

61(04)

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
ESCUELA NACIONAL DE CIENCIAS QUIMICAS



DISPERSION ROTATORIA DE
ALGUNOS ESTEROIDES
HALOGENADOS

TESIS PROFESIONAL

IRMA FORNAGUERA CRUZ PRIETO

México, D. F.

1958



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.

3^o Química.

61(24)

ESCUELA NACIONAL DE CIENCIAS QUIMICAS

U.N.A.M.

DISPERSION ROTATORIA DE
ALGUNOS ESTEROIDES
HALOGENADOS

T E S I S

Que para obtener el título de:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
presenta el pasante:
IRMA FORNAGUERA CRUZ PRIETO

MEXICO, D. F.

1958



*Con cariño y agradecimiento eterno
a mis padres.*

*A mis hermanos
Glara Idalia y Félix Manuel.*

A mi abuelita.

*A mis tios y tias cariñosamente
muy especialmente a mi tío José
y su esposa con agradecimiento.*

*Al Sr. Ing. Químico
Francisco Díaz Lombardo.*

A mi honorable jurado.

*A todos mis maestros y
a mi querida escuela.*

*A mis compañeros y amigos
y
A la Srta. D. F. B.
María Isabel Pensado mi
amiga desde la infancia.*

Al Señor Sergio Ríos B.

sinceramente.

Agradezco profundamente a la directiva de los laboratorios Sintex S.A. por las facilidades que me concedieron para la realización de este trabajo y particularmente al Sr. Dr. Octavio Mancera por su acertada dirección.

SUMARIO

- I.- Introducción.
- II.- Discusión.
- III.- Parte experimental.
- IV.- Conclusiones.
- V.- Bibliografía.

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

En este trabajo se presenta un experimento y una introducción teórica de dispersión rotatoria aplicada al campo de los esteroides. (1). Se entiende por rotación específica de una sustancia al arco que describe la desviación de la luz polarizada cuando un gramo de dicha sustancia está disuelto en 1 ml. de disolvente y el espesor observado es de un decímetro; esta definición está expresada por la ecuación siguiente:

$$\left[\alpha \right]_D^T = \frac{a}{l \cdot d}$$

En donde: (a) es el ángulo de rotación observado, (T) temperatura, (L) espesor del líquido en decímetros, (d) gramos de sustancia disuelta en 1 ml. de disolvente y $\left[\alpha \right]_D$ la rotación específica cuando la observación es hecha con luz de sodio; entonces (D) indica la línea o longitud de onda de la luz usada. Ahora bien, se llama "dispersión rotatoria" de una sustancia a la relación de sus rotaciones específicas observadas a diferentes longitudes de onda (en este caso luz de zirconio para longitudes de onda comprendidas entre 700 mμ. y 350 mμ. y luz de xenon para longitudes de onda comprendidas entre 350 mμ. y 200 mμ.) estos valores se grafican longitud de onda contra rotación específica, obteniéndose entonces la curva de dispersión rotatoria de la sustancia. Por otro lado se sabe también que la propiedad de desviar el plano de polarización de la luz, solo la presentan aquellas sustancias que contienen en su molécula átomos de carbono asimétricos.

cos, es decir que tienen substituidas sus cuatro valencias por diferentes radicales, y atendiendo a que en la molécula de esteroides se encuentran átomos de carbono de esta naturaleza, se há logrado aplicar el método de dispersión rotatoria para un mejor conocimiento de la estructura estereoquímica de los compuestos derivados del ciclopentano-fenántreno.

Posteriormente Sorax y Sarasán (3), usando varias líneas del espectro resultante de un arco de cadmio y una lámpara fluorescente, dieron a conocer medidas de dispersión rotatoria en la región ultravioleta del espectro.

Heller(4) en 1949 hizo una revisión completa de los adelantos en instrumentación y procesos experimentales, dando a conocer, por consecuencia, medidas de dispersión rotatoria de muchos compuestos orgánicos simples, pero los estudios sobre las series de esteroides fueron limitados al colesterol, a algunos de sus derivados y al acetato de cortisona.

El desarrollo en épocas recientes de tubos amplificadores há hecho posible, en primer lugar, la construcción de un espectropolarímetro capaz de operar a la longitud de onda deseada dentro de ciertos límites, los cuales incluyen la región visible y la región ultravioleta del espectro, de esta manera la rotación fué determinada directamente sin tener que recurrir a placas fotográficas. Los progresos presentes en instrumentación, adquieren interés al ser aplicados al estudio sistemático de la dispersión rotatoria de estructuras orgánicas más complejas, ofreciendo los esteroides un campo propicio donde puede obtenerse toda una serie de compuestos muy estrechamente relacionados entre sí, y donde puede ser ensayada toda una gama de compuestos alicíclicos con cadenas adyacentes.

Se hizo una prueba para determinar si una relación entre ciertos rasgos de las curvas de dispersión rotatoria y las características estructurales de los compuestos ensayados, puede ser un medio útil para la caracterización de las diversas series de esteroides.- Informes detallados fueron proporcionados por una

serie de cetonas derivadas del androstano.

Una de las razones principales que hicieron escoger esteroides para ensayar este método de dispersión rotatoria fué que probablemente en ningún otro ramo de la química orgánica tiene -- uso tan extenso el estudio de las propiedades ópticas. Los resultados de estas curvas en las series de esteroides indican que es posible extender este método a un estudio sistemático de otras -- clases de compuestos orgánicos aún más complejos.

La determinación de la configuración absoluta de los compuestos del carbono por medio del método de dispersión rotatoria, implica una comparación de la curva de dispersión rotatoria de la sustancia desconocida con la de aquellas sustancias de estructura conocida la cual se supone sea semejante a la de la sustancia ensayada. (5).

Las curvas de dispersión rotatoria de testosterona, progesterona y en general de todas las hormonas estrogénicas y corticoides importantes tienen gran interés, radicando éste principalmente en la relación de ciertos rasgos estructurales con la forma y signo de las curvas de dispersión rotatoria. (6) y (7).

Los cambios producidos por la introducción en la molécula del esteroide de grupos carbonilo y de átomos de halógenos así como por la presencia de dobles ligaduras, han sido discutidas y demostradas principalmente en las curvas de dispersión rotatoria de varios colestanoles isómeros y cetonas de la serie del colestano y en gran número de sapogeninas esteroideas, haciendo que éste método represente un nuevo medio de utilidad para la resolución de ciertos problemas relativos a los esteroides, como el que constituye la localización de grupos carbonilo o dobles ligaduras aisladas en la molécula.

La estereoquímica de los anillos que constituyen el núcleo de dichos compuestos puede ser determinada rápidamente por este método y las propiedades rotatorias de cada uno de los grupos carbonilo de dicetonas esteroideas fueron comprobadas examinando el grado de coincidencia, entre observaciones y curvas de --

dispersión rotatoria calculada. (8).

Observando las características sobresalientes de las curvas de dispersión de cetonas esteroideas saturadas y no saturadas, se ha encontrado que dichas curvas corresponden exactamente a una reflexión de los núcleos propios del esteroide y su configuración absoluta puede asignarse sobre la base de coincidencia de curvas de dispersión rotatoria de estos compuestos con la de aquellos compuestos tomados como referencia. (9).

En el esclarecimiento de ciertas ambigüedades esteroquímicas en 19-nor-esteroideos (7), también se ha usado este método, y atraen la atención los extraordinarios cambios registrados en la dispersión rotatoria de estas sustancias, atribuyendo dichas alteraciones a sus características estructurales propias.

La fina estructura de las curvas de dispersión rotatoria, se observa bien resuelta, en solventes no polares, y en cambio -- la resolución en metanol por lo que se propuso al dioxano como el solvente de preferencia, para todos los trabajos de dispersión -- rotatoria, relativos a dichas cetonas saturadas y no saturadas. (10)

En relación con un estudio extensivo de los efectos de una co-substitución sobre las curvas de dispersión rotatoria de las cetonas (5), se hizo una observación la cual ofreció un medio para establecer la configuración absoluta de las ciclohexanonas sin -- requerir una referencia a la configuración de compuestos conocida.

Esta observación consiste en que la introducción de un átomo de halógeno ecuatorial (cloro, bromo, pero no flour) en la posición de una ciclohexanona, no parece afectar el signo de la curva de dispersión de la cetona libre inicial pero en el caso de la introducción de un halógeno axial (cloro ó bromo) se registran alteraciones mas o menos marcadas en su curva con respecto a la curva de dispersión rotatoria de la cetona libre; (5), si el -- substituyente axial cloro o bromo se desvía a la derecha, en la observación el signo del efecto de Cotton es positivo; si por el contrario los substituyentes (cloro o bromo) se desvían a la izquier-

da, el signo del efecto de Cotton es negativo. Cuando la configuración absoluta de la cetona libre es conocida, pero la situación de los átomos de halógeno en la halociclohexanona no es conocida, la medida de la dispersión rotatoria de ésta última puede resolver el problema; de igual manera la curva de dispersión rotatoria puede darnos una decisión firme, cuando la observación espectroscópica de los átomos de halógeno es interferida por los grupos carbonilo adicionales; un ejemplo interesante es proporcionado por los ésteres del 3-acetoxi-11-bromo-12-acetoxianato de metilo, los cuales poseen virtualmente idénticas rotaciones cuando se usa la luz de sodio; no obstante en sus curvas de dispersión rotatoria medidas en la región ultravioleta, se nota un cambio muy marcado.

Se midió la dispersión óptica rotatoria de una variedad de cetonas esteroideas halogenadas en posición α resultando curvas que se compararon con la de la cetona libre inicial; observando las características esenciales de dichas curvas, (11), se ha logrado hacer una serie de generalizaciones con respecto a estas cetonas esteroideas α halogenadas y las más importantes son las siguientes. La adición a la molécula de los substituyentes cloro y bromo produce esencialmente el mismo efecto, pero la adición de fluor — produce un efecto muy diferente, alejándose mucho su curva de las dos anteriores. Los substituyentes equatoriales cloro o bromo no producen cambios en el valor de la dispersión rotatoria de la cetona libre, excepto pequeñas alteraciones generalmente en la región ultravioleta del espectro. Los substituyentes axiales cloro y bromo, conducen a cambios batocrómicos, los cuales están estrechamente relacionados con los cambios de estos cromóforos en el espectro ultravioleta y la amplitud de la curva es generalmente aumentada. El signo del efecto de Cotton (12) en tales α -halocetonas, puede estar determinada por la dispersión rotatoria de la α -halocetona axial descrita antes.

En el presente trabajo se tratarán de obtener halocetonas en las cuales, el efecto del substituyente halogenado sobre la curva de dispersión rotatoria de la cetona libre, pueda ser observado directamente, evitando que lo afecten los fenómenos de isomería y —

la interferencia debida a los substituyentes en carbonos vecinos - y a las cadenas adyacentes insertadas en ellos; tales condiciones-
los encontramos en cetonas de la serie del pregnano las cuales tie-
nen su grupo carbonilo en posición 20 y un grupo metilo en posi-
ción 21 que puede ser susceptible de ser halogenado. En esta posi-
ción 21 no existe incertidumbre y los substituyentes en carbonos veci-
nos no tendrán influencia sobre el efecto del halógeno en la curva
de dispersión rotatoria de la cetona libre por encontrarse aisla-
dos de él.

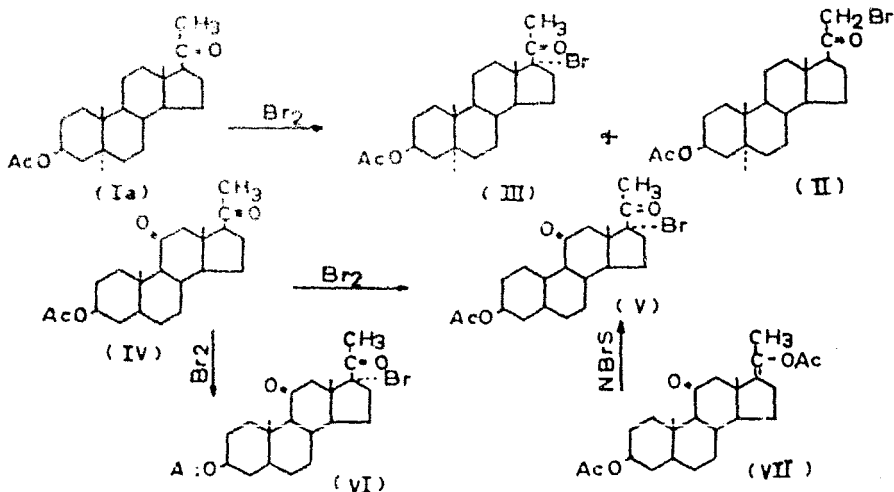
D.I.S.C.U.S.I.O.N.

Como se ha mencionado en la introducción el objeto de este trabajo es obtener derivados halogenados de cetonas esteroides cuya dispersión rotatoria con respecto a la de la cetona libre inicial, no sufra interferencia de ninguna especie por lo que se refiere a isotería y a los substituyentes en carbonos vecinos. Para esto se ha seleccionado la serie del pregnano y en particular la alopregnanolona, de la cual se obtendrán derivados halogenados en posición 21 a través del diacetato de $\Delta^{20\text{ou}}$ -alopregnen-3 β -20-diol (éster-anol) al cual se introducirá el substituyente halogenado. Los derivados en la posición 17 de dicho compuesto se obtendrán también en este estudio, introduciendo un átomo de halógeno al diacetato de $\Delta^{17\text{ao}}$ -alopregnen-3 β -20-diol.

A todos los compuestos obtenidos se les determinará su curva de dispersión rotatoria usando para ello un espectro-polarímetro marca O.C. Rudolph & Sons con lo cual se contribuirá al estudio de este método aplicado a los esteroides.

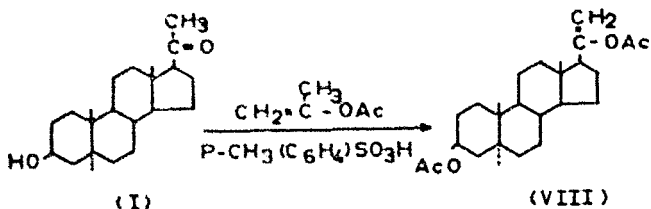
La obtención de derivados halogenados de las cetonas de la serie del pregnano en posición 21 puede hacerse de varias maneras: 1.- por halogenación directa de la cetona en medio ácido; en este caso la halogenación no es muy selectiva, es decir, no se halogena una sola posición sino que se obtienen mezclas de derivados halogenados

dos, así por ejemplo cuando se trata el acetato de alopregnanolona (Ia) en medio acético, con solución de bromo, se produce el derivado bromado en 21 (II), el derivado bromado en 17 (III) y mezclas de los dos derivados. Parece que entra primero el sustituyente --halogenado en 17 y posteriormente en 21. Los trabajos reportados por Engel⁽²³⁾ demuestran que por bromación directa de 3 β -acetoxipregnan-11-20-diona (IV) se obtiene un derivado bromado en 17 (V), semejante al obtenido al tratar el éster-enol $\Delta^{11(20)}$ (VI) con N-bromo succinimida; esta semejanza fué establecida comparando sus espectros infrarrojo y ensayando puntos de fusión de mezclas con una muestra auténtica. Si prolongamos la bromación directa de (IV) se obtiene el derivado dihalogenado en 17 y 21. (VII).

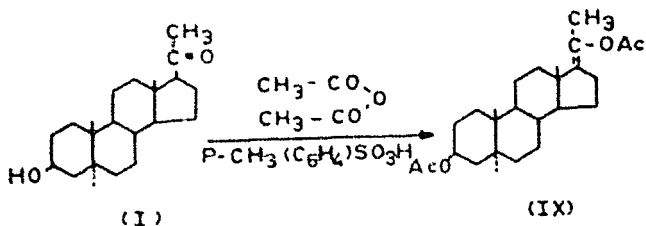


Cuando se trata de bromar un compuesto cuya posición 17- se encuentra ya bloqueada; por ejemplo con un grupo oxhidrilo, entonces la bromación procede más selectivamente y se obtiene casi-exclusivamente el derivado 21-bromo; pero este método no es aplicable al presente trabajo, por lo que hubo necesidad de usar un método diferente cuyo primer paso consiste en la obtención del éster-enol correspondiente.⁽¹⁵⁾ En el caso de las 20-cetonas de la serie del pregnano, la formación del éster-enol puede ocurrir en -

dos formas diferentes: tratando la cetona con acetato de isopropenilo como agente acetilante y ácido para-toluensulfónico como catalizador, en caliente, se obtiene el éster-enol (VIII) el cual en nuestro caso se usará para obtener derivados halogenados de alopregnanolona en la posición 21. (17).



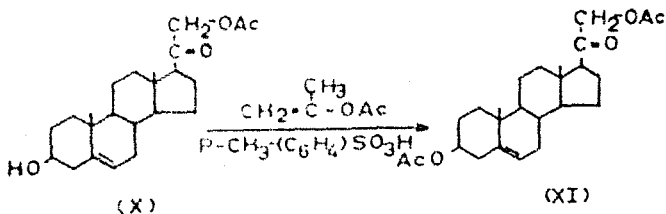
Variando un poco las condiciones, por ejemplo usando anhídrido acético en presencia de ácido para-toluensulfónico como catalizador, se obtiene el $\Delta^{17(20)}$ -éster-enol (IX), que en nuestro caso se usará para obtener los derivados halogenados de alopregnanolona en posición 17. (19).



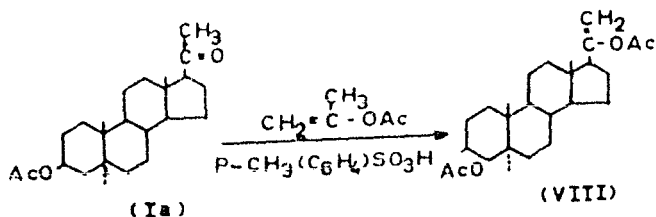
El uso de anhídrido acético y ácido para-toluensulfónico para obtener el éster-enol $\Delta^{17(20)}$ (IX) a partir de 20-cetoesteroides en la base del excelente método de Galleguer para la introducción de un grupo oxhidrilo en la posición 17. La bromación de un éster-enol para dar su correspondiente bromocetona fué empleado por Pleser y Huang-Minlon para probar la estructura de sus éster-enoles en posición 17. (16).

La presencia de una doble ligadura en 16-17 de un cetoester-

teroides, no interfiere la formación del acetato-enol $\Delta^{20(21)}$ como lo muestra la formación de 3β -20-diacetoxi- $\Delta^{16,20}$ -alopregnadieno y 3β -20-diacetoxi- $\Delta^{5,16,20}$ -pregnatrieno cuyos espectros infrarrojo indican la presencia de sistemas diénicos conjugados y presentan también un máximo alrededor de 1670 cm^{-1} que indica la presencia de una doble ligadura terminal correspondiente al grupo éster-enol $\Delta^{20(21)}$ (VIII). La presencia de substituyentes en las posiciones 17 o 21 de 20 cetoesteroides interfiere en la formación del éster-enol, ⁽¹³⁾ así a partir de 21-acetoxi- Δ^1 -pregnen- 3β -ol-20-ona (X), solamente se obtiene el derivado 3-acetilado (XI) cuando se trata con acetato de isopropenilo y ácido para-toluensulfónico.



Para obtener los derivados halosustituídos de alopregnanolona en posición 21, se preparó primero el diacetato de $\Delta^{20(21)}$ -alopregnen- $3,3$ -20-diol (VIII), a partir del acetato de alopregnanolona (Ia) tratado con acetato de isopropenilo y ácido para-toluensulfónico como catalizador, extrayendo con éter y lavando con solución de bicarbonato de sodio (para neutralizar el catalizador ácido y evitar la hidrólisis del éster-enol formado). El espectro infrarrojo del producto obtenido indicó la presencia del grupo éster-enol; este producto aceitoso se usó en la obtención de los derivados en 21 de la alopregnanolona.

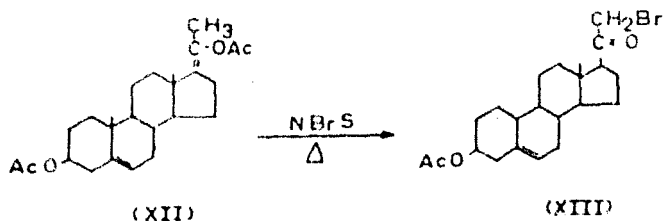


En la obtención de derivados bromados en posición 21 de los acetosteroides a partir de acetatos-enoles, se ha tomado como base la reacción de Wohl-Ziegler⁽²⁰⁾ que consiste en la introducción directa de un sustituyente halogenado en posición alílica de un compuesto no saturado, usando como reactivo imidas halogenadas disueltas en disolventes inertes, tomando en cuenta que generalmente no son atacados los hidrógenos terciarios y que dicha imida reacciona más rápidamente con un grupo metileno que con un grupo metilo.

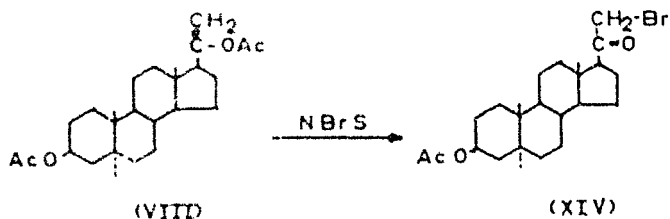
El mecanismo de esta reacción se considera basado en el intercambio de radicales libres; ésto se puede hacer más claro tomando como ejemplo la N-bromosuccinimida disuelta en dioxano, que en caliente se disocia en átomos de bromo y radicales succinimida; estos radicales absorben hidrógeno del compuesto inicial no saturado (del grupo metileno) dejando una valencia libre que rápidamente acepta el átomo de bromo; de esta manera se continúa el intercambio de radicales libres durante todo el tiempo de reacción y se obtiene el derivado bromado y la N-succinimida.

Podemos indicar en este punto que la formación de radicales libres es ampliamente favorecida por la luz ultravioleta y debido a ésto la mayoría de las reacciones de Wohl-Ziegler se llevan a cabo usando una luz muy potente.

Aplicando ésta reacción a los éster-enoles, Lenk y Djerassi⁽²¹⁾ obtuvieron a partir del diacetato de $\Delta^4,10$ -pregnadien-3 β -20-diol (XII) el acetato de 21-bromo- Δ^4 -pregnen-3 β -ol-20-ona (XIII).



Para obtener el acetato de 21-bromo-alopregnan-3 β -ol-20-ona (XIV), se usó el acetatoenol acetoso (VIII) el cual se trató con *N*-bromosuccinimida en exceso disuelta en dioxano anhidro, en caliente; de este modo la *N*-bromosuccinimida reacciona rápidamente con el éster-enol obteniéndose el derivado bromado en posición 21 y como producto secundario la *N*-acetilsuccinimida; posteriormente se vertió en una solución acuosa de bromuro de potasio para eliminar la *N*-bromosuccinimida y después se aisló el compuesto bromado en forma cristalina.

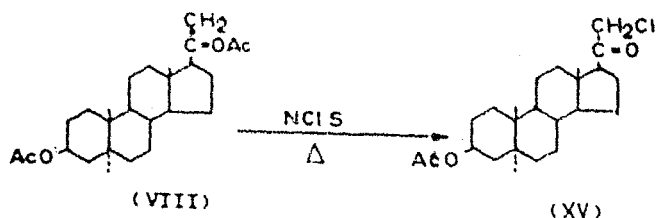


El microanálisis correspondió al acetato de 21-bromo-alopregnan-3 β -ol-20-ona (XIV) puro y su curva de dispersión rotatoria alcanzó puntos máximos a 322.5 μ . en metanol y a 332.5 μ . en hexano con rotaciones específicas de + 1460° y + 1863°, respectivamente (figura 1).

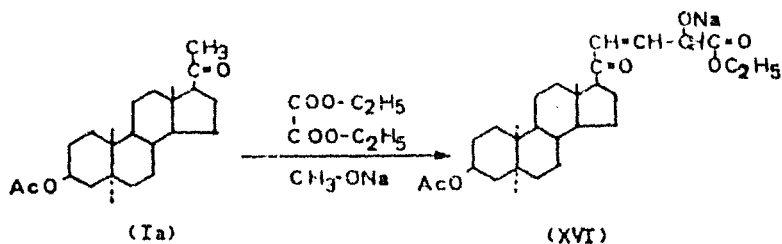
De manera similar se obtuvo el acetato de 21-cloro-alopregnan-3 β -ol-20-ona (IV) tratando el diacetato de $\Delta^{4,14}$ -alopregnen-3 β -20-diol (VIII) con *N*-clorosuccinimida disuelta en dioxano, eliminando el exceso de *N*-clorosuccinimida con solución de cloruro de sodio y extrayendo con cloruro de metileno; éste compuesto fué necesario purificarlo por cromatografía en sílice para obtenerlo en forma cristalina usando benzol puro para eluir el compuesto y cristallizando después las fracciones con metanol. El análisis encontrado para este compuesto correspondió al calculado para el acetato de 21-cloro-alopregnan-3 β -ol-20-ona (IV).

La curva de dispersión rotatoria mostró puntos máximos a 310 μ . en metanol y a 320 μ . en hexano con rotaciones específicas

de + 1720° y + 1940° respectivamente (figura. 2).

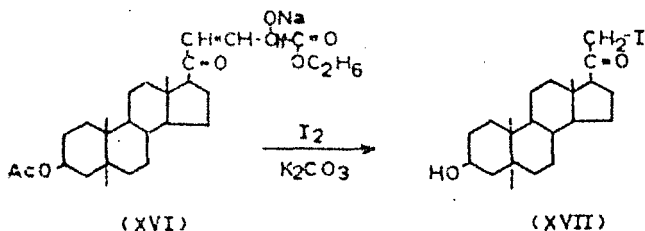


Los derivados 21-iodo y 21-fluoro de la alopregnanolona no se obtuvieron a partir del $\Delta^{10,13,14}$ éster-enol (VIII), debido a que no se pudo conseguir el reactivo acetato de isopropenilo y por lo tanto se siguió una ruta diferente usando un método que consiste en tratar el acetato de alopregnanolona (Ia) con oxalato de etilo y metilato de sodio para formar por condensación el derivado oxalílico⁽¹⁸⁾, que debido a la presencia del metilato de sodio se enoliza y forma la sal de sodio correspondiente (XVI).



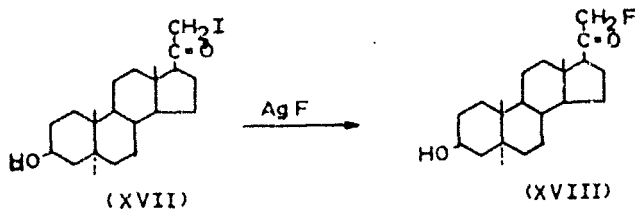
Esta sal sódica se trata con yodo metálico para abrir la doble ligadura y con solución de carbonato de potasio para hidrolizar el compuesto formado. En este caso se obtuvo la sal de sodio calentando a la temperatura del baño de vapor hasta obtener un precipitado amarillo. Una vez obtenida ésta sal se suspendió en agua y éter y se procedió a yoderlo en ausencia de luz para evitar que el compuesto formado se descompusiera. El producto así obtenido se purificó por cromatografía en sílice usando para eluirlo mezclas de benzol-éter y cristalizando las fracciones de metanol. El microana-

lisis correspondió al calculado para la 21-iodo-alopregnan-3 β -ol-20-ona pura (XVII) y su curva de dispersión rotatoria presentó su punto máximo a 310 mu. con rotación específica de + 1130° cuando se usó como disolvente metanol (figura 3).



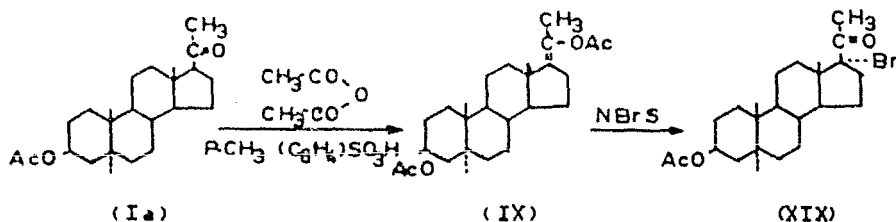
La 21-fluor-alopregnan-3 β -ol-20-ona (XVIII) se obtuvo por simple sustitución por fluor del átomo de yodo de la 21-iodo-alopregnan-3 β -ol-20-ona (XVII), al ser tratada con fluoruro de plata suspendido en agua y nitrometano a la temperatura de 30°-40°C.; el yoduro de plata resultante de la reacción se eliminó por filtración.

El producto obtenido de ésta manera resultó ser una mezcla de la 21-fluor y la 21-iodo-alopregnan-3 β -ol-20-ona (por reacción incompleta) por lo que se cromatógrafió en sílice para separarlos, obteniéndose un rendimiento muy bajo de la 21-fluor-alopregnan-3 β -ol-20-ona (XVIII). El análisis calculado para éste compuesto correspondió al encontrado para 21-fluor-alopregnan-3 β -ol-20-ona y su curva de dispersión rotatoria alcanzó sus puntos máximos a 307 mu. en metanol y a 315 mu. en hexano con rotaciones específicas de + 2192° y + 1835° respectivamente (figura 4).

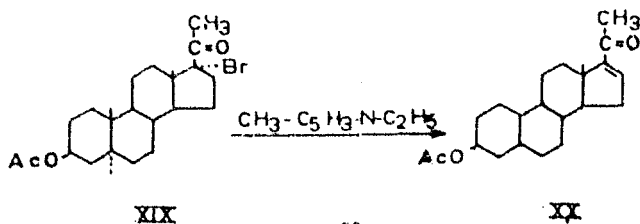


Para obtener el derivado bromado en posición 17 de la alopregnanolona se partió del diacetato de $\Delta^{17(20)}$ -alopregnen- 3β -20-diol (IX), y para esto se procedió a sintetizar esta substancia de la manera antes expresada, es decir, tratando el acetato de alopregnanolona (Ia) con anhídrido acético en presencia de ácido para-toluensulfónico como catalizador.

A partir de este acetato-enol (diacetato de $\Delta^{17(20)}$ -alopregnen- 3β -ol-20-ona) se obtuvo el acetato de 17 α -bromo-alopregnan- 3β -ol-20-ona (XIX) tratándolo con una solución de N-bromosuccinimida en dioxano a 85°C . y vertiendo en una solución acuosa de bromuro de potasio para eliminar el exceso de N-bromosuccinimida y extrayendo con cloruro de metileno. Se obtuvo de esta manera un producto cristalino cuyo microanálisis correspondió al acetato de 17 α -bromo-alopregnan- 3β -ol-20-ona (XIX) y su curva de dispersión rotatoria presentó puntos máximos a 330 mu. en metanol y 320 mu. en hexano con rotaciones específicas de -792° y -1115° respectivamente. (figura 5).



Como comprobación a la estructura de este compuesto se hizo una dehidrobromación por calentamiento con colidina durante dos horas. De esta manera se obtiene el bromhidrato de colidina y el compuesto ya libre de bromo que es el acetato de $\Delta^{16,17}$ -alopregnen- 3β -ol-20-ona (XX) cuyo espectro ultravioleta presenta los siguientes datos: λ_{max} . +240, Log. E. 3.95.



PARTE EXPERIMENTAL

Alopregnan-3 β -ol-20-ona,

Técnica.- 25g. de acetato de alopregnanolona se disolvieron en 600 ml. de metanol, se agregó una solución de 15g. de hidróxido de potasio en 30 ml. de agua destilada y se reflujo durante una hora; posteriormente se enfrió la mezcla y se vertió en un litro de agua helada. El precipitado así formado se filtró, se lavó con agua hasta reacción neutra y se secó a la estufa. Se obtuvo así 24.7g. de la alopregnanolona libre de p.f. 178°-180°C. Se reconstituyó de -- acetona-hexano y se obtuvo 14.6g. del producto de p.f. 190°-192°C. (punto de fusión reportado 194°-195°C.)

Diacetato de $\Delta^{AC(21)}$ -alopregnan-3 β -20-diol,

Técnica.- Una mezcla de 5g. de alopregnanolona, 100 ml. de acetato de isopropenilo y 0.75g. de ácido para-toluenosulfónico como catalizador se destiló lentamente durante 10 horas, adicionando de tiempo en tiempo acetato de isopropenilo para mantener el volumen a -- 100 ml., usando para la experiencia un matraz al cual se adaptó -- una columna fraccionadora. Después se concentró la solución hasta tener un volumen de 20 ml., el residuo se extrajo con éter, se lavó varias veces con solución saturada fría de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y la mezcla de acetato de isopropenilo y éter se eliminó por destilación a presión reducida.

Se obtuvo así 3.45g. de un producto aceitoso (acetato-enol) que se trató de cristalizar de varios disolventes orgánicos como -

metanol, metanol-agua, éter, acetona-hexano, etc. y no se logró -- cristalización. El espectro infrarrojo indicó la presencia del grupo acetato-anol. Este acetato-anol aceitoso se usó así para las siguientes experiencias.

Acetato de 21-bromo-alopregnen-5,8-ol-20-ona.

Técnica.- 1g. de diacetato de $\Delta^{5,8,11}$ -alopregnen-3,3-20-diol se mezcló con 575 mg. de N-bromosuccinimida (1.2 mols.) disueltos en 10 ml. de dioxano anhidro y se calentó durante 45 minutos a la temperatura de 85°C., después de los cuales se enfrió la solución y se vertió en 75 ml. de una solución saturada fría de bromuro de potasio. Se mantuvo enfriando en hielo durante 15 minutos para que la N-bromosuccinimida en exceso se hidrolizara y posteriormente se extrajo con cloruro de metileno, se lavó varias veces con agua destilada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad al vacío. El residuo así obtenido se cristalizó de metanol obteniendo se 0.780 g. del derivado bromado de color café y de p.f. 120°-124° C. Se recrystalizó de acetona-hexano y se obtuvo 0.545g. de p.f. - 141°-143°C. Por cristalizaciones sucesivas de acetona-hexano se obtuvo el derivado bromado puro de p.f. 142°-143°C. Análisis. Calcu-

Análisis. Calculado para C₂₁H₃₂O₃Br.

C, 62.87; H, 8.03; O, 10.92; Br, 18.19

Encontrado: C, 62.19; H, 8.09; O, 11.10; Br, 18.82%.

$[\alpha] + 109.7^\circ$

Curva de dispersión rotatoria:

C= 0.056 en metanol.

C= 0.062 en hexano

$[\alpha]_{700} \dots + 53.6^\circ$

$[\alpha]_{700} \dots + 54.8^\circ$

$[\alpha]_{589} \dots + 76.75^\circ$

$[\alpha]_{589} \dots + 72.6^\circ$

Max. $[\alpha]_{322.5} \dots + 1460^\circ$

$[\alpha]_{335} \dots + 1863^\circ$

Max. $[\alpha]_{332.5} \dots + 1867^\circ$

Ultima lectura

$[\alpha]_{300} \dots + 192.8^\circ$

Ultima lectura

$[\alpha]_{300} \dots -752.5^\circ$

No hay punto mínimo

No hay punto mínimo.

Acetato de 21-cloro-alopregnan-3^o-ol-20-ona.

Técnica.- 1g. de diacetato de 21-cloro-alopregnan-3^o-ol-20-diol mezclado con 350 mg. de N-clorocoucoubitáida disueltos en 10 ml. de diclorano anhidro, se calentó durante 45 minutos a la temperatura de 85^oC, después de los cuales se enfrió la solución y se vertió en 75 ml. de una solución de cloruro de sodio helada y se mantuvo así durante 15 minutos para que el exceso de N-clorocoucoubitáida se hidrolizara. Se extrajo con cloruro de metileno, se lavó varias veces con agua, se pasó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. El derivado clorado así obtenido fué un resido que se trató de cristalizar de los disolventes ordinarios usuales, pero no se logró cristalización por lo que se aromatizó usando 30g. de alicona y sacando porciones de 50 ml. de disolventes.

Las fracciones eluidas con bencol puro (acetona), se juntaron con cloruro de metileno y se cristalizaron de metanol, obteniéndose así 230 mg. del derivado clorado de p.f. 97^o-99^oC, se recrystalizó de metanol obteniéndose el producto de p.f. 95^o-97^oC. Por cristalizaciones sucesivas de metanol se obtuvo el producto puro de p.f. 114^o-115^oC.

Análisis. Calculado para C₂₁H₃₀O₂, 91.

C, 69.93; H, 8.93; O, 12.15; Cl, 8.97

Encontrado: C, 70.07; H, 8.77; O, 12.02; Cl, 8.34 %

$$[\alpha]_D^{25} = 83.43^{\circ}$$

Curva de dispersión rotatoria

C = 0.063 en metanol.

$$[\alpha]_{700} \dots +65.1^{\circ}$$

$$[\alpha]_{589} \dots +96.3^{\circ}$$

Max. $[\alpha]_{310} \dots +172^{\circ}$

Última lectura $[\alpha]_{290} \dots +285^{\circ}$

No hay punto mínimo.

C = 0.0605 en hexano.

$$[\alpha]_{700} \dots +33.1^{\circ}$$

$$[\alpha]_{589} \dots +68.6^{\circ}$$

Max. $[\alpha]_{320} \dots +194^{\circ}$

Última lectura $[\alpha]_{300} \dots +54.6^{\circ}$

No hay punto mínimo.

Derivado oxálfico del acetato de alopregnan-3 β -ol-20-ona.

Técnica.- 5g. de acetato de alopregnanolona se mezclaron con 100 ml. de toluol destilado, y se destilaron 20 ml. de disolvente para eliminar huellas de humedad; el destilado se secó sobre cloruro de calcio anhidro y se devolvió al aparato, repitiendo ésto hasta que una muestra del destilado fué completamente anhidra; a esta solución ya fría se le agregaron 10 ml. de metilato de sodio preparado en el momento de usarse disolviendo 0.5g. de sodio metálico en 10 ml. de alcohol metílico absoluto bajo condiciones anhidras. Se añadió 5 ml. de oxalato de etilo recientemente destilado y se agitó durante 10 minutos; en este tiempo se formó un precipitado amarillo. Se calentó 30 minutos a la temperatura del baño de vapor — agitando de tiempo en tiempo, se enfrió en hielo y se filtró el — precipitado, se lavó con 50 ml. de hexano y se secó con desecador al vacío; se obtuvieron así 4.31g. de un polvo amarillo (sal sódica) de p.f. 70°-72°C. que se utilizó para el siguiente paso sin purificación posterior.

21-Iodo-alopregnan-3 β -ol-20-ona.

Técnica.- 4.31g. de la sal sódica resultante de la experiencia anterior, se suspendieron en 50 ml. de agua y una mezcla de 12.5 ml. de éter y 12.5 ml. de dioxano; bajo agitación magnética, se agregó una solución de 15g. de carbonato de potasio en 300 ml. de agua — destilada; una vez mezclados, se cubrió el matrón con franela negra para evitar descomposición del compuesto por la luz, y se agregó desde un embudo de separación y sin dejar de agitar, una solución de 5.5g. de yodo y 11g. de yoduro de potasio en 60 ml. de — agua destilada; una vez terminada la adición se dejó reposar toda una noche en la obscuridad; posteriormente se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó en desecador al vacío. Así se obtuvieron 3.24g. del derivado yodado crudo con p.f. 120°-122°C. (deso.)

5g. de este producto crudo se cromatografiaron usando 25g. de sílice y porciones de 25 ml. de disolventes. Las fracciones — eluidas con benzol-éter en las proporciones de 80-20, 70-30 y 60-40 %, fueron aceites que se cristalizaron con metanol y enfriando sobre hielo; se filtró, se lavó con un poco de metanol helado y se —

obtuvo un producto de p.f. 120°-122° C. (desc.) que dió reacción positiva de yodo con ácido sulfúrico. Los 2.7g. restantes del producto crudo, se cromatografiaron en la misma forma usando 100g. de sílice y sacando porciones de 50 ml. de disolventes. Los aceites así obtenidos, cristalizaron de metanol para dar 1.36g. del derivado yodado de p.f. 119°-122° C. (desc.). Una muestra se purificó -- cristalizando de éter y se obtuvo así el derivado yodado puro de p.f. 138°-139° C. (desc.) con reacción fuertemente positiva de yodo con ácido sulfúrico.

Análisis. Calculado para $C_{21}H_{33}O_2$ I

C, 56.75; H, 7.48; O, 7.20; I, 28.56

Encontrado: C, 56.44; H, 7.53; O, 7.30; I, 28.21 %

$[\alpha]_D^{25} + 127.6^\circ$

Curva de dispersión rotatoria:

C = 0.057 en metanol.

Max.

$[\alpha]_{700} \dots + 77.2^\circ$;

$[\alpha]_{589} \dots + 119.2^\circ$;

$[\alpha]_{310} \dots + 1130^\circ$

Última lectura

$[\alpha]_{299} \dots + 6475^\circ$;

No hay punto mínimo.

21-fluor-alopregnan-3 β -ol-20-ona.

Técnica.- Una solución de 1g. de 21-iodo-alopregnan-3 β -ol-20-ona (p.f. 119°-122° C.) en 40 ml. de acetonitrilo se mezcló con 500 mg. de fluoruro de plata suspendidos en 2 ml. de agua y 6 ml. de acetonitrilo; esta mezcla se calentó en un baño de agua a la temperatura de 30°-40° C. durante 6 horas, agitando con agitación magnética para facilitar la formación del derivado fluorado.

El precipitado negro formado se filtró y se lavó con acetona; el filtrado se evaporó casi a sequedad al vacío, se vertió en aproximadamente 75 ml. de agua helada, se extrajo con cloruro de metileno, se lavó con agua varias veces, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. El producto así obtenido -- (725 mg.) se trató de cristalizar con acetona-hexano pero esto no se logró. Este producto crudo dió fuerte reacción positiva de yodo y por lo tanto se purificó por cromatografía en columna usando 25g.

de éflice y porciones de 25 ml. de disolventes.

Las fracciones eluidas con bencol-éter en las proporciones 60-20, 70-30 y 60-40 % con puntos de fusión comprendidos entre 155° y 167°C., se juntaron con cloruro de metileno y se cristalizaron de acetona-hexano obteniéndose así 263 mg. del producto fluorado - amarillento de p.f. 150°-153°C., que se recristalizó de acetona-hexano obteniéndose un producto menos colorido de p.f. 151°-153°C., - se siguió cristalizando de éter hasta que la temperatura del punto de fusión no varió de una cristalización con respecto a otra y se obtuvo así el derivado fluorado puro de p.f. 157°-159°C.

Análisis. Calculado para $C_{21}H_{29}O_2F$

C, 74.96; H, 9.88; F, 5.64

Encontrados: C, 74.47; H, 9.66; F, 4.97 %

Curva de dispersión rotatoria:

C= 0.0535 en metanol

$[\alpha]_{700} \dots + 42^\circ$

$[\alpha]_{589} \dots + 85.9^\circ$

Max. $[\alpha]_{307} \dots + 2192^\circ$

Ultima lectura $[\alpha]_{300} \dots + 1334^\circ$

No hay punto mínimo.

C= 0.062 en hexano.

$[\alpha]_{700} \dots + 58.2^\circ$

$[\alpha]_{589} \dots + 83.8^\circ$

Max. $[\alpha]_{315} \dots + 1835^\circ$

Ultima lectura $[\alpha]_{300} \dots + 836^\circ$

No hay punto mínimo.

Diacetato de $\Delta^{1,2,3}$ -alopregnan-3,3'-20-diol.

Técnica. - Una mezcla de 8g. de acetato de alopregnanolona, 500 ml. de anhídrido acético y 2.4g. de ácido para-toluenosulfónico, se concentró a un volumen de 25-30 ml. por destilación lenta en un período de 5 horas; al residuo frío se agregó 1 ml. de piridina y 100 ml. de éter, se filtró lavando el filtro con éter, se lavó el filtrado 5 veces con solución saturada helada de hidróxido de sodio y después varias veces con agua hasta neutralidad; se sacó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el éter al vacío.

Se obtuvo así 7.35g. del acetato-enol (aceitoso) que se trató de cristalizar de los disolventes orgánicos comunes. Este producto aceitoso se usó para las siguientes experiencias.

Acetato de 17 α -bromo-alopregnan-3 β -01-20-ona.

Técnica.- 1g. de diacetato de $\Delta^{11,20}$ -alopregnan-3 β -20-diol, mezclado con 575 mg. de N-bromosuccinimida disuelta en 10 ml. de dioxano anhidro, se calentó a 85°C. durante 45 minutos; después de los cuales se enfrió la mezcla y se vertió en 50 ml. de solución saturada helada de brexuro de potasio, se extrajo con cloruro de metileno, se lavó varias veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad al vacío. El producto aceitoso así obtenido cristalizó con metanol y enfriando sobre hielo; obteniéndose 730 mg. de acetato de 17 α -bromo-alopregnan-3 β -01-20-ona de p.f. 118°-120°. El producto obtenido presentaba un color café obscuro por lo que se decoloró con carbón vegetal disolviendo en metanol y filtrando sobre celita. El producto se cristalizó de metanol, con p.f. 120°-122°; por cristalizaciones posteriores se obtuvo el acetato de 17 α -bromo-alopregnan-3 β -01-20-ona puro de p.f. 127°-129°C.

Análisis. Calculado para C₂₁H₃₁O₂ Br

C, 64.01; H, 11.13; Br, 16.69

Encontrado: C, 62.42; H, 9.24; O, 11.00; Br, 18.56 %

$[\alpha]_D^{20}$ - 34.77°

Curva de dispersión rotatoria:

C = 0.060 en metanol.

$[\alpha]_{700}$ -0.00°

$[\alpha]_{589}$ -15.66°

$[\alpha]_{530}$ -792°

Max.

$[\alpha]_{312.5}$...-784°

Ultima lectura $[\alpha]_{300}$... -540°

No hay punto mínimo.

C = 0.0655 en hexano.

$[\alpha]_{700}$ -30.5°

$[\alpha]_{589}$ -64.1°

Max. $[\alpha]_{320}$... -1115°

Ultima lectura $[\alpha]_{300}$...-152.5°

No hay punto mínimo.

Dehidrobromación del acetato de 17 α -bromo-alopregnan-3 β -01-20-ona.

Técnica.- Una solución de 500 mg. de acetato de 17 α -bromo-alopreg-

nan-3 β -ol-20-ona en 0.5 ml. de colidina se refluxó durante dos ho-
ras en un equipo apropiado, pasadas las cuales se diluyó con éter,
se lavó con ácido clorhídrico diluido, después con solución de car-
bonato de sodio y por último con agua hasta neutralidad; y se eva-
poró a sequedad. Cristalizando de metanol se obtuvo un producto de
p.f. 139°-142°C. cuyo espectro ultravioleta mostró los siguientes -
datos:

$\lambda_{max.}$ = 240; log. E = 3.78

Este producto se reorganizó de acetona-hexano y se obtu-
vo un producto de p.f. 141°-144°C. que se usó para sacar punto de
fusión de mezcla con una muestra ya preparada de p.f. 162°-164°C.-
y resultó un p.f. de 141°-143°C.

Fig. No.1

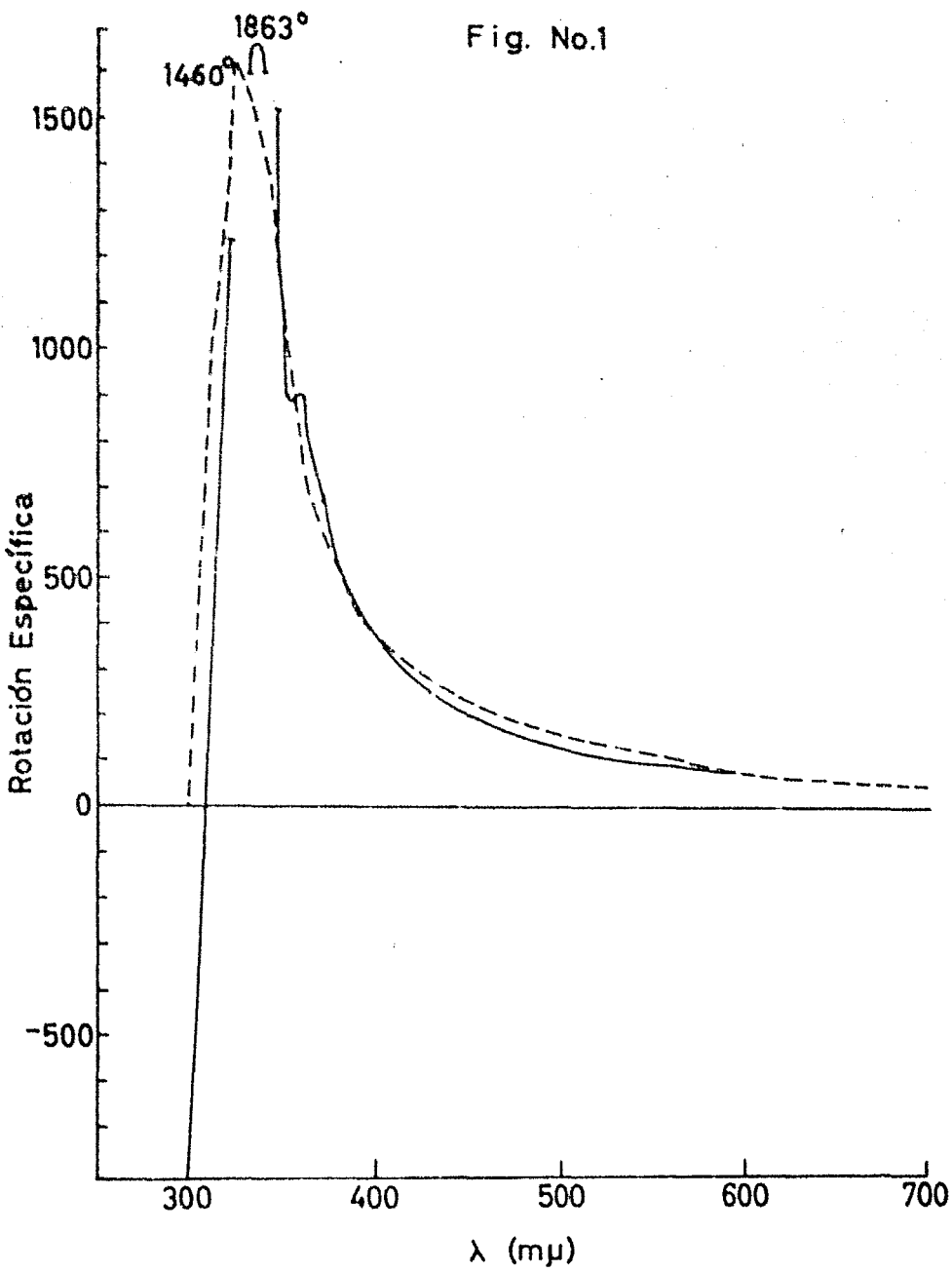


Fig. No 2

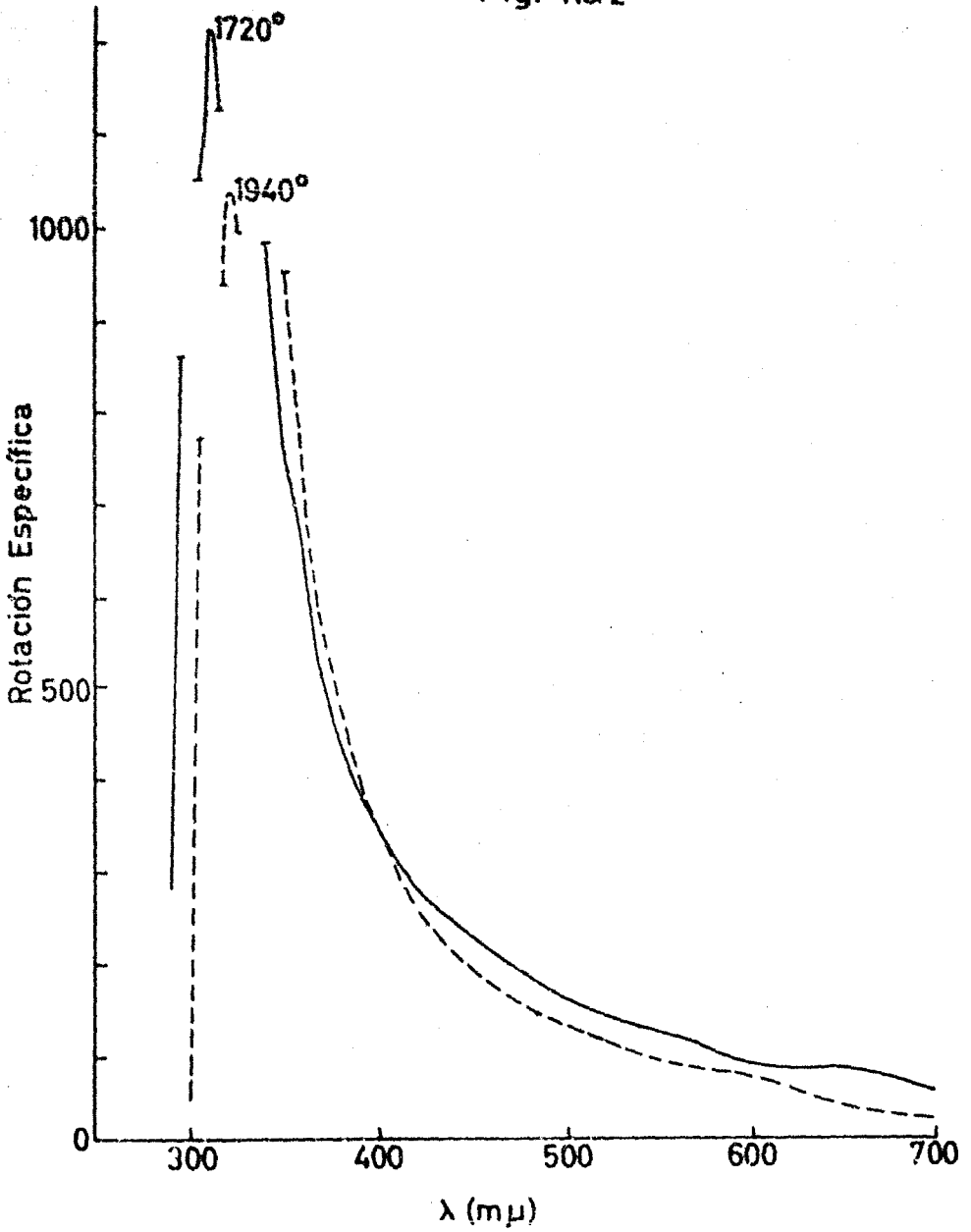


Fig. No.3

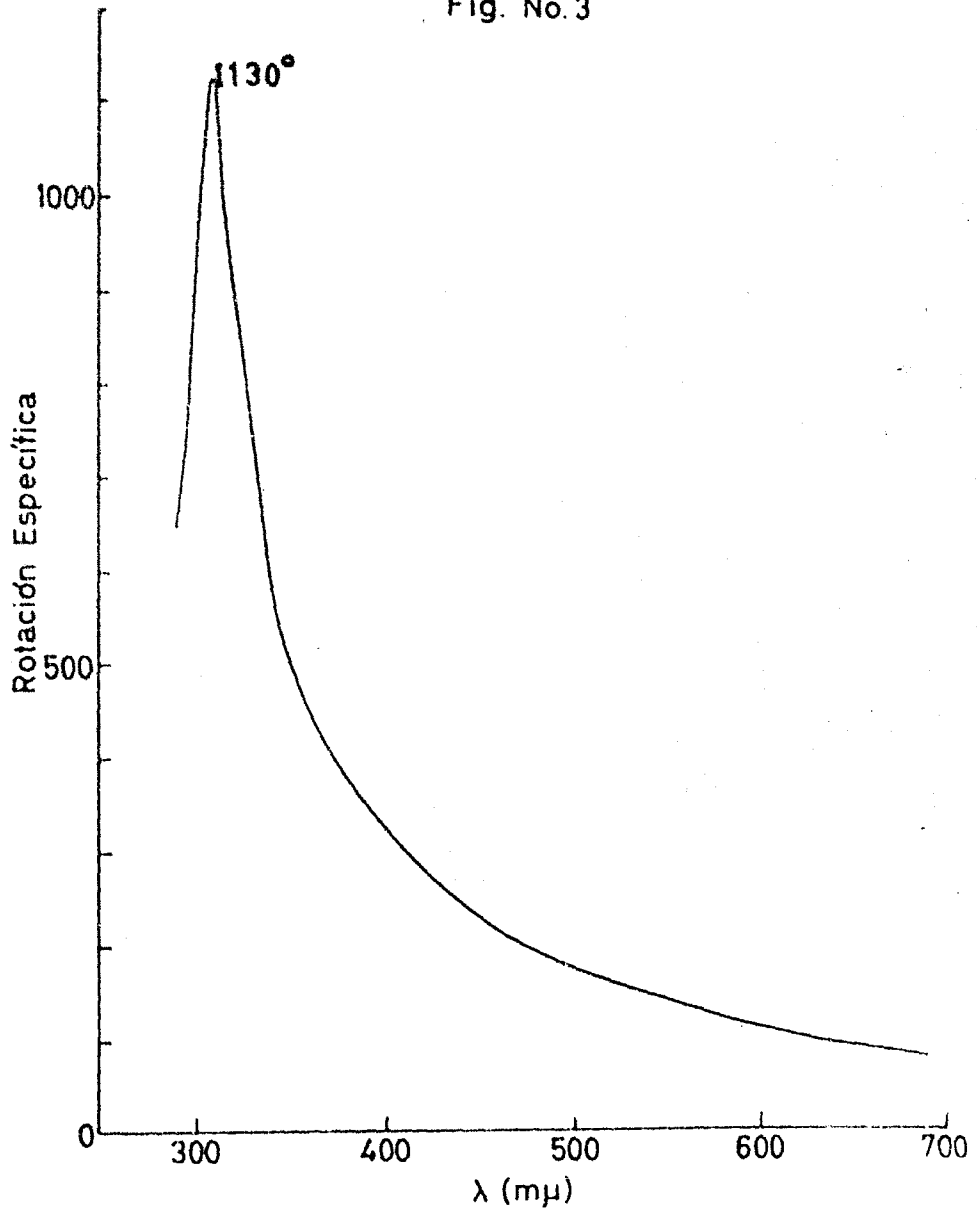


Fig. No. 4

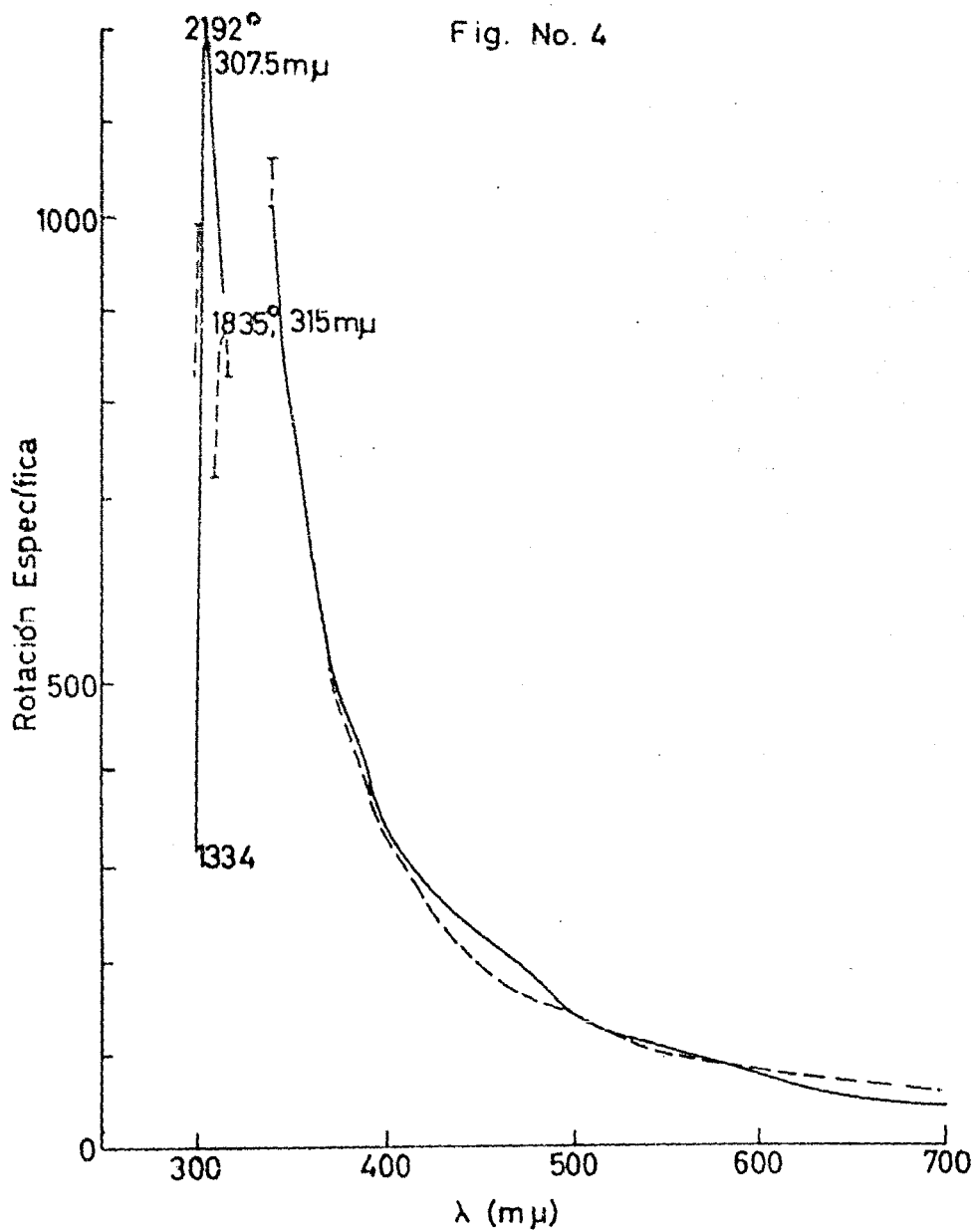
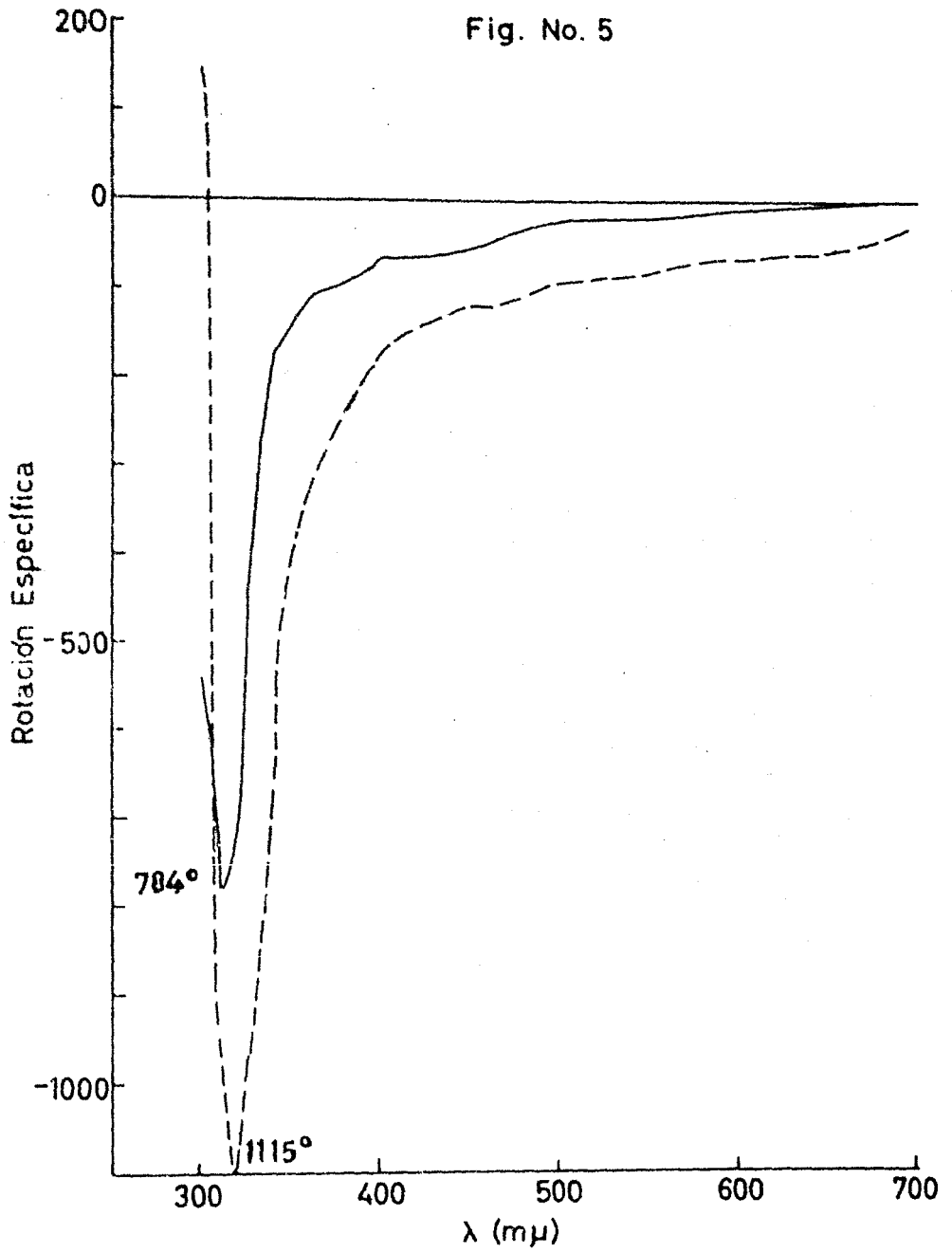


Fig. No. 5



CONCLUSIONES

1.- Se demostró que las 20-halocetonas esteroideas se comportan de una manera semejante a las α -halociclohexanonas, es decir, que cuando el sustituyente axial halogenado se orienta a la derecha en la molécula, el signo del efecto de Cotton en la observación es positivo; si por el contrario el sustituyente se orienta a la izquierda, el signo del efecto de Cotton es negativo.

En nuestro caso no se estudió este comportamiento directamente sobre el núcleo propiamente dicho, sino sobre la cadena lateral abierta y de acuerdo con esto se sacó la segunda conclusión.

2.- Conociendo el comportamiento antes mencionado, se puede deducir fácilmente la estereoisomería de la cadena lateral.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.-E. Djerassi, Eleanor W. Foltz y A.E. Lippman, J.A.C.S., 77, 4354 (1955).
- 2.-J.L. Pict, Mem Acad. Sci., 2, 41, (1817).
- 3.-J.L. Soret y Sarasin, Compt. Rend., 95, 636, (1882).
- 4.-W. Heller en A. Feinstberger's "Physical methods of organic chemistry" N.Y. (1949) vol. I, part. II, capter. XVIII.
- 5.-Carl Djerassi y W. Flynn, J.A.C.S., 79, 1506, (1957).
- 6.-Carl Djerassi y E. Glendon, J.A.C.S., 78, 3751, (1956).
- 7.-Carl Djerassi y L. Erlich, J.A.C.S., 78, 449, (1956).
- 8.-Carl Djerassi, R. Rinicker y R. Rinicker, J.A.C.S., 78, 6377, (1956).
- 9.-Carl Djerassi, R. Rinicker y R. Rinicker, J.A.C.S., 78, 6362, (1956).
- 10.-Carl Djerassi, Bulletin Societă Chimică Pr. (1957).
- 11.-C. Djerassi, J. Galeski, R. Rinicker y R. Rinicker, J.A.C.S., 80, 1216, (1957).
- 12.-Cotton, Ann. Chim. Phys., 8, 347, (1895).
- 13.-Robert Bruce Moffet, y H.I. Weisblatt, J.A.C.S., 74, 2163, (1952).
- 14.-C.W. Marshall, T.H. Kritchewsky, S. Lieberman y T.P. Gallagher, -- J.A.C.S., 70, 1837, (1948).
- 15.-T.H. Kritchewsky y T.P. Gallagher, Jour. Biol. Chem., 179, 507, (1949).
- 16.-L.F. Fieser y Huang-Minton, J.A.C.S., 71, 1840, (1949).
- 17.-Carl Djerassi y Carl T. Lenk, J.A.C.S., 75, 3493, (1955).
- 18.-Procedimiento "Dosa" condensación (1955).
- 19.-C. Djerassi, G. Rosenkranz, J. Iriarte, J. Berlín y J. Romo, J.A.C.S., 73, 1523, (1951).
- 20.-Carl Djerassi, Chemical Reviews, 49, 271, (1948).
- 21.-C. Djerassi y R. Scholz, Jour. Org. Chem., 14, 660, (1949)
- 22.-Elias J. Corey, J.A.C.S., 75, 2250, (1953).
- 23.-Ch. R. Engel, J.A.C.S., 72, 852, (1952).