

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

OBTENCION FOTOQUIMICA DE UN NUEVO
HOMOLOGO DE LA PROGESTENONA

"16 α .17 α -(2'.1'-PROPENO)-PROGESTERONA"

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
Q U I M I C O
P R E S E N T A
LIDIA MARICELA MINERO RUESGA

1987



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.- DR. FRANCISCO GIRAL G.

Vocal.- DR. JOSE LUIS MATEOS G.

Secretario.- DR. PIERRE CRABBE.

1er. Supl.- QUIM. GUADALUPE MERCADO R.

2do. Supl.- QUIM. GLORIA PEREZ C.

SITIO DONDE SE DESARROLLO
EL TEMA:

Este trabajo fue realizado en las
Laborateries de Investigación de_
Syntex S.A. situado en el número_
2822 Calle Carretera México-Tolu-
ca. Telf. 70-33-33.

SUSTENTANTE: LIDIA MARICELA MINERO RUËSGA. Minero R.

ASESOR: DR. PIERRE CRABBE. _____

A mis padres como un hu—
milde homenaje a sus esfuer—
zos carifcos por formarme.

**AGRADEZCO AL DR. PIERRE CRABBE
Y AL DR. JOSE IRIARTE, SU VA--
LIOSA DIRECCION PARA LA REALI-
ZACION DE ESTA TESIS.**

OBTENCION FOTOQUIMICA DE UN NUEVO HOMOLOGO DE LA PROGESTERONA.

I.- INTRODUCCION.

II.- RESULTADOS.

III.- DISCUSION.

a) Generalidades.

b) Analisis e interpretacion de resultados con el fin de aclarar la estructura y configuracion de la --
16 α ,17 α -(2 $^{\circ}$,1 $^{\circ}$ - prepeno)- progesterona; y de --
los compuestos intermedios utilizados en su sinte-
sis.

c) Mecanismos de reaccion mas probables.

IV.- PARTE EXPERIMENTAL.

V.- CONCLUSIONES.

VI.- BIBLIOGRAFIA.

INTRODUCCION.

La investigación de nuevos productos farmacéuticos con propiedades mejoradas, requiere de estudios químicos previos, indispensables para su preparación, que además de su aspecto aplicado en la industria farmacéutica y práctica médica, presentan también una orientación académica por el carácter fundamental de los problemas que tratan.

Trata ésta tesis principalmente de la obtención de un nuevo tipo de hormona pregestacional, la 16^α, 17^α - (2', 1' - propeno) - pregnosterona. En el transcurso de la síntesis de este compuesto, se estudiaron las propiedades analíticas, espectrométricas, polarimétricas, etc., en que se basa la estructura asignada a los compuestos intermediarios preparados y la del compuesto final. Se discuten las constantes de los productos y sus interrelaciones químicas y se presentan los mecanismos más probables de su formación.

Se estudió además el comportamiento seguido por sistemas conjugados similares en otras reacciones de adición, en particular, la adición nucleofílica del ion metilato a cetonas α, β - no saturadas en pregnanos y estranos.

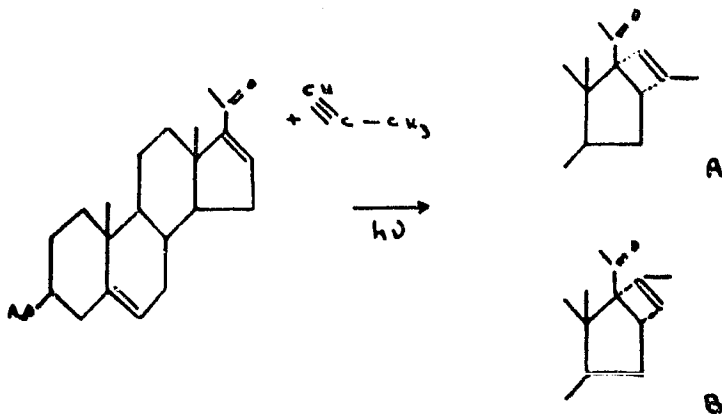
RESULTADOS.

A.- Adición fotoquímica de metilacetileno a Δ^{16} -20- cetonas esteroidales.

Como resultado de la cicloadición fotoquímica de propino sobre el acetato de preña -5,16- dien -3 β - el -20- ona (I) y de una serie de reacciones subsecuentes, se llegó a la obtención de un nuevo homólogo de la progesterona (V). Homólogos de este tipo presentan perspectivas interesantes en el campo de la medicina y de la bioquímica, ya que las propiedades potenciales de estos compuestos, en general, muestran variaciones que favorecen una versatilidad muy grande en su utilización.

El compuesto sintetizado presenta, de per sí, un gran interés químico pues tiene varias posibilidades de reacción por la estructura del nuevo sustituyente.

Las reacciones efectuadas para la preparación de la 16α , 17α , -(2',1' - preneo)- progesterona - (V) se resumen en los siguientes pasos de los cuales el más importante es el fotoquímico o primer paso:



De las dos posibilidades de reacción indicadas anteriormente, la primera (A) se ve favorecida y el producto correspondiente se forma casi exclusivamente. De hecho en nuestros experimentos, de tipo preliminar, sólomente aislamos este isómero. Pero la posibilidad teórica de formación de B no está excluida. La reacción sin embargo, tendría lugar en proporción mucho menor, previsión teórica que encuentra correspondencia en el resultado ya descrito.

El siguiente paso consiste en una hidrólisis alcalina con el propósito de obtener el alcohol libre en C-3. En una tercera reacción se realiza la oxidación controlada del grupo hidroxilo a la correspondiente cetona en C-3. En la etapa final un tratamiento alcalino induce la conjugación del sistema carbonílico α - β no saturado y completa así la estructura funcional básica de progesterona en el nuevo compuesto.

B.- Adiciones nucleofílicas a cetonas esteroideas α - β no saturadas.

1). Adición de metanol.- En este trabajo se reportan dos ejemplos de adición de este tipo. En la primera, se trató el diacetato de 3β , -21- dihidroxi - pregna -5,16- dien -20- ona (VIII), obtenido mediante una serie de pasos¹², con metanol en presencia de hidruro de potasio y se obtuvo un compuesto metoxilado en C-16 (IX). Análogamente por tratamiento de éter metílico de 15- dehidroestrone (XII) con metanol en medio alcalino, se obtuvo el correspondiente compuesto metoxilado en C-15 (XIII).

2). Formación de un epóxido.- Al tratar el éter metílico de

18 - dehidro - 14 β - estrena (XIV) con metanol acuoso en medio al
calino, se formó un puente epoxídico insertado entre los átomos -
de carbono C-16 y C-16.

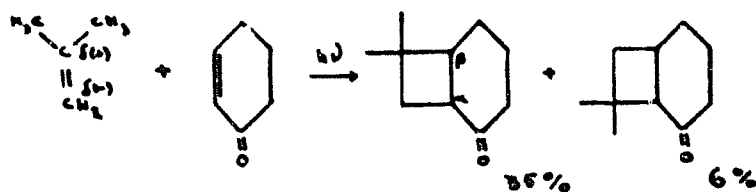
DISCUSION.

GENERALIDADES.

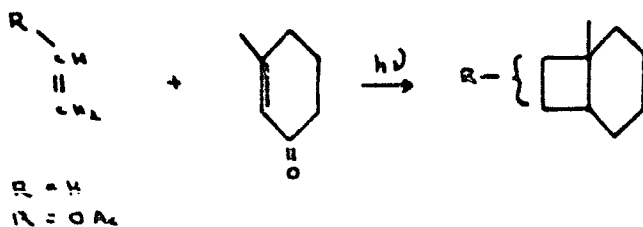
Entre los antecedentes de reacciones inducidas por irradiación en un sistema cetónico α, β - no saturado, nos parece conveniente mencionar en seguida aquéllas en que se origina un nuevo ciclo, por ser análogas a la ciclización fotoquímica del producto intermediario fundamental requerido para la síntesis del homólogo de la progesterona reportado como objetivo principal de esta tesis.

Reacciones de ciclización fotoquímica intermolecular:

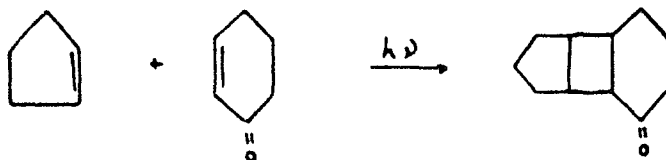
a).- Adición de alquenos a sistemas cetónicos α, β - no saturados^{8, 10}.



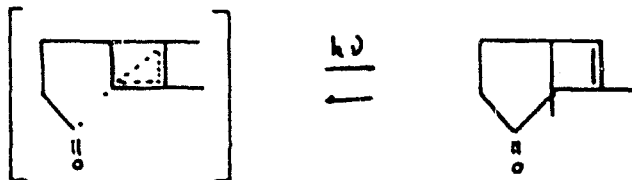
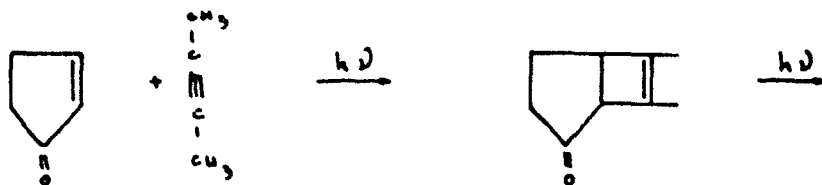
b).- Adición fotoquímica de alquenos en ciclohexanonas sustituidas¹¹.



c).- Adición de cicloolefinas a sistemas cetóni--
cos α, β - no saturados¹⁰.



d).- Reacciones de fotocondensación entre alquinos
y cetonas α, β - no saturadas².

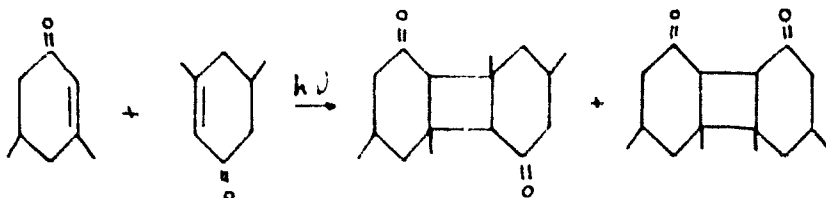


Se encuentran en la literatura reportadas otro tipo de reacciones fotoquímicas realizadas entre dos ciclos que contengan el sistema cetonas α, β - no saturados, este tipo de reacciones es más conocido.

a).- Reacción de formación de ciclobutenos por inducción de la luz³.

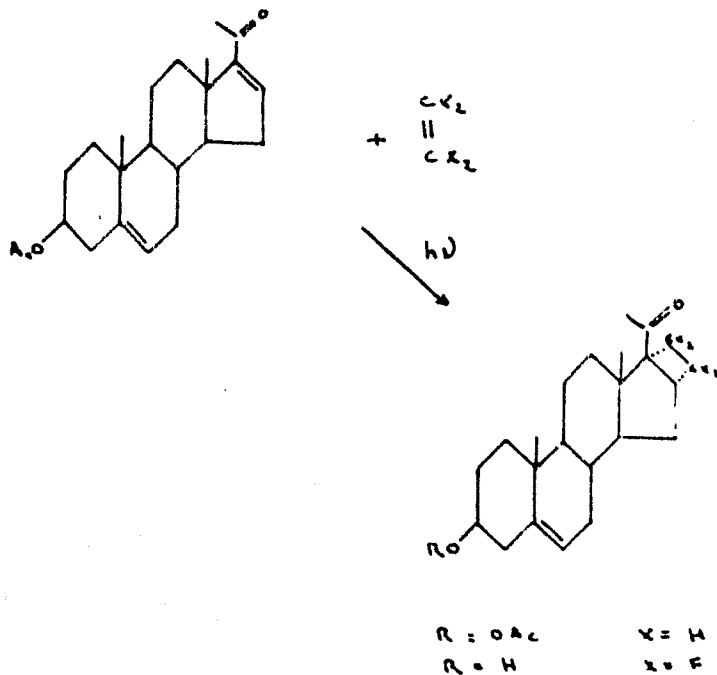


b).- Formación fotoquímica de un ciclobuteno entre ciclohexanos que contienen el sistema cetonas α, β - no saturadas⁷.



Recientemente se llevaron a cabo irradiaciones con esteroi-
des de la serie progestacional y con etileno para formar per ci-
cloadición variantes de estos compuestos, que en la época actual
encuentran gran número de aplicaciones. Del trabajo reportado por

John H. Fried¹ se obtienen los siguientes ejemplos:



ANÁLISIS E INTERPRETACION DE RESULTADOS.

A continuación subrayaremos los datos más sobresalientes en que se basan las asignaciones de estructura y configuración de cada una de las nuevas sustancias preparadas y reportadas en este trabajo.

La interpretación que se indica sobre las constantes físicas de los compuestos descritos, considerada conjuntamente con los datos reportados en la literatura relativos a los grupos funcionales correspondientes y la concordancia de los valores teórico y práctico del análisis elemental, establecen la estructura y estereoquímica particulares de nuestros compuestos.

Para la interpretación de los espectros de resonancia magnética nuclear, efectuados sobre cada uno de los nuevos fotoproducidos preparados, se tomaron en cuenta la multiplicidad de la señal, las intensidades relativas de un mismo multiplete, el desplazamiento químico esperado, así como el inducido por efectos de tipo diamagnético o paramagnético y la medida de la constante de acoplamiento.

En la obtención del acetato de 3β - hidroxí -16 α ,17 α - (3',1' - propeno)-pregna -3- en -20- ena (II) se comprobó que se había adicionado el propeno sobre el sistema de cetona α , β - no saturada, en primer lugar porque la absorción característica de este último grupo en la región ultravioleta había desaparecido, apareciendo en su lugar un pequeño máximo de absorción entre 290 y 292 $m\mu$, correspondiente a la cetona saturada en (20). Sin embargo presenta una intensidad anormalmente grande ($\log \epsilon$ 2.22) lo cual indica que se encuentra en relación de homoconjugada

ción (posición β , γ - con relación al carbonilo) a la cetona. - Esto demuestra la presencia de la doble ligadura existente entre los átomos de carbono C-1' y C-2' formadores del nuevo ciclo tetracarbónico.

La determinación del espectro de resonancia magnética nuclear de este fotoproducto, proporcionó una señal de frecuencia a 354 c/s, debida al protón en C-1'; a 325 c/s aparecen las señales correspondientes a los protones en C-6; a 280 y 306 c/s tenemos las señales correspondientes a las interacciones de los protones en C-3; a 193 c/s se tiene la señal del protón en C-13; a 120 c/s se tienen las señales correspondientes a los protones en C-21; a 120,5 c/s se tienen las señales de los protones correspondientes a las interacciones entre el ion acetato con los protones en el átomo de carbono C-3; a 61,3 c/s aparecen las señales correspondientes a los protones en C-19 y a 41,5 c/s tenemos las señales debidas a los protones en C-13.

Para la 3β - hidroxil -16 α ,17 α -(2',1' - propeno)- propa -5- en -20- ena (III) se demostró la existencia de la función alcohol libre (en C-3 β), por medio de la aparición de una banda característica de este grupo a 3400 cm^{-1} en espectro infrarrojo.

En la resonancia magnética nuclear apareció una señal a 103 c/s debida a los protones del metilo alílico que se encuentra como substituyente en el átomo de carbono C-2'; otra señal importante en la comprobación estructural del compuesto es la que corresponde al hidróxilo en C-3 y que se registró a 192 c/s.

La 16 α ,17 α -(1',2' - propeno)- propa -5- ena -3, 20- dieno

(IV) obtenida por oxidación del hidroxil-esteroide libre III, presentó todas las señales características ya antes mencionadas; correspondientes a los grupos comunes. Por espectro infrarrojo aparece una banda a 1720 cm^{-1} , que nos comprueba la oxidación del grupo hidroxilo en C-3 ya que esta banda es característica de cetonas. La estructura de Δ^3 -3-cetona (β - γ -no saturada) se comprobó por medio del espectro ultravioleta, en el cual no apareció el máximo a $240 \text{ m}\mu$, correspondiente a las cetonas α - β -no saturadas.

En el nuevo homólogo de la progesterona (V) se determinó su espectro de absorción ultravioleta el cual mostró a $240 \text{ m}\mu$ un máximo característico de la conjugación existente entre la doble ligadura compartida por los átomos de carbono C-4 y C-5 y la cetona en C-3; en el espectro infrarrojo se registró la señal correspondiente a 1670 cm^{-1} debida al mismo cromóforo.

Los datos de resonancia magnética nuclear confirman, como los descritos anteriormente, la existencia del nuevo ciclo formado entre los átomos de carbono C-16 y C-17 del esteroide; aparecen las señales de los hidrógenos del metilo alílico en C-2' a -101 , 102.5 y 105.6 c/s ; también el máximo referente a el protón en C-1' a 354 c/s y en general todos los datos concuerdan con la estructura propuesta.

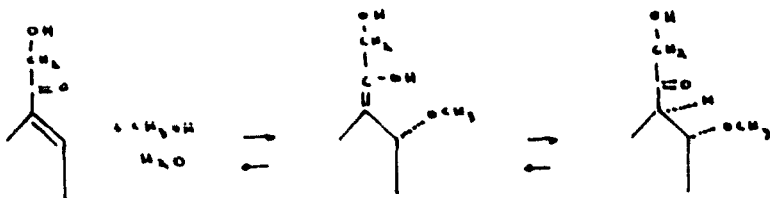
En el derivado metoxilado libre, 3β , 21-dihidroxi-16 α -metoxi-pregn-5-en-20-ona (IX), obtenida amerse, los datos de polaridad, espectros ultravioleta e infrarrojo y reacción de

raro de 2,3,5- trifenil tetraselio para α - cetoles confirman su estructura.

Al preparar el diacetato correspondiente (X) se comprobó — por su espectro infrarrojo la desaparición de la doble ligadura en Δ^{16} por el desplazamiento batocrómico de la banda de carbonylo, tampoco aparece ninguna banda de hidroxilo que supondría la adición de agua sobre esta doble ligadura; esta posibilidad no podría descartarse por los antecedentes reportados por Marcker¹³.

En la resonancia magnética nuclear aparece una banda simple característica de grupos metoxilo a 189,8 c/s.

En las condiciones básicas en que se efectuó la reacción — existe la posibilidad de formación intermedia de la forma enólica; esta forma enólica se encuentra estabilizada por resonancia



y por adición 1,4 de metanol más probable por el lado α , origina el compuesto metoxilado (IX) con la configuración alfa del metoxilo en C-10, cuya formación es favorecida por estar menos impedido ese lado de la molécula. Esta reacción 1,4 es parecida a —

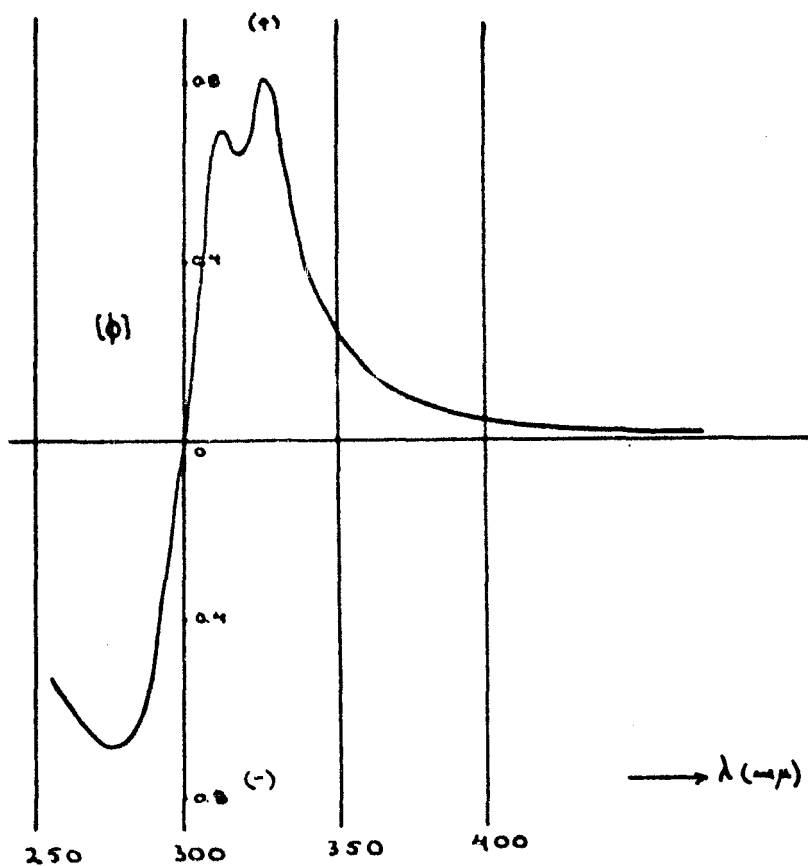
las que se efectúan sobre los átomos del carbono C-11, C-12 y C-17 en reacciones similares.

En el espectro infrarrojo del éter metílico de 15 ξ - metoxiestrena (XIII) aparecen dos bandas importantes, una a 1735 cm^{-1} y otra a 1613 cm^{-1} , que corresponden a la cetona saturada en C-17 y al anillo aromático de la molécula, respectivamente; en el espectro ultravioleta aparecen dos máximos de absorción a $270 \text{ m}\mu$ - que también nos indican la presencia del anillo aromático; no presenta ninguna banda de absorción a $240 \text{ m}\mu$ lo cual indica la desaparición de la doble ligadura y la posible inserción de un sustituyente.

En la resonancia magnética nuclear aparece una señal a 67 c/s que precede de los protones en C-18; también aparece una señal a 196.5 c/s que se debe a los hidrogenos del grupo metoxilo en C-18; el agrupamiento metoxilo aromático en C-3 aparece a 224.3 c/s , frecuencia mayor por la influencia del cono protector del anillo aromático. La señal que aparece a 242 c/s proviene del protón en C-15 que se hace visible por la influencia del metoxilo. Los protones aromáticos aparecen a $398, 428$ y 436 c/s , como es correspondiente.

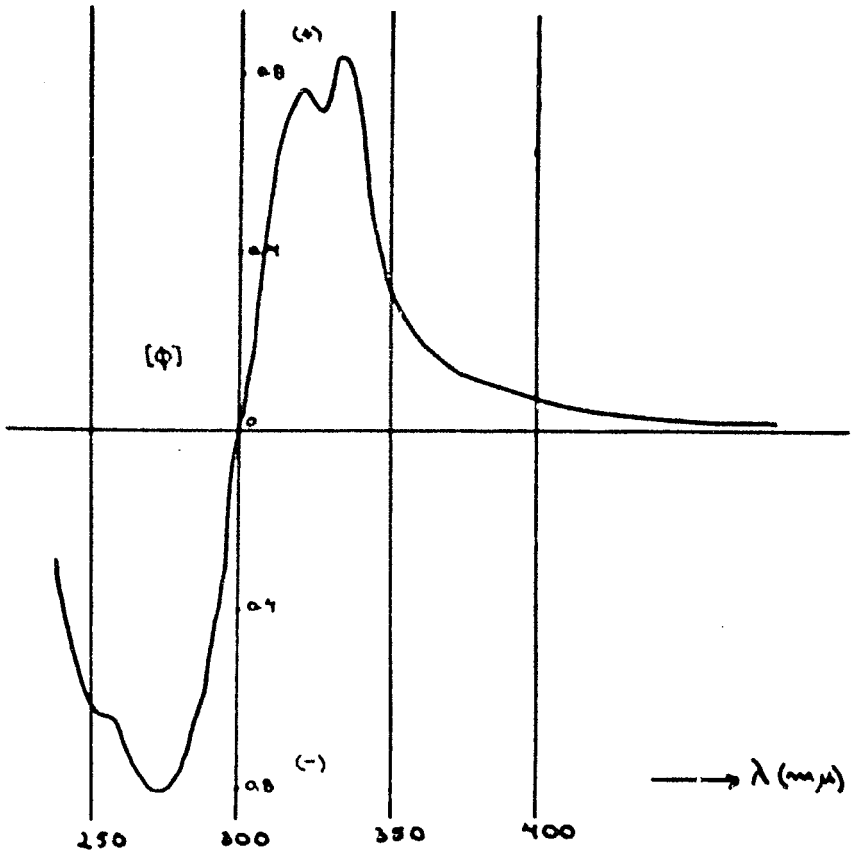
En el éter metílico de 16,16 ξ - óxido - 14 β - estrena (XV) aparecen en el espectro infrarrojo bandas a 1740 y 1610 cm^{-1} debidas al grupo cetónico de la molécula y al anillo aromático respectivamente; este anillo aromático produce en el espectro ultravioleta dos picos de absorción a 278 y $287 \text{ m}\mu$.

Se confirmó la introducción de un átomo de oxígeno por medio de resonancia magnética nuclear en la cual aparecieron dos dobletes a 208.9, 209.3 y 227, 229.8 c/s debidos a los protones en los átomos de carbono vecinos, donde se inserta el oxígeno epoxidico; de esta observación se deduce que el epóxido se formó entre los átomos de carbono C-18 y C-19. La posibilidad de epoxidación entre C-14 y C-15 quedó así excluida.



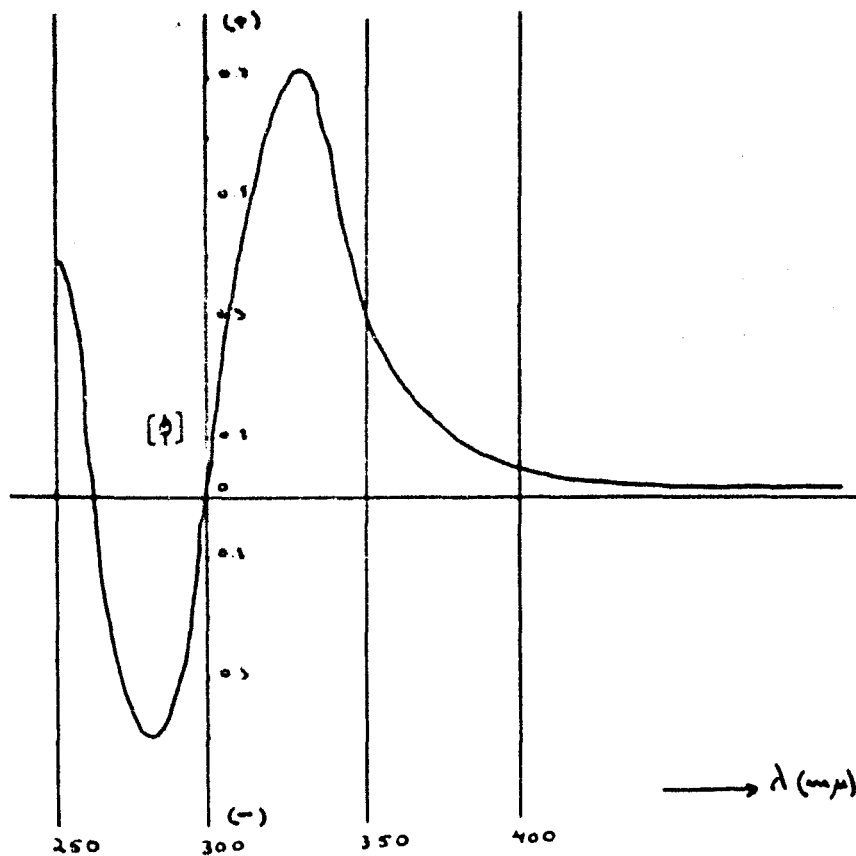
(FIG. 1).

Curva de dispersión rotatoria del acetato de 3 β - hidroxil
-16 α , 17 α - (2', 1' - propeno) - propa - 5 - en - 20 - ona.



(FIG. 2).

Curva de dispersión rotatoria de la 3 β - hidroxil -16 α ,
17 α - (2',1' - propeno) - pregn -5- en -20- ona.



(FIG. 3).

Curva de dispersión rotatoria del éter metílico de 15 -
metoxi - estrona.

Los datos que sobre dispersión rotatoria se obtuvieron para el acetato de 3 β -hidroxi-18 α ,17 α -(2',1'-propeno)-pregn-3- en -20- ena (II) nos proporcionaron, al ser tabulados, una curva (Fig. 1) con efecto de Cotton positivo con amplitud $\alpha = 350^\circ$ y extremos $[\phi]_{326} +17,668.5^\circ$ y $[\phi]_{277} -18,961.1^\circ$. De esto se deduce que el nuevo sustituyente entró por atrás de la molécula - (α) y que la cadena de acetilo en C-17 tiene la configuración β normal, pues se conoce que cuando el centro asimétrico en el átomo de carbono C-17, vecino del cromóforo carbonílico en C-20, tiene esa configuración (β) se produce siempre un efecto de Cotton positivo; y negativo cuando tiene la configuración opuesta.

Para decidir sobre la posición en que se encuentra el metilo vinílico en el compuesto II, resultado de la formación del nuevo ciclo, es necesario considerar conjuntamente los datos que sobre el producto se obtuvieron, la forma de reaccionar posible de las moléculas y los efectos causados por la excitación $n \rightarrow \pi^*$ del cromóforo.

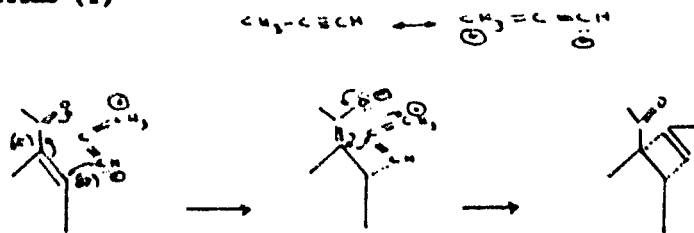
MECANISMOS DE REACCION.

Son concebibles dos rutas mecanísticas de reacción, iónica y per radicales libres y de cada una resultan dos posibilidades de inserción para el propeno.

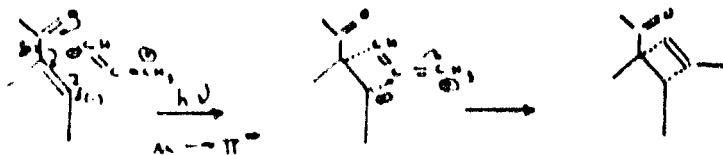
En un posible mecanismo iónico se consideraría la polarización del propeno y un ataque del átomo de carbono C-1' al átomo de carbono C-10 deficiente en electrones en la molécula estereoido no excitada, seguidos de un racemado y ciclación mediante un en-

lazo que va del átomo de carbono C-17 al C-3'. Tomando en cuenta este mecanismo quedaría el metilo vialílico C-3' unido por medio del átomo de carbono C-2' al átomo de carbono C-17, lo cual se está completamente de acuerdo con los resultados y con las consideraciones de Hückel¹⁵, quien postula una inversión en la polaridad de las moléculas al ser expuestas a la luz ultravioleta de longitud de onda corta; con esto cambia la forma de entrada del propino, atacando primeramente sobre el átomo de carbono alfa al grupo cetónico (C-17) que se ha convertido en el centro deficiente en electrones. Queda en esta forma el metilo unido al átomo de carbono C-2' que forma enlace con el C-16 del esteroide.

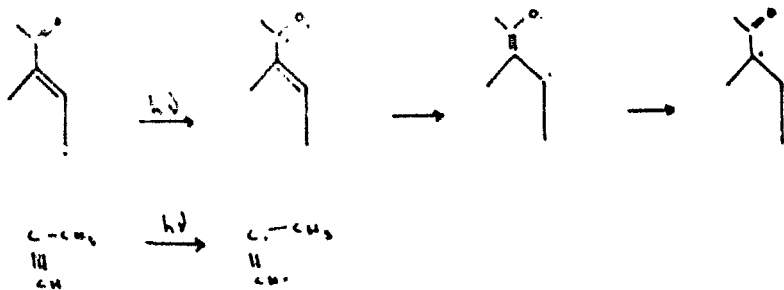
Mecanismo (1)



Mecanismo (2)



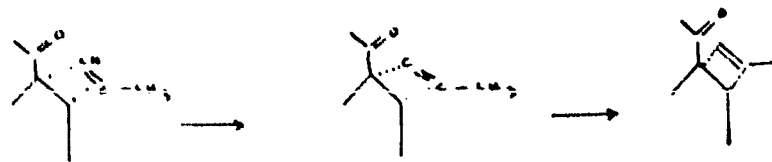
Si se piensa en un mecanismo por radicales libres tomando -- en cuenta las consideraciones anteriores y además las referentes a estabilidad de iones terciarios y secundarios, formados en el -- seno de la solución, así como su orden de reactividad, se llega -- también a la conclusión de que la forma de entrada del propino es -- tal que da la mayor probabilidad para la formación del $16\alpha, 17\alpha$ -- $2', 1'$ - propeno - esteroide y menor probabilidad para el $16\alpha, 17\alpha$ -- $1', 2'$ - propeno - esteroide.



Mecanismo (3)



Mecanismo (4)



Aunque no de una manera inequívoca, estas consideraciones - antes expuestas encuentran apoyo muy significativo en los resultados prácticos obtenidos al interpretar el espectro de resonancia magnética nuclear, en el cual el máximo observado correspondiente al protón vinílico del nuevo ciclo apareció a 354 c/e valor - que resulta muy alto para una señal vinílica normal, a menos que se encontrara bajo el ceno de influencia de algún elemento muy - electre negativo; en ese caso, sólo encontrándose el protón viní-
lico en el átomo de carbono unido en C-17, puede estar sujeto a - esa influencia del oxígeno (desplazamiento para-magnético) en el -
átomo de carbono C-20 y presentar la señal antes dicha; en el -
caso contrario si suponemos que el hidrógeno está en el átomo de -
carbono unido en C-16, no se obtendría un valor tan alto de la -
frecuencia de resonancia magnética de ese protón, apareciendo -
a campo más alto.

PARTI EXPERIMENTAL

Las constantes físicas de los productos sintetizados fueron determinadas en:

- a) Departamento Analítico de los Laboratorios Syntex en México D.F.
- b) Departamento Analítico de los Laboratorios Syntex en Palo Alto, California, E.E.U.U.
- c) Midwest Microlab, Inc. en Indiana, Indianapolis.
- d) Mikroanalytischer Lab. Dr. A. Berahardt en Höhenweg 17, -
Mülheim/Huhr Alemania.

Espectros Infrarrojo.- Se determinaron en pastilla de bromuro de potasio anhidro en un aparato Perkin-Elmer, modelo 31, con prisma de cloruro de sodio y a 20°.

Espectros Ultravioleta.- Se determinaron en un espectrofotómetro Beckman D.U. con etanol al 95% como disolvente y a 20°.

Rotaciones ópticas.- Se determinaron en un espectropolarímetro fotoeléctrico de Rudolph, usando cloroformo como disolvente - - (2 - 5 mg. de esteroide por 2 ml. de solvente) y a 20°.

Microanálisis.- Fueron efectuados en los laboratorios c) y d) antes citados, las muestras fueron secadas durante 2 a 3 días y a 60° - 90°, según el caso.

Espectros de Resonancia Magnética Nuclear.- Fueron efectuados en los laboratorios Syntex en Palo Alto. Las unidades en que se encuentran reportados estos datos son ciclos por segundo.

Dispersión Rotatoria.- Se determinó en un aparato modelo ORD/UV-5

de la casa "Tokai Instruments Co., Ltd." Tokio Japon, en die
cuyo caso el autor de este trabajo es el III°.

Porque en este caso, las observaciones en tubos capilares y en un
aparato de "flow" hacen que los puntos de fusión estén reportados en
grados centígrados y no en Fahrenheit.

El instrumento usado en las irradiaciones era un
tipo (destinado por el fabricante de radiación) y de calidad espe-
cial.

Como las irradiaciones daban en cristalizaciones fueran redes
cúbicas.

Por "radiación de neutrones" se usó una solución 0.1 N. de un
sulfato de sodio en agua destilada oscura, (ref. 10).

Los efectos producidos en los cristales de placas preparadas
por el autor (por el efecto de la material fluorescente).

Los efectos de la "luz" de rayos X de tipo K_α empleada en
la irradiación, muestra toda la región ultravioleta.

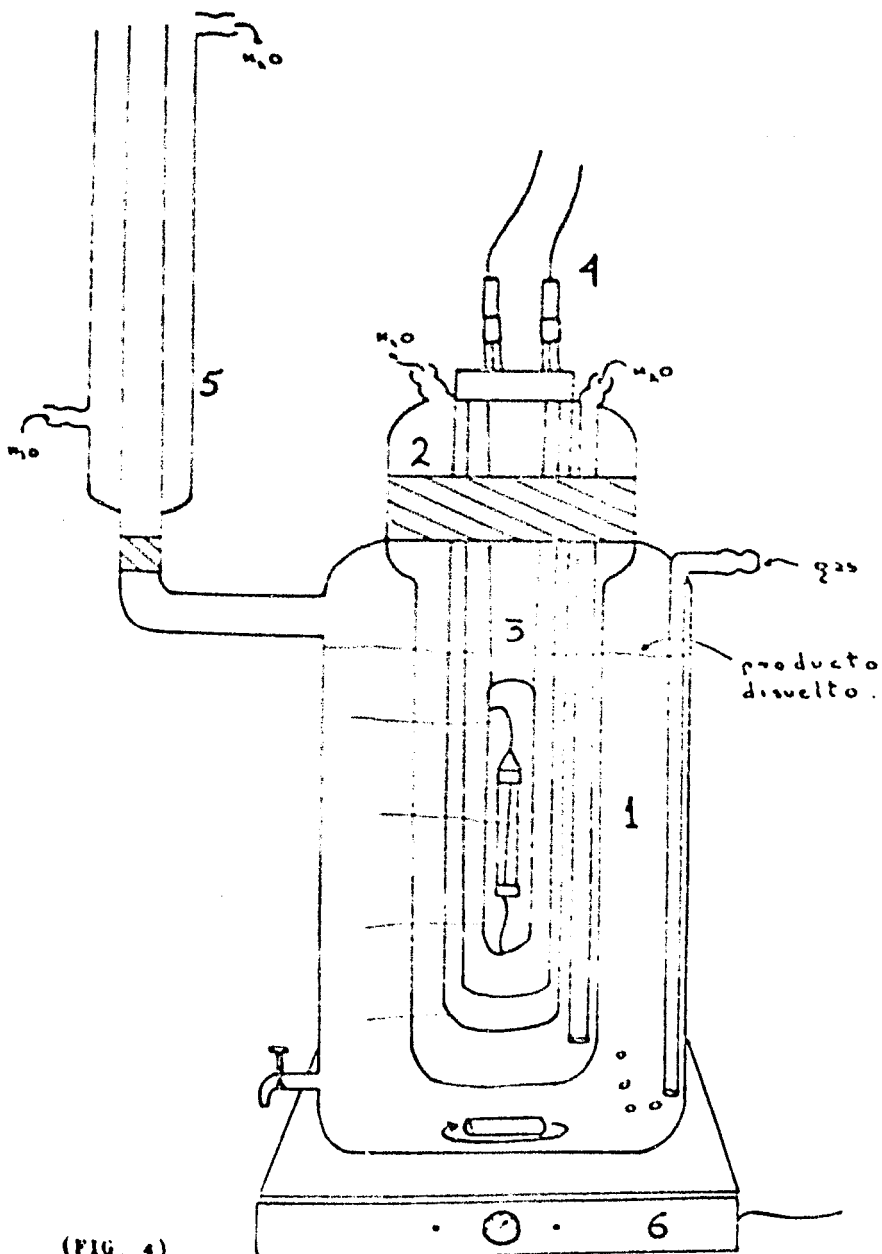
LISTA DE MATERIAS PRIMAS Y PRODUCTOS UTILIZADOS EN LAS REACCIONES.

- I.- Acetato de preña -5,16- dien -3 β - el -20- ena.
- II.- Acetato de 3 β - hidroxil -16 α ,17 α -(2',1' - propeno)- preña -8- en -20- ena.
- III.- 3 β - Hidroxil -16 α ,17 α -(2',1' - propeno)- preña -5- en -20- ena.
- IV.- 16 α ,17 α -(2',1' - Propeno)- preña -5- eno -3,20- diena.
- V.- 16 α ,17 α -(2',1' - Propeno)- progesterona.
- VI.- Diacetato de preña -5,16,20- trieno -3 β ,20- diol.
- VII.- 3 β - Hidroxil -21- yodo - preña -5,16- dien ena.
- VIII.- Diacetato de 3 β ,21- dihidroxil - preña -5,16- dien -20- ena.
- IX.- 3 β ,21- Dihidroxil -16 α - metoxil - preña -5- en -20 - ena.
- X.- 3 β ,21- Diacetato de 16 α - metoxil - preña -5- en -20- ena.
- XI.- Acetato de 21- hidroxil -16 α - metoxil - preña -5- en -20- ena.
- XII.- Eter metílico de 15- dehidroestrona.
- XIII.- Eter metílico de 15 ξ - metoxil - estrona.
- XIV.- Eter metílico de 15- dehidro -14 β - estrona.
- XV.- Eter metílico de 15,16 ξ - oxido -14 β - estrona.

OBTENCION FOTOQUIMICA DEL ACETATO DE 3 β - HIDROXI - 14 α ,17 α -
(2',1' - PROPENO) - PREGN - 5 - EN - 20 - ONA (II)_A

En un aparato como el descrito anteriormente (Fig. 4), fueron puestos 20 g. de acetato de preña - 5,16 - dien - 3 β - el - 20 - ona (I) disueltos en 300 ml. de tetrahidrofurano anhidro y exento de peróxidos. Se pasó una corriente de propino por la solución mantenida a temperatura ambiente durante 2 hrs.; simultáneamente a la saturación de la solución se irradió esta con una lámpara de mercurio Hanan q-81 protegida con una camisa de refrigeración con agua corriente. Durante las 2 hrs. que se irradió la solución se agitó por medio de una barra magnética y se cubrió el aparato con papel de aluminio como protección para el experimentador. El estudio de una alícuota por cromatografía en capa delgada y por espectrometría ultravioleta mostró que se había formado 65% del material deseado (II) y quedaba 20% de material no transformado, además de subproductos provenientes de otras reacciones fotoquímicas.

El producto principal fue separado por cromatografía en columna de sílice (1 g. de esteroide: 25 g. de sílice). Por elución con una mezcla 9:1, de hexano-acetato de etilo cristalizaron 12,2 g. del compuesto II con p.f. 141°-143°. Se recorrenografiaron en columna de sílice (1 g. de esteroide: 50 g. de sílice), obteniéndose el producto puro con punto de fusión 148°-150°. Este fue recrystalizado de hexano y determinada su estructura por las si-



(FIG. 4).

- 1.- Reactor de cuarzo; 2.- Sistema de refrigeración para la lámpara; 3.- Lámpara de mercurio; 4.- Electrodo; 5.- Refrigerante; y 6.- Placa magnética.

siguientes constantes: p.f. $149^{\circ}-151^{\circ}$; $[\alpha]_D -90^{\circ}$; D.R.: $[\phi]_{600}$
 $+423.7^{\circ}$, $[\phi]_{500} -444.7^{\circ}$, $[\phi]_{450} +1376.9^{\circ}$, $[\phi]_{370} +3877^{\circ}$, $[\phi]_{326}$
 $+17,664.3^{\circ}$, $[\phi]_{321} +15,719.3^{\circ}$, $[\phi]_{317} +16,303.7^{\circ}$, $[\phi]_{308} +6,249.7^{\circ}$,
 $[\phi]_{302} 0^{\circ}$, $[\phi]_{298} -7,732.6^{\circ}$, $[\phi]_{277} -18,961.1^{\circ}$, $[\phi]_{243} -13,376.6^{\circ}$,
 $[\phi]_{237} -13,876.6^{\circ}$, $[\phi]_{264} -16,324.7^{\circ}$, $[\phi]_{250} -12,923.1^{\circ}$, $[\phi]_{236}$
 $-12,711.4^{\circ}$, $[\phi]_{222} 0^{\circ}$, $[\phi]_{214} +13,140.4^{\circ}$; $\lambda_{max.}$ 290-292 m μ
(log ϵ 2.22); $\nu_{max.}$ 1740, 1785 cm^{-1} ; n.m.r.: 41.5(18-H), 61.3
(19-H), 120.5(3 β -OAc), 120(21-H), \sim 193(16 β -H), 260, 306(3 α -H),
 \sim 325(H en C-6), \sim 354(H en C-1) c.s.

Análisis: Calculado para $C_{26}H_{36}O_3$: C, 78.74; H, 9.13; O, 12.11. En-
contrado: C, 78.99; H, 9.09; O, 11.96.

OBTENCIÓN DE 3 β - HIDROXI -16 α ,17 α - (2',1' - PROPENO) - PREGN
-5- EN -20- ONA (III).

Se disuelven 2.16 g. de acetato de 3 β - hidroxí -16 α ,17 α -
-(2',1' - propeno)- pregn -5- en -20- ona (II) en 5 ml. de tetra-
hidrofurano y son tratados con 300 ml. de una solución metanólica
de hidróxido de potasio al 3%. Se calienta a reflujo durante 30 -
minutos, tiempo suficiente para esta hidrólisis, se neutraliza -
con ácido clorhídrico acuoso y se vierte la mezcla de reacción -
sobre 500 ml. de agua. El aislamiento del producto se hace por -
extracción con cloruro de metileno, se lava, se seca, se evapora -
el exceso de solvente y se cristaliza de metanol. Se obtienen ---
1.25 g. del alcohol esteroide (III) con un p.f. $160^{\circ}-162^{\circ}$ y $[\alpha]_D$
 $+173^{\circ}$.

El producto recristalizado de metanol suministró los siguientes datos analíticos: p.f. 164° - 166° ; $[\alpha]_D -164^{\circ}$; D.R.: $[\phi]_{600} +642.1^{\circ}$, $[\phi]_{589} +642.1^{\circ}$, $[\phi]_{480} +1,493.2^{\circ}$, $[\phi]_{380} +6,253.8^{\circ}$, $[\phi]_{328} -18,329.2^{\circ}$, $[\phi]_{321} -16,583.3^{\circ}$, $[\phi]_{316} -12,316.4^{\circ}$, $[\phi]_{308} +6,421.2^{\circ}$, $[\phi]_{301} 0^{\circ}$, $[\phi]_{296} -85.9^{\circ}$, $[\phi]_{290} -14,942.1^{\circ}$, $[\phi]_{278} -18,299.8^{\circ}$, $[\phi]_{246} -13,352.6^{\circ}$, $[\phi]_{241} -13,662.6^{\circ}$, $[\phi]_{231} -9,499.6^{\circ}$, $[\phi]_{242} -12,916.8^{\circ}$, $[\phi]_{328} -13,901.3^{\circ}$, $[\phi]_{234} -12,289.2^{\circ}$, $[\phi]_{218} 0^{\circ}$, $[\phi]_{212} -1,305.5^{\circ}$, $[\phi]_{210} 0^{\circ}$; $\lambda_{max.} 294 m\mu$ ($\log \epsilon 2.23$); $\nu_{max.} 3400, 1785 cm^{-1}$; n.m.r.: 41.5(1H-H), 60(1H-H), ~ 103 (metilo alifático), 129(2H-H), 192(-OH), ~ 320 , ~ 354 (H en C-6) c/s.

Análisis: Calculado para $C_{24}H_{34}O_2$: C, 81.31; H, 9.67; O, 9.02. Encontrado C, 81.43; H, 9.76; O, 8.84.

OBTECIÓN DE 16 α , 17 α -(2', 1' - PROPENO)- PREGN -5- ENO -3, 20- DIO

NA (IV)

A 1 g. de 3 β - hidroxil -16 α , 17 α -(2', 1' -propeno)- pregn-5- en -20- ona (III) disuelto en 250 ml. de acetona anhidra (destilada sobre permanganato de potasio), y enfriada la solución de 0° - 3° se agita magnéticamente y en estas condiciones se le adicionan gota a gota 0.7 ml. de reactivo de Jones, la operación total dura de 5 a 7 min. interrumpiéndose la reacción por adición de hielo.

El producto se extrae con cloruro de metileno, se lava, se seca, se evapora el exceso de solvente y se separa por cromatografía preparativa en placas de sílice. Las bandas de este producto son de una polaridad intermedia entre la materia prima y su correspondiente cetona conjugada (V), la cual se va formando en el transcurso de la manipulación. Finalmente se obtiene 700 mg. de cristales que se.

tienen ultravioleta en la región de 240 m μ .

Por recristalización con metanol se obtiene el compuesto ---
puro: p.f. 142°-144°; $[\alpha]_D -200^\circ$; ν_{max} . 1720, 1787 cm $^{-1}$; ----
s.m.r.: 43.2(18-H), 71(19-H), 103 (metilo alílico), 130(21-H), -
~ 323(H en C-6) c. s.

Análisis: Calculado para C $_{24}$ H $_{32}$ O $_2$: C, 81.77; H, 9.18; O, 9.08. En--
contrado: C, 80.94; H, 9.02; O, 9.23.

OBTENCIÓN DE LA 16 α , 17 α -(2', 1' - PROPENO)- PROGESTERONA (XV).

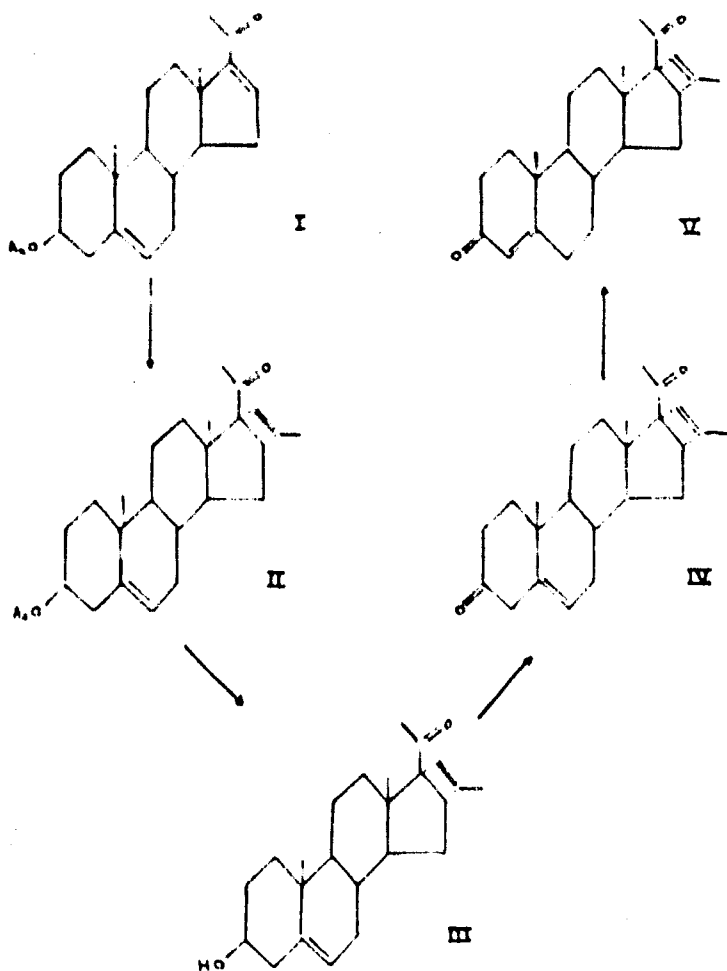
Disueltos 230 mg. de 16 α , 17 α -(2', 1' - propeno)- pregn-
-5- eno-3,20- dieno (XIV) en 2 ml. de tetrahidrofurano anhidro,
se trata con 50 ml. de una solución metanólica de hidróxido de
potasio al 1%. Se agita la reacción por medio de una barra magné-
tica y se pasa una corriente de nitrógeno durante 30 min., tiem-
po después del cual el producto se ha conjugado. La reacción se
vierte en agua y se extrae con cloruro de metileno, se seca, se
evapora el solvente y se cromatografía en placas preparativas --
fluorescentes de alílice. Se revelan con luz ultra-violeta para --
separar la franja correspondiente a la ciclobuteno-progesterona--
(XV) que suministró 300 mg. de producto homogéneo.

Por cristalización con metanol se obtienen 66.3 mg. de ----
cristales blancos en forma de agujas con las siguientes constan-
tes: p.f. 175°-176°; $[\alpha]_D +324^\circ$; λ_{max} . 240 m μ (log ϵ 4.12); -
 ν_{max} . 1670 cm $^{-1}$; s.m.r.: 43.6(18-H), ~ 71.6(19-H), 101.0, --

102.5, 104.6 (metile vinilico), 129.7(21-H), ~ 195(16 β -H), -
~ 343(H en C-4); ~ 354 [-HC-C(CH₃)-] c/s.

Análisis: Calculado para C₂₄H₃₂O₂: C, 81.77; H, 9.15; 0.9, 0.08. En--
contrado: C, 81.92; H, 9.33.

SINTESIS DE LA 16 α ,17 α -(2',1'-PROPENO)-PROGESTERONA.



OBTENCION DEL DIACETATO DE PREGNA -5,16,20- TRIENO -3 β ,20-

DIOL (II)_A

Se disuelven 64 g. de acetato de preña -5,16- dien -3 β - el -20- onna (I) en 800 ml. de acetato de isopropenilo y se le adicie nan 8 g. de ac. p-toluensulfónico monohidratado. Se destila en una columna de rectificación lentamente durante 24 hrs.

El residuo líquido se alcaliniza con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrae con cloruro de metileno, se lava, se seca y se evapora a sequedad.

El sólido amorfo de color café pesa 62 g. y presenta un ---- p.f.143°-148°.

OBTENCION DE LA 3 β - HIDROXI -21- YODO - PREGNA -5,16- DIEN -20-

ONA (III)_A

A 62 g. del diacetato de preña -5,16,20- trien-3 β ,20- diol (II) disueltos en 50 ml. de dioxano se les trató con 18 g. de --- N-yodeanuccinida calentando de 80° a 85° en atmósfera de nitróge no durante 15 minutos. Se suspendió la reacción por adición de -- 100 ml. de metanol y un gran exese de yoduro de potasio en solu-- ción acuosa. Para decelerar el producto se agregó tiesulfato de - sodio, se filtraron y secaron los cristales, pesaron 58 g. y pre-- sentaron un p.f.135°-140°. Se recristalizaren de metanol y el pro-- ducto así purificado presentó un p.f.142°-143°.

OBTENCION DEL DIACETATO DE 3 β , 21- DIHIDROXI - PREGN -5,16-
DIEN -20- ONA (IV) Δ

Una mezcla de 30 ml. de ac. acético con 100 g. de acetato de potasio se calentó a reflujo, con 57 g. de 3 β - hidroxí -21- yodo - preña -5,16- diem -20- ona (III) disuelta en 300 ml. de acetone, durante 18 horas.

Terminada la reacción se vertió sobre un gran volumen de agua. El producto filtrado fue recristalizado de metanol, obteniéndose 50 g. de material cristalino con p.f. 151°-153°.

OBTENCION DE 3 β , 21- DIHIDROXI -16 α - METOXI - PREGN -5- EN -
-20- ONA (IX) Δ

Se hidrolizaron 40 g. del diacetato de 3 β , 21- dihidroxí - preña -5,16- diem -20- ona (VIII) con una solución metanólica de hidróxido de potasio al 1%, dejando la mezcla de reacción a 10° durante 20 hrs. Se extrajo con cloruro de metileno, se secó y evaporó el solvente quedando un residuo amorfo de color café, el cual daba prueba positiva de α -cetoles con cloruro de 2,3,5-trifenil tetrazolio y no presentaba absorción específica en el ultravioleta.

* C. Djerassi and C. F. Lenk. J. Am. Chem. Soc., 76, 1722 (1954).

OBTENCION DE 3 β , 21- DIACETATO DE 16 α - METOXI - PREGN -5- EN
-20- ONA (VI).

Se disuelven 2 g. de 3 β , 21- dihidroxi -16 α - metoxi - pregn -5- en -20- ona (V) en 40 ml. de piridina y se adicionan 30 ml. de anhídrido acético. Se deja 12 hrs. a temperatura ambiente, después se vierte la solución en agua y se extrae con cloruro de metileno; se lava, se seca, se evapora el solvente y se cromatografía el residuo en columna de sílice, se obtiene producto cristalino en las fracciones eluidas con cloroformo, que en conjunto pesan 1.8 g.

El producto se recristaliza de metanol y se obtienen agujas blancas con las siguientes constantes: p.f. 138°-139°; $[\alpha]_D^{25}$ -34.5°; ν_{max} 1740, 1720 cm^{-1} ; n.m.r.: 140.7(18-H), 60.3(19-H), 119.8 (3 β -OAc), 127.8(21-OAc), 189.8(-OCH₃), 250, 285(16 β H+3 α H), ~ 322(H en C-6).

Análisis: Calculado para C₂₀H₃₈O₆: C, 89.93; H, 8.58; O, 21.49. --
Encontrado: C, 70.33; H, 8.70; O, 21.04.

OBTENCION DEL ACETATO DE 21- HIDROXI -16 α - METOXI - PREGN -5-
EN -20- ONA (XI).

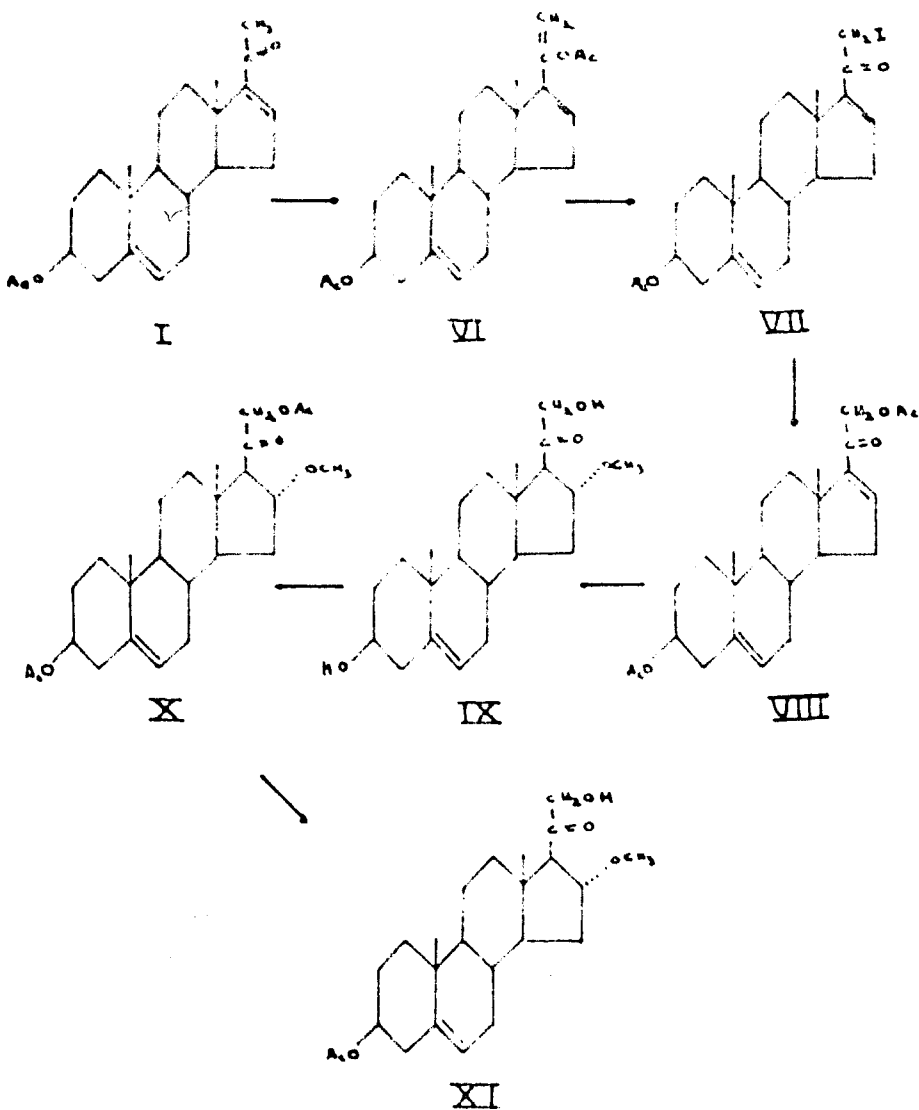
Se disolvieron 4.3 g. de 3 β , 21- diacetato de 16 α - metoxi pregn -5- en -20- ona (X) en 3 ml. de tetrahidrofurano y 10 ml. de metanol; se trataron con 500 ml. de una solución de bicarbonato de sodio saturada hasta formar una solución miscible. La hidrólisis parcial se efectuó a temperatura ambiente durante 12 hrs. --

después se extrajo la parte etérea con cloruro de metileno, se la lavó, se secó, se evaporó el solvente y se cromatografió en gel de sílice. El producto puro obtenido (XI) pesó 1.2 g., pero el rendimiento de la reacción en realidad representa un 50% considerando las mezclas del mismo con el diacetato (X) y el diol (IX) que también están presentes.

Se recristalizó de metanol obteniendo una muestra analítica del acetato de 21- hidroxí -18 α - metoxi - pregn -5- en 20- ona (XI) cuyas constantes fueron: p.f. 160°-161°; $[\alpha]_D^{25}$ -42°; ν_{max} --- 3420, 1735, 1705, 1240 cm^{-1} ; n.m.r.: 40.5(18-H), 60.9(19-H), ---- 120.5(-OAc), 191.5(18-OCH₃), ~ 197(10-H), 254.5(21-CH₂-), ---- ~ 245, 283(3 α -H), ~ 318, 327(H en C-6).

ANÁLISIS Calculado para C₂₄H₃₆O₅: C, 71.25; H, 8.97; O, 19.88. Encontrado: C, 70.98; H, 8.85; O, 19.90.

SINTESIS DEL DIACETATO DE 3 β , 21- DIHIDROXI - PREGNA -8,16- DIEN
-20- ONA (VIII) Y ADICION NUCLEOFILICA DE METANOL,



OBTENCION DEL ÉTER METILICO DE 15 ξ - METOXI - ESTRONA (XIII).

A una solución de 100 mg. del éter metílico de 15- dehidroestrona (XII) en 1 ml. de tetrahidrofurano, le fueron adicionados 50 ml. de una solución metanólica al 3% de hidróxido de potasio y luego se calentó a reflujo durante 30 minutos. Se neutralizó y se concentró a la mitad de su volumen, fue vertida sobre agua y se extrajo el producto con cloruro de metileno. Se cromatografió el residuo en columna de gel de sílice. El compuesto fue eluido con hexano-acetato de etilo 4:1 y se cristalizó de metanol obteniéndose 75 mg. de 15 ξ - metoxi - estrona (XIII) con las siguientes propiedades: p.f. 125°-120°; $[\alpha]_D^{20} +92^\circ$; D.R.: $[\phi]_{600} +476^\circ$, $[\phi]_{350} +2474^\circ$, $[\phi]_{321} +6613^\circ$, $[\phi]_{297} 0^\circ$, $[\phi]_{275} -3425^\circ$, $[\phi]_{250} 0^\circ$, $[\phi]_{237} +3045^\circ$, $[\phi]_{200} -2974^\circ$, $[\phi]_{277} -1903^\circ$, $[\phi]_{246} 0^\circ$, $[\phi]_{232} +4520^\circ$, $[\phi]_{230} 0^\circ$, $[\phi]_{223} -3093^\circ$; λ_{max} 279, 288 m μ (log ϵ 3.33, 3.31); ν_{max} 1735, 1613 cm $^{-1}$; n.m.r.: 67(18-H), 196.5(15- metóxilo), 224.3(3-metóxilo) \sim 242(15-H), 308(H en C-2), 426, 436(H en C-1).
Análisis: Calculado para C $_{20}$ H $_{26}$ O $_3$: C, 76.40; H, 8.34; O, 15.27 Encontrado: C, 76.57; H, 8.10; O, 15.43.

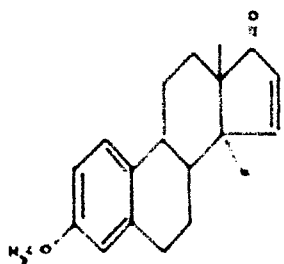
OBTENCION DEL ÉTER METILICO DE 15, 16 ξ - OXIDO -14 β - ESTRONA -- (XV).

A una solución de 880 mg. del éter metílico de 15- dehidro-14 β -estrona (XIV), en 10 ml. de tetrahidrofurano se le adicionaron 50 ml. de una solución metanólica de hidróxido de potasio -

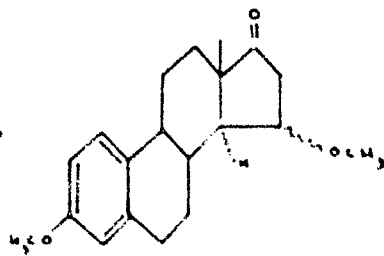
al 35 y fue puesta a reflujo durante 30 minutos. Subsecuentemen-
te se neutralizó y vertió en agua, se extrajo con cloruro de me-
tileno y se cromatografió en placa preparativa de gel de sili-
ce. Así se obtuvieron 200 mg. de material que no reaccionó y 286
mg. de un compuesto con p.f. 100°-101°; $[\alpha]_D +476^\circ$ y $\lambda_{\text{max.}}$ 220
m μ . El producto fue cristalizado de metanol y pesó 205 mg. Es-
te material corresponde al éter metílico de 15, 16 ξ - óxido -
estrona (XI) con p.f. 110°-111°; $[\alpha]_D +311^\circ$; $\lambda_{\text{max.}}$ 278, 287 -
m. μ ($\log \epsilon$ 3.34, 3.32), $\nu_{\text{max.}}$ 1740, 1610 cm^{-1} ; n.m.r.: 98
(18-H), 206.0, 209.3, 227, 229.5 (H en C-2), 420.5, 428.5 (H en
C-1) c/s.

Análisis: Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3$: C, 76.48; H, 7.43; O, 16.09; --
 CH_3O -, 10.4. Encontrado: C, 77.09; H, 7.40; O, 15.59; CH_3O -, 10.3.

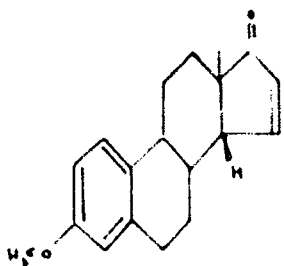
ADICIONES NUCLEOFILICAS A Δ^{15} - ESTRAN - 17 - ONAS.



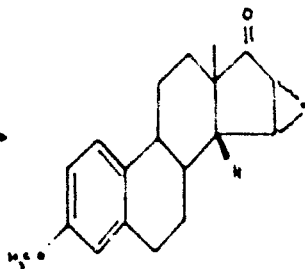
XII



XIII



XIV



XV

CONCLUSIONES.

PRIMERA.- Por cicloadición fotoquímica de hidrocarburos acilénicos a cetonas α, β - no saturadas se obtienen fotoproductos ciclobuténicos. Así, la adición de propino al acetato de 3β - hidroxí - preña -5,16- dien -20- ena por irradiación ultravioleta forma el acetato de 3β - hidroxí -16 α ,17 α -(2',1' -propeno)- preña -5- en -20- ena.

SEGUNDA.- A partir del acetato de 3β - hidroxí -16 α ,17 α -(2',1' - propeno)- preña -5- en -20- ena se obtuvo mediante hidrólisis, oxidación e isomerización, un nuevo homólogo de la progesterona, la 16 α ,17 α -(2',1' - propeno)- progesterona. Este compuesto presenta en su estructura un anillo ciclobuténico entre los átomos de carbono 16 y 17 y, además tiene la cetona en C-20 en relación de homoc conjugación con la doble ligadura en β, γ .

TERCERA.- Estas características estructurales confieren a los compuestos sintetizados el carácter de derivados pregnánicos, o bien análogos hormonales de un nuevo tipo, difícilmente obtenibles por métodos no fotoquímicos. La investigación de sus propiedades biológicas, constituye el objetivo de estudios farmacológicos paralelos.

CUARTA.- Por adición nucleofílica de metanol al sistema α, β - no saturado del diacetato de 3β ,21- dihidroxí - preña -5,10 - dien -20- ena se obtiene la 3β ,21- dihidroxí -16 α - metoxi - preña -5- en -20- ena.

QUINTA.- Se efectuó la adición nucleofílica de metanol sobre el sistema conjugado de Δ^{15} -estren -17- enao. Se comprobó la estructura de los productos, pero no su configuración estereoquímica.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Plassmann, P. S., Zderic, J. y Fried, J. H., Tetrahedron - letters, 3451 (1966).
- 2.- Eaton, P.E., Tetrahedron Letters, 3695 (1964).
- 3.- Eaton, P.E., J. Am. Chem. Sec., 84, 2344 y 2454 (1962).
- 4.- Meinwald, J. y Franenglass, E., J. Am. Chem. Sec., 82, 2087 (1960).
- 5.- Eaton, P.E. y Liu, K., J. Am. Chem. Sec., 86, 2087 (1964).
- 6.- Butenandt, A. y Deschmann, L., Ber., 73 893 (1940).
- 7.- Mustafa, A., Chem. Revs., 51, 1 (1952).
- 8.- Corey, E. J., Bass, J. D., Le Mahieu, R. y Mitra, H. B., - J. Am. Chem. Sec., 86, 5570 (1964).
- 9.- Buchi, G. y Burgess, E. M., J. Am. Chem. Sec., 82, 4333 ---- (1960).
- 10.- Calvert, Jack G. y Pitts., James N. Jr., PHOTOCHEMISTRY - Ed. John Wiley y Sons, Inc., pág. 542 (1966).

- 11.- Yamada, Y. y Nakanishi, K., Chemical Communications, 13, -
423 (1966).
- 12.- Djerassi, C. y Lork, I., J. Am. Chem. Soc. 70, 1722 (1963).
- 13.- Marker, R., J. Am. Chem. Soc. 71, 4149 (1949).
- 14.- Fukushima, D. K. y Gallagher, T. F., J. Am. Chem. Soc. 73,-
196 (1951).
- 15.- Djerassi, C., OPTICAL ROTATORY DISPERSION, McGraw-Hill Book
Co., New York (1961).
- 16.- Heffernan, K., J. Chem. Phys. 39, 1397 (1963); 40, 2480 (1964).
- 17.- Zimmerman, H. L. y Swenton, J. S., J. Am. Chem. Soc. 86, ---
1436 (1964).
- 18.- Cairns, T., SPECTROSCOPIC PROBLEMS IN ORGANIC CHEMISTRY, ---
Vol. 1, Ed. Heyden & son limited (1965).
- 19.- Bowden, K., Heilbron, I. M., Jones, E. R. H. y Weedon, B. C.
A., J. Chem. Soc. 39 (1946).
- 20.- Bhacca, N. S. y Williams, D. H., APPLICATIONS OF NMR SPEC---
TROSCOPY IN ORGANIC CHEMISTRY, Holden Day Inc., San Francisco
co (1964).