

5-47(04)

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
ESCUELA NACIONAL DE CIENCIAS QUIMICAS

ESTUDIO DE ALGUNOS COMPUESTOS
ACETILENICOS ESTEROIDALES

TESIS

que para su exámen profesional

de QUIMICO presenta

MA. RAQUEL PEREZ NEGRON CORONA

México, D. F.

1954



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

124



U.N.A.M.

TESIS PROFESIONAL

MA. RAQUEL PEREZ NEGRON CORONA

MEXICO

1954

*A mis padres
con cariño.*

A mis hermanos.

Agradesco a las Laboratorios
"Syntex", S. A., las facili-
dades que me proporcionaron
para hacer este trabajo.

Al Dr. Octavio Mancera por
su acertada dirección.

"ESTUDIO DE ALGUNOS COMPUESTOS ACETILENICOS
ESPECIALES."

- I.- INTRODUCCION
- II.- PARTE TEORICA
- III.- PARTE EXPERIMENTAL
- IV.- RESUMEN Y CONCLUSIONES
- V.- BIBLIOGRAFIA.

INTRODUCCION

IMPORTANCIA DE LOS COMPUESTOS ACETILÉNICOS

ESTEROIDALES

Los compuestos acetilénicos son útiles especialmente en la posición 17, con la bastante importancia ya que se emplean como intermediarios en la síntesis de algunos compuestos esteroidales y también porque algunos de estos derivados presentan actividad fisiológica.

En síntesis de hormonas, estos compuestos acetilénicos se emplean principalmente para la preparación de derivados de la serie del pregnano (21 átomos de carbono) a partir de precursores de la serie del androstano (19 átomos de carbono).

Entre las síntesis más importantes de compuestos de la serie del pregnano que se pueden hacer a través de los compuestos acetilénicos están las reacciones para la preparación de los esteroides corticales con cadena lateral en 17 de los tipos siguientes: 20-hidroxi, 17-hidroxi-20-ceto ó 17-desoxi-20-ceto y 17,21-dihidroxi-20-ceto.

Los compuestos del tipo 20-hidroxi se preparan por oxidación de un compuesto etilénico en 17 que se obtiene del correspondiente derivado acetilénico por hidrogenación total del grupo acetilénico y rearrreglo alílico del vinil carbinol resultante.

Como ejemplo de estas reacciones tenemos la preparación por-

Reichstein (8) de las sustancias "A" y "B" con un tercer isómero de la serie natural (17-hidroxi- α -pregnen-3 β ,17 α ,20 α -trio) — hecha por una reacción de deshidratación, y la sustancia "C" es sintetizada por Serini (10) por medio de un rearrreglo alílico.

Como ejemplo de los tres tipos de compuestos con cadena lateral cetónica, tenemos la síntesis de la 17 α -hidroxiprogesterona del tipo 17 β -hidrox-20-ceto que ha sido preparada (7) a partir de 17 α -etilacetosterona, la 17 α -hidroxiprogesterona cuya estructura en 17 corresponde al tipo de compuestos 17-desoxi-20-ceto — preparada por Serini (10) a partir de 17 α -etilacetosterona y por último la 17 α -hidrox-11-dehidrocorticosterona compuesta — del tipo 17,21-dihidroxi-20-ceto preparada por Jarret (11) a través del derivado acetilénico en 17.

Lo mismo se puede decir de la preparación de compuestos con estos mismos tipos de cadena lateral en 17 pero con la orientación α (no natural) que se obtienen directamente por la adición de acetileno a los grupos cetónicos en 17 de los esteroides.

Por lo que respecta a su actividad fisiológica algunos de los acetilénicos la presentan como el 17 α -etilestraiol — en donde el grupo oxhidrilo tiene la misma orientación β que la del 17 β -estraiol y el derivado es tan activo como la hormona del ovario por inyección subcutánea (en ratas). Este es más activo que la hormona cuando es administrado oralmente a las ratas y en el hombre es extraordinariamente activo por la vía oral

(13) y es usada frecuentemente en terapéutica. Con la reducción del grupo estirilo a etilo, se reduce la actividad del compuesto a la mitad de la actividad de la natona de que procede.

En gran número de otros derivados y derivados se transformaron de la natona con este procedimiento y ensayos, pero no se ha encontrado otro más potente que el 17 α -etiltestosterona.

El derivado acetilético de la testosterona, llamado también 17-isopropionolona, para enfatizar el hecho de que posee actividad de hormona gestígena, es uno de los compuestos más importantes relacionados con la progesterona, que es la única hormona natural con actividad progestacional y gestígena.

El grupo estirilo, en el producto principal de acetilación tiene la orientación α , lo cual es opuesto a la β en la cadena lateral de las hormonas verticales. Aunque la 17 α -etiltestosterona -- tiene solamente cerca de una tercera parte de la actividad de la progesterona cuando es administrada por inyección subcutánea, -- por administración oral es mucho más activa y por lo tanto ha encontrado uso como sustituto de la progesterona.

MÉTODOS DE PREPARACION DE DERIVADOS ACETILÉTICOS A PARTIR DE NATONA

Hay varios métodos para la formación de estos compuestos -- acetiléticos -- con un exceso del derivado de Grignard (Et-Mg-Cl o C-Mg-Br) (A), por el método de Castro (B) con acetileno y un exceso de potasa sólida en eter, Kreimeler y Mo. Callum, patenta-

con el uso del acetileno de sodio y potasio en amoníaco líquido (4); el uso del alcoholato de sodio ó potasio de un alcohol terciario como anfitrío ó bufón (5).

En general en esteroides, la síntesis del grupo acetileno en 17 para la preparación de esteroideestrones y esteroidestradiol se hace por condensación de acetileno con hidrociantriacetona y estrona respectivamente en presencia de terbutiato de potasio a temperatura ambiente. Este método como el de Vigmond se sabe (6) que dan los esteroides "bis" es decir que el etil alcohol producido por la condensación del acetileno con un grupo cetónico, fácilmente se condensa con otra molécula de cetona para dar los acetilén glicólicos.

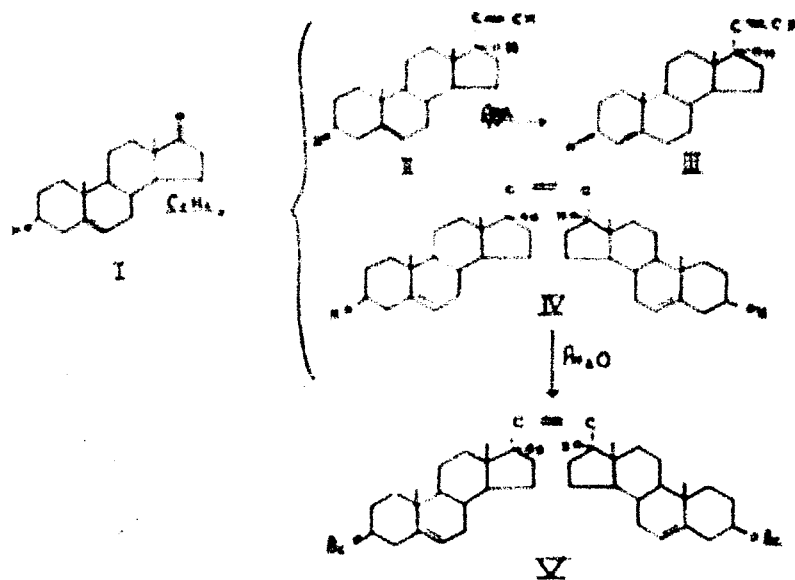
PARTES TEÓRICAS.

En muchos casos durante la preparación de estilisterona -
terona (III) a partir de dehidroepiandrosterona (I) con acetileno
en presencia de terbutilato de potasio, se ha encontrado, tal vez
cuando no hubo exceso de acetileno, que se formó un subproducto -
(IV) muy interesante con las siguientes propiedades: p.f. 303-304°C
no presentó máximos de absorción en el ultravioleta, el espectro
en el infrarrojo mostró solamente bandas de oxígeno libre, el
peso molecular calculado para 17-etil-bis- Δ^5 -androstén-3,17-
diol fue de 402
encontrado 410

Con anhídrido acético y piridina calentando al baño de va-
por se preparó el diacetato (V) en las condiciones tres (10) del
compuesto original, y se obtuvo una sustancia que mostró oxígeno
libre en 17 y acetato en 3 y cuyo análisis calculado para car-
bono e hidrógeno del acetato de 17-etil-bis- Δ^5 -androstén-3,17-
diol coincidió con el encontrado experimentalmente.

Este producto (IV) es diferente del etilandrosteniol (II)
que es el producto normal de la reacción y se ha comprobado a tra-
vés del presente estudio que este subproducto es el derivado de
condensación de dos moléculas de dehidroepiandrosterona con una
molécula de acetileno. Por lo tanto la generalización hecha en la

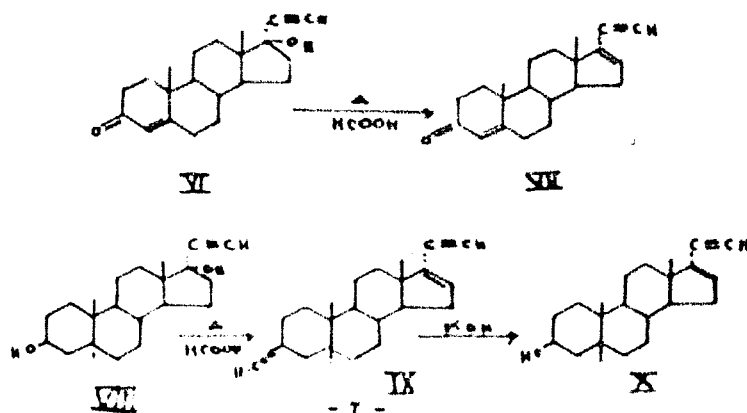
parte anterior lo que por este método no se obtiene el fenoleno -
"bis", no es absolutamente cierta.



El producto de condensación (IV), por deshidratación de los
oxihidrilos en 17, deberá dar un compuesto con el sistema de do -
bles ligaduras conjugadas con la triple ligadura en la siguiente
forma $(-C=C-C=C-C\equiv C-)$ sin tomar en cuenta los anillos
laterales, y que tiene un espectro de absorción muy caracteris -
tico.

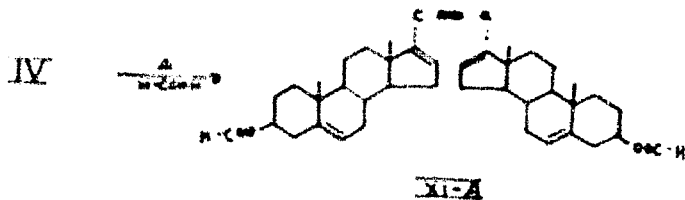
Esta deshidratación se llevó a cabo por reflujo del compues -

te con dicho fármaco. Para comprobar que en estas condiciones se
 puede llevar a cabo la reacción para formar una doble ligadura en
 la posición 16-17, se hizo previamente el experimento con compo-
 nes más simples: estililtestosterona (II) y estililproandronediol
 (VIII) para dar respectivamente los compuestos 17-estilil- Δ^4 -¹⁶-
 androstadien-3-ona (VII) y 17-estilil- Δ^4 -androstean-3-ol (I). El
 primero mostró máximos de absorción en el ultravioleta a 224m μ
 (log. E 4.83), 238m μ (log. E 4.83), que indican la presencia de
 un doble enlace en grupo acetilico no saturado; en el infrarrojo
 mostró banda de absorción para el grupo carbonilo a 1640 cm⁻¹ que
 indica la presencia del grupo (Δ^4 -3-ona). El segundo compuesto
 mostró un máximo en el ultravioleta a 226m μ (log. E 2.61) que in-
 dica la presencia de una doble ligadura en la posición 17 y el es-
 pectro en el infrarrojo mostró banda de absorción para el grupo
 carbonilo a 1716 cm⁻¹ que indica que se formó el formiato en la
 posición 3.



Cuando el compuesto (IV) se deshidrató por este método se obtuvo un producto crudo (II-A) que mostró máximos de absorción a $242m\mu$, $272m\mu$ y $284m\mu$, parece ser que el máximo a $242m\mu$ se debe al producto monodeshidratado y por lo tanto lo que se obtuvo fue una mezcla, el espectro en el infrarrojo mostró banda de absorción para el grupo carbonilo a 1710 cm^{-1} lo que indica la presencia del formiato en tres.

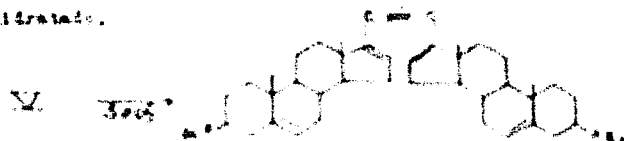
Por purificación posterior se obtuvo un producto que mostró máximos de absorción solamente a $272m\mu$ y $284m\mu$. Este producto no se pudo obtener en forma pura al aún después de cromatografiar.



Se hizo la deshidratación de estos mismos grupos oxhidrilo en 17 (II-B) por otro método a partir del diacetato (V) con cloruro de tionilo en piridina, para esta deshidratación se partió del acetato porque el cloruro de tionilo actúa también sobre el oxhidrilo en tres y forma el derivado halogenado que también puede causar la deshidratación.

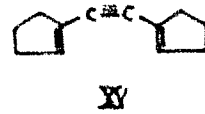
Se obtuvo un residuo amorfo que no pudo cristalizarse directamente y que mostró máximos a $236m\mu$, $272m\mu$ y $286m\mu$ y después de cromatografiar se obtuvo un producto cristalino con máxi-

nos a $210m\mu$, $217m\mu$ y $226m\mu$. Por sus máximos se puede ver que también en este caso se obtiene una mezcla con el producto más deshidratado.



Enström, Smith y Burt (10), hicieron un estudio de las curvas de absorción en el ultravioleta del sistema 1,5-dien-3-ino, y observaron cierta regularidad en la posición de los máximos principales en relación con los anillos laterales presentes en el sistema.

El sistema ciclohexenil (XII), presentó máximos a $242m\mu$ y $250m\mu$; y el sistema ciclohexenilcicloheptenil (XIII) los presentó a $245m\mu$ y $253m\mu$. Como se puede observar hubo un aumento de 10 \AA cuando se ha sustituido un anillo hexagonal por uno pentagonal. El sistema cicloheptenil (XIV) que es el que debe presentarse por deshidratación del subproducto (II), no ha sido estudiado, pero lógicamente se espera que debe haber un aumento en la posición de sus máximos en relación con los de los sistemas anteriores.



El producto fosforilado (II-4) presentó máximos a 1720 μ y 1860 μ , como se puede ver hubo un aumento en relación con los máximos del sistema (II) y que aunque no fue de 20 μ como podría suponerse, sin embargo, se debe probablemente a la influencia que pueden ejercer el resto de los anillos del ciclo-pentaco-fenileno sobre los máximos del sistema 1,3-dien-ino, el valor de estos máximos, la suficiente prueba de la estructura del compuesto (II).

Posteriormente se efectuaron algunas otras reacciones con este subproducto por ejemplo: se hicieron las hidrogenaciones parcial y total del grupo acilénico en 17. La hidrogenación total (IV) se hizo con Pd/Carbonato de calcio al 5% en etanol y se suspendió cuando el compuesto no tomó más hidrógeno. Se debe hacer notar que bajo estas condiciones la hidrogenación en estróides que presentan a la vez una triple ligadura en la posición 20 y un doble enlace en cualquiera de los anillos solamente afecta a la triple ligadura (3).

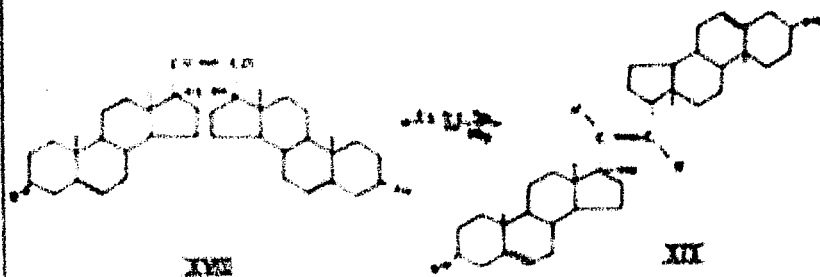
Se obtuvo un producto con un p.f. arriba de 300°C. y su análisis de carbono e hidrógeno calculado para el compuesto 17-oxi- Δ^6 -androstén-3,17-diol, casi coincidió con el encontrado experimentalmente. Se preparó el diacetato (XVII) del compuesto hidrogenado anterior y su análisis encontrado para carbono e hidrógeno resultó correcto.



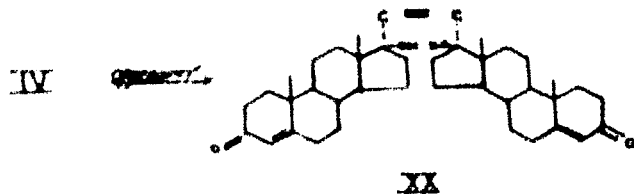
La hidrogenación parcial en forma de producto líquido (XVI) se hizo con $\text{Pd}/\text{charbonato de calcio}$, ambas en etanol. La hidrogenación se suspendió cuando el compuesto había tomado la cantidad correspondiente a un equivalente molecular y en estas condiciones se obtuvo un compuesto muy inestable con p.f. arriba de 300°C . y cuyo análisis para carbono e hidrógeno encontrado en la práctica se comparó con el calculado para el compuesto líquido. Probablemente se obtuvo una mezcla del compuesto e hidrógeno con el producto líquido y el tetrahidro.

Con esta misma hidrogenación parcial, en otras condiciones con $\text{Pd}/\text{charbonato de calcio}$ en piridina que actúa como un reductor del catalizador y limita la reducción a una doble ligadura se obtuvo el producto (XVII) con p.f. de $293-300^\circ\text{C}$. y el análisis calculado para 17-etilénico- n° -undecano-3,17-diol, se comparó con el encontrado en la práctica. Se sabe (12) que por hidrogenación catalítica parcial en etanol, los compuestos del tipo (hexa-undecano) se obtienen principalmente el isómero cis del compuesto y por reducción con sodio en amoníaco líquido se obtiene esencialmente el isómero trans (13), y que cada uno de

estas telómeros debe presentar un espectro de absorción en el infrarrojo típico.



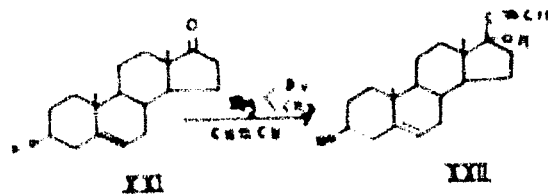
Para comprobar la existencia de las debiles ligaduras en las posiciones 1-6, se hizo una oxidación de Oppenauer con la presencia de aluminio y cloruro de vanadio para formar un grupo carbonilo en 2 y originar el acortamiento de las debiles ligaduras de las posiciones 1-6 a las posiciones 1-5. Se obtuvo un producto que mostró un máximo a 1700 cm^{-1} que indica la presencia de grupos carbonilos no saturados en las posiciones 2 y el espectro en el infrarrojo mostró bandas de anhídrido libre y para el grupo carbonilo a 1700 cm^{-1} que indica la presencia del grupo $(\Delta^2\text{-3-oxo})$.



Como un complemento para este trabajo, se trató de sintetizar

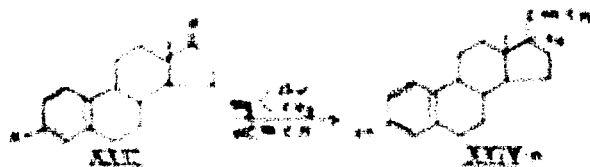
por el compuesto (II) por varias razones.

Aplicando el reactivo de Grignard con tetraacetilacetato (III) para en este caso, se obtuvo el acetilestradiol hasta de que la reacción no da el derivado "bis" como era de esperarse sino — que da exclusivamente el derivado "mono" (III). Esta reacción — se llevó a cabo bajo diferentes condiciones y empleando diferentes disolventes y en algunas caso se obtuvo el derivado "bis", e — inclusive bajo ciertas condiciones se llevó un buen rendimiento — del derivado mono. Este método para la preparación de estradiol — accidental presenta la posibilidad de emplearse industrialmente — pues tiene la ventaja de ser mucho más sencillo que el método del terbutiato de potasio que es el que generalmente se usa.

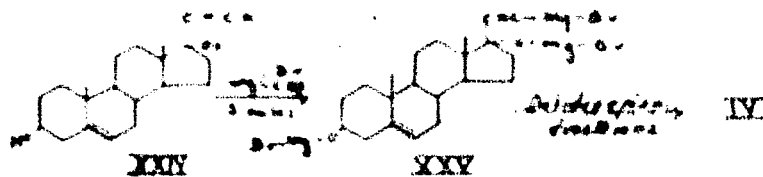


Posteriormente se trató de aplicar el mismo método a la estrona (XII) para ver si era posible obtener estradiol (XIII) pero en todos los casos después de cromatografiar el producto crudo, se obtuvo estrona sin reaccionar y una pequeña cantidad de un producto con p.f. de 150-160°, que en el infrarrojo — mostró bandas de absorción para el grupo carbonilo a 1710 cm^{-1} y de estirido libre; con una rotación que disminuye a medida que —

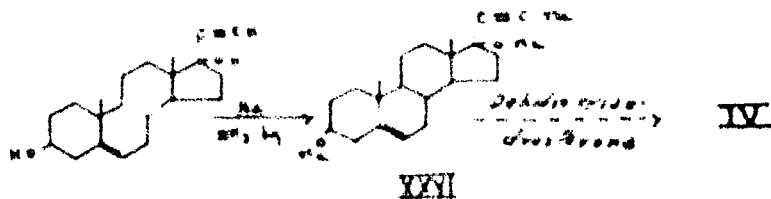
el producto se purifica por cristalización.



La fórmula del terpeno "muca" (XXIII), en lugar del terpeno de "11", se debe casi con seguridad a la inestabilidad del terpeno de Wignard que se precipita y no sigue reaccionando con una molécula de acetona. Esto se pudo comprobar al tratar de sintetizar por este método el compuesto (II) usando por medio del reactivo de Wignard una molécula de estilanzotriental (XXIV) con una de tetraceptandrosteroon, pero al formarse el terpeno de Wignard (XXV) se precipita y ya no sigue reaccionando.



Lo mismo se puede decir del terpeno acetato (XXVI) que se forma al hacer reaccionar estilanzotriental con sodio en amoníaco líquido y en presencia de un catalizador. Se precipita la sal de sodio y la reacción no continúa.



PARTI EXPERIMENTAL.

17-etil-⁴-~~2~~-antrostadien-3-ona. (VII)

0,02 g. de 17-etil-⁴-antrostadien-17-et-3-ona disueltos en 50 ml. de éter éteral, se refinaron durante 4 hrs. en columna con un ester tipo canoso y ya fría se recogió sobre agua con hielo. El precipitado se extrajo con cuatro porciones de éter reformo, se lavó con solución diluida de carbonato de sodio y agua, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y evaporó a sequedad quedando como resina un aceite amarillo que se disolvió en 10 ml. de bencol y 90 ml. de hexano y se cromatografió con 40 g. de sílica húmeda con acetato de etilo.

Las fracciones eluidas con mezclas de bencol-hexano, se combinaron y se cristalizaron de cloroformo-hexano para dar 1,85 g. del producto deshidratado con p.f. de 163-165°C.

Se cristalló hasta p.f. constante 164-165°C. $[\alpha]_D^{20}$ 19,28° (cloroformo). Con máximos de absorción en el ultravioleta a 234m μ (log. ϵ 4,85), 236m μ (log. ϵ 4,85). En el infrarrojo muestra banda de absorción en el grupo carbonilo a 1660 cm^{-1} (Δ^4 -3-ceto

<u>Análisis.</u>	Calc. para	$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}$	C, 85,6.	H, 8,84.
	Encontrado		C, 85,2;	H, 9,11.

1. g. de 17-0111-13-01-01-01 se disolvió en 50 ml. de éter etílico, se refrijó durante 1 hora, se agitó y vertió sobre agua con hielo. El precipitado se extrae con 2 porciones de cloroformo, se lava con 10 ml. de ácido acético y agua, se seca al vacío de estos líquidos, se filtra y cristaliza de cloroformo-benceno, para dar 0.6 g. de producto deshidratado con p.f. de 109-110°C., máxima de absorción en el ultravioleta a 266m μ (log. ϵ 2.65). El espectro en el infrarrojo muestra la absorción a 1719 cm⁻¹ (formiato).

Una solución de 0.2 g. del producto deshidratado anterior en 40 ml. de metanol, se mezcla con 0.2 g. de potasa ligaliso en 4 gotas de agua y 4 ml. de metanol. La mezcla se refrija durante 30 minutos se agita ligeramente con ácido acético y se vertió sobre agua, se filtra, lava con agua y se seca al baño de vapor para dar 0.12 g. del producto libre con p.f. de 181-186°C.

Se cristaliza de cloroformo-benceno hasta punto de fusión constante, p.f. 189-190°C., máxima de absorción en el ultravioleta a 266m μ (log. ϵ 2.61).

<u>Análisis.</u>	Calc. para	C ₂₁ H ₃₀ O ₂	C.	84.51;	H.	10.15.
	Encontrado		C.	84.07;	H.	9.99.

Destilación de 17-etil-16-bis- α^2 -antrostán-3,17-diol.

Formato de 17-etil-16-bis- α^2 -17-antrostán-3-ol.

(II-A)

Se disolieron 2 g. de 17-etil-16-bis- α^2 -antrostán-3,17-diol en 70 ml. de etilo éter y se refinaron durante 4 hrs. La solución tomó al principio un color verde que fue cambiando hasta café obscuro. Se enfrió y vertió sobre agua con hielo. El precipitado se extrajo con cuatro porciones de acetato de etilo, se lavó con solución diluida de carbonato de sodio al 20 y tres veces con agua, se lavó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y evaporó a sequedad, quedando como residuo un aceite amarillo que presentó máximos de absorción en el ultravioleta a 272m μ (log. ϵ 3.41), 270-272m μ (log. ϵ 3.40) y 286m μ (log. ϵ 3.54). Se disolvió en 20 ml. de bencol y 80 ml. de hexano, y se cromatógrafó — con 80 g. de alúmina lavada con acetato de etilo. Las fracciones eluidas con mezclas de bencol-hexano, se combinaron y se cristalizaron de acetona-hexano, para dar 0.1 g. de producto con p.f. de 103-107°C.

Se cristalizó de bencol-hexano hasta punto de fusión constante p.f. 106-110°C.; λ máx. 272m μ (log. ϵ 3.93) y 286m μ (log. ϵ 3.67). En el infrarrojo mostró banda de absorción para el carbonilo a 1716 cm^{-1} (formato)

Análisis.	Calc. para	$\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{O}_4$:	C, 81.0%	H, 8.5%
	Encontrado			C, 79.2%	H, 8.14%

Acetato de 17-etinil-bis- Δ^5 -androsten-3,17- β -iol.

(II-2)

Una solución de 0.7 g. de diacetato de 17-etinil-bis- Δ^5 -androsten-3,17- β -iol. en 5 ml. de piridina, se vertió en agua y se mezcló con 2 ml. de cloruro de sodio, se dejó a temperatura ambiente con el matraz tapado frente a A.

La solución se vertió sobre agua, se mezcló en un matraz fino que se extrae en tres porciones el acetato de sodio. Se lavó con solución de ácido clorhídrico diluido, nuevamente se volvió al agua y se lavó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y evaporó a sequedad, se obtuvo como residuo un aceite con múltiples de absorción en el ultra violeta a 236m μ (log. 3.64), 270m μ (log. 3.77) y 286m μ (log. 3.64). Este residuo se disolvió en 20 ml. de bencol y con 5 ml. de hexano se cromatografió con 5 g. de sílice lavada con acetato de sodio. Las fracciones volátiles con resacas de bencol-hexano se combinaron dando 0.6 g. de producto cristalizado con p.f. de 110-145°C. y λ_{max} 236m μ (log. 3.64) 270m μ (log. 3.79) y 286m μ (log. 3.60). El espectro en el infrarrojo mostró banda de absorción para el grupo carbonilo a 1716 cm^{-1} (acetato).

Acetato de 17-etinil-bis- Δ^5 -androsten-3,17- β -iol (V)

Una solución de 2 g. de 17-etinil-bis- Δ^5 -androsten-3,17- β -iol en 10 ml. de piridina y 5 ml. de anhídrido acético se calentó

se al baño de vapor durante 2 hrs. y después de enfriar se vertió en agua. El precipitado se filtró y lavó con etanol de grado químico y agua y se volvió al baño de vapor para dar 1.8 g. de acetato con p.f. de 173-177°C. Por cristalización de ciclohexano se obtuvieron 1.24 g. con p.f. de 163-169°C.

Se volvió a la ebullición para muestra analítica y 116 p.f. de 170-177°C, $[\alpha]_D^{25} = +154'$ (ciclohexano). El espectro en el infrarrojo mostró banda de absorción a 1717 cm^{-1} (acetato) y estiridilo libre.

<u>Análisis.</u>	Calc. para	$\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{O}_2$	C:	76.96%	H:	9.04%
	Encontrado		C:	76.96%	H:	9.11%

17-etil-bis- Δ^5 -androsten-3,17-diol (XVI).

0.2 g. de paladio en carbonato de calcio al 5% en 50 ml. de etanol, se hidrogenaron y se les agregó una solución de 1 g. de 17-etil-bis- Δ^5 -androsten-3,17-diol en 200 ml. de etanol. La mezcla se hidrogenó durante 7 hrs. hasta que cesó la absorción de hidrógeno. La solución se filtró y se cristalizó de etanol, dando 0.7 g. de producto con p.f. superior a 300°C.

El hidrógeno calculado para un equivalente molecular es 52 ml., la cantidad que tomó la solución fue 120 ml. (2.3 mols.).

Se cristalizó 3 veces de etanol para muestra analítica.

<u>Análisis.</u>	Calc. para	$\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{O}_4$	C:	79.2%	H:	10.22%
	Encontrado		C:	79.0%	H:	10.91%

Acetato de 17-etil-bis- Δ^5 -androstén-3,17-diol (XVII).

Una solución de 0.5 g. de 17-etil-bis- Δ^5 -androstén-3,17-diol en 1.5 ml. de piridina anhidra y 2.5 ml. de anhídrido acético, se calentó en baño de vapor durante 1 h. y después se enfrió y se vertió sobre agua. El precipitado se filtró y lavó con solución diluida de ácido clorhídrico y agua, se secó al baño de vapor, dando 1.00 g. con p.f. de 270-275°C.

Se cristalizó de bencol-hexano hasta p.f. constante para muestra analítica p.f. 274-279°C. El espectro en el infrarrojo mostró banda de absorción para el grupo carbonilo a 1717 cm^{-1} (acetato) y de oxígeno libre.

Análisis. Calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_2$: C, 76.52; H, 9.56.
Encontrado C, 76.56; H, 9.65.

17-etil-bis- Δ^5 -androstén-3,17-diol (XVIII).

a) En etanol.

Una solución de 1 g. de 17-etil-bis- Δ^5 -androstén-3,17-diol en 200 ml. de etanol, se mezcló con 0.2 g. de polvo sobre carbonato de calcio al 5% previamente hidrogenado en 50 ml. de etanol. La mezcla se hidrogenó durante 1 h., tiempo que tardó en tomar 52 ml. de hidrógeno, cantidad que corresponde a un equivalente molecular. La solución se filtró y se cristalizó de etanol para dar 0.75 g. de producto con p.f. arriba de 300°C.

Se recristalizó de etanol 4 veces para dar la muestra analítica.

líquida con p.f. arriba de 300°C.

Análisis. Calc. para $C_{40}H_{80}O_4$: C, 79.67; H, 9.93.
Encontrado C, 79.69; H, 9.87%.

Se repitió el experimento anterior en las mismas condiciones pero empleando como catalizador paladio sobre carbón.

Análisis. Calc. para $C_{40}H_{80}O_4$: C, 79.67; H, 9.93.
Encontrado C, 79.94; H, 9.75%.

b) En piridina.

Una solución de 2 g. de etilil diamiracetato en 20 ml. de piridina, se mezcló con 0.5 g. de paladio carbonato de calcio al-
ta previamente hidrogenado en 10 ml. de piridina. La mezcla se
hidrogenó durante 72 hrs. tiempo que tardó en tomar 10 ml. de H₂
hidrógeno cantidad que corresponde a un equivalente molecular. La
solución se filtró y vertió sobre agua. El precipitado se filtró
y lavó con solución diluida de ácido clorhídrico y agua y se secó
al baño de vapor para dar 1.6 g. del compuesto etilónico con p.f.
de 289-290°C.

Se cristalizó en etanol hasta p.f. constante para muestra --
analítica p.f. 296-299°C. Se secó al vacío durante 8 días y --
dió un p.f. de 299-300°C.

Análisis. Calc. para $C_{40}H_{80}O_4$: C, 79.67; H, 9.93.
Encontrado C, 79.03; H, 9.78%.

17-etilil-bis-trans- Δ^2 -androsten-3,17-diol (XI)

Una solución de 1 g. de 17-etilil-bis- Δ^2 -androsten-3,17-diol en 50 ml. de éterona, se mezcló con una solución de 150 ml. de amoníaco líquido con 0.3 g. de sodio metálico. La mezcla se agitó durante 1 hora y se destruyó el exceso de sodio con cloruro de amonio. Se dejó evaporar el amoníaco y la solución se vertió sobre agua, formándose un precipitado que se filtró, se lavó con agua y se secó al baño de vapor, dando 0.6 g. de producto con p.f. de 178-183°C. que después de 4 recristalizaciones de metanol-acetona tuvo p.f. de 196-199°C.

Se recristalizó en acetato de etilo-hexano hasta punto de fusión constante para muestra analítica, p.f. 199-200°C.

Análisis.	Calc. para	C ₂₈ H ₄₀ O ₂	C, 78.67;	H, 9.93.
	Encontrado		C, 77.30;	H, 9.62%.

17-etilil-bis- Δ^4 -androsten-17-ol-3-ona (XX)

Una solución de 1 g. de 17-etilil-bis- Δ^4 -androsten-3,17-diol en 50 ml. de tolueno se mezcló con 5.5 ml. de ciclohexanona anhidra y 0.3 g. de isopropilato de aluminio disueltos en 1 ml. de tolueno. La mezcla se refluxó durante 1 h., se diluyó con agua y por arrastre con vapor se eliminó el tolueno y la ciclohexanona. El precipitado formado se filtró y se secó al baño de vapor para dar 0.6 g. con p.f. de 286-293°C., λ máx. 342m μ (log ϵ 4.34). Por cristalización en acetato de etilo-hexano se obtu-

vieron 0.4 g. de producto con p.f. de 290-295°C.

Varias recristalizaciones de los mismos disolventes subie-
ren el p.f. a 291-294°C. $[\alpha]_D^{25} + 51.15'$ (clorformo). Máximo de ab-
sorción en el ultravioleta a $240m\mu$ ($\log \epsilon$ 4.52); el espectro en
el infrarrojo muestra banda de absorción a 1750 cm^{-1} y la es-
trictura libre.

Análisis. Calc. para $C_{26}H_{44}O_4$: C, 80.24; H, 9.09.
Encontrado: C, 80.45; H, 9.27%.

17-oxo- Δ^4 -androst-3-en-20-ona (XIII).

A una solución de 40 ml. de bromuro de metilo magnesio (5 N.
en eter) en 100 ml. de tetrahidrofurano, se le pasó una corrien-
te lenta de acetileno purificado durante 3 hrs. y se resolvió con
una solución de 1 g. de dehidroepiandrosterona en 60 ml. de tet-
rahidrofurano. La mezcla se calentó durante 15 minutos al vapor
y se formó un precipitado muy voluminoso. Se vertió sobre una so-
lución de 25 ml. de ácido sulfúrico concentrado en 2 lts. de a-
gua, el precipitado se filtró, se lavó con agua hasta eliminar -
la acidez y se secó al baño de vapor obteniéndose 5.12 g. con p.
f. de 225-232°C. Se cristalizó de cloroformo-hexano para dar -
3.7 g. con p.f. de 237-240°C.

Se recristalizó de los mismos disolventes hasta punto de fu-
sión constante para muestra analítica p.f. 238-240°C. $[\alpha]_D^{25} - 125'$ (-
cloroformo). El espectro en el infrarrojo mostró estructura libre
y ser idéntico al producto auténtico. Se determinó p.f. de mes-

cia con el producto auténtico y no hubo depresión.

Análisis. Calc. para $C_{21}H_{30}O_2$: C, 80.21; H, 9.42.
Obtenido: C, 78.98; H, 9.47%.

Tratamiento de estrona con acetileno y bromuro de metil-magnesio.

A una solución de 10 ml. de bromuro de metil-magnesio (3 N. en etar) en 20 ml. de tetrahidrofurano, se le pasó una corriente lenta de acetileno purificado durante 3 hrs. y se mezcló con una solución de 1 g. de estrona en 20 ml. de tetrahidrofurano. La mezcla se reaccionó durante 16 hrs. se vertió sobre una solución de 10 ml. de ácido sulfúrico en 1 lit. de agua y se extrajo con 4 porciones de acetato de etilo, se lavó con agua hasta eliminar la alcalinidad y se evaporó a sequedad y se cromatografió con 40 g. de sílice lavada con acetato de etilo.

Las fracciones eluidas con mezclas de benceno-hexano se combinaron para dar 0.4 g. de estrona sin recristalizar con p.f. de 254-258°C. Del mismo modo se combinaron las fracciones eluidas con las mezclas benceno-etar y dieron 0.05 g. con p.f. de 150-158°C. que en el infrarrojo mostró banda de absorción para el carbonylo a 1715 cm^{-1} y de punto de fusión $[\alpha]_D^{25} 166.72^\circ$ (cloro'ormo) después de recristalizar $[\alpha]_D^{25} 166.28^\circ$ (cloro'ormo), $[\alpha]_D^{25} 9.07^\circ$ (cloro'ormo).

Intentos de síntesis de 17-etilnil-bis- Δ^8 -androsteno-3,17v - diol.

a) 1 g. de 17-etinil- Δ^5 -androsten-3 β ,17 β -diol se disolvió en 30 ml. de tetrahidrofurano y se mezcló con 4,2 ml. de bromuro de metil magnesio (38. en eter) y se refluxó durante 1 h. . La mezcla se combinó con 0,25 g. de dehidroepiandrosterona disueltos en 25 ml. de tetrahidrofurano y se refluxó durante 1 hrs. . La mezcla fría se vertió sobre una solución de 20 ml. de ácido sulfúrico en 2 lit. de agua formándose un precipitado que se filtró y se secó al baño de vapor para dar 1,9 g. de producto con p.f. de 190-210°C. .

Se disolvió en 100 ml. de bencol y se cromatografió con 50 g. de alúmina lavada con acetato de etilo. Las fracciones eluidas con mezclas de bencol-hexano y con puntos de fusión entre 144-150 y 231-240, se juntaron por separado para dar .75 g. de dehidroepiandrosterona y .6 g. de etinilandrosteridol.

b) Una solución de 0,48 g. de sodio metálico en 200 ml. de amoníaco líquido, con una pequeña cantidad de nitrato férrico como catalizador, se mezcló con 1 g. de 17-etinil- Δ^5 -androsten-3 β ,17 β -diol, disueltos en 20 ml. de dioxano y se agitó durante 2 hrs. . La mezcla se combinó con una solución de 1,30 g. de dehidroepiandrosterona en 20 ml. de dioxano y se agitó durante 1 h. . Se eliminó el exceso de sodio con cloruro de amonio, se dejó evaporar el amoníaco y se vertió la solución sobre agua, formándose un precipitado que se filtró y se secó al baño de vapor para dar 1,9 g. de producto con p.f. de 190-210°C.

• disolvió en 100 ml. de benceno y se arrojó sobre 40 g. de alúmina anhidra con acetato de plomo, las fracciones alifáticas con aceites de benceno-hexano y con p.f. entre 17-13°C. y 13-14°C. se combinaron por separado y se cristalizaron lo disolviendo en hexano para dar respectivamente 1.7 g. de tetraacetilacetato de plomo con p.f. 140-142°C. y 1.6 g. de octilacetato de plomo con p.f. de 135-140°C. .

RESUMEN DE EXPERIMENTOS

- 1.- Se preparó el acetato de 17-etinil-bis- Δ^5 -androsten-3, 17-diol a partir de 17-etinil-bis- Δ^5 -androsten-3, 17-diol.
- 2.- Se obtuvo el acetato y el formato de 17-etinil-bis- $\Delta^{5,17}$ -androsten-3-ol, a partir del acetato de 17-etinil-bis- Δ^5 -androsten-3, 17-diol y 17-etinil-bis- Δ^5 -androsten-3, 17-diol - respectivamente.
- 3.- Se obtuvo el 17-etinil y 17-etinil-bis- Δ^5 -androsten-3, 17-diol a partir de 17-etinil-bis- Δ^5 -androsten-3, 17-diol.
- 4.- Se preparó el 17-etinil-bis- Δ^4 -androsten-17-ol-3-ona a a partir de 17-etinil-bis- Δ^5 -androsten-3, 17-diol.
Con las reacciones anteriores queda comprobada la estructura del compuesto 17-etinil-bis- Δ^5 -androsten-3, 17-diol.
- 5.- Se preparó el 17-etinil- Δ^5 -androsten-3 α , 17 β -diol con con el reactivo de Grignard a partir de dehidroepiandrosterona.
- 6.- Se comprobó que la 17-etinil- Δ^5 -androsten-3 β , 17 β -diol se puede obtener con el reactivo de Grignard por la insolubilidad del derivado de Grignard que se forma en las condiciones en que se efectúa la reacción.

BIBLIOGRAPHIE

- 1.- Fots, Davis and Austin.- The absorption of light by 1,0-diox-3-ene in the region 2100-2300 Å. - J. Am. Chem. Soc. - 21, 777, (1939).
- 2.- Gould and Thompson.- The synthesis of certain saturated components from beta-ionone and tetrahydroionone. - J. Am. Chem. Soc. 21, 740-747, (1939).
- 3.- Herzberg and Johnson.- Selective reduction and hydrogenation of unsaturated steroids. - J. Am. Chem. Soc. 72, 5075, (1951).
- 4.- Kreimer and Mr. Galton.- Ethynyl carbinals. (to the point of hexorus Cu.) U. S. P. 2, 104, 180, 2, 104, 181 [- C. A. - 22, 7400 (1938).
- 5.- Petrov y Babayan.- Synthesis of acetylene β -glycols. - C. A. 34, 2760, (1940).
- 6.- Labusov and Mal'ind.- The reaction between acetylen — dimagnesium nitrosite and carbonyl compounds. - C. A. - 34 - 2760 (1940).
- 7.- Irina and Melchstein.- Über Bestandteile der — Nebennierenrinde und verwandte Stoffe. - Teilsynthese des 17 - Oxyprogesterons unter der Substanz L. - Rev. Chem. 24 - 945, (1941).
- 8.- Reich Butter and Melchstein.- Bestandteile der — Nebennierenrinde und verwandte Stoffe. - Drei Stereoisomere -

- allo-pregnane-triols-(17 α ,17 β ,20)-Koll. Chim. Acta 22, -
170, (1940).
- 9.- Eulstein and E. Hoffmann.- Über die Anlagerung von
Acetylen an die 17-Stellung der Ketongruppe bei trans-Androsteron
und Δ^5 -trans-Dehydroandrosteron.- Koll. Chim. Acta 20, 1280,
(1937).
- 10.- Gerint Loewann and G. Stillebroni.- Ber. 72, 371, (1939)
- 11.- Garret.- J. Biol. Chem. 167, 401 (1945).
- 12.- Sondheimer F. - Studies of compounds related to natural
steroids. Part I - concerning cis- and trans- hex-3-en-1-ol.-
J. Chem. Soc. 477 (1950).
- 14.- V. H. Allen. - J. Am. Med. Assoc. - 39, 1, (1912).