

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
ESCUELA NACIONAL DE CIENCIAS QUIMICAS

Reacciones de Algunas Cetonas Esteroides Halogenadas

T E S I S

Que para su examen profesional de
QUIMICO FARMACEUTICO ENLEGO

P r e s e n t a

Josefina Gatica Aponte

TIPOGRAFICA ORTEGA
Emperadores 114
México D. F. — 1950



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.

Con cariño a mis querido padres:
Sra. MARIA A. de GATICA
Sr. NORBERTO GATICA.

A mis hermanos:

MARIA,
MARIA MAGDALENA,
RAUL,
ROBERTO,
JOSE,
SERAFIN
y PEDRO.

Con todo respeto y gratitud al distinguido
Licenciado en Derecho, Don **LICIO LAGOS**.

Hago presente mi gratitud a los señores doctores
en Química

GEORGE ROSENKRANZ y CARL DJERASSI,
por su valiosa ayuda que me permitió realizar
este trabajo.

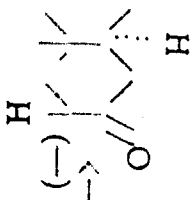
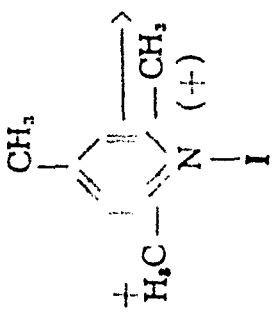
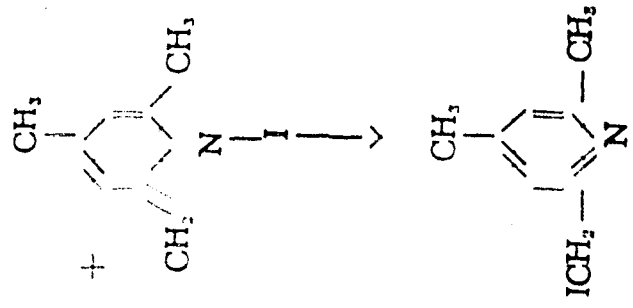
INTRODUCCION

El estudio de los derivados halogenados de las cetonas del grupo de los esteroides, ha sido dedicado casi exclusivamente a los compuestos bromados, conociéndose con bastante amplitud sus reacciones, por ejemplo, las dehidrobromaciones con *o*-colidina y cloruro cromoso. Referente a los derivados yodados, sólo se encuentran citados en la literatura dos casos: 1) los estudiados por Lardon² relativos a la preparación de 21-yodo-20-pregnanos y 2) los trabajos de Julian y Karpel¹⁵ sobre la preparación de reacciones de 17-bromo-21-yodo-5-pregnen-3- β -ol-20-ona-acetato.

El objeto de este trabajo es el de contribuir al estudio de la preparación, propiedades más importantes y reacciones de las α -yodo-cetonas (que las diferencian de los correspondientes derivados bromados), así mismo dar a conocer un nuevo método de obtención para las Δ^4 -3-ceto-esteroides, series *al*^o (anillos A/B *trans*) y series *normal* (anillos A/B *cis*).

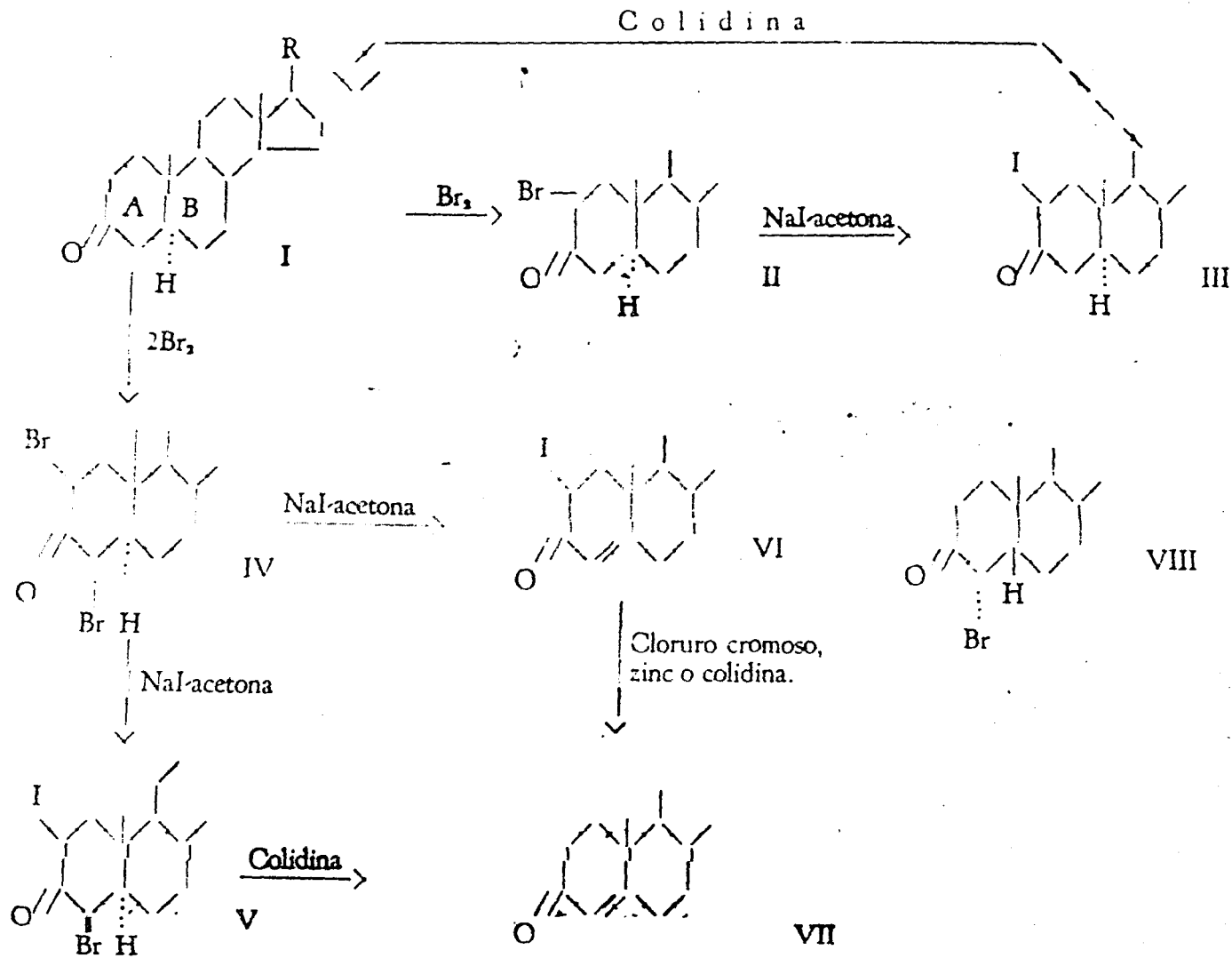
DISCUSION

El método de obtener a los derivados yodados fué el bien conocido intercambio de halógeno de compuestos bromados por el tratamiento con yoduro de sodio, en solución de acetona. Cuando se aplicó a las 2-bromo-3-cetosterooides (II R = O, C₂₁H₃₃, COOCH₃), las correspondientes α-yodo-cetonas III fueron separadas fácilmente, obteniéndose buen rendimiento. Las 2-bromocetonas II sufrieron desbromhidración al hervir con α-colidina, y los yodo análogos III fueron deiodados hasta 70% de rendimiento en 30 minutos, regenerando la correspondiente cetona I saturada. Este inesperado procedimiento no se observa generalmente con las bromocetonas saturadas correspondientes, en larga ebullición con colidina o dimetilnilina. La colidina actúa como fuente electrónica en la reducción de las yodo cetonas III a I: el mecanismo exacto de la reacción no es claro, ya que fué imposible determinar la porción de colidina, que constituía un semi-sólido negro.



III + σ -colidina \longrightarrow

Es de interés hacer notar que todos los 2-yodo-3-cetoalosteroides dieron notablemente una alta absorción en el ultravioleta (máximo a 256-258 m μ , log E = 2.9), mientras que las correspondientes bromoacetonas II muestran solamente máximo débiles (log E = 1.6) a 285 m μ de acuerdo con la extinción observada para ciertos derivados bromados de 6- y 7-ceto-colestanil acetato.⁹



Cuando las 2,4-dibromo-3-cetoxaloesteroides (IV' O, COOCH_3 , $\text{OCOC}_6\text{H}_{11}$) fueron sometidas a las mismas condiciones de reacción (5 a 20 horas en ebullición con yoduro de sodio en solución de acetona), un derivado mono-yodo cristalino fué separado teniendo como absorción ultravioleta con máximo a 242-244 μ , característico de las Δ^4 -3-cetonas. La estructura del producto demostró ser la 2-yodo- Δ^4 -3-cetoesteroide VI, ya que la última fué deyodada con colidina, dimetilaminina, cloruro cromoso² ó polvo de zinc, para producir los conocidos Δ^4 -3-ceto-esteroides. Las 2-bromo- Δ^4 -3-cetoesteroides al hervir con colidina, sufren de bromhidración³ para dar 1,4 dieno-3-onas.

La conversión de la 2,4-dibromoalocetonas IV' a la Δ^4 -3-cetona VII se efectuó obteniendo aproximadamente 60% de rendimiento en total, sin el aislamiento de intermediarios, constituyendo así una importante síntesis general de la serie de Δ^4 -3-cetona VII, a partir de 3-cetoxaloesteroides I.

Estas condiciones de reacción han sido aplicadas a las 17-hidroxi-20-cetonas de la serie⁴ de alopregnano. En ciertos casos, el aislamiento de los intermediarios 2-yodo- Δ^4 -3-cetoesteroides VI pueden ser de interés en trabajos de investigación en que utiliza yodo radioactivo para marcar la molécula. Al disminuir el tiempo de reflujo en la reacción de la 2,4 dibromoandrostan-17-ol-3-ona-17-hexahidrobenzoato (IV, $\text{R} = \text{OCOC}_6\text{H}_{11}$) con yoduro de sodio por 50 minutos, condujo a un compuesto saturado conteniendo yodo y dando un máximo a 258 μ (típico de III) la que dió un análisis correcto para un derivado monobromo mono yodo $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{O}_4\text{BrI}$. La reducción con cloruro cromoso proporcionó la cetona saturada I, mientras que a corta ebullición con colidina resultó la formación de la Δ^4 -3-cetona VII. Como el átomo de bromo en C-2 es reemplazado por yodo, el que a la vez es reducido por colidina; el átomo de bromo en C-4 de 2,4-dibromo-3-cetoxaloesteroides IV, se sabe que es eliminado en la forma de ácido bromhídrico por colidina en pocos minutos,⁵ lo más probable parece ser que la substancia $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{O}_4\text{BrI}$ posee la estructura V, es decir, de un derivado 2-yodo-4-bromo. El aislamiento de V, es de una importancia en una consideración del mecanismo de la reacción $\text{IV} \longrightarrow \text{VI}$. Cuando se hierve sólo con acetona, V produce una resina dando una absorción ultravioleta máxima de 236 μ ; sin embargo, al agregar el

yoduro de sodio, condujo al esperado VI y luego por reducción a la Δ^4 -3-cetona VII.

La configuración del átomo de bromo de C-4 en 2,4-dibromo-3-cetoalosteroide (IV) se sabe ³ que es B y es así favorable a una eliminación *trans* de ácido bromhídrico. La configuración (con respecto al átomo de hidrógeno en C-5) del átomo de yodo en C-2, es desconocida, sin embargo se puede considerar que el átomo de yodo podría actuar como una base interna.

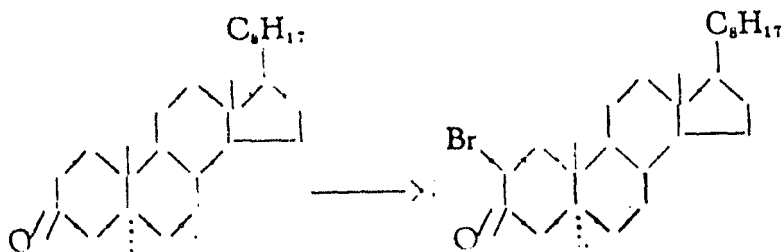
Los experimentos arriba citados dan esta posibilidad (no muy probable) pero una variación de este mecanismo puede ser citada, ya que hay un gran exceso del ión yoduro presente en el medio de reacción, el cual, actuando como una base externa aparentemente, puede acercarse al átomo de hidrógeno en C-5 muy estrechamente. Un camino alternativo sería a través del derivado 2,4-diiodo, formado de V, pero tal sustancia debería poseer necesariamente la configuración 4α -yodo, lo cual implicaría una eliminación *cis*, posiblemente por calentamiento de los elementos del ácido yodhídrico.

Debe señalarse que las 4-bromo-3-cetoesteroides de la serie *normal* VIII fueron recobrados completamente sin cambiar, al reflujar con yoduro de sodio en solución de acetona. La configuración del átomo de bromo en C-4 de VIII no es conocido con certeza; probablemente es α y el hecho de no reaccionar con yoduro de sodio (ya sea con formación de una 4-yodo-3-cetona o una Δ^4 -3-cetoesteroide) puede ser debido a efectos esteroquímicos solamente, lo cual no permite acceso inmediato hacia el último, ya sea el bromo o el átomo de hidrógeno en C-5. El tratamiento con la 2,4-dinitro-fenil hidrazina ³ del 2-bromo-androstan-3,17-diona, del 2-bromo-colestan-3-ona, del 2-yodo-colestan-3-ona, produjo las correspondientes 2,4-dinitro-fenil hidrazonas, con la eliminación de una molécula de ácido bromhídrico, originando un doble enlace entre los carbonos 1,2 del esteroide; análogamente al formar la semi-carbazona del 2-yodo-colestanona e hidrolizar el producto formado, se obtuvo la semi-carbazona de Δ^1 -colesteno.

PARTE EXPERIMENTAL

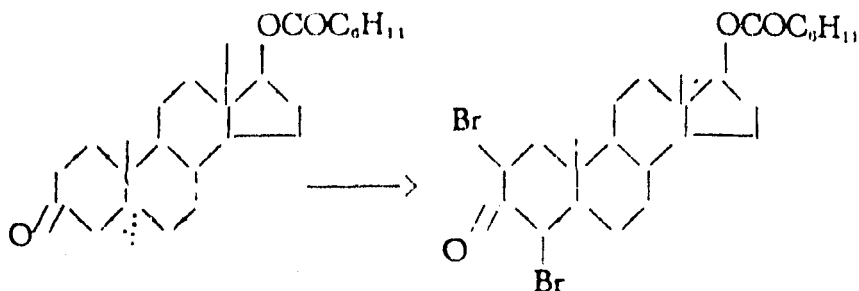
Nota—Las rotaciones fueron determinadas en solución de cloroformo y el espectro de absorción en el ultravioleta, en alcohol etílico de 95°. Los puntos de fusión de todos los derivados yodados descritos en este trabajo, no fueron muy característicos, ya que presentaron puntos de descomposición, los cuales variaron considerablemente, dependiendo de la temperatura a la cual el capilar fué insertado y si la determinación se hizo en un capilar o en el bloque de Kofler. Las rotaciones, espectros de absorción, $\log E$, análisis de bromo, carbono e hidrógeno fueron determinadas en el departamento Microanalítico de los Laboratorios Syntex, S. A. Los análisis de yodo se deben al Sr. Joseph F. Alicino, de Nuttchen, New Jersey.

No. 1.



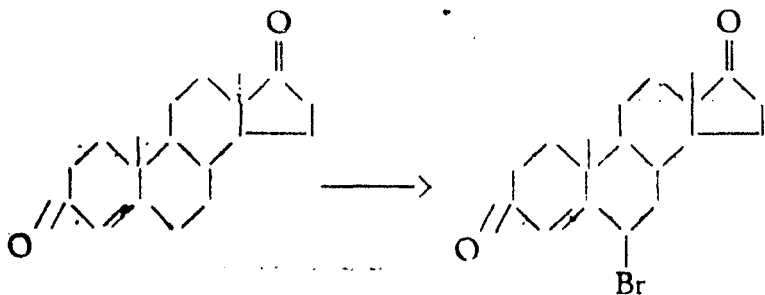
Se disolvieron 10 gramos de colestano (I) en 300 c.c. de ácido acético glacial y se hizo la bromación con una solución de bromo en ácido acético (6.4 gramos de bromo en 100 c.c. de ácido acético). La bromación fué rápida. Se enfrió la solución a 10°C. y precipitó la 2-bromo-colestano; se filtró y se lavó con agua. El producto seco pesó 10 gramos; p.f.: 165-167°C (desc.).

No. 2.



2,4-Dibromoandrostano-17-ol-3-ona-17-hexahidrobencozato ¹³ IV.— Se disolvieron 12 gramos de dihidro testosterona hexahidrobencozato I en 150 c.c. de ácido acético glacial, calentando a una temperatura de 30 a 35°C., después se hizo la bromación con 122 c.c. de una solución de bromo en ácido acético. La bromación fué rápida; se dejó reposar por 3 horas; después de ese tiempo se filtró y se lavó con poco ácido acético y bastante agua. Rendimiento: 16 gramos; p.f.: 165-167°C.

No. 3.



6-Bromo-Δ⁴-androstendiona.—La mezcla de 10 gramos de androstendiona, 110 c.c. de tetracloruro de carbono y 6.4 gramos de N bromosuccinimida, se hirvió a reflujo durante 30 minutos a baño de vapor. Después de ese tiempo la succinimida flotaba en la solución; se filtró y se lavó con tetracloruro de carbono; en la solución se obtuvo

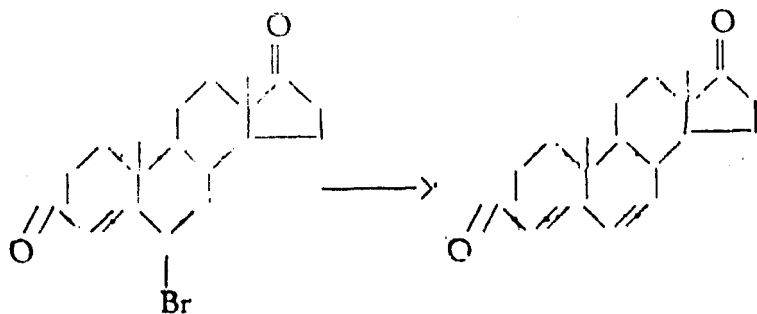
un precipitado A que se filtró, se secó y pesó: 3.150 gramosá p.f.: 168-172 C (desc.); Beilstein positiva. La solución de tetracloruro se destiló al vacío hasta que comenzó a separarse un precipitado B; se enfrió, se filtró y se lavó con tetracloruro de carbono; el rendimiento de B fué: 5.450 gramos; p.f.: 170-172°C. (desc.); Beilstein positiva.

La fracción A se cristalizó de acetona-hexano, obteniéndose un rendimiento de 1.200 gramos y p.f. 180-185°C. (desc.). También la fracción B se cristalizó de acetona-hexano, dándonos un rendimiento de 3.850 gramos y p.f. 180-185°C. (desc.).

Por repetidas cristalizaciones de acetona-hexano se obtuvo una muestra pura para análisis con p.f. 187-190°C (desc.).

Análisis calculado para $C_{10}H_{23}O_2Br$: C, 62.47%; H, 6.90%; Br, 21.87%. Encontrando: C, 62.61%; H, 6.99%; Br, 21.79%; $[\alpha]_D^{25} = -165.9$ (en cloroformo), λ_{max} 236 μ , log E 4.13.

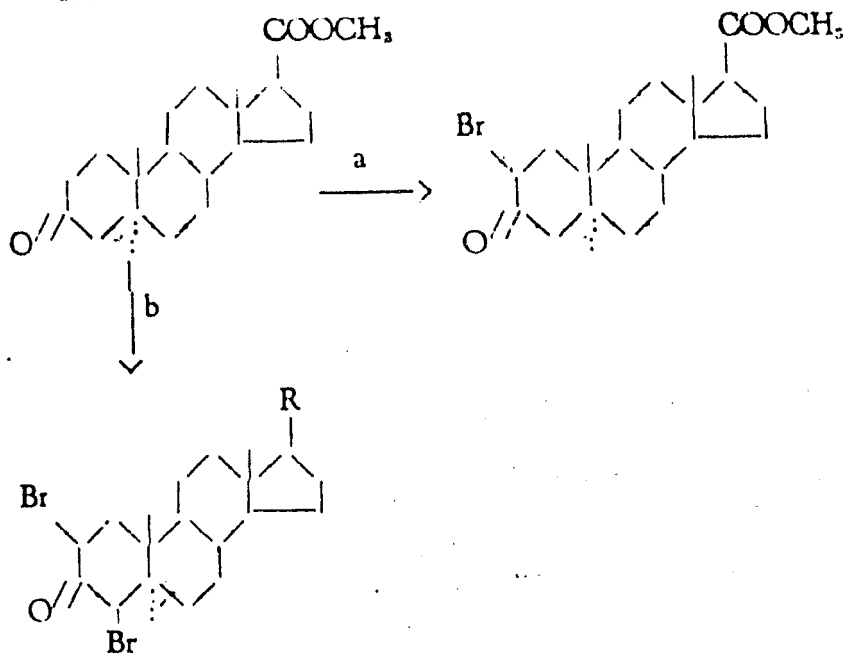
No. 4.



$\Delta^1,^5$ -Androstandien-3,17-diona.—La mezcla de 0.500 gramos de 6-bromo- Δ^1 -androstendiona y 4 c.c. de colidina, se reflujió por 30 minutos. Después de enfriar, se diluyó con éter y se filtró; el residuo constituido por bromhidrato de colidina se secó y pesó: 0.250 gramos. El filtrado se lavó con ácido clorhídrico diluido, carbonato de sodio y agua, se secó y se evaporó. Se cristalizó de acetona-hexano. El producto seco pesó: 0.200 gramos, p.f.: 163-165°C. Después de otras dos cris-

talizaciones, de los mismos disolventes, se obtuvo el producto puro con punto de fusión: 168-170°C; λ max 282 μ (en etanol), $[\alpha]_D^{20} + 138.2$ (en cloroformo), log E 4.52.

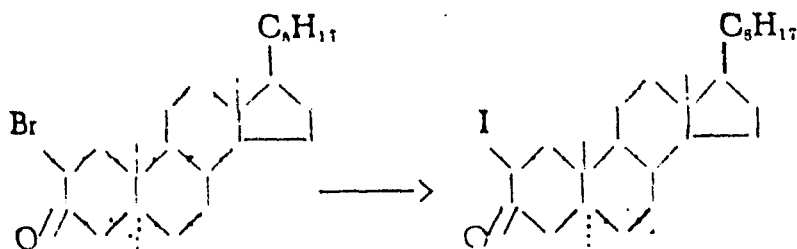
No. 5.



a) *Metil-2-bromo-3-cetoethylalcolanato II.*—Se disolvieron 2 gramos de metil-3-cetoethylalcolanato I en 40 c.c. de ácido acético glacial y 2 gotas de ácido bromhídrico en ácido acético; se le agregó una solución de bromo en ácido acético (1 gramo de bromo en 50 c.c. de ácido acético). La bromación fué rápida; se dejó reposar 15 minutos y después se diluyó con poca agua, se guardó en el refrigerador por 24 horas, se filtró y se lavó con poco ácido acético y agua. El filtrado se precipitó con agua y se filtró; el producto seco de metil-2-bromo-3-cetoethylalcolanato pesó: 2.150 gramos; p.f.: 173-176°C (desc.). Se cristaliza de cloroformo-alcohol, rendimiento: 1.500 gramos, p.f. 178-180°C (desc.).

b) Metil 2, 4-dibromo 3 cetoetilcolocolanato IV. — 2 gramos de metil-3 cetoetilcolocolanato I se disolvieron en 40 c.c. de ácido acético glacial, se le agregó 4 gotas de ácido bromhídrico en ácido acético y una solución de bromo en ácido acético (2 gramos de bromo en 50 c.c. de ácido acético). La bromación fué rápida. Se dejó reposar por 24 horas a la temperatura ambiente, después se filtró y se lavó con poco ácido acético y agua. El filtrado que con agua precipitó, se filtró y se lavó con agua. Rendimiento: 2.290 gramos, p.f. 175-178°C (desc.). Se re-cristalizó por dos veces de cloroformo alcohol, obteniéndose un rendimiento de 1.800 gramos, p.f.: 200-202°C (desc.).

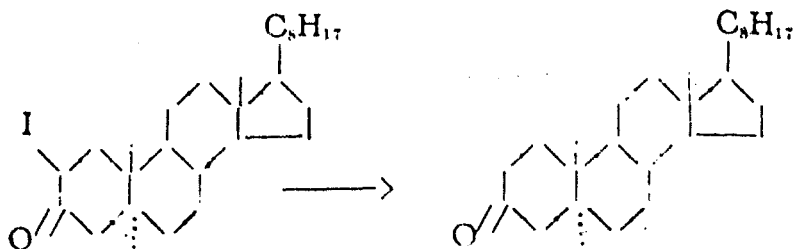
No. 6.



2-Yodo-colestanona III.—Una mezcla de 2.9 gramos de yoduro de sodio, 120 cc. de acetona y 2.5 gramos de 2-bromo-colestanona ¹⁰ II se reflujo por hora y media. Después de ese tiempo, se filtró el precipitado de bromuro de sodio y se lavó con acetona. La solución se trató con tiosulfato de sodio hasta que desapareció el color rojo. Se precipitó con agua, se enfrió en hielo y el producto se filtró y se lavó con agua. La 2-yodo-colestanona seca pesó: 3.850 gramos; p.f.: 138-140°C. Se re-cristalizó en cloroformo-alcohol, p.f.: 142-144°C; (Kofler) 133-136°C; λ max 258 μ ; log E 2.91.

Análisis calculado para $C_{27}H_{44}OI$: C, 63.27%; H, 8.85%; I, 24.76%. Encontrando: C, 63.41%; H, 8.62%; I, 24.87%.

No. 7.

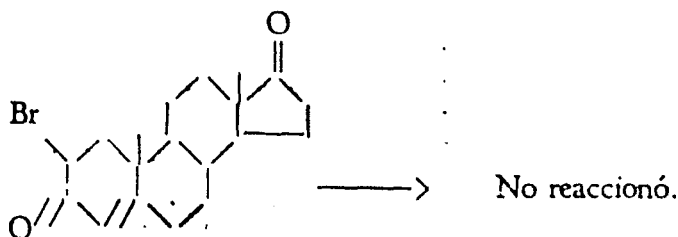


Colestanona.—1 gramo de 2-yodo-3-cetoxicolestano se reflujo por 30 minutos con 6 c.c. de colidina; después de enfriar se diluyó con éter y se lavó con ácido clorhídrico diluido, carbonato de sodio, tiosulfato de sodio y agua. Se secó y se evaporó. El residuo aceitoso se pasó por una columna conteniendo 15 gramos de alúmina neutra.

Solvente	c.c.	No.	Peso	p.f.
Hexano-Benzol 95/5	100	1		
" " 80/20	"	2		
" " "	"	3		
" " 70/30	"	4	0.5 gr.	125-127°C
" " "	"	5		

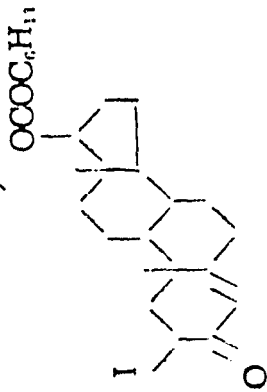
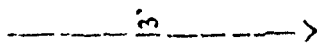
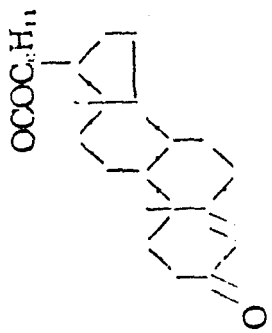
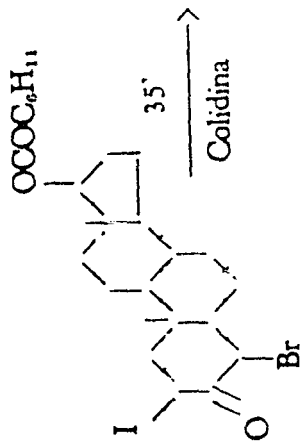
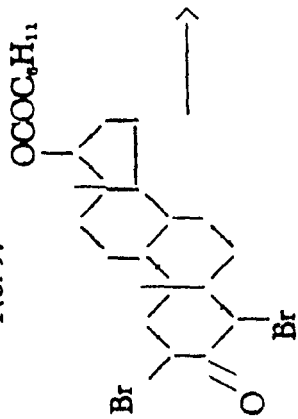
Las fracciones 2-5 se cristalizaron en metanol, el peso de la colestano fué de 0.500 gramos, p.f. 125-127°C.

No. 8.



0.500 gramos de 2-bromo- Δ^4 -androstendiona y 0.600 gramos de yoduro de sodio se disolvieron en 25 c.c. de metil etil acetona, se reflujo esta mezcla por 5 horas. Al cabo de ese tiempo se enfrio y se decoloro con sulfato de sodio, se precipito con agua y se enfrio en hielo; el producto se filtro y se lavo con bastante agua. Rendimiento: 0.450 gramos; p.f.: 160-163°C (desc.); Beilstein positiva.

No. 9.



Testosterona hexahidrobencato VII.—0.500 gramos de 2-yodo-4-bromo-androstan-17-ol-3-ona-17-hexahidrobencato V, se refluxaron con 5 c.c. de colidina durante 35 minutos; después de ese tiempo se extrajo con éter, se lavó con ácido clorhídrico diluido, con carbonato de sodio, tiosulfato de sodio y agua; se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó. El residuo aceitoso se cromatografió, utilizando 15 gramos de alúmina neutra.

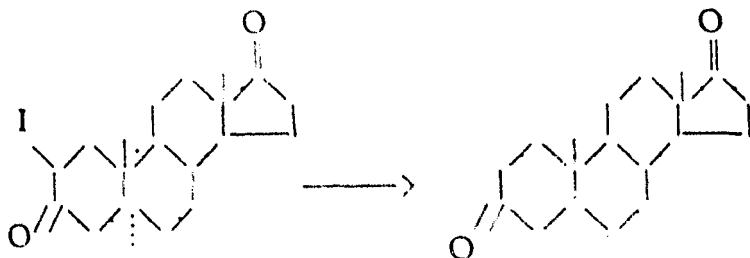
Solvente	c.c.	No.	Peso	p.f.	u.v.
Hexano Benzol 75/25	100	1			
" "	"	2			
" " 50/50	"	3			
" "	"	4			
" " 25/75	"	5			
" "	"	6	0.150 gr	118-120°	240
" Benzol 100	"	7			
" "	"	8			
Benzol-Éter 80/20	"	9			
" " "	"	10			

Las fracciones 5-8 se reunieron y se cristalizaron de acetona-hexano. Rendimiento: 0.150 gramos, p.f. 118-120°C; $[\alpha]_D^{20} + 79.7$ (en cloroformo); λ max 240 (en alcohol); log E 4.21.

Otra reacción se hizo para obtener el mismo compuesto, utilizando 0.500 gramos de 2-yodo-4-bromo-androstan-17-ol-3-ona-17-hexahidrobencato y 5 c.c. de colidina, esta mezcla se refluxó exactamente 3 minutos. Después de enfriar, se extrajo con éter y se lavó con ácido clorhídrico diluido, carbonato de sodio, tiosulfato de sodio y agua, se secó y se evaporó. Al residuo aceitoso se agregó acetona y una solución de cloruro cromoso, manteniéndola en atmósfera de bióxido de carbono por media hora; después se concentró un poco el volumen y se vertió en agua. Se extrajo con éter, se lavó con tiosulfato de sodio, agua, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó. El residuo

aceitoso se cromatografió poniendo en la columna 15 gramos de alúmina neutra. Las fracciones de hexano-benceno (50/75; 25/75) se cristalizaron de acetona-hexano. Rendimiento: 0.050 gramos; p.f.: 135-138°C; λ max 2.40 (en alcohol).

No. 10.

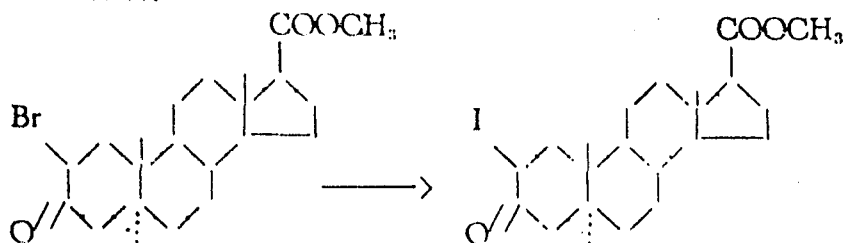


Androsta-1,3,17-diona (I).—0.500 gramos de 2-yodo-androsta-3,17-diona III se refluxó con 4 c.c. de colidina por 30 minutos; después de enfriar se diluyó con éter y se lavó con ácido clorhídrico diluido, carbonato de sodio, tiosulfato de sodio y agua; se secó y se evaporó. El residuo aceitoso se cromatografió con 8 gramos de alúmina neutra.

Solvente	c.c.	Nº.	Peso	p.f.	notas	
Hexano-Benzol	90/10	100	1	0		
" "	" "	" "	2	0.070 gr.	127-130°	cristales
" "	70/30	" "	3		"	"
" "	60/40	" "	4	"	"	"
" "	" "	" "	5	"	"	"
" "	40/60	" "	6	"	"	"
" "	25/75	" "	7		123-125°	"
Benzol	100	" "	8	"		"
Benzol-Eter	80/20	" "	9			aceite
" "	" "	" "	10	0		

Las fracciones 2-5 se cristalizaron de acetona hexano; así como las fracciones 6-8.

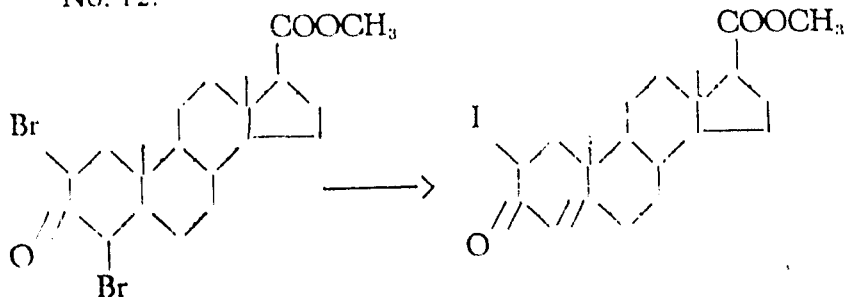
No. 11.



Metil-2-yodo-3-cetoetiocolanato III.—La mezcla de 1.400 gramos de metil-2-bromo-3-ceto-etiocolanato,¹² II, 1.700 gramos de yoduro de sodio y 70 c.c. de acetona destilada, se reflujo por 5 horas. Después de enfriar, se filtra y el precipitado se lava con acetona. El filtrato se decoloró con tiosulfato, y se le agregó agua para que se efectuara la precipitación, se enfrió en hielo y se filtró. El producto seco pesó: 1.200 gramos; p.f. 135-138°C (desc.). Se recristalizó por dos veces en etanol, obteniéndose una muestra pura con rendimiento de 0.650 gramos; p.f. 136-138°C.

Análisis calculado para $C_{21}H_{31}O_3I$: C, 55.02%; H, 6.82%; I, 27.69%. **Encontrado:** C, 55.25%; H, 6.45%; I, 27.87%. $[\alpha]_D^{20} + 31.98$ (en cloroformo); λ_{max} 256 μ (en alcohol); $\log \epsilon$ 2.99

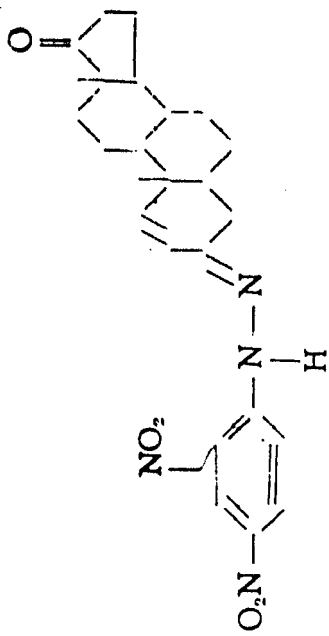
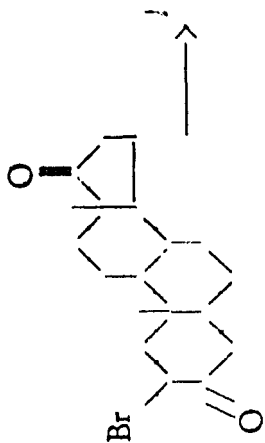
No. 12.



Metil-2-yodo- Δ^4 -3-cetoetilalocolanato VI.—La mezcla de 2.4-di bromo-3-cetoetilalocolanato IV, 1.400 gramos de yoduro de sodio y 50 c.c. de acetona destilada, se refluxó en baño maría por 24 horas; se enfrió la mezcla y se filtró; el precipitado se lavó con acetona y pesó: 0.350 gramos. El filtrado se decoloró con tiosulfato de sodio y se diluyó con agua, se extrajo con éter y se lavó con tiosulfato de sodio, agua y se secó con sulfato de sodio anhidro, después se evaporó. El residuo se cristalizó de acetona-hexano; p.f.: 126-128°C (desc.); rendimiento: 0.250 gramos. Por repetidas recristalizaciones de acetona-hexano se obtuvo una muestra pura para su análisis, p. f.: 128-130°C (desc.).

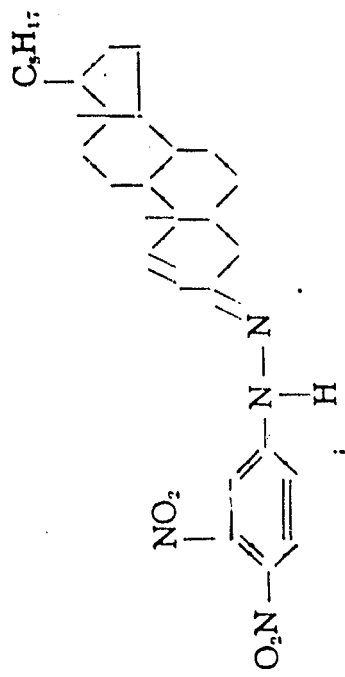
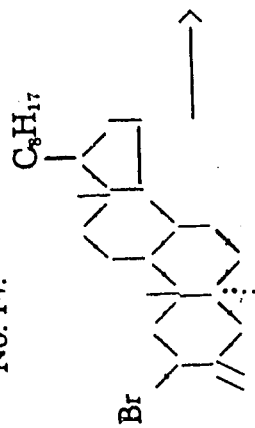
Análisis calculado para $C_{21}H_{29}O_3I$: C, 55.27%; H, 6.41%; I, 27.81%. Encontrando: C, 55.51%; H, 6.210%; I, 27.54%. $[\alpha]_D^{20} + 164.1'$ (en cloroformo), λ max 244 μ (en alcohol), log E 4.32.

No. 13.



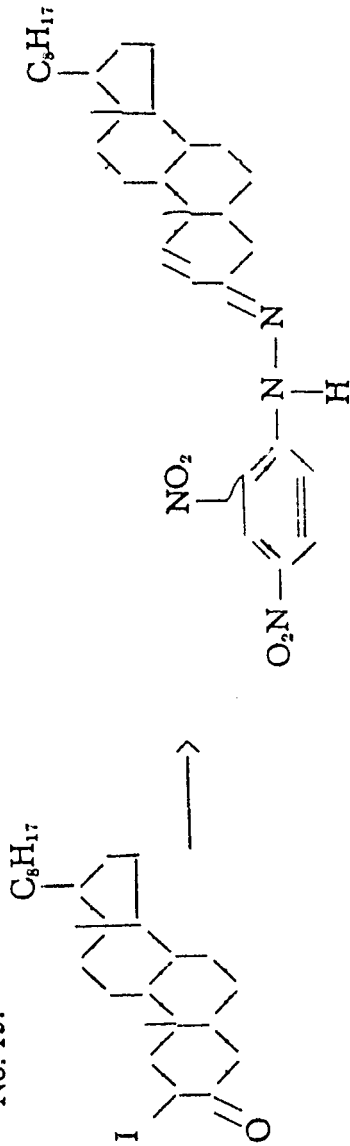
2,4-dinitro-fenil-hidrazona de Δ^1 -androsten-3,17-diona.—En un Erlenmayer se disolvieron 0.370 gramos de 2-bromo-androstan-3,17-diona en 8 c.c. de ácido acético glacial, calentando hasta complete disolución y pasando lentamente una corriente de nitrógeno sobre la superficie de la solución, se añadieron 0.210 gramos de 2,4-dinitro-fenil-hidrazina, prosiguiendo el calentamiento por 5 minutos en atmósfera de nitrógeno. Al enfriar con agua el producto precipitó; se filtró, se lavó con un poco de ácido acético glacial y alcohol. El producto seco pesó: 0.350 gramos; p.f. 235-240°C. Se recristalizó de cloroformo-alcohol, obteniéndose el mismo punto de fusión, λ max 272 m μ (en cloroformo), log E 4.58.

No. 14.



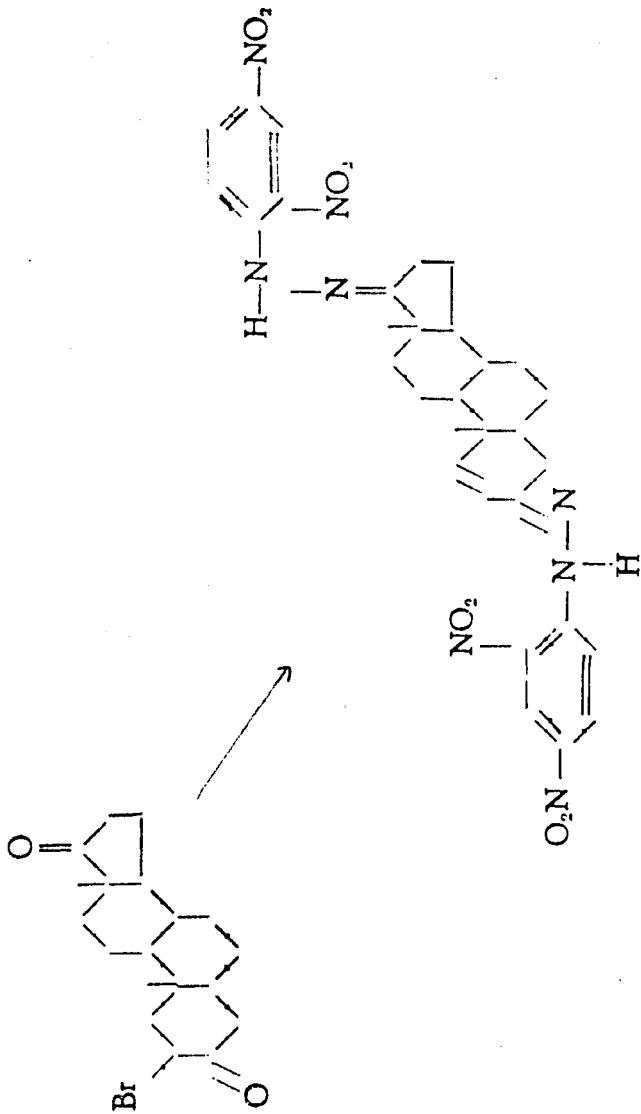
2,4-Dinitro-fenil-hidrazona de Δ^1 -coleston-3-ona.—Se disolvieron 1.165 gramos de 2-bromo-colestonona en 50 c.c. de ácido acético glacial, calentando hasta completa disolución y pasando lentamente una corriente de nitrógeno sobre la superficie de la solución; se añadieron 0.600 gramos de 2,4-dinitro-fenilhidrazina, prosiguiendo el calentamiento por 5 minutos en atmósfera de nitrógeno. El producto precipitó al enfriar; se filtró, se lavó con un poco de ácido acético glacial y alcohol. La hidrazona que se formó pesó: 1.350 gramos; p.f.: 212-215°C. Se recristalizó de cloroformo-alcohol, p.f. 222-224°C, prueba de Beilstein negativa, λ_{max} 384 μ (en cloroformo).

No. 15.



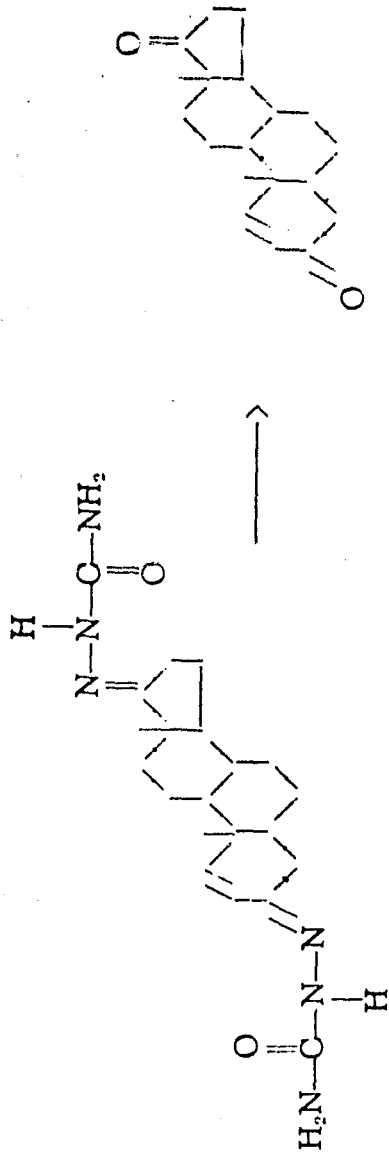
2.4-Dinitro-fenilhidrazona de Δ^1 -colest-3-ona.—Se disolvieron 0.510 gramos de 2-yodo-colestanona en 24 c.c. de ácido acético glacial, calentando hasta completa disolución y bajo una corriente de nitrógeno, tomando color rojo esta solución; se añadieron 0.210 gramos de 2.4-dinitro-fenil-hidrazina, prosiguiendo el calentamiento por 5 minutos en atmósfera de nitrógeno. Al enfriar con agua, el producto precipitó; se filtró, se lavó con un poco de ácido acético glacial y alcohol. Rendimiento: 0.500 gramos; p.f.: 218-220°C. Se recristalizó de cloroformo-alcohol una vez, rendimiento: 0.400 gramos; p.f. 218-220°C, Beilstein negativa, λ max 372 μ (en cloroformo).

No. 16.



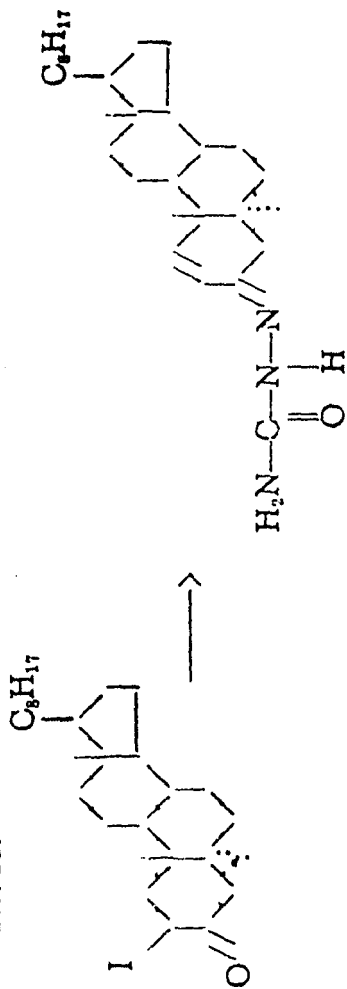
Di-dinitro-fenil-hidrazona de Δ^1 -androsten-3.17-diona.—Se disolvieron 0.370 gramos de 2-bromo-androstan-3.17-diona¹¹ en 8 c.c. de ácido acético glacial, calentando hasta completa disolución y pasando lentamente una corriente de nitrógeno sobre la superficie de la solución; se añadieron 0.410 gramos de 2,4-dinitro-fenil-hidrazina, prosiguiendo el calentamiento por 5 minutos en atmósfera de nitrógeno. Al enfriar con agua, el producto precipitó; se filtró, se lavó con un poco de ácido acético glacial y alcohol. Rendimiento: 0.510 gramos, p.f.: 235-240°C. Después de algunas horas se separó otra fracción de las aguas madres, se filtró; se lavó igual que en el caso anterior y pesó: 0.050 gramos, λ max 372 (en cloroformo), log E 4.72.

No. 17.



Δ^1 -androstene-3,17-diona.—La mezcla de 0.300 gramos de semicarbazona de androstendiona y 10 c.c. de dioxano, se calentó con el objeto de disolver la semicarbazona. Se agregaron 2 c.c. de ácido sulfúrico al 45% y se agitó por 10 minutos, manteniendo la mezcla caliente. Se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con éter, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo aceitoso dió una λ max 229 μ (en cloroformo). Como no fué posible cristalizar el producto, se pasó por una columna conteniendo 4 gramos de alúmina neutra. Las fracciones de hexano-benceno (50/50) se cristalizaron de acetona-hexano, p.f.: 135-140°C.

No. 18.



Semicarbazona de Δ^1 -colesteno.—0.309 gramos de 2-yodo-colestanona se disolvieron en 15 c.c. de ácido acético glacial; esta solución al calentarla a la ebullición y bajo una corriente de nitrógeno tomó color rojo; se añadieron 0.083 gramos de clorhidrato de semicarbacida y se prosiguió el calentamiento por 5 minutos bajo corriente de nitrógeno. La solución rojo-oscura se enfrió y se precipitó con agua. La mezcla se decoloró casi totalmente. Se enfrió en hielo, se filtró, se lavó con agua y se secó. El producto de color amarillo paja seco pesó: 0.200 gramos; p.f. 195-200° C. Se reconstituyó de alcohol, obteniéndose un rendimiento de 0.090 gramos, p.f.: 215-220°C; λ max 268 μ (en cloroformo) .

Cloruro cromoso.⁷—Ya que falta un método detallado para la preparación de soluciones con cloruro cromoso para la reducción de esteroides⁷ bromados, el siguiente procedimiento, basado por Conant y Cutter,¹¹ es dado en detalle por el Dr. Carl Djerassi y colaboradores.

Polvo de zinc amalgamado (todos los otros tipos de zinc dieron resultados inferiores); se preparó agitando vigorosamente 10 gramos de polvo de zinc, 0.8 gramos de cloruro mercurico, 10 c.c. de agua y 0.5 cc. de ácido clorhídrico concentrado por 5 minutos, y decantando el líquido sobrenadante. Después de la adición de 20 c.c. de agua y 2 c.c. de ácido clorhídrico concentrado, se agregaron 5 gramos de cloruro crómico en porciones y con agitación en remolino en una corriente de bióxido de carbono. La solución azul-oscura se guardó bajo bióxido de carbono hasta el momento de usarse.

RESUMEN

Las 2-bromo-3-cetoalosteroides, en contraste a las 4-bromo-3-cetoesteroides de la serie normal, reaccionan fácilmente con yoduro de sodio en solución de acetona para proporcionar las correspondientes 2-yodo-cetonas.

Cuando son refluadas con δ -colidina, la deiodación ocurre y el 3-cetoalosteroide saturado es regenerado. La aplicación de estas observaciones a las 2,4-dibromo-3-cetoalosteroides ha resultado en un nuevo método para la conservación de 3-cetoalosteroides en Δ^1 -3-cetoesteroides. El tratamiento en corto tiempo, de las 2,4-dibromo-cetonas con yoduro de sodio producen derivados de 2-yodo-4-bromo, los cuales al hervir con colidina sufren simultánea desyodhidración y desbromhidración, conduciendo así directamente a las Δ^1 -3-cetoesteroides. La ebullición más prolongada con yoduro de sodio proporciona las 2-yodo- Δ^1 -3-cetoesteroides, los cuales pueden ser deiodados con colidina, cloruro cromoso o polvo de zinc y proporcionarnos los Δ^1 -3-cetoesteroides.

La formación de Δ^1 -dinitro-fenil-hidrazonas y semicarbazonas de las 2-bromo, 2-yodo-cetoesteroides, fué acompañada de la formación de un doble enlace entre los carbonos 1,2 del compuesto, de este modo, al hidrolizar el compuesto y regenerar el grupo ceto, se obtuvieron Δ^1 -cetoesteroides.

BIBLIOGRAFIA

- (2) Lardon, *Helv. Chim. Acta*, 32, 1517 (1949).
- (3) C. Djerassi, *Journ. Chem. Soc.*, 71, 1003 (1949).
- (4) Schwenk y Whitman, *J. Chem. Soc.*, 59 948 (1937); Jacobsen, *J. Chem. Soc.*, 62 1620 (1940).
- (5) Gilbert Stork, Harvard University.---Comunicación personal al Dr. C. Djerassi.
- (6) Barr, Heilborn, Jones and Spring, *J. Chem. Soc.*, 334 (1938).
- (7) Julian, Cole, Magnani y Meyer, *J. Chem. Soc.*, 67 1728 (1945).
- (8) Rosenkranz, Kaufmann, Pataki y Djerassi, *J. Chem. Soc.*, 72 1046 (1950).
- (10) Butenard y Wolff, *Ber.*, 68, 2091 (1935).
- (11) Butenard y Dannenberg, *J. Chem. Soc.*, 69, 1158 (1936).
- (12) Djerassi y Scholz, *J. Chem. Soc.*, 69, 2404 (1947).
- (13) Wilds y Djerassi, *J. Chem. Soc.*, 68, 2125 (1946).
- (14) Corant y Cutter, *J. Chem. Soc.*, 48, 1016 (1926).
- (15) Julian y Karpel, *J. Chem. Soc.*, 72 362 (1950).