el anión (**i**) que finalmente se protona cuando se adiciona una

fuelle de protones como el cloruro de amonio, para producir la cetona saturada (j).

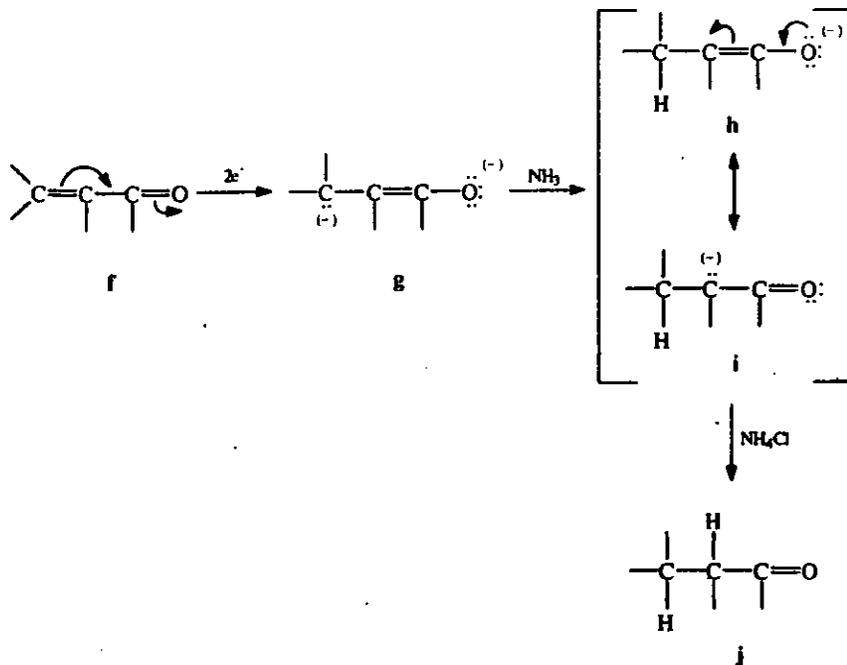


Figura 4

En amoníaco líquido (pKa 38)²⁰ el enolato (h) es estable y no se lleva a cabo una posterior reducción, sin embargo, cuando en el medio de reacción está presente un ácido de pKa comparable o menor al de la cetona (pKa 19), por ejemplo alcoholes en la misma molécula, puede ocurrir la reducción de la cetona, previa protonación al alcohol saturado.

Las reducciones litio amoníaco de la mayoría de las enonas conjugadas esteroidales crean uno o dos nuevos centros asimétricos. Tales reducciones son altamente estereoselectivas y esto constituye la gran utilidad de la reacción. Para cetonas α,β -insaturadas de la serie normal de esteroides se forman los productos más estables termodinámicamente de manera predominante y en ocasiones exclusivamente.¹⁶ Así las configuraciones favorecidas son 5α , 8β , 9α y en ciertos casos 14α . Starr¹¹ ha enlistado numerosos ejemplos que ilustran estos hechos y Smith¹² y Barton¹³ han tabulado datos similares.

Cuando la reducción se aplica a 4-en-3-onas para convertirlas a cetonas saturadas se obtiene exclusivamente la configuración 5α con buenos rendimientos^{11, 12, 13} mientras que la hidrogenación catalítica de estos sistemas produce normalmente 50% o más del isómero 5β , dependiendo del compuesto en particular y del disolvente empleado.¹⁰

Una vez obtenidas las cetonas saturadas, éstas pueden ser reducidas por un gran número de agentes reductores, de los cuales los hidruros metálicos son los más empleados comúnmente. Algunos de ellos son el hidruro doble de litio y aluminio (LiAlH_4), el borohidruro de sodio (NaBH_4)²¹ y el tri-sec-butilborohidruro de litio ó L-Selectride ($\text{sec-Bu}_3\text{BHLi}$).²²

El hidruro doble de litio y aluminio reduce a aldehídos, cetonas, dobles y triples enlaces. Si la molécula contiene grupos sensibles a él como $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$ ó $-\text{COOR}$ también se reducen. El borohidruro de sodio tiene un

comportamiento similar, pero es más selectivo y puede usarse aún si están presentes en la molécula grupos como $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$ ó $-\text{COOR}$. Una ventaja del borohidruro de sodio es que puede emplearse en agua para reducir ciertos compuestos (por ejemplo azúcares) que no son solubles en disolventes orgánicos. Los dobles y triples enlaces, sean aislados ó conjugados no se reducen, aunque en algunos casos los dobles enlaces conjugados con carbonilo pueden reducirse.

Con los hidruros metálicos de aluminio o boro la especie que ataca al grupo carbonilo es el ion AlH_4^- o BH_4^- , los cuales transfieren H^- al carbono. La especie liberada AlH_3 o BH_3 se compleja con el oxígeno de la misma molécula o de una diferente:

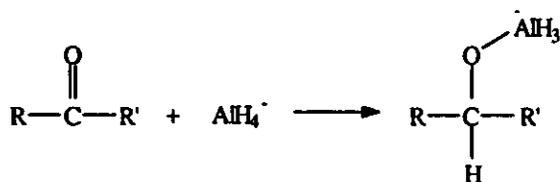


Figura 5

El complejo inicial aún puede reducir a otros tres grupos carbonilo. Posteriormente el complejo se hidroliza al alcohol.

El tri-sec-butilborohidruro de litio es un agente reductor muy impedido y exhibe una estereoselectividad similar a la de una enzima en la reducción de cetonas cíclicas y bicíclicas. De esta manera hasta las cetonas con grupos alquilo relativamente lejanos al centro de reacción se reducen con un 95% o más de estereoselectividad, produciendo el alcohol axial.²²

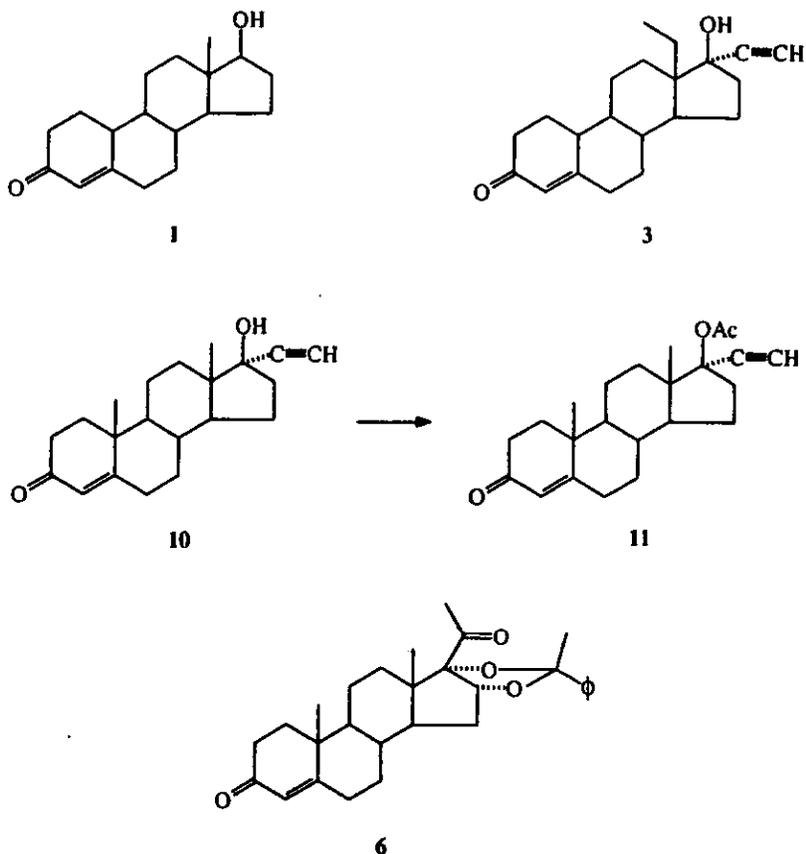
RESULTADOS

Y

DISCUSIÓN

Considerando la información anterior y con objeto de obtener los 5α -dihidroderivados de diferentes Δ^4 -3-cetonas esteroidales, se realizó la reducción del doble enlace en el carbono 4 de 19-nortestosterona (1), levonorgestrel (3) y acetato de etisterona (11). Esta última se obtuvo por acetilación de etisterona (10). También se intentó la reducción de droxona (6). Esquema 4.

La conversión de las cetonas α,β -insaturadas a cetonas saturadas se efectuó con litio en solución de amoníaco-THF-tolueno a -50°C y se empleó cloruro de amonio sólido para detener la reacción. En las técnicas descritas se adiciona el metal a la solución amoníaco-THF-tolueno y cuando la disolución es total se agrega lentamente el esteroide.¹⁶ Este procedimiento puede aplicarse sin problema a 1, sin embargo no podría utilizarse para 3 y 11, pues el exceso de litio además de reducir el doble enlace de la cetona α,β -insaturada, reduce al grupo acetilénico unido al carbono 17 de ambas progestinas. Se ha descrito que la reducción ocurre en primer término en la enona y en segundo en el triple enlace para convertirlo a doble. Esta selectividad ha sido atribuida al hecho de que en el medio básico se forma el ion alcóxido, cuya proximidad al triple enlace impide su reducción. También se ha dicho que se forma la sal doble del C-4 enolato C-17 alcóxido y su insolubilidad probablemente disminuye la reducción del etinilo.¹⁶



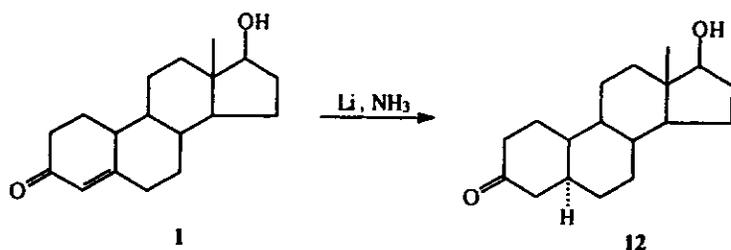
Esquema 4

Independientemente de cual sea la verdadera razón, se consideró que el exceso del metal podría reducir en gran medida a los dos grupos funcionales y sería más conveniente para las progestinas **3** y **11** el siguiente procedimiento:

al amoníaco anhidro (condensado sobre sodio y destilado) se adiciona la mezcla THF-tolueno y el esteroide, inmediatamente después se agregan dos equivalentes de litio en trozos pequeños, de modo que la solución no se torne azul intenso por exceso de reductor, el cual, por estar en menor cantidad con respecto al esteroide, reacciona casi exclusivamente con la cetona α,β -insaturada. Una vez desaparecido el tenue color azul de la solución producido por el último trozo de litio, se agrega cloruro de amonio sólido para destruir cualquier exceso del reductor.

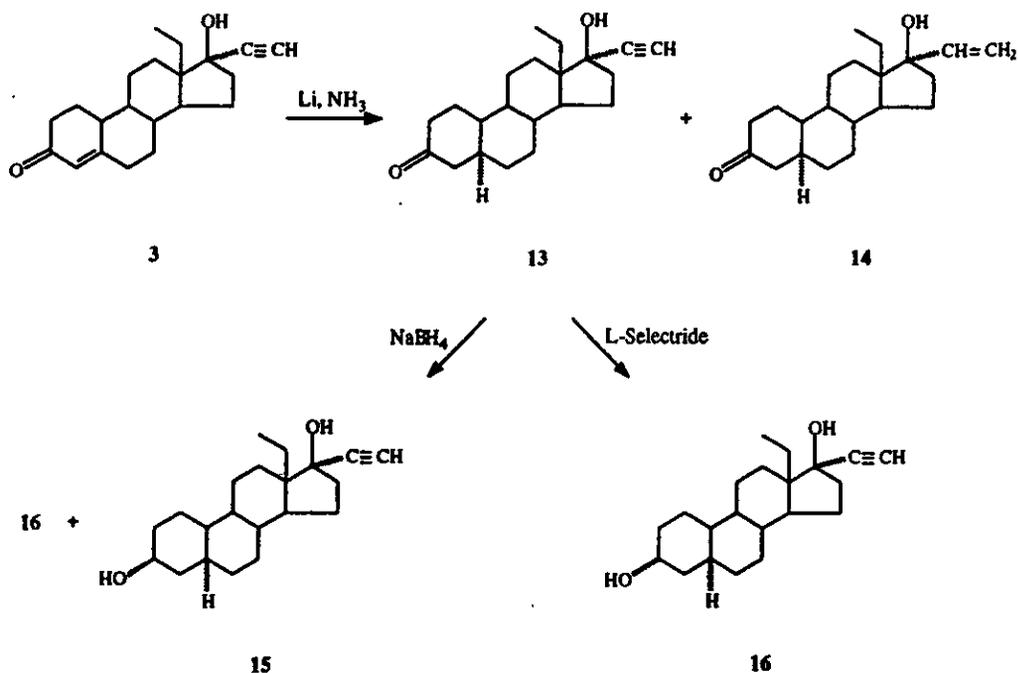
Por este método se obtuvo **12** (esquema 5) con un 75% de rendimiento y se caracterizó por espectroscopía IR y de RMN- ^1H . Las señales de absorción en IR de los grupos funcionales de interés son: 3300 cm^{-1} de intensidad media característica de la vibración O-H del alcohol unido al carbono 17; $3000\text{-}2800\text{ cm}^{-1}$ provocadas por los enlaces C-H saturados; 1710 cm^{-1} banda intensa por absorción del carbonilo y 1050 cm^{-1} señal débil causada por el enlace C-O del alcohol secundario. En RMN- ^1H aparecen: 3.6 ppm triplete que integra para 1H y se debe al hidrógeno unido al carbono 17 en posición α ; 1.5 ppm singulete, integra para un protón y desaparece con agua deuterada, por lo tanto, corresponde al alcohol en C-17; 0.8 ppm singulete que integra para los tres hidrógenos del metilo angular.

Además del producto se observaron por cromatografía en capa fina dos subproductos que no se identificaron, los cuales son más polares que **12** y no presentan absorción en UV, por lo que posiblemente se trate de los alcoholes saturados derivados de **12**.



Esquema 5

La reducción de levonorgestrel (**3**) dio 5 α -levonorgestrel (**13**) con un rendimiento del 67.5% (Esquema 6). Las señales del producto en IR son: 3370 cm^{-1} de intensidad media característica de la vibración O-H del alcohol terciario unido al carbono 17; 3260 cm^{-1} de intensidad media producida por la vibración C-H del grupo etínico del carbono 17; 1700 cm^{-1} señal intensa y se debe al carbonilo; 1070 cm^{-1} de mediana intensidad debida al enlace C-O del alcohol terciario; 650 cm^{-1} señal débil producida por el triple enlace del grupo etínico. En RMN- ^1H presenta un singulete en 2.6 ppm, el cual integra para 1H y se debe al hidrógeno acetilénico; triplete en 1.0 ppm que integra para los tres hidrógenos metílicos del grupo etilo angular sobre C-13.



Esquema 6

Además de 5 α -levonorgestrel (**13**), en la mezcla de reacción se observaron por c.c.f., materia prima y aproximadamente 15% de un subproducto ligeramente menos polar que **13**. Dicho subproducto no presenta absorción en UV observada en el sistema α,β -insaturado, por lo tanto, el doble enlace de éste se encuentra reducido y el hecho de que sea menos polar lleva a suponer que se trata del producto de la reducción posterior de **13** en su grupo acetilénico. En el espectro de RMN-¹H de este compuesto se observan en 6.1 ppm y 5.1 ppm las señales de tales protones vinílicos, además del triplete en

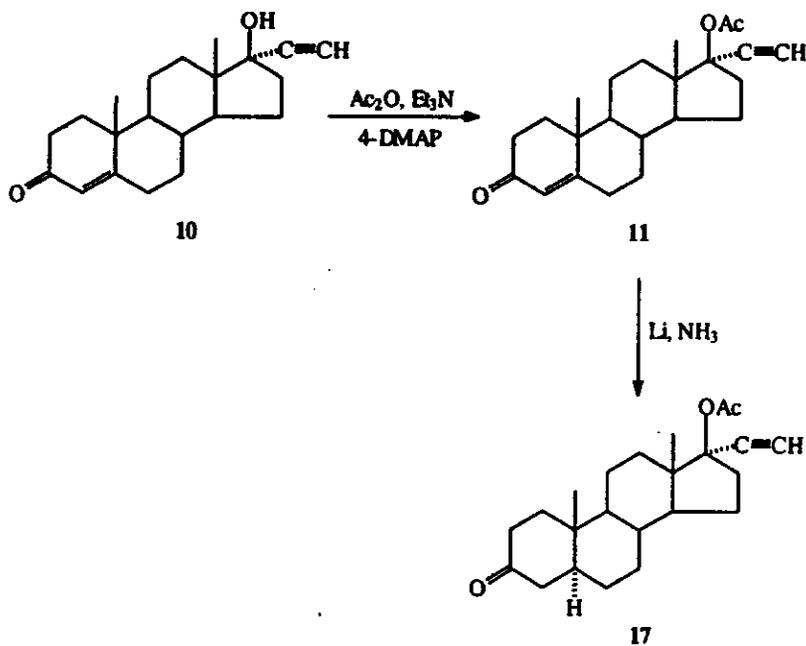
1.0 ppm debido al metilo del grupo etilo angular y no se observa el singulete en 2.6 ppm del hidrógeno acetilénico, por lo que el subproducto obtenido es **14**.

Posteriormente se efectuó la reducción de **13** con el fin de obtener los tetrahidroderivados $3\beta,5\alpha$ -levonorgestrel (**15**) y $3\alpha,5\alpha$ -levonorgestrel (**16**). La reducción de **13** con borohidruro de sodio en metanol a temperatura ambiente procedió para dar 80% del derivado $3\beta,5\alpha$ (**15**) y 20 % del derivado $3\alpha,5\alpha$ (**16**). El alcohol $3\beta,5\alpha$ muestra las siguientes señales en IR: 3340 cm^{-1} banda ancha e intensa debida a los alcoholes en C-3 y C-17; 1030 cm^{-1} intensa debida al enlace C-O de los alcoholes. En el espectro de RMN- ^1H se observa un multiplete en 3.6 ppm, integra para 1H y se debe al hidrógeno en C-3; singulete en 2.6 ppm, integra para un hidrógeno y corresponde al protón acetilénico; triplete en 1.0 ppm, integra para 3H y se debe al metilo del grupo etilo angular.

En contraste con la reacción anterior, la reducción de **13** con tri-sec-butilborohidruro de litio (L-Selectride) en THF a -78°C dio exclusivamente el alcohol $3\alpha,5\alpha$ (**16**) con un rendimiento del 80%. El producto exhibe las siguientes señales en IR: 3340 cm^{-1} banda ancha e intensa debida a los alcoholes en C-3 y C-17; 3280 cm^{-1} aguda e intensa producida por el grupo etinilo; 1050 cm^{-1} de intensidad media y corresponde a los enlaces C-O de los alcoholes. En RMN- ^1H se observa un multiplete a 4.0 ppm que integra para 1H y se debe al hidrógeno unido a C-3; singulete en 2.5 ppm, integra para 1H

y se debe al protón acetilénico; triplete en 0.9 ppm debido al metilo del etilo angular.

La poca solubilidad de etisterona (10) no permite que la reacción de reducción sea completa, provocando además que se produzca una sobre-reducción y se favorezca el producto con el triple enlace reducido. Para evitar estos problemas se preparó el acetato de etisterona (11) y después se transformó al 5 α -dihidroderivado. Esquema 7.



Esquema 7

La acetilación de etisterona con anhídrido acético en trietilamina y en presencia de 4-dimetilaminopiridina fue extremadamente lenta y después de 120 horas de reacción aún se observó materia prima por c.c.f. Se obtuvo el acetato de etisterona con un rendimiento del 48.25%, el cual fue purificado por cromatografía flash. El producto absorbe en UV a 254 nm y en IR muestra una banda débil a 3275 cm^{-1} producida por el grupo etinilo; en 1740 y 1670 cm^{-1} dos bandas intensas debidas a los carbonilos del éster y al de la cetona α,β -insaturada respectivamente; 1610 cm^{-1} señal débil provocada por el doble enlace conjugado con la cetona; 1230 cm^{-1} señal intensa producida por el enlace C-O del éster. En su espectro de RMN- ^1H aparece un singulete en 5.7 ppm que integra para 1H y se debe al hidrógeno vinylico del carbono 4; singulete en 2.6 ppm, integra para 1H, el cual se debe al protón acetilénico; singulete en 2.0 ppm, integra para 3H debido al metilo del éster; singuletes en 1.2 y 0.9 ppm, cada uno integra para 3H y corresponden a los metilos 19 y 18 respectivamente.

Como se mencionó anteriormente, la conversión de etisterona (**10**) a su 17β -acetato (**11**) tiene la ventaja de modificar su solubilidad, sin embargo, el éster es susceptible de ser reducido por el litio en amoníaco. Para evitar lo anterior, el litio se adicionó en partes sin permitir que la solución se tornara azul intenso y la reacción se detuvo por adición de cloruro de amonio inmediatamente después de agregar todo el reductor.

Después de extraer y purificar por cromatografía flash se recuperó el 50% de materia prima y se obtuvo el compuesto **17** con un rendimiento de

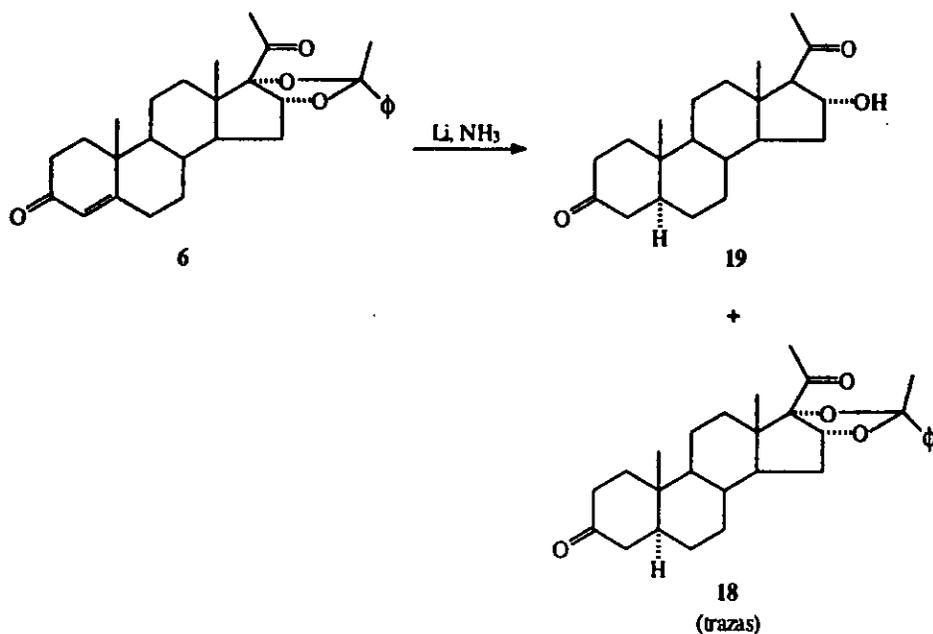
18.19%. Además se observaron por c.c.f. dos subproductos, uno de ellos de Rf similar a etisterona (10).

El producto 17 muestra en IR una señal débil a 3280cm^{-1} debida al triple enlace acetilénico; en 1740 cm^{-1} una banda intensa característica del éster; en 1230 cm^{-1} señal intensa del enlace C-O del éster. En RMN- ^1H se observa un singulete a 2.6 ppm, integra para 1H y se debe al protón acetilénico; singulete a 2.0 ppm, integra para 3H y es producido por el metilo del éster; singuletes a 1.0 y 0.9 ppm que corresponden a los protones de los metilos 19 y 18 respectivamente.

Después de observar la facilidad con la que se obtuvieron los 5α -dihidroderivados anteriores, se consideró interesante realizar la reducción con litio en amoníaco de la progestina sintética acetofénido de 16,17-dihidroprogesterona (Droxona, 6) y someter a pruebas farmacológicas el compuesto reducido. Esquema 8.

Considerando que existen grupos funcionales susceptibles al medio reductor, se llevó a cabo la reacción en condiciones controladas, es decir, no se empleó litio en exceso y se detuvo la reacción inmediatamente después de agregar los equivalentes necesarios del metal. Sin embargo, en la mezcla de reacción se observaron varios productos, entre ellos la materia prima, de la cual se recuperó el 40.4%. El 5α -derivado 18 se obtuvo con un rendimiento de 2.5% y su identidad se prueba por las siguientes señales en RMN- ^1H : entre 7 y 7.5 ppm multipletes debidos a los protones aromáticos; 5.2 ppm multiplete,

por el hidrógeno del carbono 16; 2.3, 1.4, 0.9 y 0.6 singletes, cada uno integra para 3H que se deben al metilo en posición 21, al metilo unido al carbono bencílico y a los metilos 19 y 18 respectivamente.



Esquema 8

El producto predominante se obtuvo con un 47.64% de rendimiento, es más polar que la materia prima y no absorbe luz UV, por tanto, no posee el sistema conjugado de la enona. En su espectro IR aparecen las siguientes

señales: 3400 cm^{-1} ancha e intensa provocada por los enlaces O-H; $3000\text{-}2800\text{ cm}^{-1}$ intensa debida a enlaces C-H saturado; 1700 cm^{-1} intensa producida por el carbonilo de la posición 3; 1050 cm^{-1} de intensidad media producida por enlaces C-O. En RMN- ^1H presenta un triplete en 4.7 ppm y se debe a hidrógeno unido a carbono base de alcohol; señal en 2.6 ppm que desaparece con agua deuterada e integra para 1H; singuletes en 2.2, 1.0 y 0.6 ppm, cada uno integra para 3H y se deben a los metilos 21, 19 y 18 respectivamente. De acuerdo con los datos descritos, se propone que el producto predominante es $5\alpha,16\alpha$ -hidroxiprogesterona (**19**).

Realmente se desconoce si la reducción del doble enlace de la cetona α,β insaturada ocurre de manera simultánea o no a la ruptura del cetal. Sin embargo, es de esperarse que en un medio reductor tan fuerte como es el litio en amoníaco, ambos procesos se lleven a cabo al mismo tiempo. Independientemente de cual sea el caso, la cetona α,β insaturada se reduce por el mecanismo ya descrito. Por otro lado, la explicación mecanística que se propone para la reducción del cetal inicia con la donación de dos electrones por parte del litio al carbonilo de la posición 20 del compuesto **6** (Figura 6) y la eliminación de acetofenona para dar lugar al enolato **6a**, el cual se encuentra en resonancia con su forma cetónica. Posteriormente se protona para dar lugar al alcohol **19**.

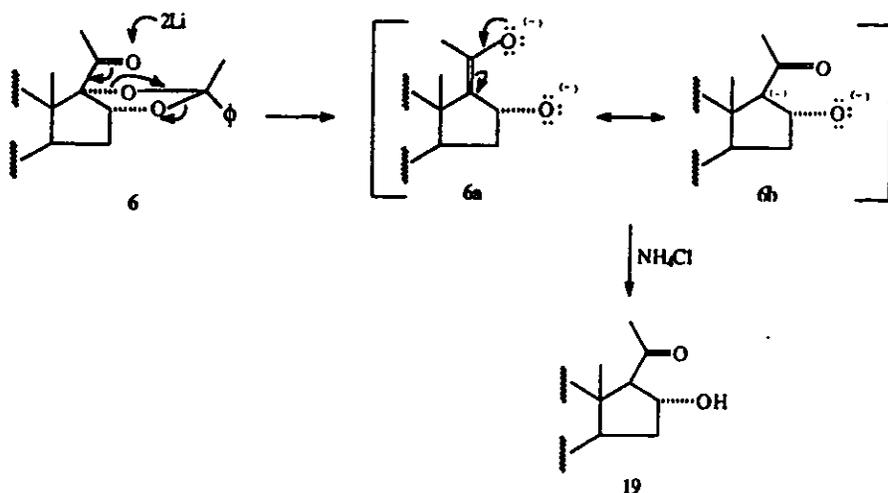
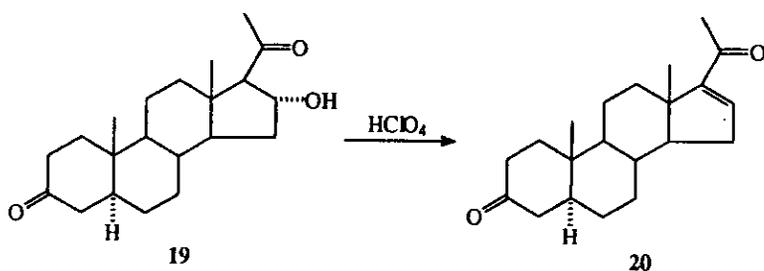


Figura 6

La explicación anterior surge del hecho muy conocido de que reductores como zinc metálico y amalgama de aluminio (reductores más suaves que los metales alcalinos) son capaces de remover grupos funcionales que contengan oxígeno ó azufre unidos al carbono alfa a un carbonilo. Entre estos grupos funcionales se encuentran acetoxi, hidroxí y alquíl sulfonil. El mecanismo es similar al anterior. Se cree que la reacción debe ser un proceso concertado, ya que los grupos funcionales aislados no se reducen bajo estas condiciones.²³⁻²⁶

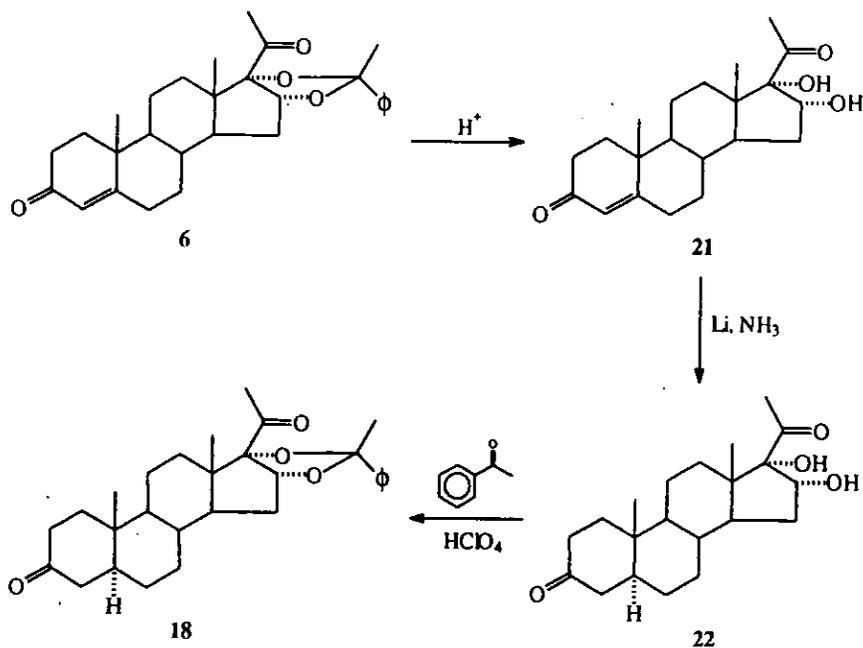
Solamente con el objeto de probar la estructura de 19, se llevó a cabo la deshidratación con ácido perclórico a temperatura ambiente. Se obtuvo la enona 5 α -pregna-16-en-3,20-diona (20, esquema 9) con un rendimiento del 26%. La enona presenta en su espectro de RMN-¹H el triplete en 6.7 ppm del

protón vinílico y tres singuletes en 2.2, 1.0 y 0.9 ppm de los metilos 21, 19 y 18 respectivamente. Las señales son idénticas a las del espectro No. 24696M de Sadtler para *pregna-4,16-dien-3,20-diona*, excepto que en este último compuesto además aparece un singulete en 5.6 ppm del protón vinílico unido al carbono 4. No se determinaron otras propiedades espectroscópicas.



Esquema 9

Buscando un método alternativo para llegar al producto 18, se trató droxona (6) con ácido clorhídrico en metanol-agua a reflujo con objeto de hidrolizar el cetal y obtener $16\alpha,17\alpha$ -dihidroxiestero (21), el cual sería sometido a la reducción con litio en amoníaco y posteriormente a la cetalización con acetofenona.²⁷ Esquema 10.



Esquema 10

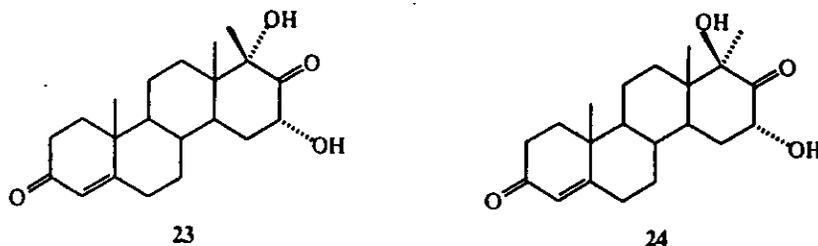
Sin embargo, se obtuvieron dos productos y ninguno de ellos corresponde a **21**. Los espectros IR de ambos son similares. Para el compuesto **23** (cuya estructura se dará más adelante) se observa una banda aguda de intensidad media en 3500 cm^{-1} y otra en 3420 cm^{-1} , características de enlaces O-H; $2800\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$ de enlaces C-H saturado; 1700 cm^{-1} una señal de intensidad media de carbonilo; en 1660 cm^{-1} señal intensa con una pequeña inflexión causada por la cetona α,β -insaturada del anillo A y una señal débil en 1050 cm^{-1} de enlace C-O de alcohol. En el espectro de RMN- 1H se observa

un singulete en 5.65 ppm del protón vinílico del sistema α,β -insaturado; 4.7 ppm un singulete que integra para 1H y corresponde a un alcohol, ya que desaparece con agua deuterada; 4.3 ppm singulete, integra para 1H y desaparece con agua deuterada, el cual también corresponde a un alcohol; 3.9 ppm un multiplete que integra para 1H, con agua deuterada se transforma a triplete y se debe a un hidrógeno base de alcohol que está acoplado con el protón del alcohol y con otros dos protones vecinos; por último, dos singuletes (uno más grande que el otro) en 1.2 ppm y juntos integran para 9H de 3 metilos.

En el espectro IR del compuesto **24** (cuya estructura también se dará más adelante) se observa en 3500 cm^{-1} una señal débil y otra de intensidad media en 3450 cm^{-1} de enlaces O-H; $3000\text{-}2800\text{ cm}^{-1}$ señales de C-H saturado; 1700 cm^{-1} señal intensa característica de carbonilo; 1650 cm^{-1} señal intensa con una pequeña inflexión, que como ya se mencionó corresponde a la cetona α,β -insaturada y 990 cm^{-1} una señal débil, posiblemente de C-O de alcohol. En el espectro de RMN- ^1H aparece un singulete en 5.65 ppm del protón vinílico; 4.3 ppm singulete, integra para 1H y desaparece con agua deuterada, que corresponde al protón de un alcohol; un singulete ancho en 3.9 ppm integra para 1H y se debe a hidrógeno base de -OH; singulete en 3.1 ppm, integra para 1H y desaparece con agua deuterada; singulete en 1.4 ppm que integra para 3H de metilo y dos singuletes muy cercanos uno en 1.16 ppm y otro en 1.2 ppm, juntos integran para 6H de dos metilos.

De acuerdo con los datos anteriores, ambos compuestos mantienen el sistema α,β -insaturado del anillo A, tienen dos grupos OH y poseen un carbonilo de cetona que no es de la metilcetona, ya que el metilo de ésta debe aparecer en 2.3 ppm y no se observa. Ambos productos tienen tres metilos cuyas posiciones están desplazadas con respecto a droxona (6), en el que los metilos 18, 19 y 21 aparecen en 0.6, 1.2 y 2.3 ppm respectivamente. En el compuesto **23** los tres metilos están en 1.2 ppm y en el compuesto **24** un metilo está en 1.4 ppm y los otros dos en 1.16 y 1.2 ppm.

Con base en los datos espectroscópicos anteriores y lo descrito en la literatura se sugieren las estructuras **23** y **24** (esquema 11) para los productos de hidrólisis ácida de droxona.



Esquema 11

Puede observarse que el anillo D del esteroide se ha expandido, la explicación que se propone para este hecho es que el cetal de droxona (6) primero se hidroliza al 16, 17-diol y posteriormente se transpone. Se ha descrito que los 17-hidroxi-20-cetoesteroides se transponen a 17 α -hidroxi-17-ceto-D-homoesteroides en medio básico²⁸⁻³² o bien en presencia de un ácido de Lewis,^{28, 30, 31} es decir, el anillo D del esteroide se expande de 5 a 6 miembros. El mecanismo³³ que se sugiere para la formación de los compuestos 23 y 24 a partir del 16, 17-diol de 6 se muestra en la figura 7.

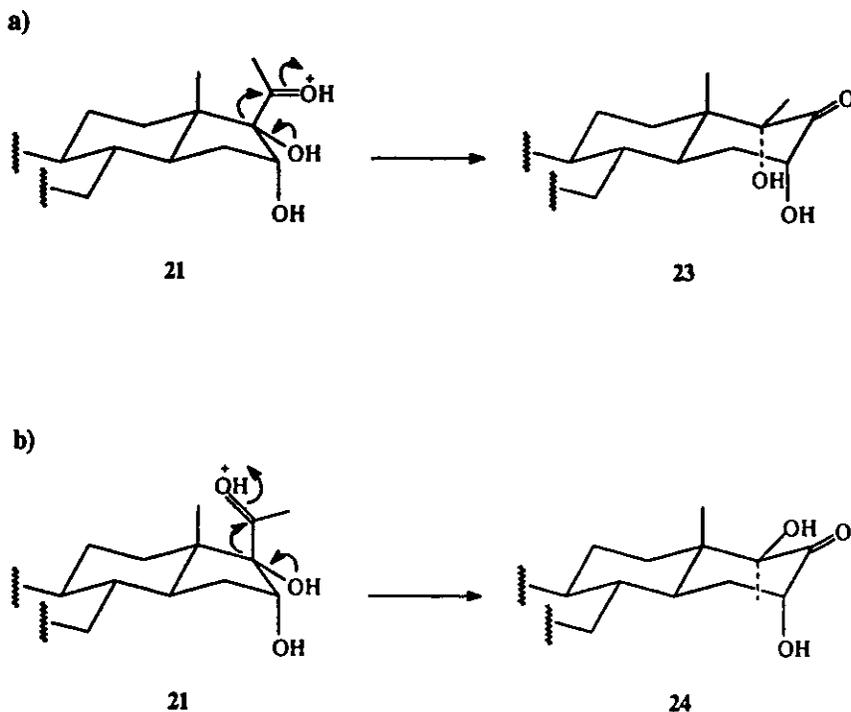


Figura 7

También se ha descrito³³ que sólo el carbono 13 es el que se transpone y no el carbono 16, lo cual da origen a dos productos epímeros entre sí, uno debido al ataque o transposición a la cara *si* del carbonilo que da lugar al compuesto **23**, mientras que la transposición a la cara *re* del carbonilo conduce al compuesto **24**.

De los datos de RMN-¹H y de las estructuras **23** y **24** se puede apreciar que el único metilo que no se ve afectado por los cambios es el 19, el cual tanto en droxona (**6**) como en **23** y **24** aparece en 1.2 ppm. El metilo 18 que en droxona aparece en 0.6 ppm, en los compuestos **23** y **24** aparece en 1.2 ppm, es decir, se desplaza a campo bajo. Las estructuras se asignaron considerando que el metilo 17 α del compuesto **23** debe aparecer a campo más alto con respecto al metilo 17 β del compuesto **24**, ya que los metilos axiales se encuentran más protegidos y aparecen a campos más altos que los ecuatoriales. Sin embargo, para tener la certeza de tales estructuras serían necesarios otros experimentos de RMN.

En vista del resultado anterior y tratando de encontrar un método para la obtención de **18** se efectuó la reducción con litio en amoníaco de una muestra de **21** para obtener **22** (esquema 10). Sin embargo, se obtuvo un compuesto más polar que la materia prima, el cual presentó absorción en UV, es decir, el sistema α,β -insaturado no se redujo. Sus señales en IR y RMN-¹H son idénticas a las del compuesto **24**.

Como se mencionó anteriormente, los 17-hidroxi-20-cetosteroides también se transponen en medio básico²⁸⁻³² de acuerdo con el siguiente mecanismo, en el que se forma el alcoholato tanto en la posición 16 como en la 17 y debido a la repulsión electrostática entre el alcoholato de 17 y el oxígeno del carbonilo, el enlace entre C-13 y C-17 gira, quedando ambos oxígenos anti, de manera que la transposición del C-13 solo ocurre por la cara *si* del carbonilo, para dar el compuesto **24**.

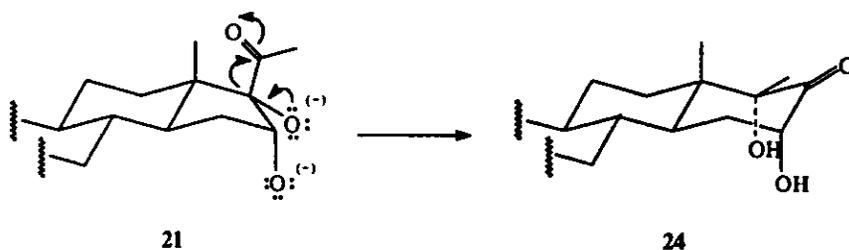


Figura 8

PARTE
EXPERIMENTAL

Los espectros infrarrojo se realizaron en un espectrómetro Perkin- Elmer modelo 1320.

Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica se efectuaron en un espectrómetro Varian EM 390, empleando cloroformo deuterado como disolvente; los protones ácidos se intercambiaron con agua deuterada y se empleó tetrametil silicio (TMS) como referencia interna.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos.

El avance de las reacciones, excepto las reducciones litio-amoníaco, se siguieron por cromatografía en capa fina (c.c.f.) con sílica gel 60 F₂₅₄ y empleando luz ultravioleta y sulfato cérico como reveladores.

Las cromatografías en columna flash se efectuaron con sílica gel Merck malla 230-400 y presión de 0.4 Kg/cm².

Técnica general para la reducción de cetonas α,β -insaturadas en solución de amoníaco-tetrahidrofurano-tolueno.

El equipo para condensar el amoníaco consta de un matraz de fondo redondo de tres bocas con capacidad de 500 ml y una trampa Dewar adaptada a la boca central del matraz. A las dos bocas restantes se les colocan séptums. La oliva inferior de la trampa Dewar debe estar conectada al tanque de amoníaco y en la oliva superior se coloca una trampa para humedad.

Cuando el equipo está listo se procede a abrir la válvula del tanque, permitiendo que pase una corriente suave de amoníaco y sature el sistema antes de colocar hielo seco y acetona en la trampa. Se condensa un volumen pequeño del gas, se agrega un trozo de sodio y se continúa hasta tener un volumen aproximado de 250 ml. Posteriormente el amoníaco se destila a otro equipo similar (equipo II), provisto de agitación magnética y al que previamente se le ha eliminado la humedad calentándolo ligeramente al vacío con un mechero.

Al amoníaco destilado se añade una solución THF-tolueno 1:1 y enseguida el esteroide disuelto en mezcla igual (aunque en ocasiones la proporción varía dependiendo de la solubilidad del esteroide). Inmediatamente después se inicia la adición del litio en trozos pequeños, la solución incolora se torna azul intenso y antes de añadir la siguiente porción del metal se espera hasta que la solución se decolore. Para finalizar la reacción se agrega cloruro de amonio sólido en exceso. Se evapora el amoníaco a temperatura ambiente, se agrega

agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua saturada de cloruro de sodio hasta pH 7, se seca con sulfato de sodio anhidro y se evapora a sequedad.

17 β -hidroxi-19-nor-5 α -androstan-3-ona. 12.

(5 α -dihidro-19-nortestosterona).

A 250 ml de amoníaco se añadieron 20 ml de THF, 2g de esteroide (7.299×10^{-3} mol) disuelto en 20 ml de THF y se agregaron 103 mg de litio (1.471×10^{-2} mol). Se agitó durante 15 minutos antes de detener la reacción. Después de purificar por cromatografía en columna flash se obtuvieron 1.5109g de **12**, correspondiente al 75% de rendimiento. El punto de fusión determinado fue 134-136°C.

IR (KBr, cm^{-1}): 3300, 3000-2800, 1710, 1050.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ ppm: 3.6 (t, 1H), 1.5 (s, 1H, interc. con D_2O), 0.8 (s, 3H).

17 α -etinil-18-homo-5 α -19-nortestosterona. 13.

(5 α -dihidro-levonorgestrel).

Se emplearon 400 ml de amoníaco, 60 ml de mezcla THF-tolueno 1:1, 4.5g de esteroide (14.42×10^{-3} mol) disuelto en 215 ml de THF y 55 ml de tolueno. Se añadieron 580 mg (82.86×10^{-3} mol). Se detuvo la reacción inmediatamente después de que se decoloró la solución del último trozo de

litio. Se purificó por cromatografía en columna flash con eluyente 70:30 hexano-acetato de etilo. Se obtuvieron 3.057g de producto que corresponde a un rendimiento del 67.5%. El punto de fusión determinado fue 209-215°C.

IR (KBr, cm^{-1}): 3370, 3260, 1700, 1070, 650.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ ppm: 2.6 (s, 1H), 1.0 (t, 3H).

3 β , 17 β -dihidroxi-18-homo-5 α -19-norandrostano. 15.

(3 β , 5 α -tetrahidro-levonorgestrel).

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se disolvieron 500 mg de 5 α -levonorgestrel (1.59×10^{-3} mol) en 120 ml de metanol y se añadieron 27 mg de borohidruro de sodio (7.14×10^{-4} mol). Terminada la reacción se añadió un poco de agua, se evaporó el metanol, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua saturada de cloruro de sodio hasta pH 7, se secó con sulfato de sodio anhidro y evaporó.

La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna flash con eluyente 70:30 hexano-acetato de etilo. La parte que no se separó por columna se purificó por cromatografía en placa eluida cuatro veces con eluyente 80:20 hexano-acetato de etilo.

Se obtuvieron 402 mg del alcohol 3 β , 5 α **15** y corresponde al 80% de rendimiento y 100 mg del alcohol 3 α , 5 α **16** que corresponde al 20%. El punto de fusión de **15** fue 188-190°C.

IR (KBr, cm^{-1}): 3340, 3260, 1030.

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 3.6 (m, 1H), 2.6 (s, 1H), 1.0 (t, 3H).

3 α , 17 β -dihidroxi-18-homo-5 α -19-norandrostano. 16.

(3 α , 5 α -tetrahidro-levonorgestrel).

A un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml se fijó una llave de paso para atmósfera de nitrógeno, en otra una llave para vacío y en la última un séptum. Se inyectaron 250 mg (7.962×10^{-4} mol) de 5 α -levonorgestrel (3) disueltos en 30 ml de THF. Se enfrió con un baño de hielo seco-acetona, se inyectaron 1.6 ml de L-Selectride (8×10^{-4} mol, de solución 1M en THF; d 0.890 g/ml) y se agitó por una hora a -78°C . Se trabajó la reacción añadiendo un poco de agua y enseguida una mezcla de peróxido de hidrógeno-hidróxido de sodio y se calentó ligeramente (40°C). Una vez fría la solución se añadió acetato de etilo para extraer, se lavó con solución saturada de tiosulfato de sodio (después de cada lavado es recomendable tomar una alícuota de la fase orgánica y agitarla con solución de yoduro de potasio, la fase acuosa se torna amarilla o café si aún hay peróxido). Se lavó con agua saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro y evaporó.

Se purificó por cromatografía en columna con eluyente 70:30 hexano-acetato de etilo. Se obtuvieron 201 mg del alcohol 16 y corresponde al 80% de rendimiento. El punto de fusión de 16 fue $140-142^\circ\text{C}$.

IR (KBr, cm^{-1}): 3340, 3280, 1050.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

RMN-¹H(CDCI₃) δ ppm: 4.0 (m, 1H), 2.5 (s, 1H), 0.9 (t, 3H).

17α-etinil-17β-acetoxi-4-androsten-3-ona. 11.

(Acetato de etisterona).

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se agregaron 2g de etisterona (6.41×10^{-3} mol) y 40 ml de trietilamina. A la suspensión se añadieron 0.75 ml de anhídrido acético (7.7×10^{-3} mol) y 200 mg de 4-dimetilaminopiridina (1.64×10^{-3} mol). Se agitó a temperatura ambiente. La reacción se siguió por c.c.f., sin embargo, después de 120 horas se observó que la reacción no terminó. Se agregó ácido clorhídrico al 2% y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó nuevamente con ácido clorhídrico hasta pH ácido y después con agua saturada de cloruro de sodio hasta pH 7, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó.

Se purificó por cromatografía en columna flash con mezcla eluyente 80:20 hexano-acetato de etilo. Se obtuvieron 1.095 g de **11**, lo cual representa el 48.25% de rendimiento. El punto de fusión determinado fue 159-161°C.

IR (KBr, cm⁻¹): 3275, 1740, 1670, 1610, 1230.

RMN-¹H(CDCI₃) δ ppm: 5.7 (s, 1H), 2.6 (s, 1H), 2.0 (s, 3H), 1.2 (s, 3H), 0.9 (s, 3H).

17 α -etnil-17 β -acetoxi-5 α -androstan-3-ona. 17.

(5 α -dihidro-acetato de etisterona).

A 60 ml de amoníaco se añadieron 14 ml de mezcla THF-tolueno 1:1 seguida de 500 mg de acetato de etisterona (1.412×10^{-3} mol) disuelto en 10 ml de la misma mezcla, enseguida se agregaron 22 mg de litio (3.143×10^{-3} mol) y después de que se decoloró la solución se adicionó cloruro de amonio. Se evaporó el amoníaco, se agregó agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro y evaporó.

La purificación por cromatografía en placa preparativa con eluyente 80:20 hexano-acetato de etilo dio 91 mg de **17**, correspondiente al 18.19% de rendimiento. El punto de fusión determinado para **17** fue 184-186°C.

IR (KBr, cm^{-1}): 3280, 1740, 1230.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ ppm: 2.6 (s, 1H), 2.0 (s, 3H), 1.0 (s, 3H), 0.9 (s, 3H).

CONCLUSIONES

La reducción en solución de litio-amoníaco-tetrahidrofurano es un excelente método para la conversión estereoselectiva de 4-en-3-onas a sus respectivos 5α dihidroderivados. Por este método se obtuvieron 5α dihidro-19-nortestosterona (12), 5α dihidro-levonorgestrel (13) y 5α dihidro-acetato de etisterona (17) con rendimientos del 75, 67 y 18% respectivamente.

La reducción de droxona (6) no condujo al dihidroderivado 18, en su lugar se obtuvo un producto mayoritario para el cual se propuso la estructura 19. En otros dos intentos por llegar a 18, el resultado fue contrario a lo que se esperaba, pues con base en lo descrito en la literatura es probable que el anillo D del esteroide se haya expandido de 5 a 6 miembros dando lugar a los productos 23 y 24. Por lo tanto, la conversión de la cetona α,β -insaturada a la cetona saturada 5α droxona (18) debe efectuarse por otro método.

En general los rendimientos de las reducciones con litio en amoníaco informados en la literatura son buenos cuando no existen en la molécula otros grupos funcionales que también puedan reducirse, como en el caso de 19-nortestosterona (1). Sin embargo, en los casos en los cuales está presente uno o más grupos susceptibles al medio reductor, como ocurre con levonorgestrel (3) y acetato de etisterona (11) debe hacerse un control más estricto del número de equivalentes del metal que se emplean así como del tiempo de reacción. El manejo de estas dos variables se dificulta debido a que bajo las condiciones a las cuales se efectúa la reacción, no es posible su seguimiento

por cromatografía en capa fina u otro método. En estos casos lo más conveniente para minimizar la cantidad de subproductos es evitar el exceso de litio y la adición de éste debe ser en pequeñas porciones evitando en todo momento la coloración azul intenso de la solución.

La reducción estereoselectiva de 5α levonorgestrel (**13**) con borohidruro de sodio en metanol condujo a la mezcla esperada de los alcoholes 3β , 5α (**15**) y 3α , 5α (**16**) 80:20, mientras que con L-selectride solamente se obtuvo el alcohol 3α , 5α con 80% de rendimiento.

ABREVIATURAS

D ₂ O	Agua deuterada
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
cm	Centímetro
c	Cuarteto
ccf	Cromatografía en capa fina
d	Doblete
g	Gramo
H	Hidrógeno
IR	Infrarrojo
m	Multiplete
mg	Miligramo
ml	Mililitro
mmol	Milimol
ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia magnética nuclear
s	Singulete
t	Triplete
THF	Tetrahidrofurano

BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez Palacios, G., Garza Flores, J., Hall, P.E. Avances recientes en regulación de la fertilidad. Vol. I. Editorial Piensa. México. (1987). Pág.3.
2. Goebelsman, U., Stanczyk, F.Z. and Brener, P. *Contraception*, **19**, 283 (1979).
3. Rudel, H.W. and Martínez-Manatou, J. Oral contraceptives. In Topics in Medicinal Chemistry. Editado por Rabinowitz, J.P. and Myerson, R.I. Interscience Publishers. New York. (1967).
4. Rabinowitz, M.H. and Djerassi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **114**, 1, 304 (1992).
5. Pérez Palacios, G., Garza Flores, J., Hall, P.E. Avances recientes en regulación de la fertilidad. Vol. I. Editorial Piensa. México (1987). pág. 57-71.
6. Vilchis, F., Chávez, B., Pérez, A.E., García, G.A., Angeles, A. and Pérez Palacios, G. *J. Steroid Biochem.* **24**, 525-531 (1986).
7. Garza Flores, J., Vilchis, F., García, G.A., Menjivar, M. and Pérez Palacios, G. *Acta Endocrinologica*, **112**, 278-283 (1986).
8. Stanczyk, K.F., Roy, S. *Contraception*, **42**, 1, 67-96 (1990).

9. Sisenwine, S., Kimmel, H., Liu, A. and Ruelius, H. *Acta Endocrinologica*, **73**, 91-104 (1973).
10. Combe, M.G., Henbest, H.B. and Jackson, W.R. *J. Chem. Soc. C*, 2467 (1967).
11. Starr, J.E., Steroid Reactions. Djerassi, C. ed., Holden-Day Inc., San Francisco (1963) pág. 269.
12. Smith, H., Organic Reactions in Liquid Ammonia, Interscience Publishers, New York (1963).
13. Barton, D.H.R. and Robinson, C.H. *J. Chem. Soc.* **1954**, 3045.
14. Wilds, A.L. and Nelson, N.A. *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 5360 (1956).
15. Krapcho, A.P. and Bothner-By, A.A. *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 3658 (1959).
16. Fried, J. and Edwards, J.A. ed. Organic Reactions in Steroid Chemistry, Van Nostrand Reinhold Company, New York (1972).
17. Birch, A.J. *J. Chem. Soc.* 430 (1944).
18. Rabideau, P.W. *Tetrahedron*, **45**, 6, 1579-1603 (1989).
19. Wooster, C.B. and Godfrey, K.L. *J. Am. Chem. Soc.* **59**, 596 (1937).

20. Buncl and Menon, *J. Organomet. Chem.* **141**, 1 (1977).
21. March, J. *Advanced Organic Chemistry*, 4th ed, John Wiley & Sons, New York (1992).
22. Brown, H.C. and Krishnamurthy, S. *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 7159-7161 (1972).
23. Woodward, R.B., Sondheimer, F., Taub, D., Heusler, K. and Mc Lamore, W.M. *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 4223 (1952).
24. Marshall, J.A. and Roebke, H. *J. Org. Chem.* **34**, 4188 (1969).
25. Cope A.C., Barthel, J.W. and Smith, R.D. *Org. Synth.*, **IV**, 218 (1963).
26. Ibuka, T., Hayashi, K., Minakata, H. And Inubishi, Y. *Tetrahedron Letters*, 159 (1979).
27. Fried, J., Sabo, E.F., Grabowich, P., Lerner, L.J. Kessler, W.B. Brennan, D.M. and Borman, A. *Chemistry and Industry*, 465 (1961).
28. Stavely, H.E. *J. Am. Chem. Soc.* **63**, 3127 (1941).
29. Shoppee, C.W. and Prins, D.A. *Helv. Chim. Acta*, **26**, 185 (1943).
30. Shoppee, C.W. and Prins, D.A. *Helv. Chim. Acta*, **26**, 201 (1943).

31. Shoppee, C.W. and Prins, D.A. *Helv. Chim. Acta*, **26**, 1004 (1943).
32. Shoppee, C.W. and Prins, D.A. *Helv. Chim. Acta*, **27**, 8 (1944).
33. Turner, R.B. *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 3484 (1953).