



CIS HIDRATACION DE DOBLES LIGADURAS
ESTEROIDALES

Tesis Profesional

Rebeca Guzmán y Villalobos

MEXICO, D. F.
1960



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.

Escuela Nacional de Ciencias Químicas

U.N.A.M.

CIS HIDRATACION DE DOBLES
LIGADURAS ESTEROIDALES

T E S I S

Que para obtener el título de

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

p r e s e n t a :

REBECA GREZEMKOVSKY WULFOVICH

México, D. F.

1960

A mis padres

A mis hermanos

A mis maestros y amigos

*Con mi sincero agradecimiento
al Dr. Francisco Alvarez S.
bajo cuya dirección se realizó
este trabajo*

Este trabajo se llevó a cabo en el Departamento
de Desarrollo de los Laboratorios Syntex S. A.
a cuyo personal agradezco todas las atenciones
recibidas

C O N T E N I D O . .

Capítulo I	:	Introducción .
Capítulo II	:	Antecedentes .
Capítulo III	:	Parte Experimental .
Capítulo IV	:	Discusión .
Capítulo V	:	Conclusiones .
Capítulo VI	:	Bibliografía .

Capítulo I.

I N T R O D U C C I O N .

El desarrollo de la química de los esteroides puede ser dividido en cuatro periodos¹⁾: Pre Historia (antes de 1900): Clásico (1900-1932): Moderno (1932-1947) : Contemporáneo -- (1947 a la fecha).

En los estudios preliminares , los trabajos estuvieron encaminados a la determinación de la fórmula molecular de -- unos cuantos compuestos comunes.

En el período clásico, sin embargo, fué casi completamente elucidada la estructura del núcleo. El trabajo consistió esencialmente en una laboriosa degradación y la determinación del tamaño del núcleo. Este trabajo, que les valió a Wieland y Windaus el premio nobel en 1928, dió como resultado la -- "fórmula antigua" (AI) , en la cual fueron colocados 25 de -- los 27 átomos del colesterol.

Los nombres de Boráche, Diels, Heilbron, Mauthner y Schenck también están conectados con éste período.

La primera sospecha de que las estructuras tan laboriosamente deducidas por Wieland y Windaus pudieran ser erróneas vino del aislamiento del hidrocarburo de Diels (AII) por dehidrogenación con selenio del colesterol.

La última prueba de que la fórmula antigua debía ser corregida, se debió a los trabajos de Rayos "X" hechos por Bernal, que demostró que una molécula teniendo la antigua estructura, no podía ser un cristal.

En 1932, Rosenheim y King sugirieron, que todo el trabajo clásico, junto con la fórmula del hidrocarburo de Diels y los datos de Bernal, podían ser representados en términos de la fórmula tal como la conocemos actualmente (AIII). Esta última estructura, sugerida casi simultáneamente por Wieland, se probó ser correcta y todos los resultados clásicos fueron fácilmente interpretados en términos de la "nueva estructura".

Período Moderno: Este período fué de desarrollo rápido, en el cual las estructuras de casi todos los esteroides conocidos fueron relacionadas a las de los esteroides y ácidos bi-

liares. Entre los primeros sucesos de éste período, tenemos la elucidación de las estructuras de las hormonas sexuales - (estróna, androsterona, testosterona, progesterona) que fueron aisladas en muy pequeñas cantidades (Butenandt, Ruzicka, Marrian).

Pronto fueron disponibles métodos para la preparación de todos éstos compuestos (excepto la estróna), a partir del colesterol, aunque se lograban bajos rendimientos.

La estructura de las hormonas de la corteza adrenal y muchos compuestos inactivos relacionados fueron también elucidados (Reichstein, Kendall, Wintersteiner).

Otros dos tipos complejos de esteroide, afortunadamente disponible en grandes cantidades, fueron las sapogeninas y los glucósidos cardíacos.

En el trabajo práctico, éste período se distinguió por el desarrollo de la cromatografía en columna, usando alúmina y una serie de solventes de polaridad creciente.

Hubo muchos intentos de síntesis total, por lo que no ocasionaron mucha sorpresa los primeros sucesos en la síntesis

sis de esteroides parcialmente aromáticos: equilenina, con dos núcleos aromáticos, sintetizada por Bachmann en 1939 y -
estrona con un núcleo aromático, sintetizada por Miescher -
en 1948.

Período Contemporáneo: éste período ha sido práctica -
mente dominado por la demanda de grandes cantidades de la hor -
mona adrenal cortisona y compuestos relacionados. Intentos de
la síntesis parcial y total de éste material han interesado -
a todo laboratorio relacionado con la química de los esteroi -
des.

Aunque un químico académico puede criticar ésta concen -
tración de esfuerzo en un único problema, el trabajo efectua -
do sobre cortisona ha aclarado muchos puntos laterales de in -
terés fundamental: nuevos reactivos, nuevas reacciones, tipos -
anormales de fisión de núcleos, etc., etc., que han venido a -
enriquecer el campo de la química orgánica, tanto desde el -
punto de vista teórico como práctico.

Las investigaciones en cortisona (especialmente estudios
bioquímicos y microbiológicos), han sido facilitadas y en el

gunos casos sólo han sido posible, por dos poderosas bases: cromatografía en papel para la separación de compuestos en microcantidades y el espectro infrarrojo, para su identificación en escala del miligramo.

La cromatografía en papel originalmente introducida en otros campos por Martin, Gordon y Synge en 1944, ha sido desarrollada en el campo de los esteroides por Zaffaroni²⁾ en 1950, con sus trabajos sobre hormonas adrenocorticales en orina normal.

El crédito por haber logrado la aplicación del espectro infrarrojo en escala masiva se debe a Dobriner y R.N. Jones.

Un destacado descubrimiento de los últimos años (1952-54) fué la hormona adrenocortical aldosterona: su aislamiento, la determinación de su estructura y su síntesis total fueron logradas en cuatro años por los esfuerzos conjuntos de tres grupos en Londres y Basilea (Simpson Tait, Reichstein, Wettstein).

La síntesis total de un esteroide completamente reducido fué finalmente lograda en éste período. La primera síntesis completa fué descrita por Robert Robinson y la Universidad -

de Oxford (1949) como culminación de 20 años de estudio en éste problema. Esta síntesis fue seguida por el brillante trabajo de Woodward (Harvard).

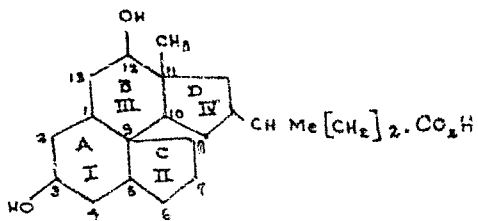
Otras síntesis totales que se distinguieron por la estereoespecificidad alcanzada en cada etapa, fueron las de Sarret (Merck) y Johnson (Wisconsin).

Un concepto teórico importante que ha sido de uso general en la química alicíclica, es el de la conformación del núcleo ciclohexano. La aplicación de éste concepto, basado en los estudios de Pitzer y Hassel, ha sido debido principalmente a Barton.

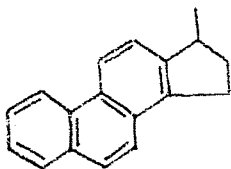
El análisis conformacional es ahora una parte esencial en la química orgánica, especialmente en el campo alicíclico.

La prueba por síntesis total de que los triterpenoides tetracíclicos son de hecho esteroides con tres grupos metilos adicionales, hace lógicamente necesario considerar éstos compuestos entre los esteroides; han sido llamados "trinitilsteroides." La química de los triterpenoides y aún de compuestos alicíclicos, pertenece por lo tanto al campo de los esteroides.

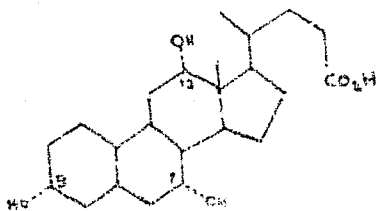
GRAFICO A-7-



I



II



III

Capítulo II

A N T E C E D E N T E S .

En la década pasada el hidruro de boro y sodio e hidruro de litio y aluminio revolucionaron la reducción de grupos funcionales en la química orgánica.

De éstos dos reactivos, el hidruro de boro y sodio es un agente reductor relativamente suave que es prácticamente específico para el grupo carbonilo en aldehídos y cetonas.

Por otro lado, el hidruro de litio y aluminio es un reductor bastante enérgico y selectivo que ataca casi todos los grupos reductibles, excepto dobles ligaduras y también en éste caso, si se encuentran suficientemente activadas.

Para lograr un agente reductor intermedio se buscó una mezcla y proporción adecuada de hidruros.

Experimentalmente se ha encontrado, que el hidruro de boro y sodio en tetrahidrofurano en presencia de yoduros de litio y magnesio, es capaz de reducir ésteres simples. En forma similar actúan los hidruros de boro y calcio, estroncio y bario.

En el curso de éstas investigaciones, H.C. Brown y colaboradores³⁾ descubrieron que la adición de tricloruro de aluminio anhidro u otro haluro metálico polivalente, como cloruro de galio, tetracloruro de titanio, proveía soluciones con un considerable aumento en sus capacidades reductoras.

Así, la combinación hidruro de boro y sodio con trazas de cloruro de aluminio, fué el reactivo utilizado en los experimentos iniciales de la reacción que nos ocupa "Cis Hidratación de dobles ligaduras", la cual describiremos más adelante.

Los hidruros de boro y metales alcalinos han sido ampliamente utilizados para la reducción selectiva de grupos funcionales. Se cree que dicha reducción consiste en una transferencia de un ion hidruro del anión complejo a un centro deficiente en electrones en el reactivo orgánico.

El diborano es conocido como un agente capaz de reducir rápidamente aldehidos y cetonas. En éstas reacciones se cree funciona a través de un ataque a un centro rico en electrones, en el grupo funcional por reducir.

El diborano, como agente reductor de tipo ácido daba posi-

Bilidad a una marcada diferencia en selectividad con los hidruros de boro salinos que son agentes reductores de tipo básico, lo que dió lugar a exploraciones de la potencia reductora del diborano.

Así, se encontró⁴⁾ que en una solución de diglima (dimetil éter del dietilén glicol), el hidruro de boro reduce los cloruros de ácido más fácilmente que grupos aldehídicos o cetónicos, mientras que con el diborano sucede lo contrario.

En forma similar, el hidruro de boro y litio reacciona más fácilmente con un éster que con grupos nitrilo, mientras que el diborano reacciona con mayor rapidez con un nitrilo que con un agrupamiento éster.

Finalmente, la rápida reducción de un grupo carboxílico contrasta marcadamente con la usual estabilidad de éste agrupamiento hacia los agentes reductores más comunes.

Estos resultados sugieren que una aplicación juiciosa de diborano y el hidruro de boro metálico harían posible una marcada selectividad en reducciones orgánicas.

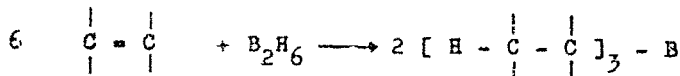
En 1956, Herbert C. Brown y colaboradores⁵⁾, reportaron un método nuevo para hidroxilación de dobles ligaduras -

que implica la conversión de la olefina al correspondiente -
trialquilborano, dejando reaccionar la olefina en solución de
diglicina ó tetrahidrofurano in situ con hidruro de boro y so -
dio y cloruro de aluminio.

El trialquilborano sin previa purificación es fácilmen -
te oxidado con peróxido de hidrógeno alcalino al borato, que -
bajo las condiciones de la reacción se hidroliza al correspon -
diente alcohol en una sola operación, sin el aislamiento de -
ninguno de los compuestos intermedios.

En ésta forma reaccionaron fácilmente, olefinas simples -
como etileno, ciclohexeno y estireno a los correspondientes -
trialquilboranos en rendimientos de 90%.

Continuando con éstas investigaciones, los mismos auto -
res⁽⁶⁾ descubrieron que en la presencia de éteres orgánicos, -
el diborano se adiciona a las olefinas con marcada facilidad -
y rapidez a temperatura ambiente para formar los correspondien -
tes organoboranos en rendimientos de 90-95% .



Esta reacción recuerda la adición de aluminio hidrógeno a olefinas, sin embargo ésta última requiere temperaturas relativamente elevadas (100°) y ocurre con facilidad sólo en el caso de olefinas terminales. $\text{>C} = \text{CH}_2$

En cambio, la reacción de hidroboración procede rápidamente a temperatura ambiente con olefinas de tipo estructural variado: etileno, propileno, 1-hexeno, 2-hexeno, t-butileno, 2,4,4 trimetil-1-penteno, ciclopenteno, ciclohexeno, estireno y 1,1 difeniletileno .

Aplicando ésta reacción a olefinas cíclicas, H.C. Brown y G. Zweifel⁷⁾ observaron que la reacción procede estereoespecíficamente al agregar los elementos del agua, hidrógeno y oxhidrilo en una configuración cis a la doble ligadura y en forma opuesta a la regla de Markownikoff.

La regla de Markownikoff sostiene que el hidrógeno se une al carbono que contenga mayor número de átomos de hidrógeno. El anión, como Br^- en ácido bromhídrico se adiciona al

carbono que contiene menos átomos de hidrógeno. La adición de Br^- es siempre trans.

Se trató el 2-metilciclopenteno y convirtió en un rendimiento de 85% a trans-2-metilciclopentanol, éste caso resultó en la formación del isómero termodinámicamente mas estable.

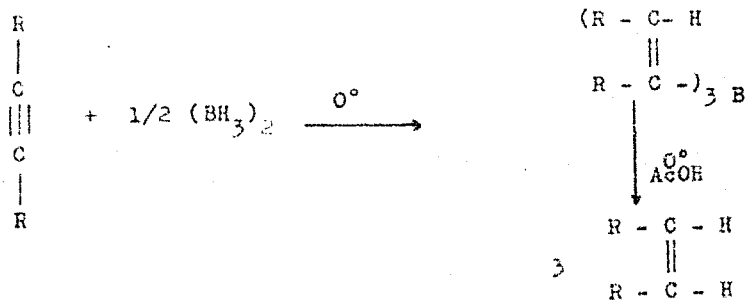
Para comprobar la estereoespecificidad, se trató en las mismas condiciones, el 1,2-dimetil-ciclohexeno, en éste caso se forma el isómero menos estable cis-1,2, dimetil ciclohexanol y a pesar de ello con un rendimiento de 98%.

Se concluyó que la hidroboração de Brown es una reacción de hidroxilación altamente estereoespecifica y no sólo ocurre en configuración cis, sino que toma lugar del lado estéricamente menos impedido de la doble ligadura.

Extendiendo ésta reacción a derivados acetilénicos éstos mismos investigadores³⁾ observaron que la reacción de hidroboração provee un nuevo procedimiento sintético para la conversión de acetilenos internos a cis-clorinas de alta pureza y de acetilenos terminales a los correspondientes aldehidos.

La hidroboração de acetilenos internos, como 2-pentino

y 3-hexino, se llevó a cabo fácilmente en solventes estéreos, para formar derivados de boro no saturados que son transformados a la correspondiente olefina cis en presencia de ácido acético glacial, siendo ésta última reacción una protonación del trialquilborano .

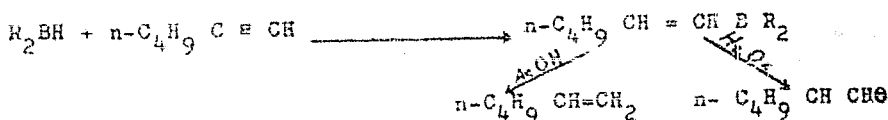
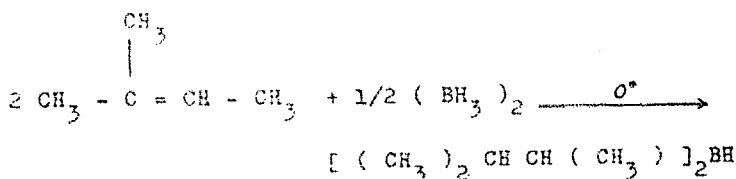


El producto obtenido en ésta reacción, cis-2-penteno, - por análisis cromatográfico gaseoso y análisis infrarrojo, - indicó ser de alta pureza, aproximadamente 100%, con sólo - trazas del isómero trans .

La hidroboreación directa del 1-hexino no se logró. El - exámen reveló que aproximadamente el 50% del 1-hexino inicial no había reaccionado, mientras que el resto había adicionado - sus ligaduras H-B .

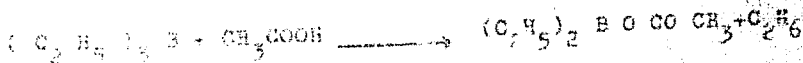
Para bloquear ésta doble adición, se utilizó un dialquilborano, R_2BH , con grupos alquilo abultados, fácilmente sintetizado por hidroborcación del 2 metil 2 buteno.

En éste caso la adición a 1-hexeno procedió fácilmente y se obtuvo una conversión a 1-hexeno en un 90%.

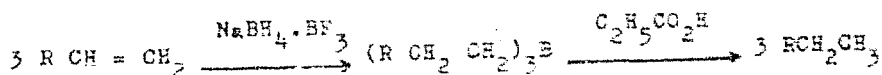


H.C. Brown y K. Murray⁹⁾ reportaron un procedimiento no catalítico conveniente para la conversión de derivados olefinicos a compuestos saturados, a través de la reacción de hidroborcación y posterior oxidación.

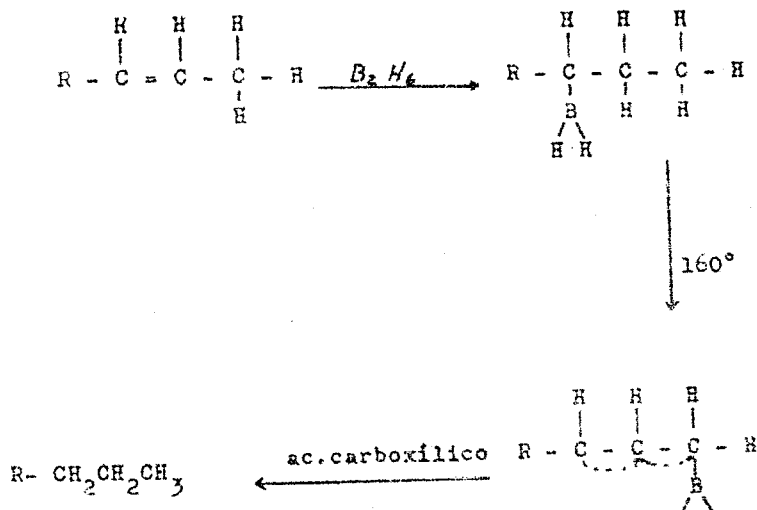
Aun los organoboranos son relativamente estables a la hidrólisis por agua, son susceptibles de ser atacados por ácidos acéticos.



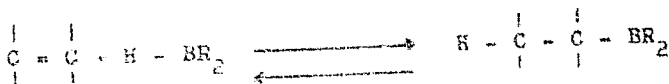
Un estudio detallado de la acción de los ácidos carboxílicos sobre los organoboranos reveló que dos de los tres grupos pueden ser eliminados por exceso de ácido a temperatura ambiente y los tres grupos pueden ser generalmente eliminados refluendo el organoborano en diglima, con un ligero exceso de ácido propiónico por 2-3 horas.



Los grupos alquilo secundarios parecen sufrir la protolisis más rápidamente que los primarios. En consecuencia en la hidrogenación de olefinas internas, es preferible transferir el boro a la posición terminal, por isomerización térmica antes de la adición del ácido.



Esta fácil isomerización y desplazamiento térmico sugiere la existencia de un rápido y móvil equilibrio entre el organoborano, la olefina y la ligadura boro-hidrógeno.



La primera aplicación de la hidroboreación de Brown al campo de los esteroides, fué reportada por W.J. Wechter¹⁰⁾.

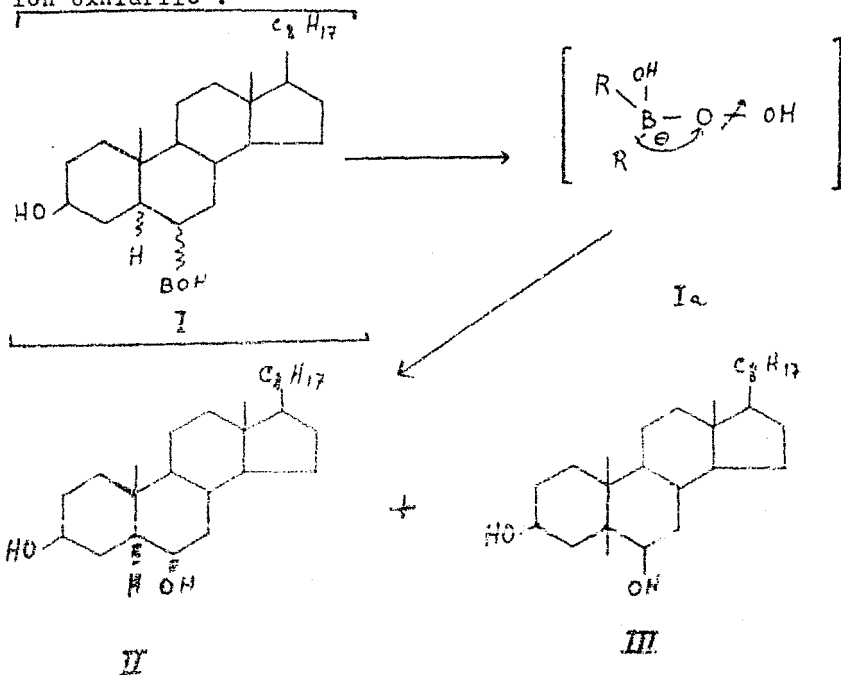
Como en el caso de las olefinas simples, el colesterol por tratamiento con diborano, dió un dialquil diborano, casi cuantitativamente; subsecuente oxidación alcalina mostró una estereoselectiva adición-cis de agua, tanto por la parte posterior (principalmente) como frontal del esteroi .

En cambio, bajo las mismas condiciones, la reacción de 5 β -pregn-9(11)-ene-3,20 diona, bis(cyclic etilen-acetal) fracasó.

Respecto a ésto, un estudio independiente llevado a cabo por F. Sondheimer¹¹⁾, reveló que ésta falta de reactividad es debida a la presencia de una unión A/ B cis, resultando de ello un impedimento estérico de la doble ligadura 9(11) .

Por otro lado los 5 α , $\Delta^9(11)$ esteroides, no son apreciablemente impedidos y éstos compuestos, de hecho, se ha encontrado ahora que reaccionan por el método de Brown, para dar 11 α -hidroxi esteroides, con la configuración H- α en el carbón 9; lo cual representa un nuevo método útil para la introducción de un grupo 11-oxigenado a esteroides .

De éstos resultados se puede deducir que la hidreboración de esteroides, ocurre predominantemente por atrás de la doble - ligadura, con *cis*-adición de borino; la subsecuente oxidación - e hidrólisis al alcohol libre, se supone que procede con reten - ción de la configuración, posiblemente por un ataque del anión - peróxido al átomo de boro para dar el ion Zwitter Ia . Este - - ion sufre un desplazamiento 1:2 , en el cual el ion alquilo mi - gra al átomo de oxígeno, con una eliminación simultánea de un - ion oxhidrilo .



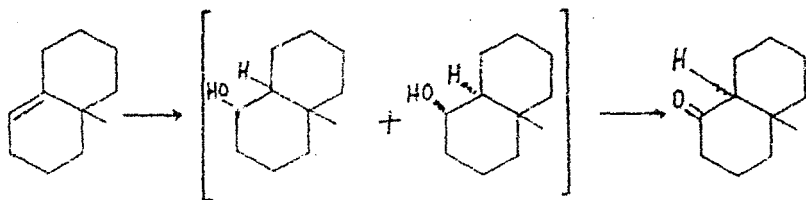
Debido a las desventajas que ocasiona el uso de diglima (dimetil éter del dietilén glicol), F. Sondheimer y colaboradores¹²⁾ estudiaron la reacción in situ de olefinas con hidruro de litio y aluminio y trifluoruro de boro en solución etérea; basándose en el hecho de que el hidruro de litio y aluminio como el hidruro de boro y sodio es soluble en éter y esta combinación genera diborano, evitando así el uso de diglima - que tiene un p. e. 160-162° .

Esta modificación fué aplicada con éxito a esteroides; así Δ^4 -colestano dió 60% de colestán-4 α -ol y Δ^5 -colestano dió 75% de colestán-6 α -ol .

No se detectaron alcoholes isoméricos (el porcentaje restante fué materia prima recuperada).

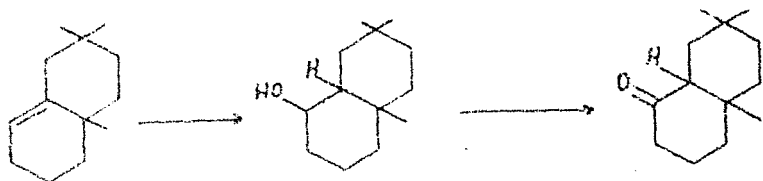
La aplicación de ésta modificación a la 10-metil- $\Delta^{1(9)}$ -octalina¹³⁾ dió 85% de un alcohol que se consideró ser una mezcla de 10 β -metil-cis-decal-1 β -ol y 10 β -metil-trans-decal-1 α -ol.

La oxidación de éste material con trióxido de cromo-piridina dió fácilmente 10-metil-decal-1-ona, probablemente mezcla de los isómeros cis-trans .



Esta modificación fué también aplicada al 7,7,10-trimetil- $\Delta^{1(9)}$ -octalin (a) . Se obtuvo un alcohol cristalino en un rendimiento de 80%, que se cree sea el 7,7,10-trimetil-cis-decal-1 β -ol (b), en vista del curso estérico conocido de la reacción y por el hecho de que el lado α de (a) está considerablemente más impedido que el β .

La oxidación de (b) con trióxido de cromo-piridina dió 80% de 7,7,10-trimetil-cis-decal-1-ona (c).



(a)

(b)

(c)

Extendiendo ésta reacción a dienos, H.C. Brown y George Zweifel¹⁴⁾, encontraron que éstos podían convertirse a dioles

6 alcoholes no saturados.

Así, la hidrobioración, seguida de oxidación, de 1,3 butadieno, dió 82% de butanediol, con predominancia del isómero 1,4, aunque también pequeñas cantidades del isómero 1,3 .

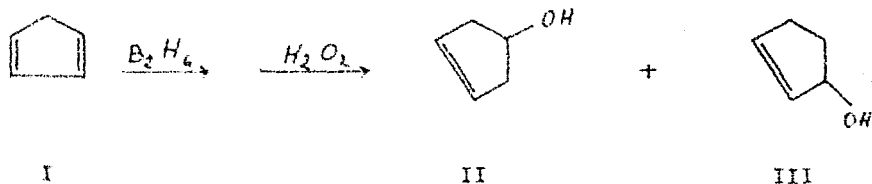
Sometiendo comparativamente a reacción el 1-hexeno y 1-3 butadieno, se observó que la conjugación decrece la reactividad de las dobles ligaduras.

La monohidrobioración, entonces ocurre más fácilmente con dienos no conjugados y dienos conjugados de sistemas cíclicos.

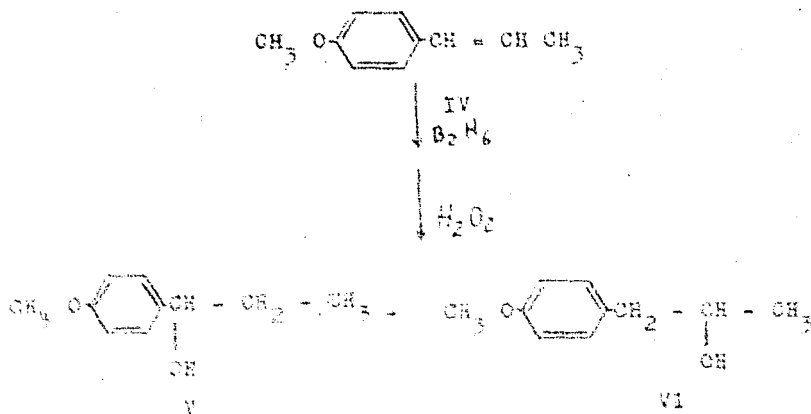
Estos resultados sugirieron que la hidrobioración-oxidación ofrecía un método conveniente para la preparación de alcoholes homoalílicos de dienos conjugados y de alcoholes homobencílicos de aril olefinas conjugadas.

La aplicación de éste método para la obtención de alcoholes homoalílicos y homobencílicos fué reportada por E.L. Allred y colaboradores¹⁵⁾.

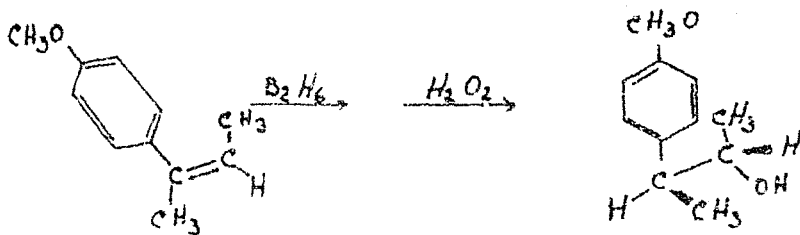
Tratando ciclopentadieno (I) por hidrobioración-oxidación se obtuvo 30% del alcohol homoalílico, Δ^3 -ciclopentanol (II) con 94% de pureza y menos del 1% del alcohol alílico (III).



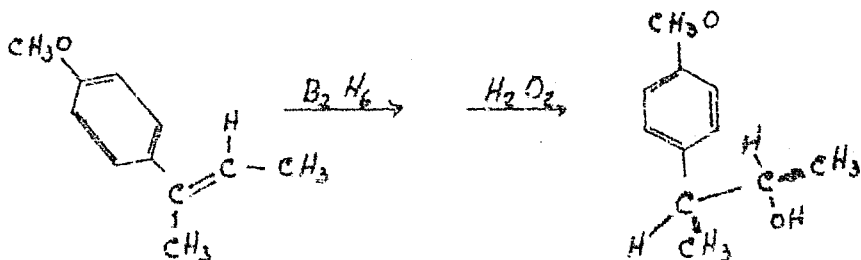
En la misma forma se trató anetol (IV), obteniéndose en este caso 66% del alcohol, del cual el 75% era alcohol bencílico (V): 1-p-anisil-1-propanol y 25% alcohol homobencílico (VI) 1-p-anisil-2-propanol.



En el caso de la olefina trans-2-anisil-2-buteno, que tiene un grupo acetilo en 1, la orientación es diferente, ya que se obtuvo un 72% del alcohol 3-p-anisil-2-butanol.

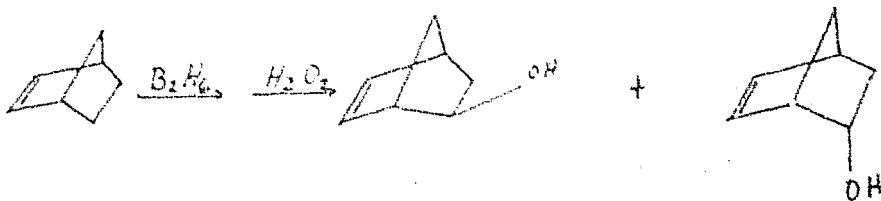


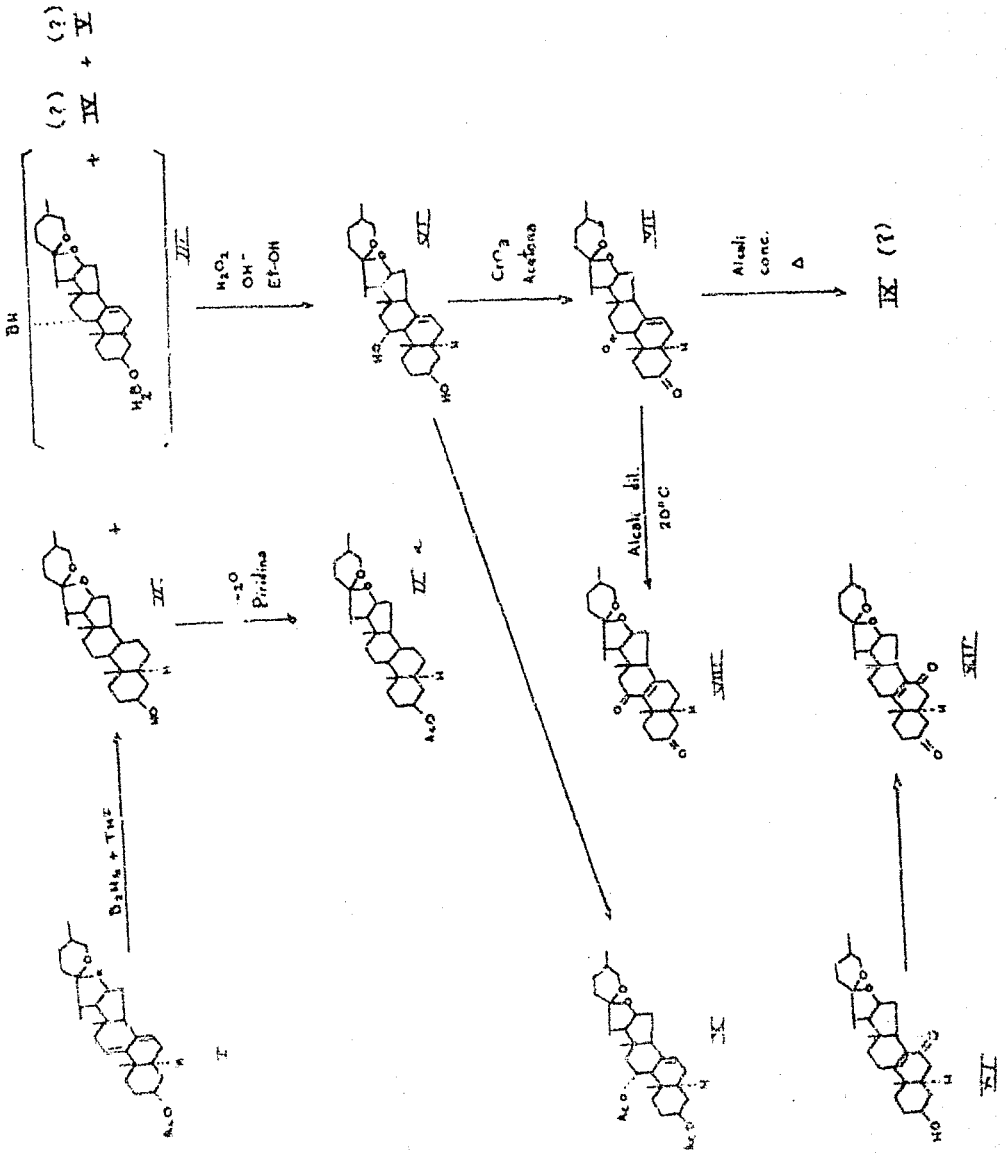
Un resultado estereoespecífico semejante se obtuvo en el caso de la olefina cis-2-anisil-2 buteno.



Sometiendo el biciclo heptadieno a hidroboración-oxidación (E. Vogelfanger, trabajo no publicado), se obtiene 63% de dehidronorborneol, a temperatura ambiente, que es una mezcla 65% exo:35% endo.

Una nueva reacción aplicando la hidroboración de Brown ha sido reportada¹⁶⁾, tratando acetatos de enol de cetonas esteroideas se obtuvieron los trans-glicoles correspondientes.





Capítulo III.

P A R T E E X P E R I M E N T A L .

Reacción entre el diborano y el acetato de $\Delta^{7,9(11)}$ -5 α -25D-
espirostadien-3 β -ol. (I).

A una suspensión de 26 g. del acetato de $\Delta^{7,9(11)}$ -5 α -25D-espirostadien-3 β -ol (I) (p.f. 215^o-216^o; $[\alpha]_D$ -20 - (CHCl₃); λ_{max}^{alc} 236, 242; log ϵ 4.13, 4.19) en 150 ml. de tetrahidrofurano anhidro, se le pasó corriente enérgica de diborano (generado por la reacción del ésterato de trifluoruro de boro con hidruro de boro y sodio) por espacio de 40 minutos, notándose calentamiento y disolución de la materia prima, aproximadamente a los 20 minutos de reacción . Se dejó tapado el matraz de reacción por espacio de 12-14 horas .

El exceso de diborano presente en la mezcla reaccionante, se destruyó por adición de agua gota a gota. Se diluyó la solución de tetrahidrofurano con 1.5 litros de agua, notándose la precipitación de un producto aceitoso, el cual fue extraído con acetato de etilo. La solución de acetato de

etilo resultante se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro y se eliminó el solvente a presión reducida, se obtuvo en ésta forma un aceite de color claro, el cual fué cromatografiado sobre 1.6 Kg. de alúmina lavada con acetato de etilo y reactivada por calentamiento a 100°C durante 24 horas.

De ésta cromatografía se separaron cinco fracciones: Al eluir con benzol se separó 1.86 g. de un aceite no identificado. En las fracciones eluidas con benzol-cloroformo (1:4) dió 5.23 g. de un producto cristalino, el cual demostró ser una mezcla de productos reducidos y del que se separó por subsecuente cromatografía de ésta fracción Pigogenina, identificada como se describe más adelante.

En las fracciones eluidas con cloroformo, se separó 0.900 g. de un sólido amorfo, p.f. 300°, no identificado.

En las fracciones más polares, Acetona-metanol (9:1) dió 0.3 g. de un sólido amorfo, p.f. 300°, no identificado.

5 α ,25D-espirostan-3 β -ol (II) (Tigogenina) .

La cromatografía de la fracción obtenida al eluir - con benzol-cloroformo (1:4) (5.3 g.) sobre 150 g. de - alúmina lavada dió un producto p.f. 192-194°; $[\alpha]_D$ -66.34 - (CHCl₃) en las fracciones eluidas con benzol 100%, identi- ficado como tigogenina (5 α ,25D-espirostan-3 β -ol) por com- paración en el infrarrojo con un espécimen auténtico, pun- to de fusión mixto y transformación en su acetato p.f. 206- 210°; $[\alpha]_D$ -67.26°; el cual fué también comparado en el infra- rojo con una muestra auténtica y por punto de fusión de mez- cla .

[La literatura reporta para éstos compuestos las - siguientes constantes :

Tigogenina:p.f. 205-06° ; $[\alpha]_D$ -72.88 (CHCl₃)

Acetato de Tigogenina:p.f. 200-02° , $[\alpha]_D$ -74 (CHCl₃)

Se preparó muestra analítica de éstos compuestos:

Tigogenina, por cristalizaciones sucesivas de cloruro de me- tileno-acetona, dió p.f. 197-200°

análisis calculado para : C₂₇H₄₄O₃.

C, 77.83; H, 10.65;O,11.52

Encontrado :C , 78.14, H, 10.38,O,11.89

Acetato de Tigogenina, por cristalizaciones sucesivas de etanol, dió p.f. 215-18°

Análisis calculado para : C₂₉ H₄₆ O₄

C, 75.94; H, 10.11; O, 13.95

Encontrado : C, 76.76; H, 9.63 ; O, 13.81

En las fracciones más polares (100% CHCl₃), se separó 0.985 g. de un producto cristalino no identificado, p.f. -- 204-06°; [α]_D -114.8° (CHCl₃).

Análisis encontrado:

C, 76.56; H, 10.06; O, 13.26

Este compuesto da una coloración amarilla ligera con tetra-nitrometano.

Δ⁷-5α,25D-espirosten-3β,11α-diol (VI) .

Los 13 g. obtenidos en las fracciones eluidas con eter-acetona (1.5:1), de la cromatografía del producto de la reacción entre el diborano y el acetato del Δ^{7,9(11)}-5α,25D-espirostadien-3β-ol (I), se disolvieron por calentamiento en 450 ml de etanol. Se enfrió la solución resultante a temperatura ambiente y se agregó una solución de 7 g. de hidróxido de sodio en 15 ml. de agua y enseguida, en un período de 10 a 15 minutos, 28 ml. de solución de peróxido de hidrógeno al

10% en etanol, permitiendo la reacción por 10 minutos

más, se precipitó sobre dos litros de agua conteniendo 5 ml. de ácido acético glacial. El precipitado obtenido en ésta forma, se extrajo con cloroformo. La solución clorofórmica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó por calentamiento a presión reducida. Se obtuvieron en ésta forma 12.2 g. (94.5%) de Δ^7 -5 α ,25D-espirosten-3 β -11 α -diol.

El producto puro se preparó por acetilación de éste material, como se indica posteriormente, cromatografía del producto y saponificación de éste por medio de hidróxido de potasio en metanol y cristalización de metanol-agua. Así se obtuvo la muestra analítica, p.f. 196-198°; $[\alpha]_D^{25}$ -87.18 (4.75 mg en 2 cc de CHCl_3).

Análisis calculado para : $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_4 \cdot \frac{1}{2} \text{CH}_3\text{OH}$
C, 73.94; H, 9.93; O, 16.12

Encontrado : C, 73.56; H, 9.90; O, 16.06

Diacetato del Δ^7 -5 α ,25D-espirosten-3 β -11 α -diol. (X) .

A una solución de 12.2 g. del Δ^7 -5 α ,25D-espirosten-3 β ,11 α -diol en 65 ml. de piridina, se agregaron 65 ml. de

anhídrido acético. La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente 24 horas. Transcurrido éste tiempo, se vertió sobre 1.5 lts. de agua. Se dejó agitando sobre durante 2 horas más. El precipitado obtenido se lavó con cloroformo y se lavó sucesivamente con solución diluida de ácido clorhídrico y agua hasta neutralidad. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó por calentamiento a presión reducida. El producto así obtenido se purificó por cromatografía sobre alúmina levada, obteniéndose 5.27 g. (40%) del diacetato de Δ^7 -5 α , 25D-espirosten-3 β -11 α -diol después de cristalizar de acetona-hexano las fracciones eluidas con hexano-benzol (9:1) p.f. 182-185°; $[\alpha]_D$ -58.6 (CHCl₃). La muestra analítica se preparó por cristalizaciones sucesivas de acetona-hexano, presentando las siguientes constantes físicas: p.f. 188-190°; $[\alpha]_D$ -64.24 (CHCl₃).

Análisis calculado para: C₃₁H₄₆O₆

C, 72.34%; H, 9.01%; O, 18.65%

Encontrado: C, 72.49%; H, 9.16%; O, 18.34%

Δ^7 -5 α ,25D -espirosten-3,11-diona. (VII).

A una solución de 1 g. del Δ^7 -5 α ,25D-espirosten,3 β -11 α -diol, con p.f. 180-182° en 50 ml. de acetona destilada - sobre permanganato de potasio y enfiada a 0° , se agregaron lentamente y con agitación 1.5 ml. de solución 8N de CrO₃ / - 8N H₂SO₄ (Reactivo de Jones). Se dejó la mezcla reaccionar a temperatura ambiente un minuto más y se vertió sobre 400 ml. de una mezcla agua-hielo. El precipitado obtenido se filtró, lavó con agua y secó al baño de vapor. La cristalización de éste material dió 0.370 g. (36.9%) de la Δ^7 -5 α ,25D-espirosten-3,11-diona p.f. 190-195° ; $[\alpha]_D^{25}$ -10.96 (CHCl₃) - sin absorción en el ultravioleta de 220 a 300 m μ . La muestra analítica se obtuvo por recristalizaciones sucesivas de metanol, presentando un p.f. de 200-205°.

Análisis calculado para: C₂₇H₃₈O₄ 1/2 CH₃OH

C, 74.61; H, 9.00; O, 16.27

Encontrado : C, 75.22; H, 8.88; O, 16.00

Δ^8 -5 α ,25D-espirosten-3,11-diona . (VIII)

A una solución de 0.300 g. de Δ^7 -5 α ,25D-espirosten-3,11-diona, con p.f. 195-200° , en 12 ml. de etanol, se agregó 1 ml. de una solución de hidróxido de potasio al 10%. La mezcla reaccionante se dejó a temperatura ambiente por espacio de tres horas. Al cabo de éste tiempo se diluyó con 100 ml. de agua. El precipitado así obtenido fué separado del agua por filtración, lavado con agua y secado al baño del vapor, p.f. 220-224°; $[\alpha]_D +98.4$ (CHCl₃); λ_{max}^{alc} 254 m μ ; log ϵ 3.93 .

La cristalización de éste material de acetona dió la muestra analítica, p.f. 232-235° ; $[\alpha]_D + 109.4$ (CHCl₃); λ_{max}^{alc} 254 m μ ; log ϵ 3.95 .

Análisis calculado para: C₂₇H₃₈O₄

C, 76.02; H, 8.98; O, 15.0

Encontrado : C, 75.94; H, 9.15; O, 15.06

La literatura¹⁷⁾ reporta para éste mismo compuesto las siguientes constantes:

Δ^8 -22a,5 α -espirosten-3,11-diona cristalizado de metanol p.f. -
210-212°; $[\alpha]_D^{25} + 79$; λ_{max}^{alc} 253 m μ ; log ϵ 3.97

Esto es debido probablemente a formas polimórficas .

Nota : Cuando la Δ^7 -5 α ,25D-espirosten-3,11-diona se trató -
con una solución concentrada de álcali y en caliente-
se obtuvo un producto , no identificado, que presenta
las siguientes constantes físicas :

p.f. 272-276°; $[\alpha]_D - 68.4$ (CHCl₃) ; sin absorción -
en el ultravioleta de 220 a 300 m μ ; PM 411

Análisis: C,75.20; H,9.58; O,15.56

Δ^8 -5 α ,25D-espirosten-3,7-diona : (XII)

A una solución de 0.480 g. de Δ^8 -5 α ,25D-espirosten-3 β ol-
7-ona en 50 ml. de acetona destilada sobre permanganato de po-
tasio y enfriada a 0°, se añadió 0.3 ml. de Reactivo de Jones.
La mezcla reaccionante se dejó agitando 2 minutos más, se ver-
tió sobre 400 ml. de agua-hielo. El producto así obtenido se -
filtró, lavó con agua y se secó al baño de vapor, dando 0.460
g. (96%) de la Δ^8 -5 α ,25D-espirosten-3,7-diona p.f. 204-206 °.

La muestra analítica se preparó por cristalizaciones suce-

sivas de acetona p.f. 209-211°; $[\alpha]_D - 72.56$ (CHCl_3); $\lambda_{\text{max}}^{\text{alc}}$ 252-
254 μ ; $\log \epsilon$ 3.97 .

Análisis calculado para : $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_4$

C, 76.02; H, 8.98; O, 15.0

Encontrado: C, 75.91; H, 9.15; O, 15.44

[Este material demostró ser diferente del Δ^8 -5 α ,25D-espirosten-
3,11-diona por p.f. en mezcla y comparación en el infrarrojo] .

sivas de acetona p.f. 209-211°; $[\alpha]_D - 72.56$ (CHCl_3); $\lambda_{\text{max}}^{\text{alc}}$ 252-
254 μ ; log ϵ 3.97 .

Análisis calculado para : $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_4$

C, 76.02; H, 8.98; O, 15.0

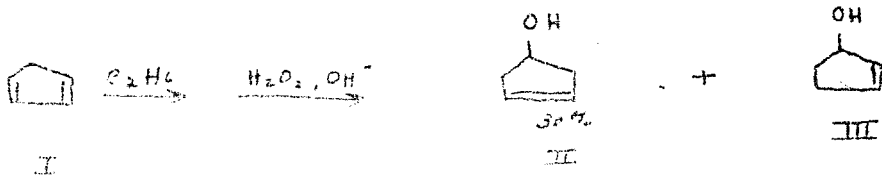
Encontrado: C, 75.91; H, 9.15; O, 15.44

[Este material demostró ser diferente del Δ^8 -5 α ,25D-espirosten-
3,11-diona por p.f. en mezcla y comparación en el infrarrojo] .

Capítulo IV

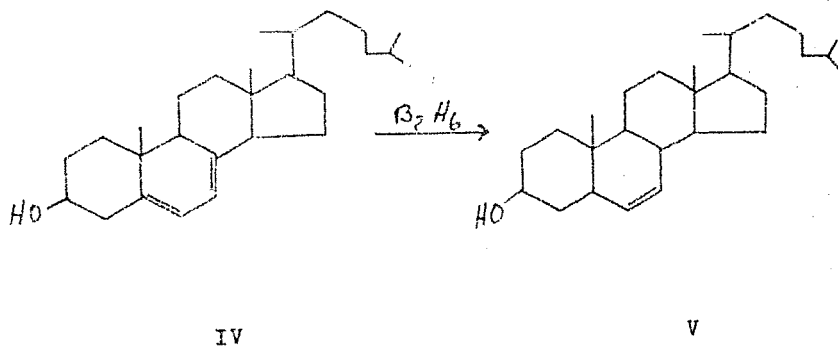
D I S C U S I O N .

El presente trabajo tuvo por objeto el estudio de la reacción de hidrobromación de Brown en un dieno transoide esteroidal, más específicamente sobre la reacción entre el diborano y el acetato del $\Delta^{7,9(11)}$ - $5\alpha,25D$ -espirostadien- 3β -ol (I) seguida de una oxidación con peróxido de hidrógeno en medio alcalino. En el año de 1959, Evan L. Allred et al (15) reportaron que la reacción que se efectúa entre el diborano y el ciclopentadieno (I) seguida de una oxidación con peróxido de hidrógeno en medio alcalino, produce Δ^3 -ciclopentanol (II) con un rendimiento de 30%, impurificado con menos de 1% del alcohol alílico de fórmula III.



F. Sondheimer et al (18) han encontrado que la aplicación de la reacción de hidrobromación de Brown al $\Delta^{5,7}$ -colestadien- 3β -ol (IV) (dis-

no cisoides) procede anormalmente, ya que la reacción del diborano sobre éste último compuesto procede a través de una reducción 1,4 obteniéndose el Δ^5 -colesteno-3 β -ol con un rendimiento de 35% .



Se ha encontrado en éste estudio, que la reacción que se efectúa entre el acetato del $\Delta^{7,9(11)}$ -5 α ,25D-espirosteradien-3 β -ol (I) y el diborano en solución de tetrahidrofurano anhidro, conduce a una mezcla heterogénea de productos, de los cuales se han identificado dos.

La cromatografía de ésta mezcla heterogénea sobre alúmina lavada dió en las fracciones eluidas con benceno un sólido cristalino que demostró ser el 5 α ,25D-espirostan-3 β -ol (Eigengennin); lo cual demuestra que el diborano puede reducir es- tero-específicamente al sistema diénico .

$\Delta^{7,9(11)}$ con la saturación de los centros asimétricos en C-8 y C-9 con la configuración β y α respectivamente.

En la cromatografía del producto crudo, sobre alúmina lavada, se separó en las fracciones eluidas con éter-acetona (3:2) un producto -- conteniendo boro con rendimiento de 52.6%. Esta sustancia, a la cual se le asigna la estructura III, basándose en experimentos posteriores con este material como se indica enseguida y en el trabajo de W. J. Wechter (10), al ser sometida a oxidación con peróxido de hidrógeno en medio alcalino dio después de acetilación, purificación por cromatografía y saponificación, el diol no saturado de fórmula VI (Δ^7 -5 α ,25D-espirosten-3 β ,11 α -diol). Esta sustancia al ser oxidada con reactivo de Jones en acetona produjo la cetona β γ no saturada de fórmula VII -- (Δ^7 -5 α ,25D-espirosten-3,11-diona). La estructura de esta dicetona que dó plenamente confirmada al ser transformada en la cetona α,β no saturada de fórmula VIII (Δ^8 -5 α ,25D-espirosten-3,11-diona) ya reportada por Djerassi y colaboradores (18). Como existió una ligera diferencia en los puntos de fusión y rotaciones de este producto con los ya reportados y dado que la absorción ultravioleta de la Δ^8 - γ -cetona de fórmula XII es casi idéntica con la Δ^8 -11-cetona, se procedió a preparar una muestra de aquella con el objeto de determinar por medio de una compa-

ración en las constantes físicas la estructura correcta da la supuesta Δ^8 -11-cetona. Se demostró plenamente, tal como se describe en la parte experimental que la Δ^8 -7-cetona obtenida por oxidación de Jones de la Δ^8 -5 α ,25D-espirosten-3 β -ol-7 ona (XI) es diferente del material obtenido por el rearrreglo de nuestra cetona β γ no saturada, quedando en esta forma establecida la estructura del diol de fórmula VI

Capítulo V

C O N C L U S I O N E S .

La reacción estudiada en nuestro trabajo: "Hidroboración de - Brown aplicada a un dieno transoide", dio una mezcla heterogénea de la cual se lograron identificar dos productos:

a) $5\alpha, 25D$ -espirostan- 3β -ol (Tigogenina), lo cual demuestra que el diborano puede reducir estereoespecíficamente el sistema diénico $\Delta^{7,9(11)}$ con la saturación de los centros asimétricos en C-8 y C-9 con la configuración β y α respectivamente, configuración que muestran las sapogeninas naturales.

b) Δ^7 - $5\alpha, 25D$ -espirosten- $3\beta, 11\alpha$ -diol: producto de hidratación de la doble ligadura entre los carbonos 9 y 11.

Capítulo VI

B I B L I O G R A F I A .

1. W. Kline, The Chemistry of the Steroids, 13-20 (1957).
2. A. Zaffaroni, R. B. Burton y E. H. Ketman, Science, 111,
6-8 (1950) .
A. Zaffaroni et al., J. Biol. Chem., 188, 763, (1951) .
3. H. C. Brown y B. C. Subba Rao, J. Am. Chem. Soc., 78,
2582, (1956) .
4. H. C. Brown y B. C. Subba Rao, J. Org. Chem., 22, 1135, -
(1957) .
5. H. C. Brown y B. C. Subba Rao, J. Am. Chem. Soc., 78,
5694, (1956) .
6. H. C. Brown y B. C. Subba Rao, J. Org. Chem., 22, 1136,
(1957) .
7. H. C. Brown y G. Zweifel, J. Am. Chem. Soc., 81, 247, (1959)
8. H. C. Brown y G. Zweifel, J. Am. Chem. Soc., 81, 1512, (1959)
9. H. C. Brown y K. Murray, J. Am. Chem. Soc., 81, 4108, (1959)

10. H.J. Wechter, Chemistry and Industry, Feb.28,295, (1959).
11. F. Sondheimer et al. Comunicación privada .
12. S. Wolfe, M. Nussim, Y. Mazur y F. Sondheimer, J. Org.Chem.,
24, 1034, (1959) .
13. F. Sondheimer y S. Wolfe, Can. J. Chem., 37, 1873, (1959).
14. H. C. Brown y G. Zweifel, J. Am. Chem. Soc., 81, 5832-3 --
(1959) .
15. E. L. Allred, J. Sonnenberg y S. Winstein, J. Am. Chem. --
Soc., 81, 5833, (1959) .
E. L. Allred et al., J. Org. Chem., 25,25-7, (1960) .
16. F. S. Alvarez y M. Arreguín, Chemistry and Industry, Junio
13, 720-1, (1960) .
17. A. J. Lemin y C. Djerassi, J. Am. Chem. Soc., 76,5672-4, -
(1954) .
18. F. Sondheimer, Y. Mazur y M. Nussim, Proc. Chem. Soc., 314,
(1959) .