



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

***“SINTESIS DE DERIVADOS DIHIDRO Y TETRAHIDRO DE
GESTODENO”***

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO

PRESENTA:

DAVID ANTONIO GAMIÑO GARCÍA

DIRECTOR DE TESIS:

DR. GUSTAVO ALBERTO GARCÍA DE LA MORA



Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2016



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: Profesor: Gustavo A. García de la Mora

VOCAL: Profesor: José Manuel Mendez Stivalet

SECRETARIO: Profesor: Blas Flores Pérez

1er. SUPLENTE: Profesor: Noé Zuñiga Villarreal

2° SUPLENTE: Profesora: Yvonne Ma. Antonieta Grillasca Rangel

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Laboratorio 206 del departamento de Química Orgánica de la División de Estudios de Posgrado, edificio B, Facultad de Química.

ASESOR DEL TEMA:

Dr. Gustavo A. García de la Mora

SUPERVISOR TÉCNICO:

Q. Yvonne Ma. Antonieta Grillasca Rangel

SUSTENTANTE:

David Antonio Gamiño García

Índice

1. Introducción.....	1
2. Antecedentes.....	4
3. Objetivos.....	22
4. Procedimiento experimental.....	24
5. Discusión y resultados.....	33
6. Conclusiones.....	57
7. Bibliografía.....	59

1. Introducción

La osteoporosis es una enfermedad que probablemente ha existido a lo largo de la historia de la humanidad, pero en los últimos años se ha convertido en un enorme problema clínico, ya que es responsable de la mayoría de las fracturas que se presentan en personas mayores de 50 años, principalmente mujeres, denominadas fracturas osteoporóticas, lo cual tiene repercusión en la calidad y la esperanza de vida de las personas que la padecen y de igual forma su tratamiento ha significado un alto costo económico y un serio problema social.

La osteoporosis es causada por diversos mecanismos patogénicos que producen una alteración en el proceso de formación y resorción del hueso, lo que provoca un trastorno en la estructura del hueso, teniendo como consecuencia el aumento de la fragilidad ósea. Debido a esto, las personas que padecen osteoporosis, en su mayoría mujeres, son más propensas a sufrir fracturas en los huesos, cuando se tiene un traumatismo.

En las mujeres de edad avanzada, la menopausia es la principal causa de osteoporosis, debido a la disminución en los niveles de estrógenos en el cuerpo, durante esa etapa de la vida de la mujer, ya que estos esteroides son los responsables de regular el proceso de remodelado óseo. Uno de los tratamientos que se emplea para atender la osteoporosis en este tipo de mujeres, es la terapia de reemplazo hormonal, que consiste en administrar al paciente, dosis de estrógenos que sustituyan la función de éstos en el proceso de formación del hueso. Sin embargo, distintos estudios han demostrado que las pacientes sometidas a este tratamiento, a larga, son más propensas a padecer cáncer y problemas cardiovasculares serios. Para solucionar esto, se han buscado esteroides hormonales que puedan imitar la actividad biológica de los estrógenos.

Entre estos esteroides, se encuentran las progestinas derivadas de la 19-nortestosterona, sustancias que se emplean como anovulatorios orales, y cuya actividad estrogénica está asociada a sus derivados reducidos en el anillo A, que se forman en el cuerpo después de ser metabolizadas por el mismo.

A partir de este conocimiento, se han sintetizado y estudiado, en colaboración con el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), los metabolitos reducidos de diversos anovulatorios de mayor uso comercial como NET (19-Nor-17 α -etinitestosterona) y Levonorgestrel (18-metil-19-nor-17 α -etinitestosterona), con el propósito de elucidar su actividad biológica y el porqué de los efectos secundarios que causan.

Actualmente, se encuentran en investigación los posibles efectos favorables de los derivados reducidos de Gestodeno (Figura 1), una progestina de tercera generación con potente actividad anovulatoria, en mujeres postmenopáusicas principalmente como tratamiento para la osteoporosis y sin que estos causen efectos secundarios adversos. Estos derivados son el 5 α -dihidrogestodeno, el 3 α y el 3 β ,5 α -tetrahidrogestodeno, los cuales son sintetizados a través de distintas rutas que permitan reducir el doble enlace de la posición 4 y el grupo cetona de la posición 3 del Gestodeno.

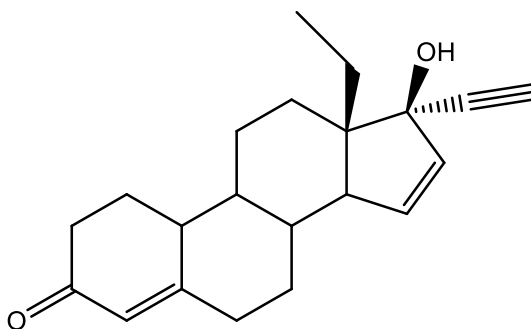


Figura 1. Estructura química del Gestodeno.

2. Antecedentes

2.1. Osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad que afecta los huesos, provocada por la disminución de la masa ósea y la alteración de la microarquitectura del tejido óseo, debido a la pérdida de las proteínas y las sales minerales que constituyen el hueso, lo cual tiene como consecuencia el aumento en la fragilidad del hueso y la susceptibilidad a fracturarse¹. Las fracturas osteoporóticas más frecuentes se localizan en columna vertebral, muñeca y cadera, pero también pueden presentarse en húmero, pelvis, costillas o en cualquier hueso que sufra un traumatismo.

Esta enfermedad puede clasificarse en dos tipos: osteoporosis primaria y osteoporosis secundaria. La primaria se refiere a los casos de osteoporosis en los cuales no se identifica una enfermedad que la justifique directamente. En ese tipo de osteoporosis se encuentra la osteoporosis idiopática juvenil, osteoporosis menopáusica y osteoporosis senil. Mientras que en la secundaria se incluyen los casos de osteoporosis que son consecuencia de otras enfermedades y/o de su tratamiento. La osteoporosis de este tipo más común es la debida a la toma de glucocorticoides².

La osteoporosis tiene un gran impacto en la población ya que es una enfermedad muy frecuente que afecta a más de 100 millones de personas en el mundo y, se estima que alrededor del 33% de las mujeres mayores de 50 años va a sufrir osteoporosis. Las fracturas osteoporóticas son un importante problema sanitario debido a la repercusión en la salud y la calidad de vida de los pacientes, y por el costo económico y social que supone su tratamiento y sus secuelas¹.

Para atender este problema, existen un gran número de métodos para tratar la osteoporosis y en general pueden dividirse en farmacológicos y no-farmacológicos³. Entre los métodos no-farmacológicos se encuentran la dieta rica en Calcio y Vitamina D; hacer ejercicio; evitar el consumo de alcohol, tabaco, etc. Mientras que en los métodos farmacológicos se encuentran la terapia con estrógenos, con esteroides que presentan actividad estrogénica o con

moduladores de receptores estrogénicos, tratamiento con bisfosfonatos, consumo de fluoruro, etc. La elección del método depende no solo de su eficacia, sino también se deben considerar los efectos secundarios, el costo, la disponibilidad y, principalmente, el factor patológico causante de la osteoporosis.

En mujeres mayores de 50 años, la causa más frecuente de padecer osteoporosis es la menopausia, ya que durante esta etapa de la vida, ocurre un cese de la función ovárica y la consecuente disminución de los niveles de estrógenos que provoca una pérdida acelerada de masa ósea¹. Por lo tanto, el tratamiento con estrógenos o esteroides que presentan actividad estrogénica, es el adecuado para mujeres postmenopáusicas que sufren esta enfermedad, ya que estos sustituyen las funciones de los estrógenos naturales que estaban presentes en el cuerpo de la mujer³.

2.2 Papel de los estrógenos en la osteoporosis.

Los estrógenos son las principales hormonas sexuales femeninas y son las responsables del desarrollo y la regulación del sistema reproductivo y de las características sexuales secundarias en las mujeres. Los tres principales estrógenos presentes en las mujeres son la Estrona, el Estradiol y el Estriol (Figura 2).

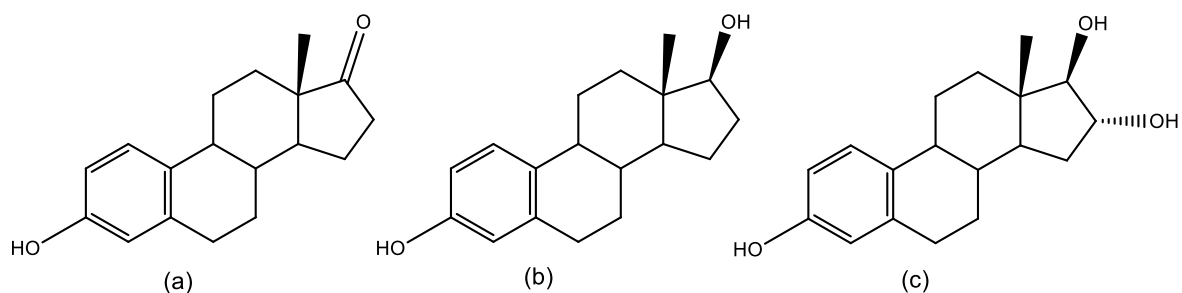


Figura 2. Estructuras químicas de los estrógenos (a)Estrona; (b)Estradiol; (c)Estriol.

Diversos estudios han demostrado que los estrógenos tienen un papel importante en la regulación del proceso de remodelamiento óseo, que consiste en la formación de hueso por los osteoblastos y la resorción de éste por los osteoclastos. Los estrógenos interactúan con los receptores de estrógenos α (ER α) y β (ER β) presentes en las células óseas, lo cual promueve la manifestación de la actividad de los osteoblastos y la disminución de la apoptosis (muerte celular) sobre estos, de igual forma promueve la apoptosis sobre los osteoclastos, permitiendo que exista un equilibrio en el proceso de formación y la resorción del hueso llevado a cabo por estas células⁴.

Durante la menopausia, la remodelación del hueso pierde su equilibrio debido a la deficiencia de estrógenos, lo cual causa que aumente la resorción y la pérdida de masa y estructura ósea, que se traduce en fragilidad del hueso. Este déficit de estrógenos, provoca que aumente el número de osteoclastos ya que se suprime la apoptosis de éstos, lo que tiende a acelerar el proceso de remodelado óseo con un predominio de la resorción sobre la formación de hueso ya que la cantidad de osteoclastos es mayor que la de osteoblastos, cuya muerte celular se ve incrementada en ausencia de altos niveles de estrógeno^{4, 5}.

No sólo los estrógenos participan en la regulación del proceso de remodelamiento del hueso, estudios recientes han sugerido que los estrógenos pueden modular el balance cálcico al favorecer la absorción intestinal y limitando la eliminación renal del calcio. También se ha descrito una influencia activa de los estrógenos en el metabolismo de la vitamina D, esta vitamina junto con el calcio son sustancias fundamentales para que el hueso mantenga su estructura adecuada⁵.

Se ha encontrado que en mujeres que reciben tratamiento sustitutivo con estrógenos disminuye el riesgo de sufrir fracturas osteoporóticas, sin embargo, también se ha encontrado que son más propensas de sufrir cáncer, principalmente de mama y de endometrio, y de sufrir problemas cardiovasculares, padecimientos que se han relacionado con las dosis administradas de estrógenos⁶.

Una alternativa para evitar este problema, es el uso de esteroides que presenten actividad biológica similar a los estrógenos, pero sin que causen los efectos secundarios adversos de éstos. Entre estos esteroides se encuentran las progestinas, las cuales al ser metabolizadas en el cuerpo presentan actividad estrogénica⁷.

2.3 Progestinas

Los progestágenos son esteroides hormonales que tienen como función mantener el embarazo, regular el ciclo menstrual e inhibir la ovulación, al unirse y activar a los receptores de progesterona (PR), siendo ésta la más importante hormona del grupo. Los progestágenos que se obtienen de forma sintética, se denominan progestinas y su actividad biológica es similar a la de su contraparte natural.

Debido a esta capacidad de suprimir la ovulación durante el periodo de gestación, los progestágenos, tanto naturales como sintéticos, han sido utilizados ampliamente como anticonceptivos orales y han mostrado ser uno de los métodos más eficaces para el control de la natalidad, lo que ha permitido el buen desarrollo de programas de planeación familiar, así como el mejoramiento en la calidad de vida de las mujeres.

El primer progestágeno que se empleó como anticonceptivo oral fue la progesterona (Figura 3), la cual se aislaba de los cuerpos lúteos. Se comprobó que esta hormona esteroideal inhibía la ovulación cuando se administraba por vía oral, sin embargo, más tarde se encontró que la progesterona se metabolizaba rápidamente a nivel hepático, lo que provocaba que se tuvieran que utilizar concentraciones supra-farmacológicas para que ocurrieran los efectos hormonales de este esteroide. Esto tuvo como consecuencia que empezara una búsqueda para sintetizar moléculas con actividad progestacional (progestinas) y que fueran resistentes a la degradación metabólica al ser administradas por vía oral⁸.

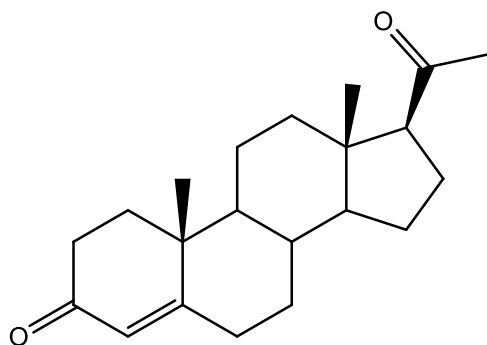


Figura 3. Estructura química de la progesterona.

La investigación sobre compuestos con actividad anovulatoria, condujo a la síntesis de progestinas derivadas de la 19-nortestosterona (Figura 4) y que actualmente son las más usadas en las píldoras anticonceptivas debido a su potente actividad progestacional. Los cambios químicos sobre la molécula de 19-nortestosterona provocaron que se modificara la actividad biológica de esta molécula, no sólo aumentando los efectos progestacionales, sino que también que las progestinas provoquen efectos hormonales diversos, como actividad androgénica, estrogénica y glucocorticoideal⁹, al ser administradas a las mujeres y los cuales no presentan los progestágenos naturales.

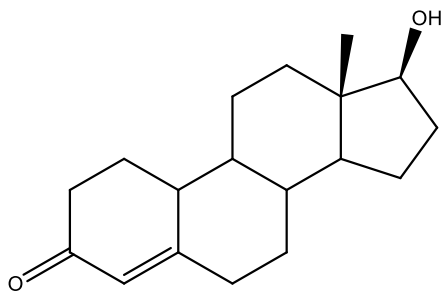


Figura 4. Estructura química de la 19-nortestosterona.

La primera progestina activa por vía oral derivada de la 19-nortestosterona fue la 19-nor-17 α -etiniltestosterona, NET (Figura 5), molécula sintetizada en 1951¹⁰. Varios estudios han demostrado que la NET presenta actividad estrogénica cuando es administrada, ya que en el cuerpo ocurre la reducción de los grupos funcionales del anillo A de esta molécula por procesos metabólicos, formándose los compuestos 5 α -dihidronoretisterona, 3 α ,5 α -tetrahidronoretisterona y 3 β ,5 α -tetrahidronoretisterona. Este último es el responsable de los efectos estrogénicos, ya que es capaz de unirse con cierta afinidad a los receptores de estrógeno (ER), puesto que la NET por sí solo no es capaz de unirse a estos receptores⁷.

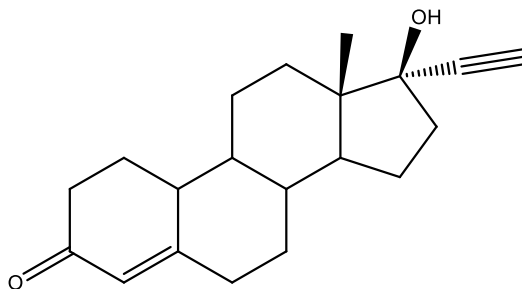


Figura 5. Estructura química de la NET, la primera progestina activa por vía oral.

En los años posteriores a la obtención de la NET, se sintetizaron las progestinas derivadas de la 19-nortestosterona de segunda generación, entre las cuales destacó la 19-nor-18-metil-17 α -etiniltestosterona, Levonorgestrel¹¹ (LN) (Fig. 6) por su alta actividad anovulatoria que ha sido utilizado ampliamente en la terapia anticonceptiva. Al igual que la NET, se ha encontrado que el Levonorgestrel presenta actividad estrogénica porque también es metabolizado, de forma similar a la NET, en los derivados reducidos 5 α -dihidrolevonorgestrel, 3 α ,5 α -tetrahidrolevonorgestrel y 3 β ,5 α -tetrahidrolevonorgestrel, sin embargo los efectos estrogénicos que provoca son débiles. Esto se debe a que los derivados reducidos de LN y el mismo LN se unen débilmente a los receptores ER por su baja afinidad a estos¹².

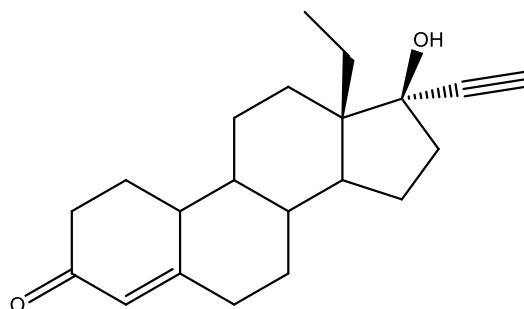


Figura 6. Estructura química del LN, una progestina de 2ª generación.

Recientemente se han sintetizado nuevas progestinas de la serie 19-nor, que componen la tercera generación de anticonceptivos con una alta actividad progestacional, entre los cuales se encuentra el Gestodeno, y que son de gran uso comercial.

2.4 Gestodeno

El Gestodeno (GSD) (Figura 7) es la progestina más potente que se encuentra disponible y es ampliamente usada como agente anovulatorio en varias formulaciones de anticonceptivos comerciales, para el control de la fertilidad debido a su alta efectividad, seguridad y aceptación¹³.

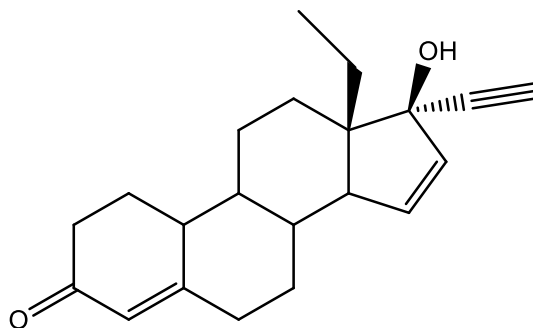


Figura 7. Estructura química de GSD, una progestina de 3ª generación.

A partir del hecho de que los progestágenos sintéticos, como la NET y LN, presentan efectos hormonales distintos a los progestacionales, se comenzó a estudiar si de igual forma el GSD puede causar efectos estrogénicos, a pesar de que se ha demostrado que esta molécula no es capaz de interactuar con los receptores ER intracelulares¹³.

Los estudios de afinidad de GSD y sus derivados dihidro y tetrahidro por los receptores ER, han confirmado que esta molécula efectivamente no tiene afinidad por este tipo de receptores, pero a pesar de esto, sí se observa actividad estrogénica cuando es administrado, debido a que su metabolito 3 β ,5 α -tetrahidrogestodeno, que se forma por reducción enzimática del GSD, tiene una afinidad relativamente alta con los receptores ER. El metabolito 3 α ,5 α -tetrahidrogestodeno también interactúa con los receptores ER pero lo hace de una manera más débil por la poca afinidad hacia éstos¹³.

Para llegar a los metabolitos tetrahidro, que son los responsables de la actividad estrogénica el GSD, debe primero reducirse enzimáticamente el doble enlace de la posición 4 para formar el 5 α -dihidrogestodeno, el cual tampoco se une a los receptores ER, a través de la 5 α -esteroide-reductasa. Posteriormente es reducida la cetona de la posición 3 por la 3 α y la 3 β -hidroxiesteroide dehidrogenasa, para formar los respectivos derivados tetrahidro¹⁴ (Figura 8).

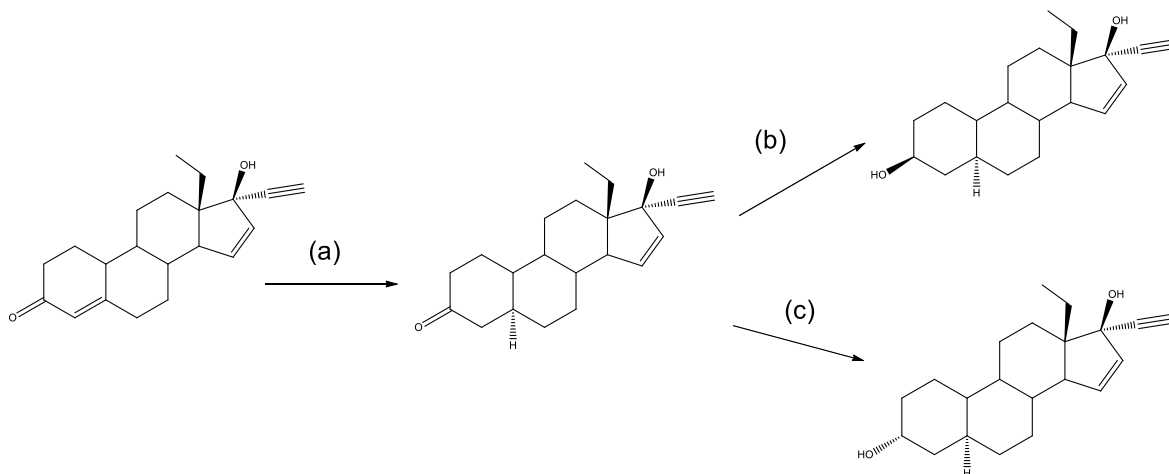


Figura 8. Síntesis enzimática de derivados dihidro y tetrahidro de GSD; (a)5 α -esteroide-reductasa; (b)3 β -hidroxiesteroide dehidrogenasa; (c)3 α -hidroxiesteroide dehidrogenasa.

2.5. Testosterona

La testosterona (Figura 9) es un esteroide hormonal que pertenece al grupo de esteroides andrógenos y está presente en humanos y otros vertebrados. La testosterona es responsable del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios en los hombres, como son el incremento de la masa muscular y la masa ósea. Este esteroide ayuda a prevenir la osteoporosis en los hombres, ya que la testosterona participa en el proceso de remodelamiento del hueso, así como también se ha encontrado que ayuda a prevenir el hipogonadismo, que es la principal causa de osteoporosis en hombres de edad avanzada¹⁵.

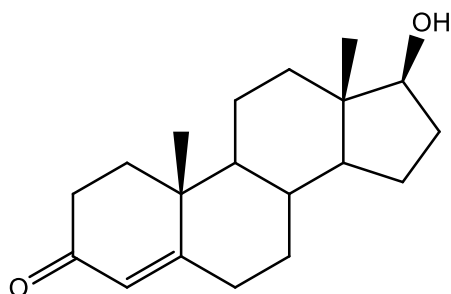


Figura 9. Estructura química de la testosterona.

En el cuerpo, la testosterona es reducida enzimáticamente a la 5 α -dihidrotestosterona, y posteriormente puede ser reducida a los metabolitos 3 β y 3 α ,5 α -tetrahidrotestosterona, mediante las enzimas 3 β -hidroxiesteroide dehidrogenasa y 3 α -hidroxiesteroide dehidrogenasa respectivamente (Figura 10)¹⁶.

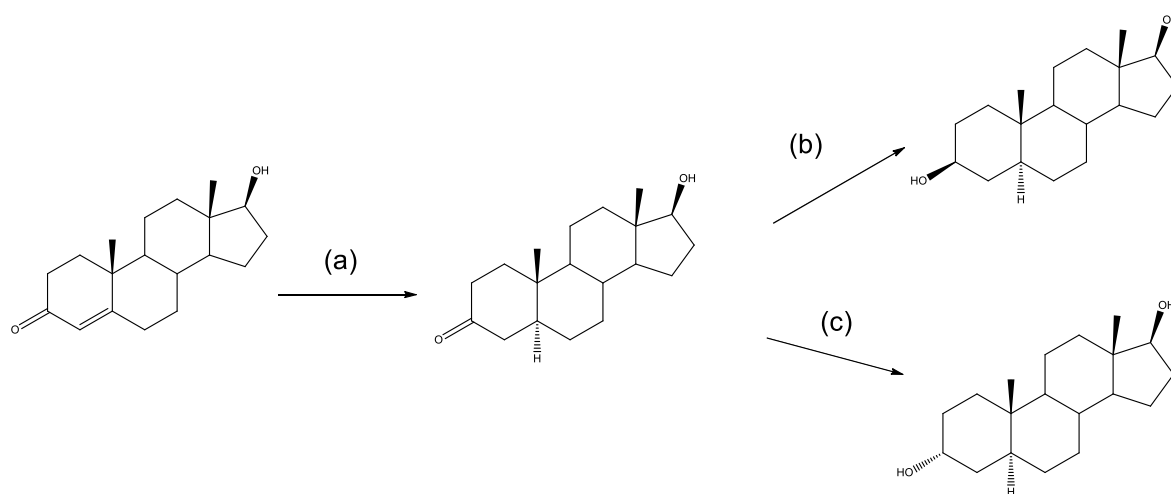


Figura 10. Síntesis enzimática de derivados dihidro y tetrahidro de testosterona; (a)5 α -esteroide-reductasa; (b)3 β -hidroxiesteroide dehidrogenasa; (c)3 α -hidroxiesteroide dehidrogenasa.

2.6 Reacciones de reducción de alquenos y cetonas en esteroides.

A nivel de laboratorio se pueden aislar y cuantificar las enzimas responsables de reducir los grupos funcionales de la molécula de testosterona y GSD, para emplearlas en la obtención de los derivados dihidro y tetrahidro de forma in vitro, sin embargo, esto resulta complicado y costoso. Una alternativa para esto es utilizar agentes químicos reductores de fácil manejo y que reduzcan los grupos funcionales de forma regioselectiva y estereoselectiva, con buenos rendimientos.

Entre estos agentes químicos, se encuentran los metales alcalinos y alcalino térreos disueltos en amoníaco líquido y cuyo uso se conoce como reacción de Birch. Estos metales son los que tienen el más alto potencial de reducción, entre los agentes químicos reductores, y presentan un comportamiento único al estar disueltos en amoníaco líquido, ya que se ionizan para dar soluciones de color azul muy oscuro, relativamente estables y que contienen electrones y cationes metálicos, solvatados por las moléculas de amoníaco. Debido al alto potencial de reducción de los metales alcalinos y alcalino térreos en amoníaco líquido, son capaces de reducir muchos grupos funcionales orgánicos, incluso algunos que son complicados de reducir por otros agentes reductores¹⁷.

En 1944 Arthur Birch¹⁸ describió la reducción de compuestos aromáticos utilizando un metal alcalino (comúnmente sodio, litio y potasio) disuelto en amoníaco líquido y la presencia o no de un donador de protón, por lo general un alcohol, también se suele utilizar, en la mezcla de reacción, un codisolvente para incrementar la solubilidad del reactivo orgánico.

Una variedad de moléculas orgánicas son reducidas mediante la reacción de Birch y aunque este método de reducción ha sido reemplazado por otros métodos, como la hidrogenación catalítica y la reacción con hidruros metálicos, se sigue empleando para la síntesis de algunos compuestos orgánicos por las ventajas que ofrece ya que se utiliza como una reducción selectiva¹⁹.

La reducción de Birch es principalmente útil para reducir anillos aromáticos a derivados 1,4-Dihidro y grupos carbonilos α,β -insaturados a derivados saturados (Figura 11), sistemas que se encuentran comúnmente en muchos de los esteroides hormonales, por esto, esta reacción es ampliamente usada para la síntesis de derivados reducidos de esteroides de forma regioselectiva.

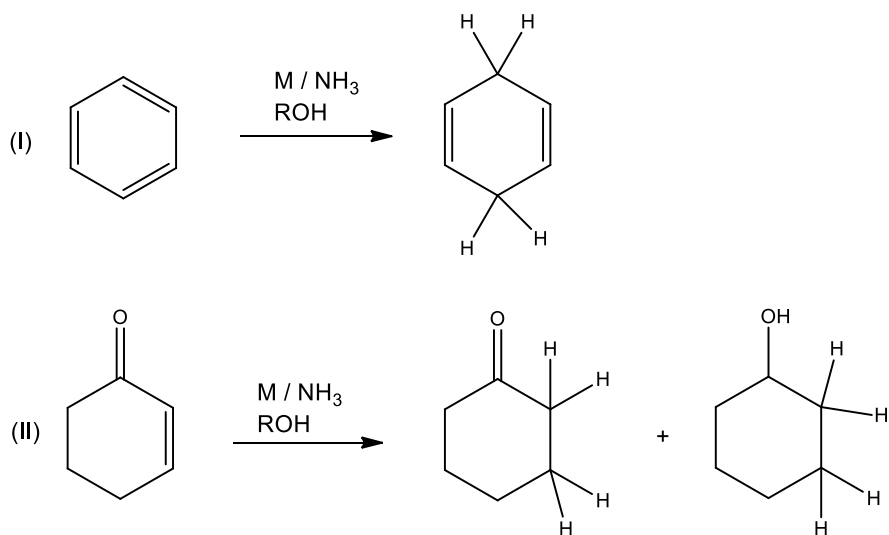


Figura 11. Aplicación de la reacción de Birch en la reducción de (I)Anillos aromáticos; (II)Cetonas α,β -insaturadas (M: metal alcalino; ROH: alcohol).

Wilds y Nelson describieron en su trabajo, que publicaron en 1953, la aplicación de la reacción de Birch en la reducción del compuesto estradiol 3-metil éter a 1,4-dihidroestradiol 3-metil éter. Emplearon una disolución de litio en amoníaco líquido, a la cual se le adicionó el esteroide disuelto en éter anhidro, y posteriormente se le agregó etanol gota a gota por un periodo de 10 a 20 minutos²⁰ (Figura 12).

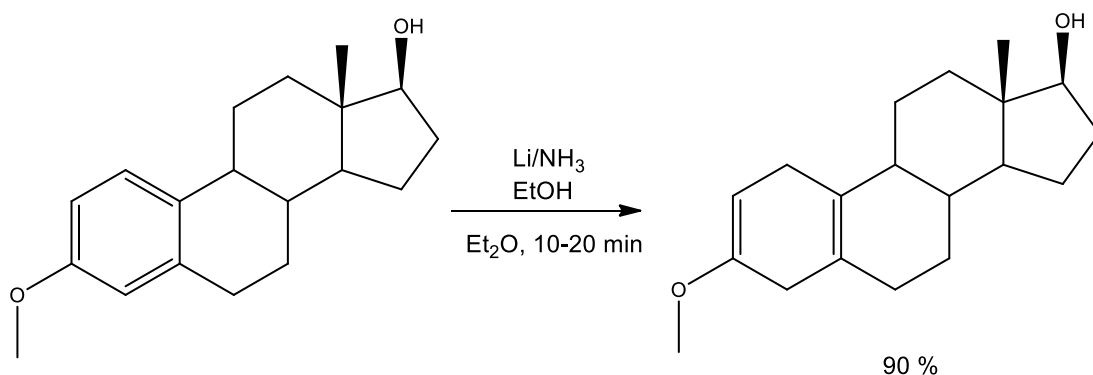


Figura 12. Reducción de estradiol-3-metil éter mediante reacción de Birch.

En 1958, Bowers, Ringold y Denot publicaron un trabajo en el cual aplicaron la reacción de Birch para reducir esteroides de la serie 19-Nor y obtener así los respectivos derivados dihidro. Entre las reacciones que describieron se encuentra la obtención de la 17 α -etinil-19-norandrostan-17 β -ol-3-ona al hacer reaccionar la 17 α -etinil-19-nortestosterona en una disolución de litio en amoníaco líquido, sin utilizar un compuesto donador de protón (Figura 13) ²¹.

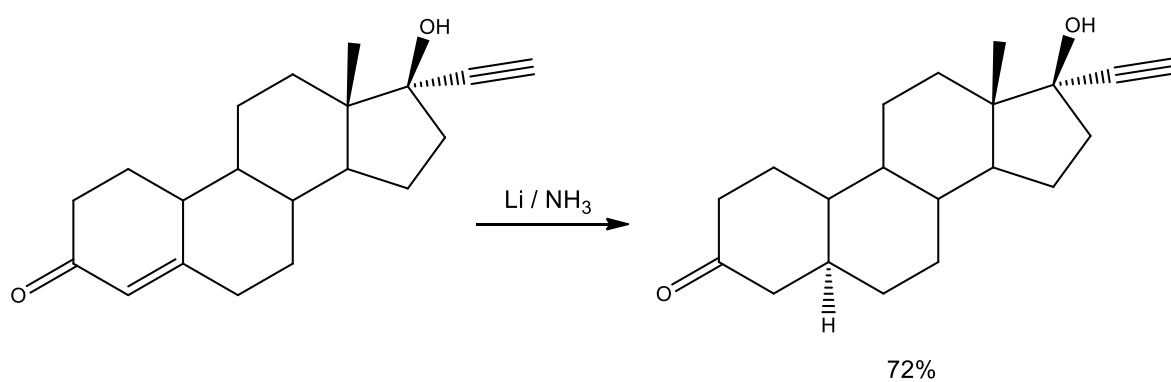


Figura 13. Síntesis de 17 α -etinil-19-norandrostan-17 β -ol-3-ona por medio de la reacción de Birch.

Otra reacción que describen es la reducción de 17 α -vinil-19-nortestosterona en las mismas condiciones de reacción para obtener el compuesto 17 α -vinil-19-norandrostan-17 β -ol-3-ona (Figura 14).

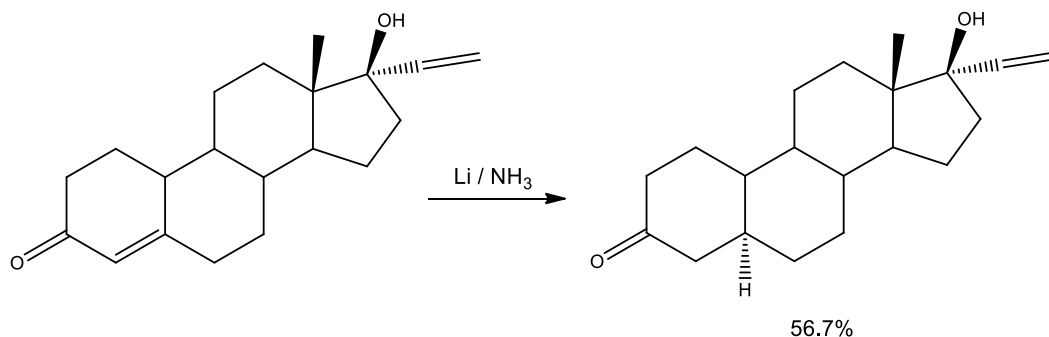


Figura 14. Obtención de la 17 α -vinil-19-norandrostan-17 β -ol-3-ona a través de la reacción de Birch.

También aplicaron las mismas condiciones de reacción para obtener el 17 α -etil-19-norandrostan-17 β -ol-3-ona al reducir la 17 α -etil-19-nortestosterona (Figura 15).

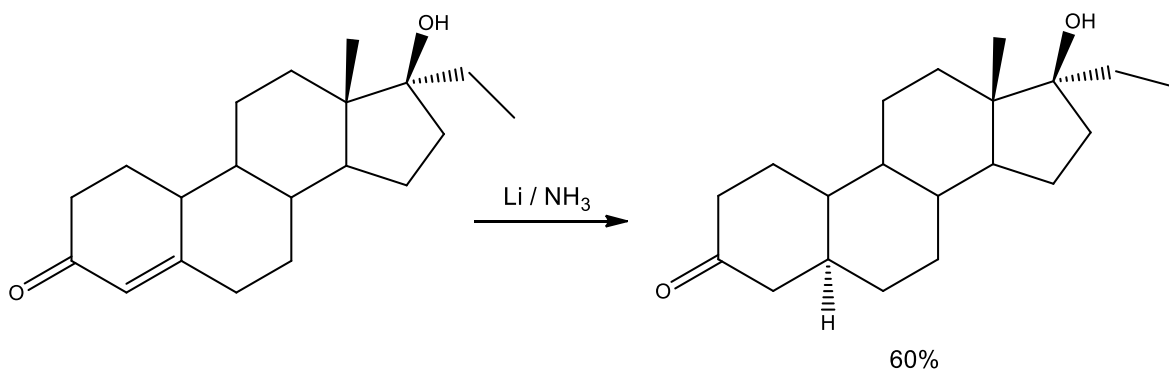


Figura 15. Reducción de 17 α -Etil-19-nortestosterona por medio de la reacción de Birch.

Las cetonas se reducen con facilidad para producir alcoholes secundarios (Figura 16). Se pueden utilizar muchos reactivos, pero los que más se utilizan son los hidruros metálicos, principalmente el borohidruro de sodio (NaBH_4), debido a su seguridad y facilidad de manejo, ya que para su uso no es necesario emplear atmósfera inerte, puede usarse en solución acuosa o en alcohol y en general se obtienen altos rendimientos de reacción. Otro compuesto reductor que se utiliza con frecuencia para reducir cetonas es el hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4), el cual es más reactivo que el NaBH_4 , sin embargo, su uso requiere de condiciones anhidras, pues reacciona violentamente con el agua y no puede usarse a temperaturas mayores a $120\text{ }^\circ\text{C}$ ya que se descompone²².

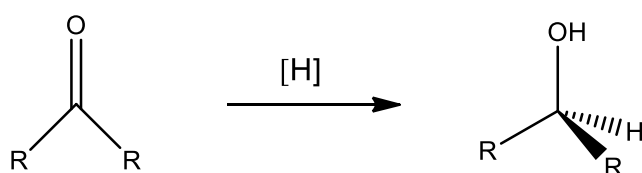


Figura 16. Obtención de alcoholes secundarios por reducción del grupo cetona.

En cetonas cíclicas al ser reducidas por el NaBH_4 o el LiAlH_4 se puede obtener el alcohol tanto en la posición axial como en la ecuatorial, pero se favorece la posición en la cual se tenga el menor impedimento estérico, lo cual depende del número, tamaño y posición de los sustituyentes que tenga el ciclo (Figura 17.)

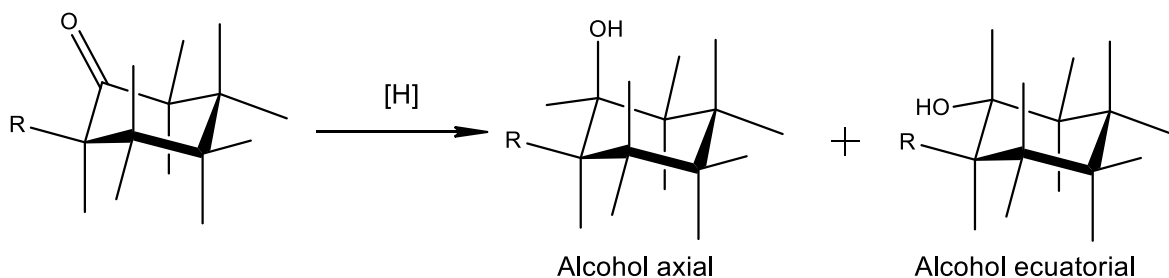


Figura 17. Reducción de cetonas cíclicas.

En 1958, Bowers, Ringold y Denot informaron la aplicación del borohidruro de sodio para reducir el grupo cetona de la posición 3 de algunas progestinas de la serie 19-Nor y así obtener los derivados tetrahidro de éstas. Entre las reacciones que describieron, está la reducción de 17 α -etnil-19-norandrostan-17 β -ol-3-ona con el borohidruro de sodio, disuelto en una mezcla de agua y dioxano (1:5), a temperatura ambiente por una hora, para así obtener el 17 α -etnil-19-norandrostan-3 β ,17 β -diol (Figura 18)²¹.

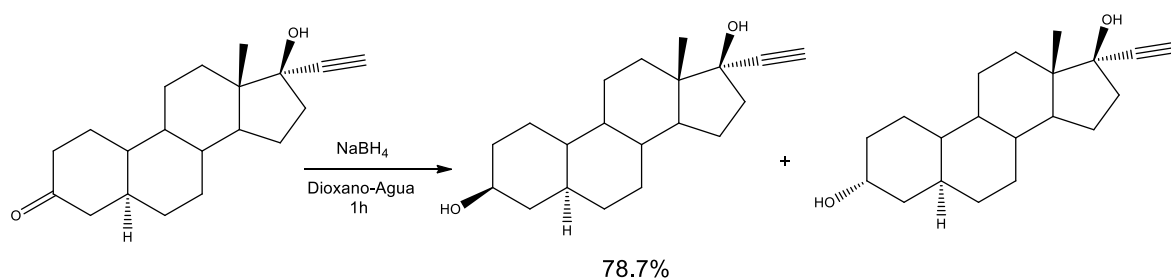


Figura 18. Reducción de 17 α -etnil-19-norandrostan-17 β -ol-3-ona.

La misma técnica fue empleada para reducir el grupo cetona de la 17 α -vinil-19-norandrostan-17 β -ol-3-ona para obtener el compuesto 17 α -vinil-19-norandrostan-3 β ,17 β -diol (Figura 19).

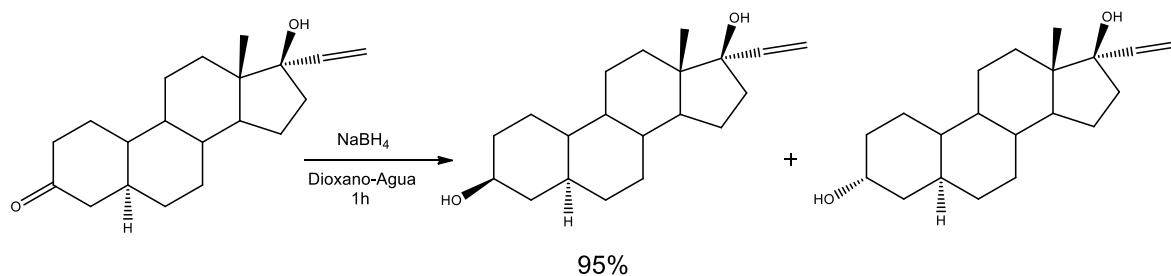


Figura 19. Reducción de 17 α -vinil-19-norandrostan-17 β -ol-3-ona.

En 1995 Reeder y Joannou redujeron el grupo cetona de la posición 3 del esteroide 15 β -acetoxi-17 α -hidroxi-5 α -pregnan-3,20-diona, empleando el hidruro metálico trisec-butilborohidruro de Litio (L-selectride), para obtener el alcohol estéricamente menos favorecido, con un rendimiento del 77%. El compuesto a reducir fue disuelto en THF anhidro, a esto se le agregó la disolución 0.5 M de L-selectride en THF, se efectuó la reacción por 2 horas a -20 °C y con atmósfera de nitrógeno (Figura 20)²³. No se informa cuáles fueron los subproductos de la reacción.

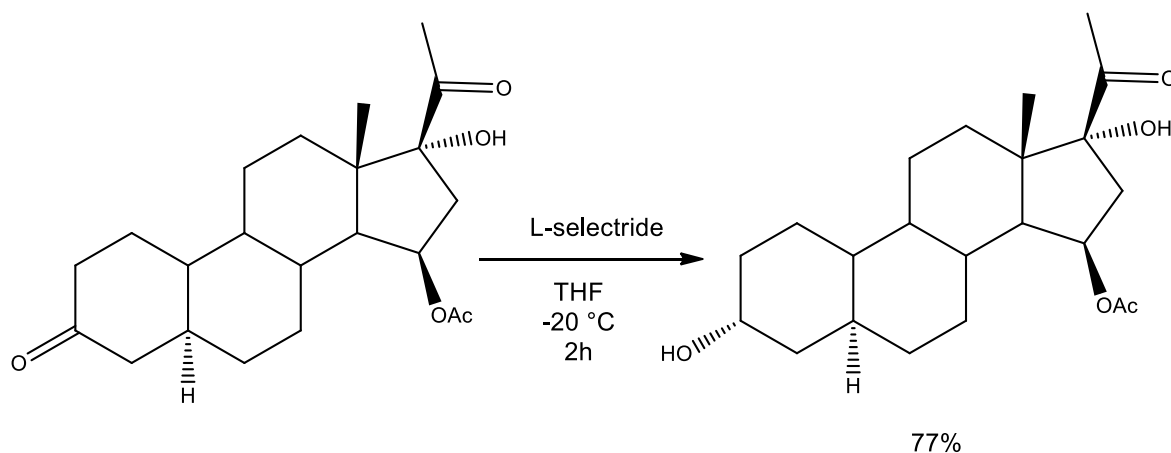


Figura 20. Síntesis de 15 β -acetoxi-3 α ,17 α -dihidroxi-5 α -pregnan-20-ona mediante la reducción con L-selectride.

3. Objetivos.

3.1. Objetivo general.

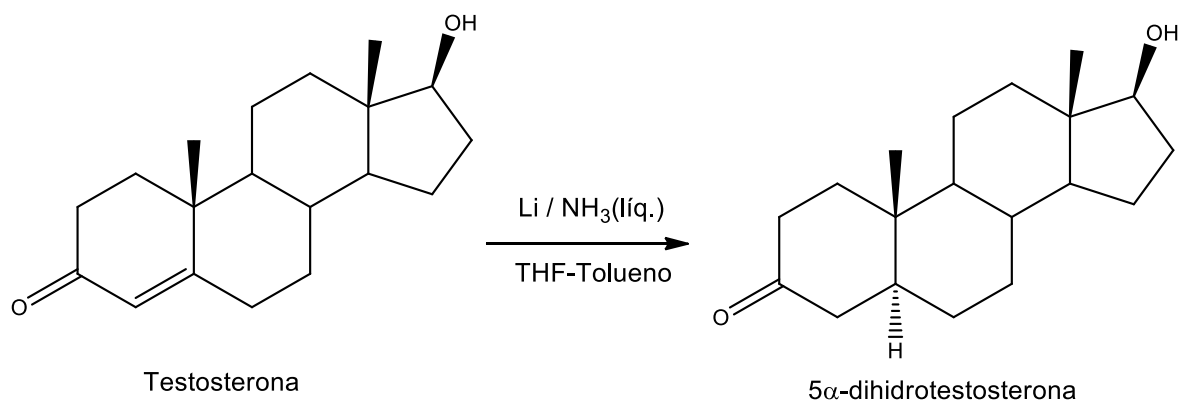
Obtener los derivados dihidro y tetrahidro Gestodeno, para posteriormente, realizar el estudio de su posible actividad en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, INCMNSZ.

3.2. Objetivos particulares.

- I. Llevar a cabo la reducción del grupo alqueno de la testosterona, de forma regioselectiva, utilizando la reacción de Birch, con y sin presencia de etanol.
- II. Realizar reacciones de reducción del grupo cetona, en éste mismo esteroide, empleando NaBH_4 y L-selectride, siendo este último un reductor estereoselectivo, para sintetizar los respectivos alcoholes α y β .
- III. Aplicar las mismas reacciones para obtener los derivados reducidos en el anillo A del Gestodeno.
- IV. Purificar los compuestos obtenidos por medio de cromatografía en columna y caracterizarlos por IR, RMN- ^1H y RMN- ^{13}C .

4. Procedimiento Experimental.

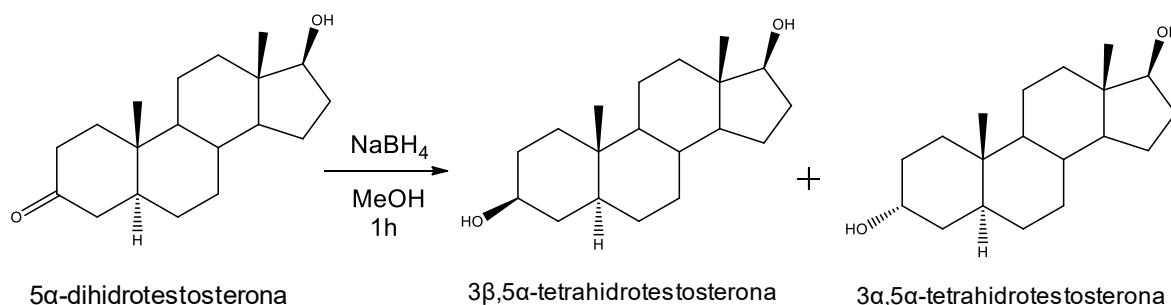
4.1. Reacción de Birch para la síntesis de 5 α -dihidrotestosterona.



En un matraz de tres bocas, adaptado con una trampa con hielo seco-acetona y sumergido en un baño también de hielo seco-acetona, se destiló aproximadamente 250 mL de NH₃ líquido, secado previamente con sodio. Se agregó 100 mg (0.0143 mol, 4 eq.) de litio, la disolución se tornó azul oscuro. En otro matraz, se disolvió 1 g (0.0035 mol, 1 eq.) de testosterona en 20 mL de una mezcla 1:1 de THF-Tolueno y se adicionó a la disolución anterior, con agitación vigorosa. Se retiró el baño y la mezcla de reacción se dejó por 30 minutos más. Si durante el transcurso de la reacción la coloración azul desaparece, adicionar más litio.

Acabado el tiempo de reacción, se añadió NH₄Cl sólido a la mezcla de reacción para eliminar el exceso de litio y detener la reacción (desaparición de la coloración azul), se dejó evaporar el sobrante de NH₃ y el producto se extrajo con acetato de etilo y disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó en el rotavapor. El producto obtenido se purificó por medio de cromatografía en columna Flash y utilizando como eluyente una mezcla 60:40 de Hexano-Acetato de etilo. Se determinó el punto de fusión del compuesto obtenido y se caracterizó a través de IR, RMN-¹H y RMN-¹³C.

4.2. Reducción con NaBH₄ para la síntesis de 3β,5α-tetrahidrotestosterona.

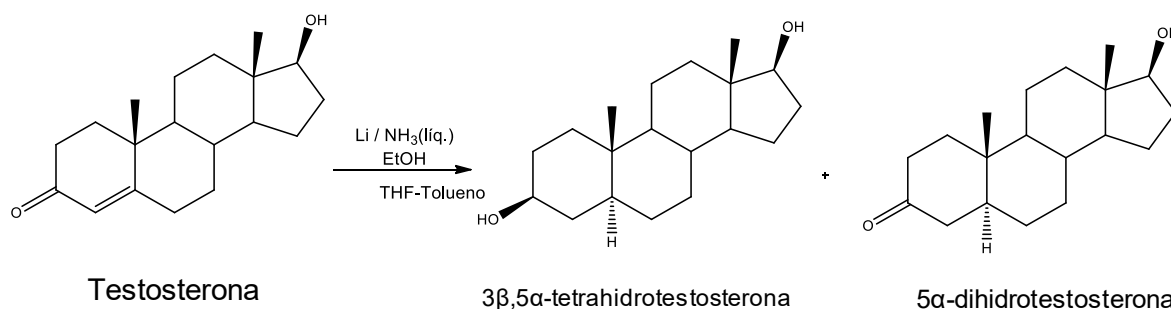


500 mg (0.0017 mol, 1 eq.) de 5α-dihidrotestosterona se disolvieron en metanol y la disolución se colocó en un matraz sumergido en un baño de hielo. Se adicionó a la disolución 300 mg (0.0079 mol, 4.6 eq.) de borohidruro de sodio (NaBH₄) en polvo, poco a poco, debido a la efervescencia que se produce. Una vez agregado todo el NaBH₄, se retiró el baño de hielo y se dejó en agitación por una hora a temperatura ambiente. La reacción se siguió por medio de cromatografía en capa fina (c.c.f.).

Cuando se notó que toda la materia prima había reaccionado se evaporó el exceso de metanol, el producto se extrajo con acetato de etilo y se realizaron lavados con disolución saturada de NaCl hasta obtener un pH de 7. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente.

El sólido obtenido se purificó a través de cromatografía en columna Flash utilizando como eluyente una mezcla 60:40 de Hexano-Acetato de etilo. A los productos de la reacción se les determinó el punto de fusión y se caracterizaron por medio de IR, RMN-¹H y RMN-¹³C.

4.3. Reducción de testosterona mediante reacción de Birch con etanol.

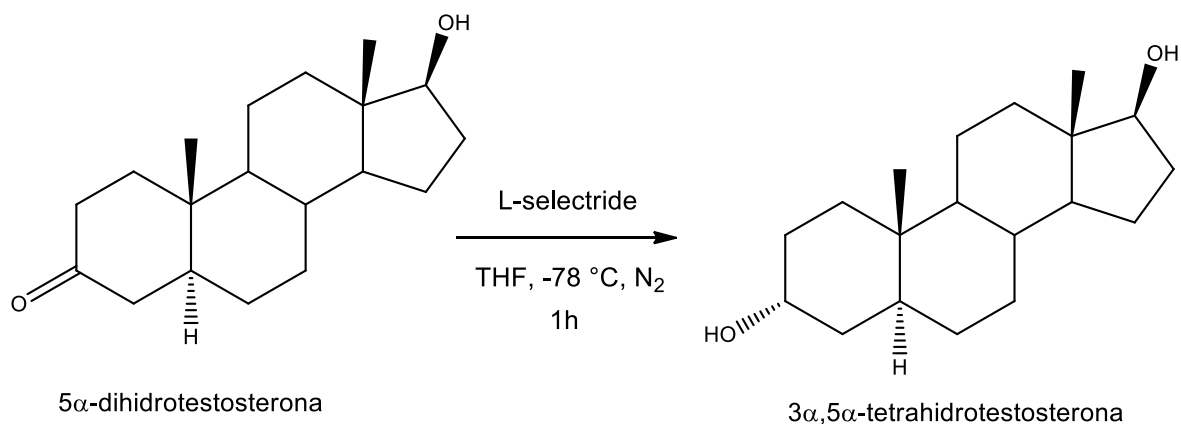


En un matraz de tres bocas, adaptado con una trampa con hielo seco-acetona y sumergido en un baño, también de hielo seco-acetona, se destiló aproximadamente 250 mL de NH₃ líquido secado previamente con sodio. Se adicionó una mezcla 1:1 de 20 mL de THF-Tolueno, un trozo de litio con un peso mayor de 100 mg (0.0143 mol, 14.3 eq.) y 1 mL (0.0171 mol, 17.1 eq.) de etanol absoluto. 300 mg (0.0010 mol, 1 eq.) de testosterona se disolvió en tetrahidrofurano (THF) anhidro y se adicionó a la disolución anterior, con agitación vigorosa. Se retiró el baño y la reacción se dejó por 1 hora. Si durante el transcurso de reacción desaparece la coloración azul, se adiciona más litio.

Una vez transcurrido el tiempo de reacción, se adicionó NH₄Cl sólido al matraz y se dejó evaporar el exceso de disolvente y el amoniaco. El producto se extrajo con acetato de etilo y se realizaron lavados con disolución saturada de NaCl hasta obtener un pH de 7. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó.

El producto de la reacción se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de Hexano-Acetato de etilo 60:40, como eluyente, posteriormente se recrystalizó con acetato de etilo. Se determinaron los puntos de fusión de los compuestos y se caracterizaron mediante IR, RMN-¹H y RMN-¹³C.

4.4. Reducción de 5 α -dihidrotestosterona con L-selectride.

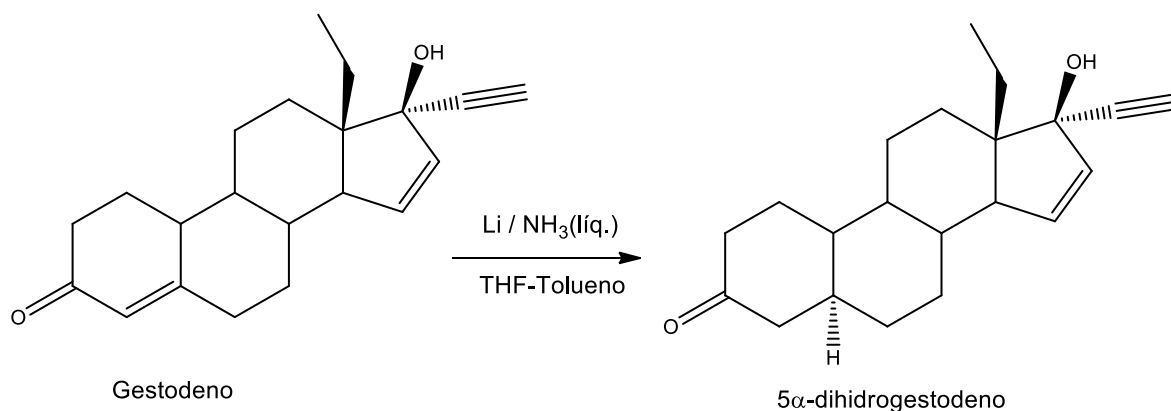


Se disolvió 100 mg (0.00034 mol, 1 eq.) en THF anhidro de 5 α -dihidrotestosterona y la disolución se colocó en un matraz sumergido en un baño de hielo seco-acetona y con corriente de N₂. A la disolución anterior se adicionó 0.5 mL (0.0005 mol, 1.5 eq.) de una disolución de L-selectride 1 M en THF, con agitación. La reacción se dejó por una hora a -78 °C, en atmósfera inerte y sin suspender la agitación.

Después del tiempo de reacción se retiró la corriente de N₂ y el baño de hielo seco-acetona, y se dejó que se evaporara el exceso de disolvente. Posteriormente se adicionó, con precaución, una pequeña cantidad de agua, seguido de una mezcla 1:1 de NaOH-H₂O₂ y se calentó a 40 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el producto se extrajo con acetato de etilo y se llevaron a cabo lavados con disolución saturada de KI y disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente.

El producto obtenido no necesitó ser purificado por cromatografía en columna. Se determinó su punto de fusión y se caracterizó por medio de IR, RMN-¹H y RMN-¹³C.

4.5. Síntesis de 5 α -dihidrogestodeno mediante reducción de Birch.

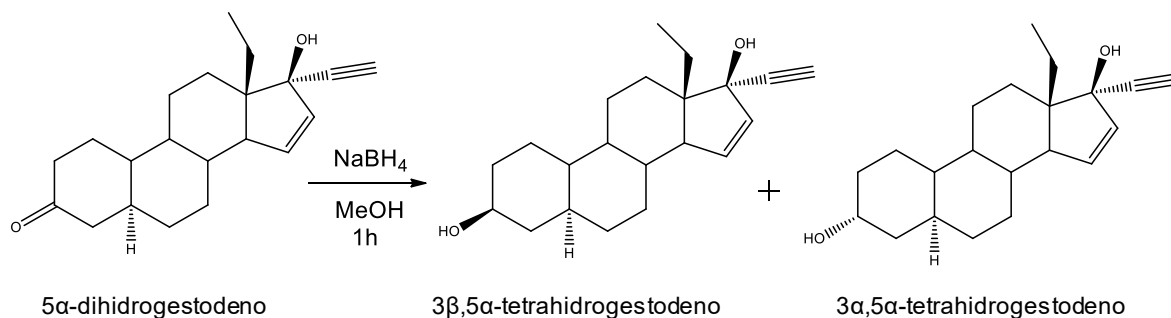


En un matraz de tres bocas, adaptado con una trampa con hielo seco-acetona y sumergido en un baño también de hielo seco-acetona, se destiló aproximadamente 250 mL de NH₃ líquido, secado previamente con sodio. Se adicionó al matraz 11 mg (0.0016 mol, 1 eq.) de litio y una mezcla de 20 mL 1:1 de THF-Tolueno, con agitación vigorosa. A la disolución anterior se le agregó una disolución de 500 mg (0.0016 mol, 1 eq.) de Gestodeno disueltos en THF anhidro y después de 5 minutos se adicionó NH₄Cl sólido, para detener la reacción (desaparición del color azul).

Se evaporó el exceso de NH₃ y de disolvente, el producto se extrajo con acetato de etilo y disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó.

El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla 65:35 de Hexano-Acetato de etilo. Al producto aislado se le determinó su punto de fusión y se caracterizó por medio de IR, RMN-¹H y RMN-¹³C.

4.6. Reducción de 5 α -dihidrogestodeno con NaBH₄.

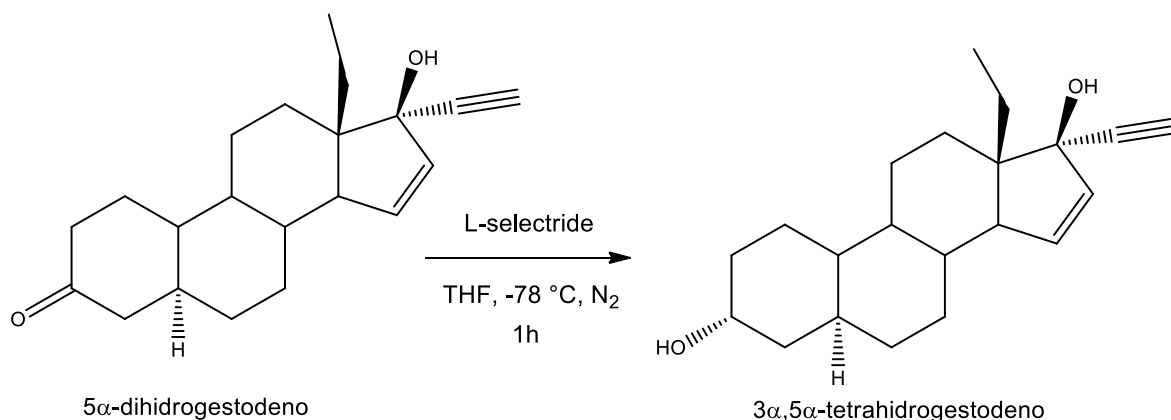


Se preparó una disolución de 300 mg (0.00096 mol, 1 eq.) de 5 α -dihidrogestodeno en metanol y se colocó en un matraz sumergido en un baño de hielo. Se adicionó 300 mg (0.0079 mol, 8.2 eq.) de NaBH₄ en polvo, poco a poco, para evitar que se derrame la mezcla de reacción por la efervescencia que se produce. Una vez agregado todo el NaBH₄, se retiró el baño de hielo y la reacción se dejó a temperatura ambiente por una hora. La reacción se siguió a través de c.c.f.

Transcurrido el tiempo de reacción, se evaporó el metanol y el producto se extrajo con acetato de etilo y con una disolución saturada de NaCl, se realizaron lavados hasta obtener pH neutro, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evaporó.

El producto se purificó por cromatografía en columna Flash, utilizando como eluyente una mezcla 60:40 de Hexano-Acetato de etilo, se determinó el punto de fusión de los productos y se caracterizaron por IR, RMN-¹H y RMN-¹³C.

4.7. Reducción de 5 α -dihidrogestodeno con L-selectride.



Se disolvió 100 mg (0.00032 mol, 1 eq.) de 5 α -dihidrogestodeno en THF anhidro y la disolución se colocó en un matraz sumergido en un baño de hielo seco-acetona con corriente de N₂. A ésto se le adicionó 0.5 mL (0.0005 mol, 1.5 eq.) de una disolución de L-selectride 1 M, en THF. La reacción se dejó por una hora a -78 °C, en atmósfera inerte y sin suspender la agitación.

Transcurrido el tiempo de reacción, se retiró la corriente de N₂ y el baño de hielo seco-acetona, y se dejó que se evaporara el exceso de disolvente. Posteriormente se adicionó, con precaución, una pequeña cantidad de agua, seguido de una mezcla 1:1 de NaOH-H₂O₂ y se calentó a 25 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, el producto se extrajo con acetato de etilo y se llevaron a cabo lavados con disolución saturada de KI y con disolución saturada de NaCl hasta obtener un pH de 7. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente.

No fue necesario purificar el producto por cromatografía en columna ya que se obtuvo puro. Se determinó el punto de fusión del compuesto obtenido y se caracterizó por medio de IR, RMN-¹H y RMN-¹³C.

Los productos obtenidos se caracterizaron por espectroscopia de Infrarrojo (IR) utilizando un Espectrofotómetro FTIR/FIR Spectrum 400 de Perkin-Elmer. La técnica que se uso fue la de pastilla de bromuro de potasio, KBr.

Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se obtuvieron utilizando un Espectrómetro de RMN de 300 MHz marca Varian, modelo Unity Inova, empleando en algunos casos cloroformo deuterado y en otros metanol deuterado como disolvente, según el compuesto. Como referencia interna se utilizó el tetrametil silano (TMS).

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

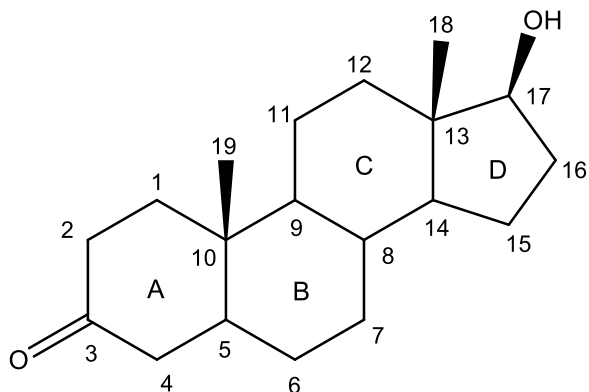
5. Discusión y resultados.

5.1. Reacción de Birch para la síntesis de 5 α -dihidrotestosterona (pág. 25).

Después de realizar la reacción de Birch para reducir la testosterona a 5 α -dihidrotestosterona, se observó mediante una placa de cromatografía en capa fina (c.c.f.), que toda la materia prima reaccionó para dar el producto deseado y además se formaron otros dos subproductos en menor proporción, los cuales no revelan con luz ultravioleta y son más polares que el producto.

Una vez que se purificó la 5 α -dihidrotestosterona, por medio de la columna cromatográfica, se obtuvieron 710 mg que corresponden a un rendimiento de reacción de 70 %. El punto de fusión determinado fue de 179-181°C.

En el espectro de IR se observan las siguientes bandas: en 3557.2, 3407.4 y 3259.9 cm^{-1} , todas de intensidad media y anchas, que corresponden a las vibraciones del enlace O-H del alcohol de la posición 17; en 2921.9 y 2846.4 cm^{-1} , de intensidad alta y ancha que se deben a las vibraciones de estiramiento de los enlaces C-H de metilos y metilenos; banda en 1701.9 cm^{-1} , de intensidad alta y fina, debida a la vibración del enlace C=O de la cetona de la posición 3; 1443.3, 1469.2 y 1385.2 cm^{-1} , bandas de intensidad media y finas, que corresponden a las vibraciones de flexión de los enlaces C-H de metilos y metilenos; 1027.6 y 1047.8 cm^{-1} , bandas de intensidad media y finas, debidas a la vibración del enlace C-O del alcohol secundario de la posición 17.



El producto también se caracterizó por medio de Resonancia Magnética Nuclear (RMN), en el espectro de ^1H , se observan las siguientes señales principales: un triplete en 3.64 ppm, que integra para un protón (1H) y que corresponde al hidrógeno enlazado al C-17 base de oxígeno; singulete en 1.02 ppm, que integra para 3H y corresponde al grupo metilo unido al C-10; singulete en 0.76 ppm, que integra para 3H y que corresponde a los protones del metilo de la posición 13; no se observa la señal del hidrógeno del hidroxilo. Lo que nos indica que sí se redujo el doble enlace de la posición 4, por medio de la reacción de Birch, es que la señal del doble enlace de la testosterona que aparece en 5.7 ppm, en este espectro no se observa. En el espectro de ^{13}C se observaron las señales de los carbonos más importantes: en 212.13 ppm se presenta la señal del carbono del grupo cetona de la posición 3; en 87.1 ppm la señal del carbono base de oxígeno, C-17; en 11.01 ppm y en 11.43 ppm las señales de los carbonos de los grupos metilos de las posiciones 13 y 10 respectivamente. Las señales de los carbonos C-4 y C-5 tienen un desplazamiento químico de 44.61 ppm y 46.65 ppm respectivamente, que indica que se trata de carbonos alifáticos saturados lo que corrobora que sí se logró reducir el doble enlace entre estos carbonos, de lo contrario el desplazamiento de éstos se esperaría que fuera mayor a 100 ppm.

Para la reacción de reducción de la cetona α,β insaturada se necesita la adición de dos electrones provenientes del litio, y dos protones provenientes del amoniac, al sistema conjugado, pero el mecanismo y el orden por el cual éstos se adicionan durante la reacción, ha sido sujeto de varios estudios. Una propuesta sobre el mecanismo de la reacción asume que inicialmente ocurre la adición de dos electrones para formar un dicarbanión, el cual es protonado rápidamente por el Amoniac en la posición β , respecto a la cetona, para dar el ion enolato de la cetona saturada (Figura 21).

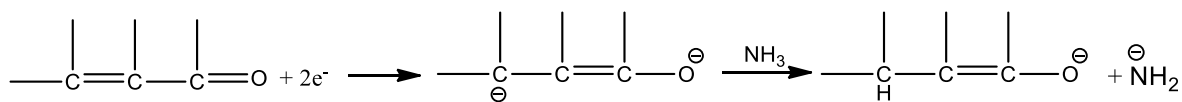


Figura 21. Formación del ion enolato por adición simultanea de dos electrones.

Otra propuesta supone la formación de un radical-anión como un intermediario, que es protonado por el amoniac para formar un radical libre, el cual puede reducirse posteriormente para dar el ion enolato (Figura 22).

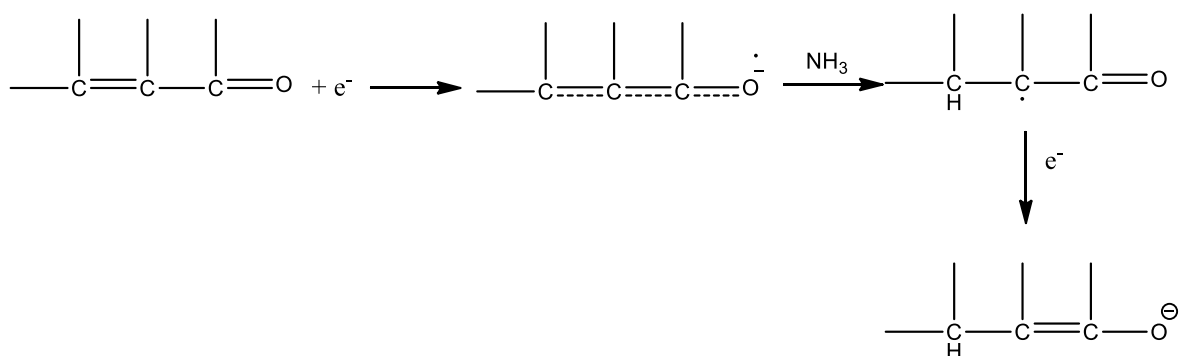


Figura 22. Formación del ion enolato a través de un radical intermediario.

Recientemente se ha propuesto una secuencia de reacción en la cual, el primer paso es la adición reversible de un electrón a la cetona insaturada para formar un radical anión (a), después ocurre la protonación del oxígeno, formándose un radical libre alílico (b), que es reducido al carbanión alílico (c). La protonación de este carbanión (d) seguido de la desprotonación del oxígeno, conduce a la obtención del ion enolato (e) (Figura 23).

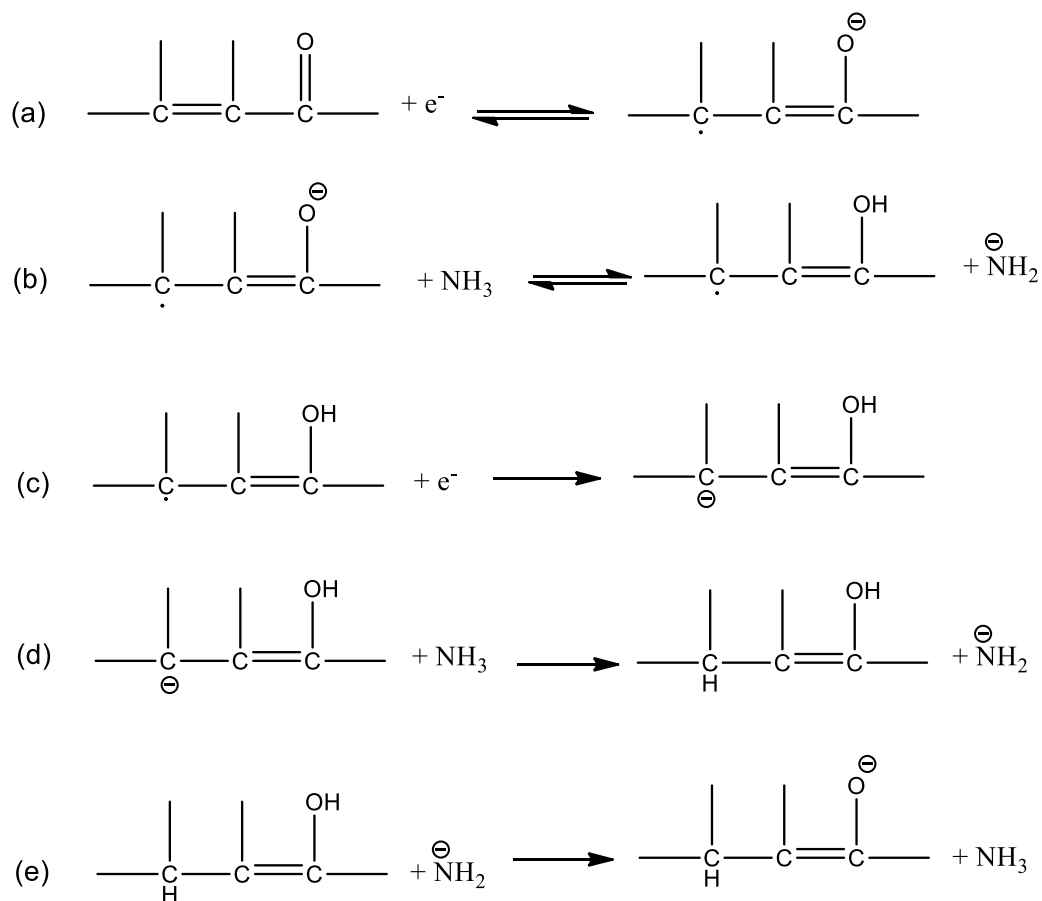


Figura 23. Secuencia de reacciones para la reducción de Birch.

A partir de esta información, se sabe que en el mecanismo de la reacción de Birch para la reducción de la testosterona, primero se adiciona un electrón proveniente del litio para formar un radical terciario y el ion enolato. Posteriormente éste es protonado por una molécula de NH_3 . Después, ocurre la adición de un segundo electrón para dar un anión, que es protonado por una segunda molécula de NH_3 para formar el producto reducido (Figura 24).

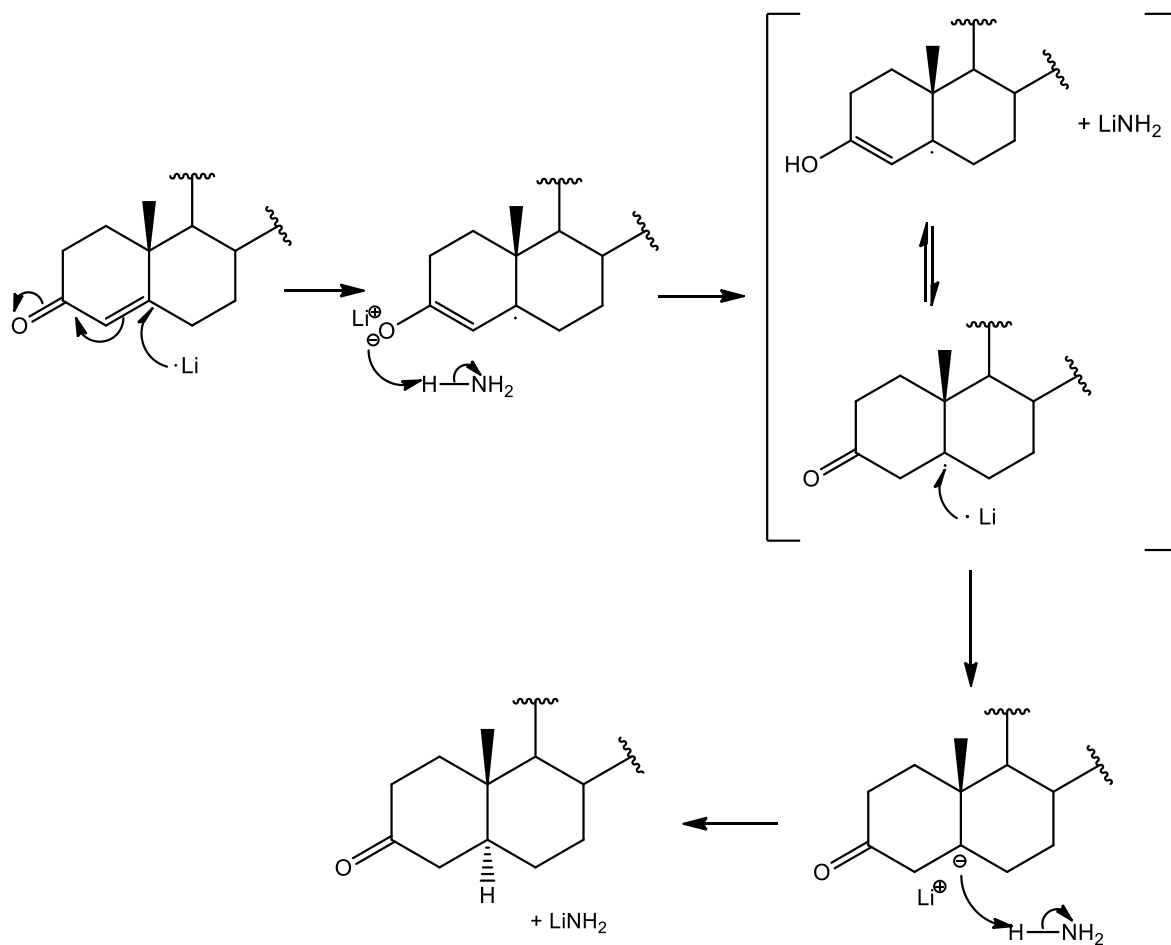


Figura 24. Mecanismo de la reacción de Birch para la reducción de la testosterona.

La reducción de la testosterona solo produce el derivado 5 α , donde el hidrógeno que se adiciona a la posición 5 se encuentra en posición axial. La estereoquímica de la reacción se explica por la presencia del grupo metilo unido al C-10, el cual debido a su tamaño impide que el hidrógeno que se adiciona, lo haga en la posición ecuatorial, ya que esta configuración provoca que exista una interacción 1,2 y el producto tenga una mayor energía por el impedimento estérico.

El hidrógeno al estar en posición axial tiene la configuración *trans* con respecto al grupo metilo, siendo la configuración termodinámicamente más estable, ya que con éste acomodo de los enlaces, no existe impedimento estérico entre los sustituyentes, y ésto favorece la formación exclusivamente del derivado 5 α en las condiciones de reacción en las que se realizó la reducción.

El hecho de que toda la materia prima se haya reducido por la reacción de Birch y no se haya obtenido un rendimiento de reacción mayor, se debe a que la cetona insaturada de la testosterona se redujo al alcohol saturado, ya que había un exceso de litio en la mezcla de reacción. Este exceso provoca que se adicione cuatro electrones, en lugar de dos, a la molécula de testosterona, los cuales promueven la formación de los radicales-anión que son protonados por el amoníaco líquido para dar el derivado tetrahidro.

Otro factor que determina si ocurre la sobre reducción de la cetona saturada, es el tiempo de reacción, puesto que se observó que a mayor tiempo ocurría la formación del alcohol insaturado, sin embargo, cuando se utilizaron tiempos menores a 30 minutos, una gran cantidad de testosterona no se reducía, disminuyendo considerablemente el rendimiento de la reacción. De la misma forma, al agregar una cantidad más limitada de litio, disminuye la cantidad de materia prima que es reducida a la cetona saturada.

5.2. Reducción con NaBH₄ para la síntesis de 3 β ,5 α -tetrahidrotestosterona (pág.26).

En esta reacción se observó, mediante c.c.f., que toda la 5 α -dihidrotestosterona había reaccionado para dar, aparentemente, un único producto, sin embargo, si se eluía la placa varias veces, con un eluyente poco polar, se pudo observar que en realidad se habían formado dos productos, uno de estos ligeramente menos polar, que se formó en mucho mayor proporción, el alcohol 3 β -tetrahidrotestosterona.

El producto se intentó purificar mediante cromatografía en columna dos veces y se recuperaron 290 mg que corresponden a un rendimiento de reacción de 58 %, sin considerar la mezcla sobrante.

En el espectro de RMN-¹H del compuesto 3 β ,5 α -tetrahidrotestosterona se observan las siguientes señales más características: un multiplete en 3.6 ppm que integra para 2H, que corresponde a los protones enlazados a los carbonos base de oxígeno C-3 y C-17; singulete en 0.81 ppm, que integra para 3H y corresponde a los protones del metilo de la posición 10; un singulete en 0.73 ppm, que integra para 3H y se debe a los hidrógenos del metilo de la posición 13. Sin embargo, también se observan dos señales de baja intensidad, con respecto a las señales antes descritas, que son un singulete en 0.79 ppm y un multiplete en 4.05 ppm que corresponden a las señales del alcohol 3 α -tetrahidrotestosterona, que también se forma durante la reducción con NaBH₄. Esto nos indica que el alcohol 3 β recuperado de la columna todavía está contaminado con aproximadamente 8% del alcohol 3 α .

El primer paso de esta reducción es la reacción ácido-base entre el borohidruro de sodio y el metanol para formar hidrógeno molecular y el ion [BH₃(OMe)]⁻. Posteriormente, ocurre el acercamiento del átomo de boro con el átomo de oxígeno y se lleva a cabo el ataque nucleofílico del hidruro sobre el carbono de la cetona de la testosterona, el cual tiene una carga parcialmente positiva. Al mismo tiempo que se forma el enlace C-H, se forma un enlace entre el boro y el oxígeno del carbonilo. Esto ocurre con cada uno de los hidruros hasta obtener un complejo de boro enlazado a tres moléculas de 5 α -dihidrotestosterona. Después, los enlaces B-O son hidrolizados y de esta manera se forma cada molécula de esteroide reducida al alcohol (Figura 25).

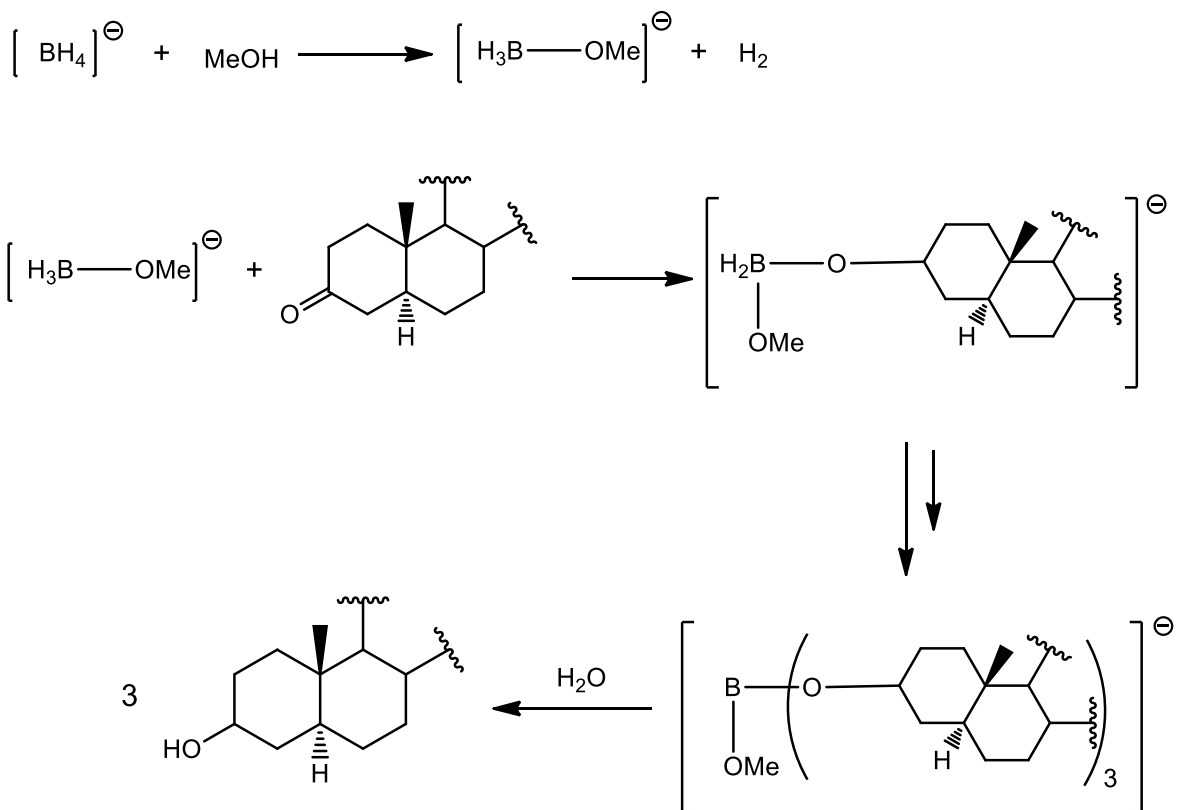


Figura 25. Secuencia de reacciones de la reducción de 5 α -dihidrotosterona con NaBH₄.

El ataque del hidruro del borohidruro sobre la cetona, puede ocurrir ya sea por la cara superior o por la cara inferior del anillo A de la 5 α -dihidrotosterona (Figura 26) y como consecuencia de ésto, se pueden obtener tanto el alcohol 3 β , con el grupo hidroxilo en posición ecuatorial, o el alcohol 3 α , con el grupo hidroxilo en posición axial. Sin embargo, debido al hidrógeno axial de la posición 5, se favorece la formación del alcohol 3 β , ya que el grupo hidroxilo al estar en posición ecuatorial, disminuye el impedimento estérico con los demás sustituyentes del anillo A, de lo contrario, si el grupo hidroxilo se encuentra en posición axial, se presenta una interacción 1,3 con el hidrógeno 5 α debido a la cercanía entre estos dos sustituyentes, lo que provoca que el alcohol 3 α sea energéticamente menos favorecido que el alcohol 3 β . Por lo tanto, el ataque nucleofílico del borohidruro es preferentemente por la cara α (inferior) del esteroide.

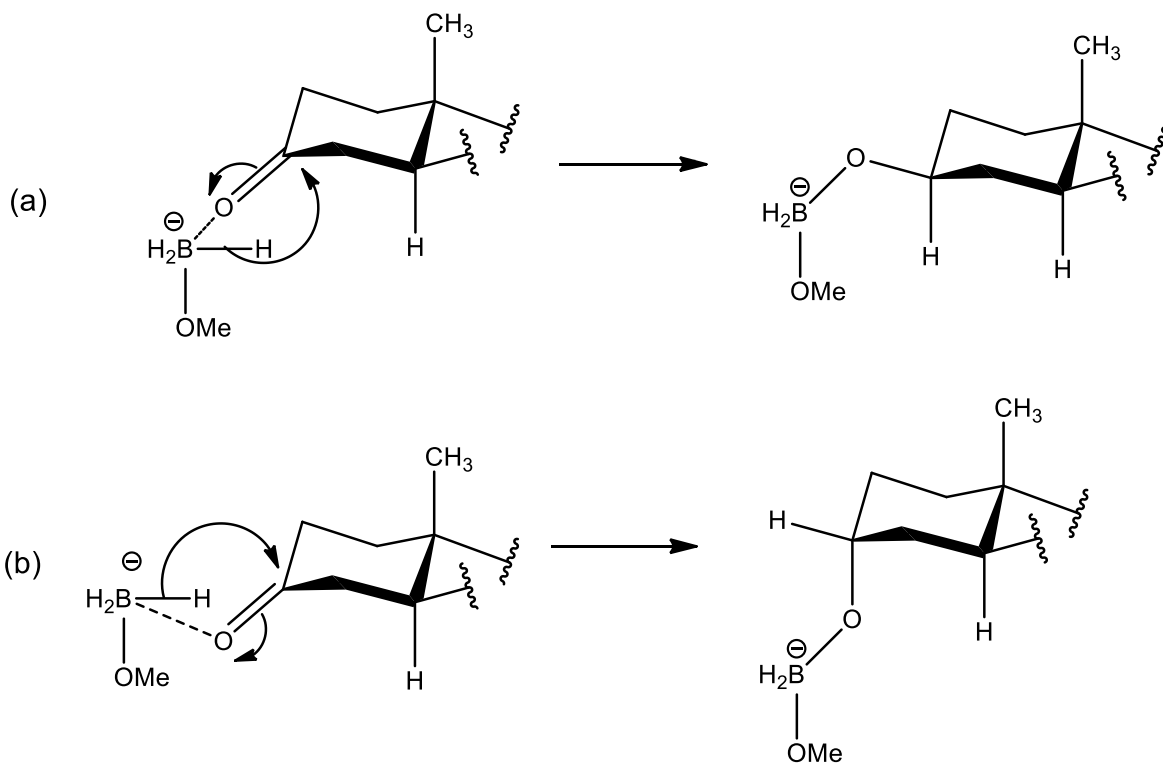


Figura 26. Dos posibles ataques del hidruro sobre el carbono de la cetona que llevan a la formación de los alcoholes α y β .

A pesar de que el alcohol 3β es el compuesto más estable, en la reacción también se forma el alcohol 3α pero en mucho menor proporción, debido a que el NaBH_4 (como se había mencionado anteriormente) puede atacar por las dos caras del anillo A, ya que no hay sustituyentes lo suficientemente cercanos que impidan que el boro se acerque al oxígeno de la cetona por alguna de las caras.

Mediante la caracterización por RMN- ^1H del compuesto obtenido, se demostró que no fue posible aislarlo completamente, una vez que se purificó por cromatografía en columna, ya que los alcoholes 3α y 3β -tetrahidrotestosterona, tienen valores de R_f prácticamente iguales, lo que provoca que sólo se observe una sola mancha en la placa cromatográfica, como si se tratase de un solo producto. Es necesario eluir varias veces la placa con el producto, utilizando una mezcla de disolventes poco

polar como eluyente, para poder apreciar la separación de los alcoholes isoméricos. Esto tiene como consecuencia, que fuera muy complicada la separación de estos, mediante columna cromatográfica, ya que prácticamente eluyen de forma similar a través de esta, lo que provocó que solo se pudiera recuperar la mitad del alcohol 3β a partir de las últimas fracciones de la columna, puesto que en c.c.f. eran las que aparentemente se observaron puras, después de eluir las placas 7 veces con una mezcla 80:20 de Hexano-AcOEt.

Debido a la dificultad en la purificación del compuesto 3β -tetrahidrotestosterona, se optó por una alternativa para la síntesis del alcohol 3β de la testosterona, que permitiera obtener el compuesto completamente puro sin la presencia del alcohol 3α . Para esto se utilizó como referencia la reacción de Birch para la síntesis de la 5α -dihidrotestosterona, en la cual se observó que también podía ocurrir la reducción al compuesto 3β si se utilizaba un exceso de litio, o bien, un mayor tiempo de reacción. Se le hizo una modificación a la reacción añadiéndole etanol para favorecer la reducción hacia el compuesto tetrahidro, ya que este alcohol al ser más ácido que el NH_3 puede donar con mayor facilidad los protones necesarios para la reducción.

5.3. Reducción de testosterona por reacción de Birch con etanol (pág. 27).

En la placa de c.c.f que se tomó una vez que concluyó el tiempo de reacción, se observó que prácticamente toda la testosterona que se agregó reaccionó y que se formaron dos productos menos polares que la materia prima y que no absorbían con luz UV.

Se tomó una placa de c.c.f., comparando los productos de la reacción con los compuestos 5α -dihidrotestosterona, 3α y 3β , 5α -tetrahidrotestosterona, obtenidos de las reacciones anteriores, y se observó que uno de los productos se trata del compuesto dihidro, mientras que el que se formó en mayor proporción se trata del alcohol 3β .

Se obtuvieron 0.152 g correspondientes a un rendimiento de reacción de 50.6% después de purificar el producto por cromatografía en columna y recristalizarlo con acetato de etilo. El punto de fusión determinado para este compuesto fue de 158-160°C.

En el espectro de IR del compuesto obtenido se observan las siguientes bandas: en 3470.3, 3376.7 y 3214.6 cm^{-1} , bandas anchas de intensidad alta, que se deben a las vibraciones del enlace O-H de los alcoholes de las posiciones 3 y 17; en el intervalo de 2974.3-2852.5 cm^{-1} , bandas de intensidad alta y anchas, debidas a las vibraciones de estiramiento de los enlaces C-H saturados; 1467.9 y 1443.9 cm^{-1} , bandas finas y de intensidad media, que corresponden a las vibraciones de flexión de los enlaces C-H saturados; 1065.3, 1056.5 y 1025.3 cm^{-1} , bandas anchas de intensidad alta, que se deben a las vibraciones de los enlaces C-O de los alcoholes secundarios C-3 y C-17.

Se caracterizó el compuesto mediante RMN de ^1H y ^{13}C , en el espectro de protón se observaron las siguientes señales más relevantes: multiplete alrededor de 3.57 ppm, que integra para 2H y se debe a los protones de las posiciones 3 y 17, que están unidos a carbonos base de oxígeno; singulete en 0.84 ppm, que integra para 3H y corresponde a los hidrógenos del metilo de la posición 10; singulete en 0.72 ppm, que integra para 3H y corresponden a los protones del metilo de la posición 13. En el espectro de ^{13}C del mismo compuesto se observan las señales de los siguientes carbonos: en 82.66 y 71.96 ppm se presentan las señales de los carbonos C-17 y C-3, ambos base de oxígeno; señal del metilo C-19 en 12.97 ppm; señal del metilo C-18 en 11.86 ppm; no se observa la señal del carbono del grupo cetona alrededor de 200 ppm lo cual es un indicio de que se redujo al alcohol.

El mecanismo de esta reacción es muy similar al presentado en la Figura 23, la diferencia es que la protonación del anión-radical es llevada a cabo por el etanol que se agregó al medio de reacción, en vez de ocurrir por el amoniac. Una vez que se formó la cetona saturada ocurre la adición sobre ésta de otro electrón para formar un nuevo radical-anión que es protonado por una molécula de etanol.

Posteriormente, ocurre la adición de un segundo electrón para formar un anión el cual es protonado por otra molécula de etanol para formarse así el alcohol saturado (Figura 27).

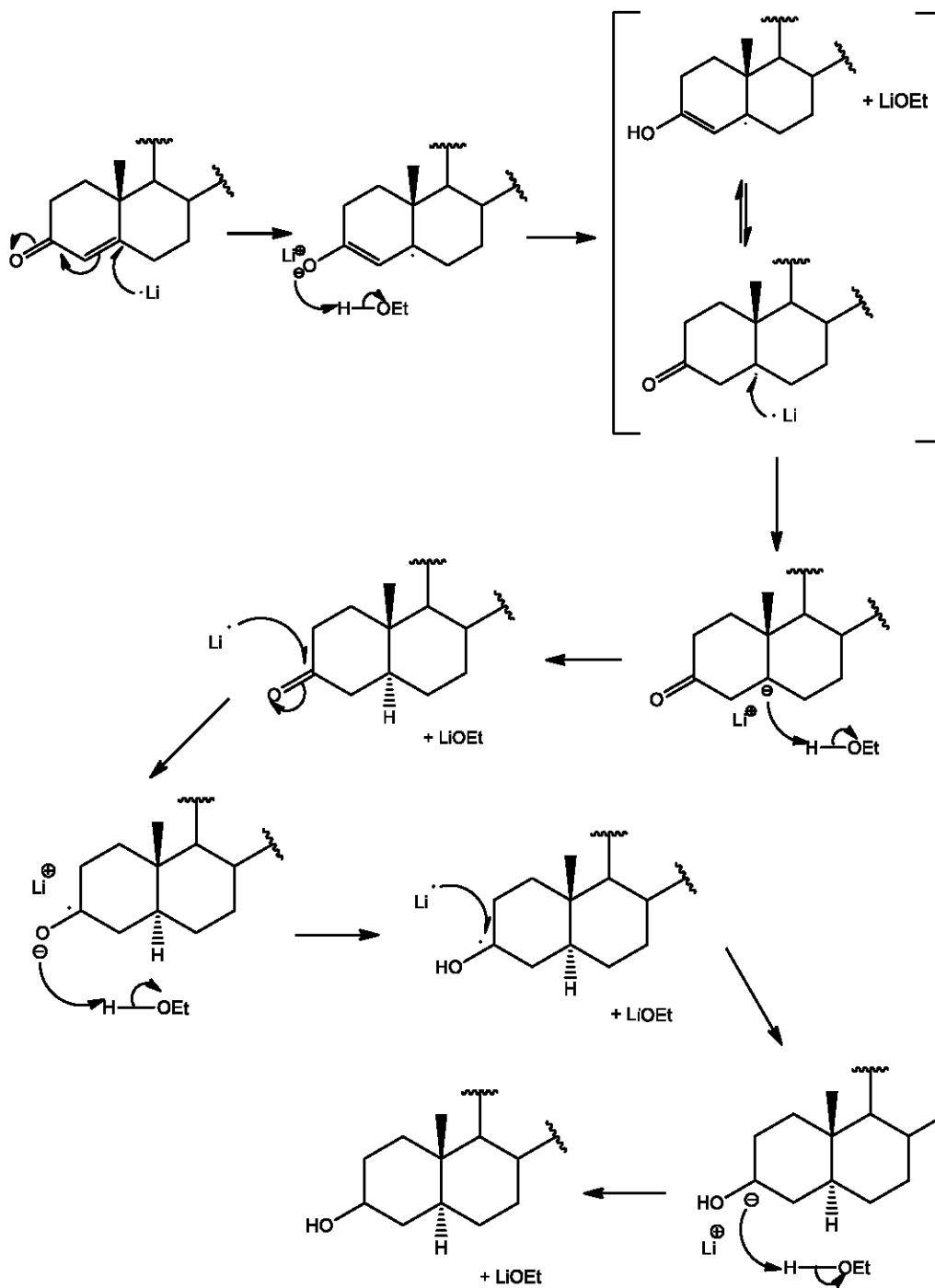


Figura 27. Mecanismo de la reacción de Birch para la reducción de testosterona en presencia de etanol.

Al agregar etanol en exceso a la disolución de litio en amoníaco, se favorece la reducción total de la cetona conjugada, del anillo A de la testosterona, al alcohol saturado, ya que el etanol (pK_a 16) al ser más ácido que el amoníaco (pK_a 38), favorece la protonación del anión enolato, que se forma como intermediario de la reacción, hasta la formación del compuesto tetrahidro. Por lo que se considera que, en estas condiciones de reacción, el etanol actúa como el donador de protones que son necesarios para completar la reducción de la 5α -dihidrotestosterona, aun así, se observó la formación de este compuesto como subproducto de la reacción.

El alcohol que se forma es el termodinámicamente más estable, que en este caso es el alcohol 3β , lo que se confirmó con el desplazamiento químico de las señales del espectro de RMN- 1H del producto aislado, principalmente la de la señal del protón unido al C-3 base de oxígeno, cuyo desplazamiento químico (3.57 ppm), indica que se encuentra en posición axial y por lo tanto el grupo hidroxilo en posición ecuatorial (3β). En este caso no se observa la formación del alcohol 3α .

Después de purificar el compuesto mediante columna cromatográfica, se observaron algunas señales de impurezas en el espectro de RMN- 1H que al principio se pensó se trataban de las señales de los protones de los grupos hidroxilo, pero esto se descartó cuando estas señales no desaparecieron después de agregar agua deuterada. Debido a esto, se decidió recrystalizar el compuesto, utilizando como disolvente ideal el AcOEt y aunque esto provocó que disminuyera el rendimiento de la reacción, se logró obtener el alcohol 3β de la Testosterona completamente puro.

A partir de esto, se intentó realizar el mismo procedimiento para la reducción directa del Gestodeno a $3\beta,5\alpha$ -tetrahydrogestodeno (Figura 28), sin embargo, después de llevar a cabo la reacción, no se observó la formación del producto tetrahidro, sólo la formación de 5α -dihydrogestodeno mezclado con materia prima que no reaccionó y con compuesto del grupo etinilo reducido al alqueno.

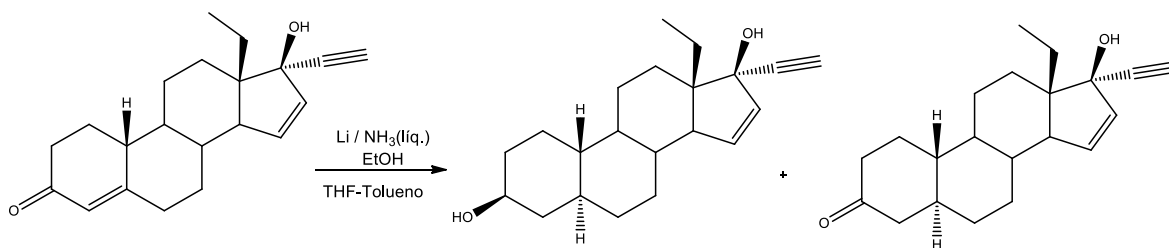


Figura 28. Reducción de Gestodeno a los derivados dihidro y 3 β tetrahidro por reacción de Birch.

5.4. Reducción de 5 α -dihidrotestosterona con L-selectride (pág. 28).

En esta reacción se observó, por medio de c.c.f., que toda la materia prima reaccionó para dar únicamente un producto más polar y que no revelaba con luz UV. Después de extraer el producto se obtuvieron 97.4 mg, cuyo rendimiento de reacción fue de 97.4% y se decidió no purificarlo por cromatografía en columna, puesto que en la placa no se apreció que se hubieran formado otros subproductos. El punto de fusión determinado fue de 222-224°C.

Las bandas observadas en el espectro de IR son: en 3382.8 cm^{-1} , una banda ancha e intensa, que se debe a la vibración del enlace O-H de los alcoholes de las posiciones 3 y 17; 2968.3, 2921.4 y 2847.1 cm^{-1} , bandas anchas e intensas y que corresponden a las vibraciones de estiramiento de los enlaces C-H saturados; en 1469.1, 1439.4 y 1429.4 cm^{-1} , bandas finas de intensidad media, que se deben a las vibraciones de flexión de los enlaces C-H saturados; en el intervalo de 1067.2-1003.8 cm^{-1} , bandas anchas de intensidad media, debidas a las vibraciones de los enlaces C-O de los alcoholes secundarios de las posiciones C-3 y C-17.

En el espectro de RMN- ^1H del producto obtenido, se observaron las siguientes señales más importantes: un triplete en 4.04 ppm, que integra para 1H y que corresponde al protón unido al C-3 base de oxígeno; y un triplete en 3.63 ppm, que integra para 1H y se debe al protón de la posición 17, que también es base de oxígeno; singulete en 0.79 ppm, que integra para 3H y se debe a los protones del metilo de la posición 10; singulete en 0.73 ppm, que integra para 3H y

corresponde a los protones del metilo unidos al C-13. En el espectro de RMN-¹³C se presentan las siguientes señales: en 80.13 ppm la señal del C-17 base de oxígeno; señal del C-3, también base de oxígeno, en 64.43 ppm; en 19.38 ppm señal del metilo de la posición 10; en 10.41 ppm señal del metilo de la posición 13; no se observa una señal arriba de 180 ppm que corresponda al carbono de la cetona, lo que nos indicó de que si se llevó a cabo la reducción de este grupo funcional al alcohol 3 α .

El mecanismo propuesto por el cual ocurre la reducción de la 5 α -dihidrotosterona con L-selectride (Figura 29), empieza por el acercamiento entre el átomo de boro y el oxígeno del carbonilo, seguido del ataque nucleofílico del hidruro sobre el carbono de la cetona, con carga parcialmente positiva, formándose así el enlace C-H y el enlace B-O de forma simultánea. De esta forma se obtiene un complejo entre la molécula de L-selectride y la 5 α -dihidrotosterona. Posteriormente, se hidroliza y se oxida el organoborano intermedio que se forma, con peróxido de hidrógeno básico, para dar el alcohol.

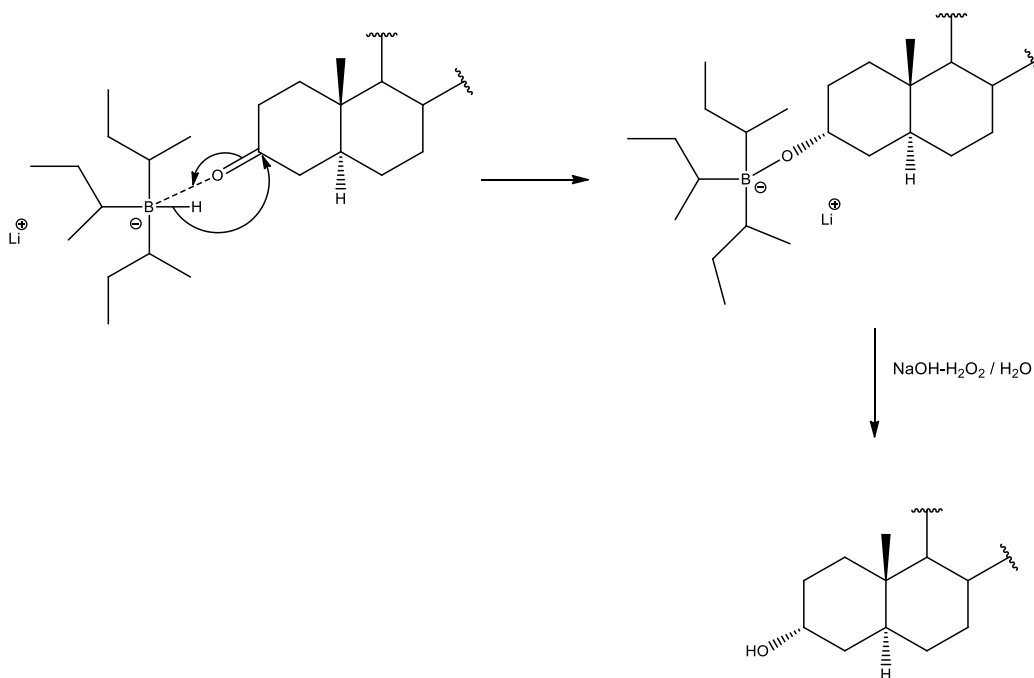


Figura 29. Mecanismo de reacción para la formación de 3 β ,5 α -tetrahidrotosterona utilizando L-selectride como agente reductor químico.

El rendimiento de la reacción fue bastante alto, ya que se obtuvo el producto deseado porque, a diferencia de la reacción de reducción con NaBH_4 , cuando se utiliza L-selectride como agente químico reductor, el ataque del ion hidruro sólo ocurre por la cara β del anillo A del esteroide, para posteriormente formarse el alcohol 3α como producto único, a pesar de que este alcohol es menos estable. Ésto se debe a que los grupos sec-butilos, enlazados al átomo de boro, son muy voluminosos, y esto provoca que haya un alto impedimento estérico con el hidrógeno 5α , cuando la molécula de L-selectride se acerca por la cara β del esteroide, ya que el grupo metilo de la posición 10, se encuentra lo suficientemente lejano para no interaccionar con la molécula de L-selectride y de esta forma pueda ocurrir la reacción por este lado.

Por esto, se considera al L-selectride como un agente químico reductor altamente estereoselectivo, ya que prácticamente solo se forma uno de los alcoholes isoméricos, y es especialmente útil para la reducción de cetonas cíclicas porque permite obtener los alcoholes estéricamente mas impedidos.

Una vez que se llevaron a cabo las reacciones de reducción con litio en amoniaco, con NaBH_4 y L-selectride en la obtención de los derivados dihidro y tetrahidro de testosterona, se procedió a utilizar estos mismos agentes químicos reductores en la molécula de Gestodeno. Los resultados se presentan a continuación.

5.5 Síntesis de 5α -dihidrogestodeno mediante reducción de Birch (pág. 29).

En la reacción de Birch para la síntesis de 5α -dihidrogestodeno, se observó por medio de c.c.f. que sólo se formó un producto, que no revelaba con luz ultravioleta, y que una parte considerable del Gestodeno no reaccionó. Una vez aislado el producto por cromatografía en columna se obtuvo un rendimiento de reacción de 44.6% que corresponden a 0.223 g. El punto de fusión determinado fue de 207-209°C.

El compuesto dihidro obtenido se caracterizó por IR, y se observaron las siguientes bandas en el espectro: en 3361.5 cm^{-1} , intensa y ancha, que corresponde a la vibración del enlace O-H del alcohol C-17; en 3258.5 cm^{-1} , banda intensa y fina, que se debe a la vibración del enlace C-H del grupo etinilo de la posición 17; 3063.8 y 3048.9 cm^{-1} , bandas finas y débiles, que se deben a las vibraciones C-H de los carbonos insaturados C-15 y C-16; 2948.8 - 2813.4 cm^{-1} , bandas intensas y anchas, que se corresponden a las vibraciones de estiramiento de los enlaces C-H saturados; en 2086.9 cm^{-1} , una banda ancha y débil, debida a la vibración del enlace entre los carbonos del grupo etinilo; en 1696.4 cm^{-1} , banda ancha e intensa, debida a la vibración del enlace C=O del grupo carbonilo; 1402 - 1444.5 cm^{-1} , bandas de intensidad media y forma ancha, que corresponden a las vibraciones de flexión de los enlaces C-H saturados; 1146.1 y 1121.3 cm^{-1} , de intensidad media y finas, debidas a las vibración del enlace C-O del alcohol terciario.

En el espectro de RMN- ^1H de este compuesto, se tienen como señales más importantes: un doble de dobles en 5.96 ppm, con constantes de acoplamiento de $J= 5.7\text{ Hz}$ y $J= 1.8\text{ Hz}$, que integra para 1H y corresponde al protón vinílico de la posición 16; un doble de dobles en 5.70 ppm, con $J= 5.7\text{ Hz}$ y $J= 3.6\text{ Hz}$, que integra para 1H y que corresponde al hidrógeno vinílico del carbono 15; un singulete en 2.64 ppm, que integra para 1H correspondiente al protón acetilénico; un triplete en 0.89 ppm, que integra para 3H y corresponde a los hidrógenos del metilo unido al C-18.

En el espectro de RMN- ^{13}C se presenta la señal del C-3 base de cetona en 211.65 ppm; los carbonos vinílicos C-16 y C-15 en 135.56 ppm y 131.92 ppm respectivamente; en 83.73 y 74.83 ppm las señales de los carbonos acetilénicos; señal de C-17 base de oxígeno en 83.08 ppm; señal de C-4 en 48.05 ppm y C-5 en 45.53 ppm, el desplazamiento químico de estos carbonos indica que se tratan de carbonos alifáticos saturados, lo que es un indicio de la reducción del doble enlace entre estos carbonos; en 20.24 ppm y 11.11 ppm las señales correspondientes a los carbonos del grupo etilo de la posición 13.

El mecanismo por el cual ocurre la reacción es similar al de la reacción con testosterona (Figura 23), primero ocurre la adición de un electrón al doble enlace de la cetona saturada para dar el radical-anión intermediario, el cual es protonado por el NH_3 . Después, ocurre la adición de un segundo electrón para formar un anión el cual es protonado por otra molécula de NH_3 y así obtener el producto dihidro.

La diferencia con respecto a la reducción del doble enlace de la testosterona, es que en la reacción de Birch con el Gestodeno, la reducción del doble enlace conjugado con el carbonilo, está en competencia con la reducción del grupo etinilo de la posición 17.

En esta reacción se obtuvo un rendimiento bajo como se esperaba, debido a la cantidad tan limitada de Litio que se utilizó y al muy corto tiempo que se dejó en agitación. Esto fue necesario para evitar que también se redujera el grupo etinilo a vinilo, el cual también es susceptible a ser reducido por la reacción de Birch.

Bajo estas condiciones de reacción, se logra una selectividad al momento de reducir el doble enlace de la posición 4 del GSD, porque las cetonas insaturadas son reducidas más rápidamente que el grupo etinilo, lo cual se atribuye a que el ion acetiluro, que se forma como intermediario de la reacción, es resistente a la reducción por el Litio en Amoniaco. Otro factor que se atribuye a la selectividad, es el hecho de que durante la reacción el grupo hidroxilo de la posición 17 se transforma en el ion alcóxido correspondiente, debido a las condiciones básicas del medio de reacción. La carga negativa de este ion al estar muy próxima al grupo etinilo, provoca que este último quede protegido de la reducción. De igual forma, en la literatura se menciona que el intermediario de la reducción es la sal doble del ion enolato en la posición 4 y del ion alcóxido en la posición 17, lo cual lo hace insoluble al medio de reacción provocando que precipite y esto probablemente causa que la reducción del grupo etinilo ocurra muy lentamente¹⁷.

También se puede atribuir a la selectividad de la reacción, que el ion enolato es más estable que el ion acetiluro, porque es capaz de estabilizar la carga negativa con mayor facilidad, ya que se encuentra distribuida entre un mayor número de átomos, y por lo tanto se favorece su formación dando el producto reducido (Figura 30).

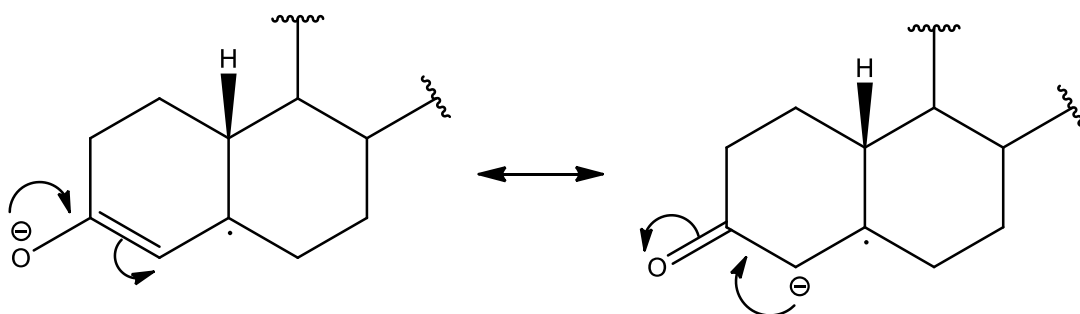


Figura 30. Estructuras resonantes del ion enolato.

5.6. Reducción de 5 α -dihidrogestodeno con NaBH₄ (pág. 30).

Una vez que se llevó a cabo la reducción de 5 α -dihidrogestodeno, empleando el NaBH₄, se observó mediante c.c.f. que toda la materia prima reaccionó y se obtuvo la mezcla de los alcoholes α y β , siendo este último el que se obtuvo en una mayor proporción.

Una vez que se purificó el compuesto 3 β ,5 α -tetrahidrogestodeno por cromatografía en columna, el rendimiento de esta reacción fue de 68 %. El punto de fusión determinado para este compuesto fue de 151-153°C.

En el espectro de IR se observan las siguientes bandas: en 3361.2 y 3302.3 cm⁻¹, de intensidad alta y anchas, que se deben a la vibración del enlace O-H de los alcoholes de las posiciones 3 y 17; en 3280.8 cm⁻¹, banda de intensidad alta y ancha, debida a la vibración del enlace C-H del grupo etinilo; en 3059.1 cm⁻¹, banda débil y fina, que corresponde a la vibración de estiramiento de los enlaces

C-H saturados de los carbonos C-15 y C-16; 2918.2 y 2853.6 cm^{-1} , bandas anchas y de intensidad altas, que corresponden a las vibraciones de los enlaces C-H saturados; en 1676.8 cm^{-1} , débil y aguda, debida a la vibración del enlace C=C; en 1449.3 cm^{-1} , banda de intensidad media y ancha debida a las vibraciones de flexión de los enlaces C-H saturados; 1149.2 y 1123.1 cm^{-1} , bandas de intensidad media y finas, que corresponden a la vibración del enlace C-O del alcohol terciario; en 1036.9 y 1021 cm^{-1} , bandas anchas de intensidad media debidas a las vibración C-O del alcohol secundario de la posición 3.

En el espectro de RMN protónica del compuesto sintetizado se observan las siguientes señales: un doble de dobles en 5.96 ppm, con $J = 6 \text{ Hz}$ y $J = 1.5 \text{ Hz}$, que integra para 1H y un doble de dobles en 5.68 ppm, con $J = 5.7 \text{ Hz}$ y $J = 3.3 \text{ Hz}$, que también integra para 1H, estas señales corresponden a los protones vinílicos de C-16 y C-15; un multiplete en 3.61 ppm, que integra para 1H y corresponde al hidrógeno del C-3, base de hidroxilo; un singulete en 2.63 ppm que integra para 1H que es el protón del etinilo; triplete en 0.87 ppm que integra para 3H correspondientes a los hidrógenos del grupo metilo unido al C-18. En el espectro de ^{13}C se observan las señales de los siguientes carbonos: los carbonos vinílicos C-16 y C-15 en 135.42 ppm y 131.16 ppm; las señales de los carbonos acetilénicos en 82.79 ppm y 73.62 ppm; los carbonos C-17 y C-3, base de hidroxilo, en 83.76 ppm y 69.44 ppm respectivamente; en 19.93 ppm y 10.73 ppm los carbonos del grupo etilo.

Pese a que todo el 5 α -dihidrogestodeno que se utilizó, reaccionó, no se obtuvo un rendimiento de reacción mayor, debido a que la cetona de la posición 3 se redujo para dar la mezcla de los compuestos 3 β ,5 α -tetrahidrogestodeno y 3 α ,5 α -tetrahidrogestodeno, esto se explica porque el ataque nucleofílico del hidruro del borohidruro, puede ocurrir por cualquiera de los dos lados del anillo A del 5 α -dihidrogestodeno. De forma similar como ocurre al reducir la 5 α -dihidrottestosterona (Figura 26), en este caso también el alcohol 3 β es el producto principal, que es el compuesto más estable al haber menos impedimento estérico entre el hidroxilo en posición ecuatorial y el hidrógeno 5 α en posición axial.

Estos alcoholes por ser isómeros, son complicados de separar mediante cromatografía en columna, porque tienen valores de R_f muy similares, aun así se realizó la purificación del alcohol 3β utilizando una mezcla de eluyente poco polar y en vez de hacer la columna con presión (flash), se llevó a cabo por gravedad.

Después de realizar la purificación por columna cromatográfica además de obtener el producto $3\beta,5\alpha$ -tetrahidrogestodeno puro con el rendimiento antes mencionado (68%), se obtuvo el 4.8% de $3\alpha,5\alpha$ -tetrahidrogestodeno que es el producto minoritario de la reducción con NaBH_4 y el restante porcentaje correspondió a la mezcla de los alcoholes que no se logró separar por este método.

5.7. Reducción de 5α -dihidrogestodeno con L-selectride (pág. 31).

Para esta reacción donde se utilizó L-selectride como agente reductor, se observó mediante c.c.f que todo el 5α -dihidrogestodeno reaccionó para formar un único producto, que se trata del alcohol $3\alpha,5\alpha$ -tetrahidrogestodeno con un rendimiento de reacción de 97.6% (0.976 g), no fue necesario purificarlo mediante cromatografía en columna. El punto de fusión determinado fue de $192\text{-}194^\circ\text{C}$.

A continuación se describe el análisis espectroscópico del producto. Las bandas observadas en el espectro de IR son las siguientes: en 3568 cm^{-1} , de intensidad alta y fina, y en 3389.2 cm^{-1} , de intensidad alta y ancha, que corresponden a la vibración del enlace O-H de los alcoholes; en 3252.3 cm^{-1} , banda fina de intensidad alta, que se debe a la vibración del enlace C-H del grupo etinilo de la posición 17; 3068.6 , 3050.9 y 3000 cm^{-1} , bandas finas y débiles, que se deben a las vibraciones de estiramiento de los enlaces C-H saturados; $2967.7\text{-}2821.8\text{ cm}^{-1}$, bandas anchas de intensidad alta, que corresponden a las vibraciones de los enlaces C-H saturados; 1639.9 cm^{-1} , de intensidad débil y ancha, debida a la vibración del enlace C=C; 1443 cm^{-1} , banda fina de intensidad media, debida a las vibraciones de flexión de los enlaces C-H saturados; 1142.7 y 1129 cm^{-1} , de intensidad media y finas, que corresponden a la vibración del enlace C-O del

alcohol terciario; en 1065.1 cm^{-1} , banda intensa y fina, debida a la vibración del enlace C-O del alcohol secundario.

En el espectro de RMN de ^1H del compuesto obtenido se observan las siguientes señales más importantes: una señal doble de dobles en 5.96 ppm, con $J= 5.7\text{ Hz}$ y $J= 1.5\text{ Hz}$, y otro doble de dobles en 5.68 ppm, con $J= 5.7\text{ Hz}$ y $J= 3.6\text{ Hz}$, cada uno integra para 1H y corresponden a los hidrógenos del doble enlace que está entre los carbonos 15 y 16; un multiplete en 4.0 ppm, que integra para 1H y que corresponde al protón unido al C-3 base de hidroxilo; un singulete en 2.63 ppm, que integra para 1H y que corresponde al hidrógeno del grupo etinilo de la posición 17; un triplete en 0.87 ppm, que integra para 3H y que se asignó a los protones del metilo. Para el espectro de RMN de ^{13}C de este compuesto se observan las siguientes señales de carbonos: C-15 y C16 carbonos vinílicos del anillo D en 137.02 ppm y 132.47 ppm; en 84.57 ppm y 75.56 ppm las señales de los carbonos del grupo etinilo de la posición 17; C-17 y C-3 carbonos base de Oxígeno en 84.48 ppm y 67.21 ppm respectivamente; en 21.68 ppm y 11.70 ppm los carbonos del grupo etilo de la posición 13.

Como se había mencionado anteriormente, el L-selectride al ser un reductor químico altamente estereoselectivo, sólo se obtiene el alcohol 3 α porque el tamaño de los sustituyente sec-butilos, unidos al átomo de boro, impiden que la molécula de L-selectride interactúe con el átomo de oxígeno de la cetona por la cara α del 5 α -dihidrogestodeno, debido a la presencia del hidrógeno 5 en posición α , y de esta forma pueda ocurrir el ataque nucleofílico del hidruro sobre el carbonilo, para posteriormente formar el alcohol, por hidrólisis y la oxidación con peróxido de hidrógeno básico del intermediario organobórico, formado entre el L-selectride y el compuesto de partida (Figura 31).

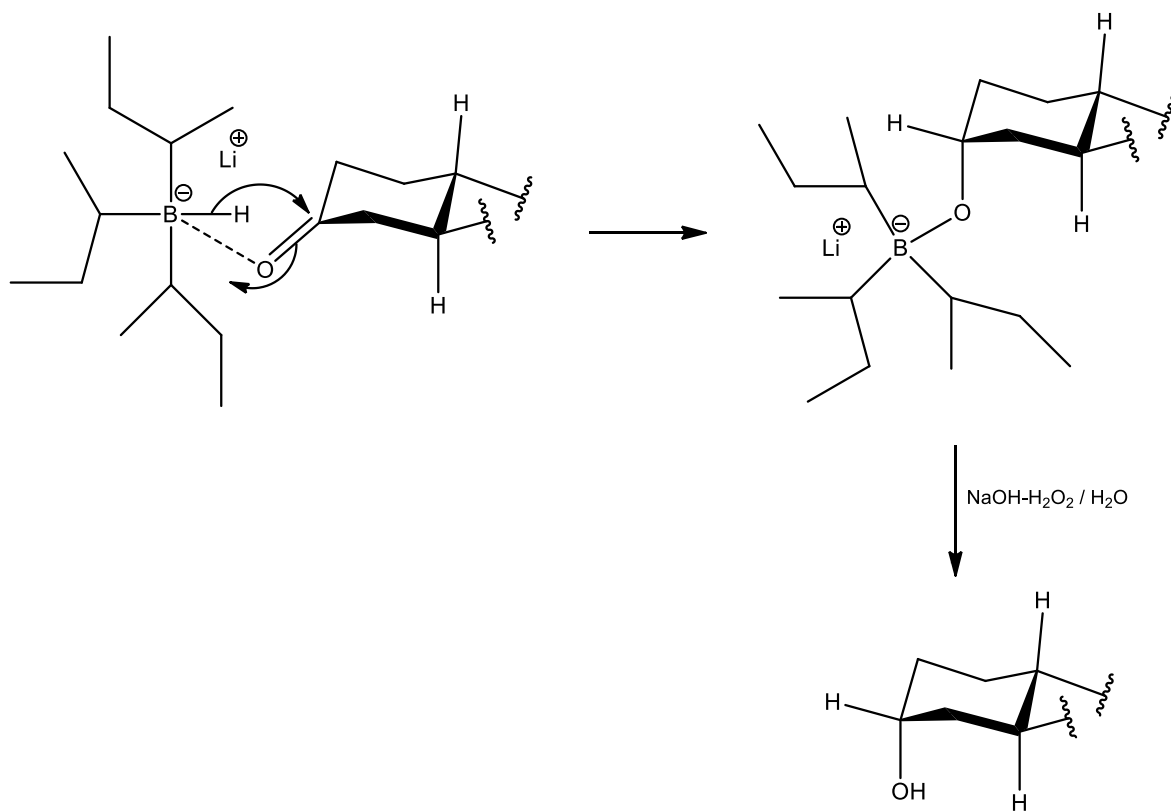


Figura 31. Mecanismo de la formación del 3 $\alpha,5\alpha$ -Tetrahydrogestodeno por reducción de 5 α -Dihydrogestodeno con L-selectride.

6. Conclusiones.

Se obtuvieron los derivados dihidro y tetrahidro de Gestodeno, y mediante su caracterización por espectroscopia de IR, RMN-¹H, RMN-¹³C se comprobó su pureza.

Mediante la reacción de Birch se logró la reducción del doble enlace de la testosterona, pero también se forma una pequeña proporción del alcohol 3 β .

Se logró la síntesis del compuesto 3 β -tetrahidrotestosterona mediante la reducción de la 5 α -dihidrotestosterona con NaBH₄, sin embargo, no fue posible aislarlo completamente de su isómero 3 α -tetrahidrotestosterona por cromatografía en columna.

Si se agrega etanol en las condiciones de reacción de Birch para la reducción de la testosterona es posible obtener el compuesto 3 β -tetrahidrotestosterona, sin que se forme de igual forma el alcohol 3 α , lo que facilita su purificación por cromatografía.

Se sintetizó el derivado 5 α del Gestodeno con un rendimiento bajo mediante la reacción de Birch, debido a que se tuvo que usar un tiempo de reacción corto y una cantidad de litio limitada a un equivalente para evitar la reducción del grupo etinilo.

Se intentó reducir el Gestodeno directamente al alcohol 3 β al agregar etanol a las condiciones de reacción de la reducción de Birch, como se había hecho con la testosterona, pero no se logró obtener el producto deseado.

Se demostró la alta estereoselectividad del compuesto L-selectride en la síntesis de los derivados 3 α -tetrahidrogestodeno y 3 α -tetrahidrotestosterona, puesto que en las reacciones donde se empleó este reductor químico solo se obtuvieron estos compuestos.

7. Bibliografía.

1. Del Pino Montes, J., *Osteoporosis: Concepto e importancia. Cuadro clínico*, Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, **2010**, 2 (4): S15-S20.
2. Hermoso de Mendoza, M. T., *Clasificación de la osteoporosis. Factores de riesgo. Clínica y diagnóstico diferencial*, An. Sis. Sanit. Navar., **2003**, 26 (3): 29-52.
3. *Prevention and management of osteoporosis: Report of a WHO scientific group*, **2003**, WHO Technical Report Series, 921, pp. 96-107.
4. Rincón, O., Díaz, I., Pérez, L. E., *Patogénesis de la osteoporosis: Papel de los estrógenos*, Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología, **2007**, 58 (2): 141-147.
5. Raisz, L. G., *Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects*, J. Clin. Invest., **2005**, 115 (12): 3318-3325.
6. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, *Risk and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women*, JAMA, **2002**, 288 (3): 321-333.
7. Larrea, F., Vilchis, F., Chávez, B., Pérez, A.E., Garza-Flores, J., Pérez-Palacios, G., *The Metabolism of 19-Nor Contraceptive Progestins Modulates Their Biological Activity at the Neuroendocrine Level*, J. Steroid Biochem., **1987**, 27 (4-6): 657-663.
8. Lemus, A.E., *Mecanismos Alternos de Expresión de la Actividad Estrogénica del Gestodeno, una Progestina Sintética de Tercera Generación*, Tesis Doctoral, **2002**, pp 22.

9. Bullock, L. P., Bardin, C. W., *Androgenic, Synandrogenic, and Antiandrogenic Actions of Progestins*, Annals New York Academy of Sciences, **1977**, 286: 321-330.
10. Djerassi, C., Miramontes, L., Rosenkranz, G., Sondheimer, F., *Steroids. LIV. Synthesis of 19-Nor-17 α -ethynyltestosterone and 19-Nor-17 α -methyltestosterone*, Journal of the American Chemical Society, **1954**, 76 (16): 4092.
11. Smith, H., Hughes, G.A., Douglas, G.H., Hartley, D., McLoughlin, B.J., Siddall, J.B., Wendt, G.R., Buzby, G.C., Herbs, D.R., Ledig, K.W., McMenamín, J.R., Pattison, T.W., Suida, J., Tokolics, J., Edgren, R.A., Jansen, A.B.A., Gadsby, B., Watson, D.H.R., Phillips, P.C., *Totally Synthetic (\pm)-13-Alkyl-3-hidroxy and Methoxy-gona-1,3,5 (10)-trien-17-ones and Related Compounds*, Experientia, **1963**, 19 (8): 394-396.
12. Santillán, R., Pérez-Palacios, G., Reyes, M., Damián-Matsumura, P., García, G.A., Grillasca, I., Lemus, A.E., *Assessment of the oestrogenic activity of the contraceptive progestin levonorgestrel and its non-phenolic metabolites*, European Journal of Pharmacology, **2001**, 427 (2): 167-174.
13. Lemus, A.E., Zaga, V., Santillán, R., García, G.A., Grillasca, I., Damián-Matsumura, P., Jackson, K.J., Cooney, A.J., Larrea, F., Pérez-Palacios, G., *The oestrogenic effects of gestodene, a potent contraceptive progestin, are mediated by its A-ring reduced metabolites*, Journal of Endocrinology, **2000**, 165 (3): 693-702.

14. Lemus, A.E., Santillán, R., Damián-Matsumura, P., García, G.A., Grillasca, I., Pérez-Palacios, G., *In vitro metabolism of gestodene in target organs: formation of A-ring reduced derivatives with oestrogenic activity*, European Journal of Pharmacology, **2001**, 417 (3): 249-256.
15. Jones, T.H., *Advances in the Management of Testosterone Deficiency*, KARGER, **2009**, 27: 1-4.
16. Rizner, T.L., Lin, H.K., Peehl, D.M., Steckelbroeck, S., Bauman, D.R., Penning, T.M., *Human type 3 3 α -hydroxysteroid dehydrogenase (aldoketo reductase 1C2) and androgen metabolism in prostate cells*, Endocrinology, **2003**, 144 (7): 2922-2932.
17. Fried, J., *Organic Reactions in Steroid Chemistry*, **1972**, New York, Editorial Van Nostrand Reinhold Company, volúmen I.
18. Birch, A.J., *Reduction by dissolving metals. Part I*, J. Chem. Soc., **1944**, 117: 430-436.
19. House, H.O., *Modern Synthetic Reactions*, **1965**, 1ra Edición, New York, Editorial W.A. Benjamin.
20. Wilds, A.L., Nelson, N.A., *The Facile Synthesis of 19-Nortestosterone and 19-Norandrostenedione from Estrone*, J. Am. Chem. Soc., **1953**, 75 (21): 5366-5369.
21. Bowers, A. Ringold, H.J., Denot, E., *Steroids. Cl. 19-Nordihydrotestosterone Derivatives*, J. Am. Chem. Soc., **1958**, 80 (22): 6115-6118.

22. McMurry, J., *Química Orgánica*, **2004**, 6ta Edición, Mexico, Editorial Thomson.
23. Reeder, A.Y., Joannou, G.E., *15 β -Hydroxysteroids (Part IV). Steroids of the human perinatal period: The synthesis of 3 α ,15 β ,17 α -trihydroxy-5 α -pregnan-20-one and its A/B-ring configurational isomers*, *Steroids*, **1995**, 60 (12): 796-801.