



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

Modelos para la Síntesis de Prostanoides con Estructura Esteroidal

203

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
Q U I M I C O
P R E S E N T A
Susana Goñi Cedeño
MEXICO, D. F. 1976



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.

CLAS Tesis
AGE _____
FECHA 1975
PASC Mt

215



GUIM-84

Jurado asignado originalmente :

Presidente Dr. Gustavo A. García de la Mora.

Vocal Dr. Luis Angel Maldonado Graniel.

Secretario Dr. Angel Guzman.

Primer Suplente Dra. Rocío Pozos Horcasitas.

Segundo Suplente Quim. Irma Korkowski de Pless.

Esta tesis se realizó en la División de Estudios Superiores de la Fac. de Química de la Universidad Nacional - Autónoma de México bajo la dirección del Dr. Gustavo Alberto García de la Mora a quien expreso mi agradecimiento.

A MIS PADRES Y HERMANOS
CON CARIÑO.

CONTENIDO

- I.- INTRODUCCION.
- II.- PARTE TEORICA.
- III.- DISCUSION Y RESULTADOS.
- IV.- PARTE EXPERIMENTAL.
- V.- CONCLUSION.
- VI.- BIBLIOGRAFIA.

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

La enorme importancia adquirida por las prostaglandinas¹ en los últimos años, debida principalmente a su fuerte y amplia actividad fisiológica, ha abierto un campo de interés para todo tipo de científicos, y seguramente que el estudio de éstas substancias aportará conocimientos de gran valor en las ciencias bioquímica y química, al menos durante toda la próxima década.

Hasta ahora las funciones fisiológicas precisas de éstas substancias no han sido claramente definidas, sin embargo la potencia y actividades mostradas en muchos sistemas biológicos, han interesado a científicos de diversas disciplinas. El hecho de que los diferentes miembros de la familia de las prostaglandinas, posean una variedad de acciones, induce a pensar en la semejanza que existe con los esteroides, los cuales también tienen muchas funciones, y a menudo, bastante diferentes.

El objeto de la presente tesis es el estudio del comportamiento de diferentes compuestos modelos para la planeación de la síntesis de un compuesto con la estructura rígida de un esteroide, que además contenga el mismo número de átomos de carbono y ciertas características propias de las prostaglandinas.

P A R T E T E O R I C A

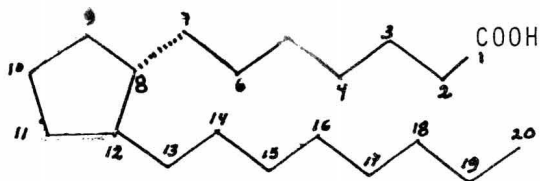
A). Antecedentes .

Las prostaglandinas son compuestos ácidos insaturados e hidroxilados, los cuales se encuentran en la mayoría de los tejidos de los mamíferos y en ciertos animales simples como son los corales marinos del género *Plexaura Homomalla*.

La historia de éstos compuestos comenzó en 1930 cuando Kurzok y Lieb² mostraron que el semen humano podía inducir contracciones o relajaciones cuando era aplicado a tejidos de úteros humanos.

En 1933-1935 Von Euler³ y Goldblatt⁴ descubrieron de una manera independiente, la presencia de un agente vaso depresor y de un factor estimulante de músculos lisos en extractos de plasma seminal humano y en glándulas vesiculares de ovejas . Así mismo, se mostró³ que ésta actividad biológica estaba relacionada con un material lípido-soluble, -- con propiedades ácidas, al cual Von Euler le dió el nombre de prostaglandina⁵ .

Químicamente las prostaglandinas son ácidos grasos, y todas ellas poseen el mismo esqueleto básico llamado ácido prostanoico, el cual es un ácido de 20 átomos de carbono.



Acido prostanoico

El establecimiento de dicha estructura química fué hecha en 1962 por Bergstrom y Sjöval⁵ empleando técnicas espectroscópicas a microescala, de las cuales la espectroscopía de masas fué la más definitiva.

Las prostaglandinas conocidas hasta la fecha se han agrupado en diferentes familias y series (Tabla 1) dependiendo de las características estructurales del anillo de cinco miembros y del grado de insaturación de las cadenas laterales, el cual se indica con el subcripto 1, 2 ó 3, a las siglas PG. La familia "F" de las prostaglandinas incluye los epímeros hidroxilados α y β en la posición nueve, denotándose PGF_{α} ó PGF_{β} .

De la combinación de las estructuras E, F, A, B, y las series 1, 2 y 3, ha resultado un grupo de 15 prostaglandinas primarias, de las cuales se han sintetizado muchas más, haciendo pequeños cambios en el anillo ciclopentánico y/o en las cadenas laterales. Así, se han informado prostaglandinas metiladas en diferentes posiciones de las cadenas, prostaglandinas alénicas, otras con la cadena inferior aumentada en número de carbonos, etc., algunas de las cuales han resultado activas en menor o mayor grado que las prostaglandinas naturales, y otras, totalmente inactivas.

Familias :

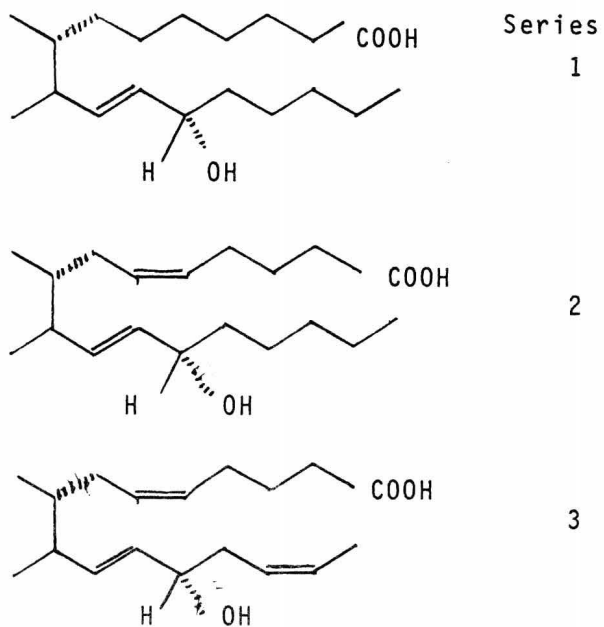
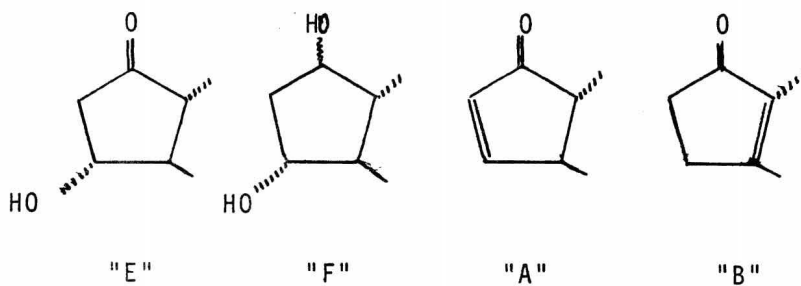
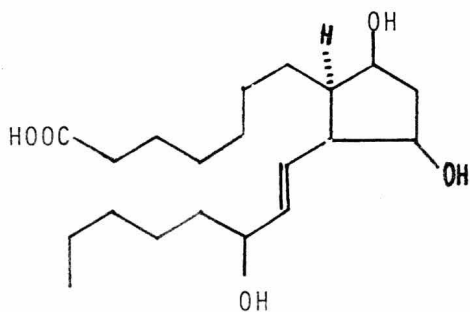


TABLA I

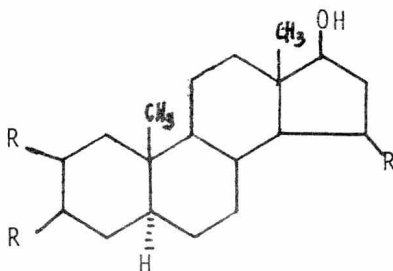
Es posible pensar que las diversas acciones fisiológicas de las prostaglandinas son debidas a éstas pequeñas diferencias estructurales, así como también a los arreglos conformacionales de las cadenas.

De la misma manera, se puede pensar que las conformaciones adoptadas por las cadenas, pueden ser similares a las de otros tipos de compuestos muy importantes: los esteroides. Así, si nosotros representamos a la $\text{PGF}_{1\alpha}$ en la siguiente forma :



Prostaglandina $\text{F}_{1\alpha}$ -

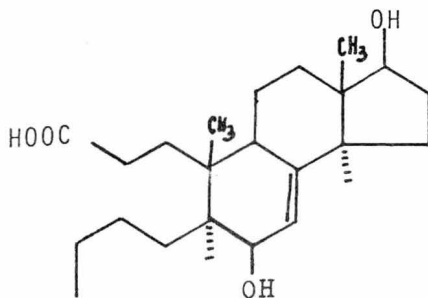
se podrá observar claramente la similitud que existe con la estructura rígida de los esteroides :



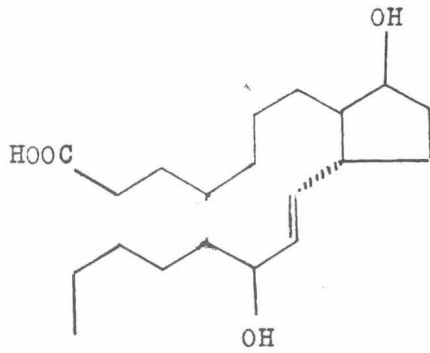
Son dos las diferencias principales que existen en --tre éstos compuestos ; la primera es la rigidez de la es--tructura de los esteroides, y la segunda, que los átomos de carbono 13 y 14, en el anillo esteroidal, tienen la configuración invertida con respecto a los correspondientes átomos de carbono en la estructura prostanoide (carbonos 8 y 12), además de la existencia de los metilos angulares.

Las diferencias arriba mencionadas podrían inducir a pensar que un compuesto con esas car_acterísticas no tendría ninguna actividad biológica parecida a la de las prostaglandinas; sin embargo, estudios recientes⁶ sobre compuestos --sintéticos estereoisoméricos de las prostaglandinas, han de mostrado ser tanto o más activas que las prostaglandinas na turales.

Considerando ésto, se planeó la síntesis de un compues to tal como A, un análogo esteroidal de la 11-desoxi-PGF_{1 α} , la cual ha mostrado ser biológicamente activa⁷.



Compuesto A



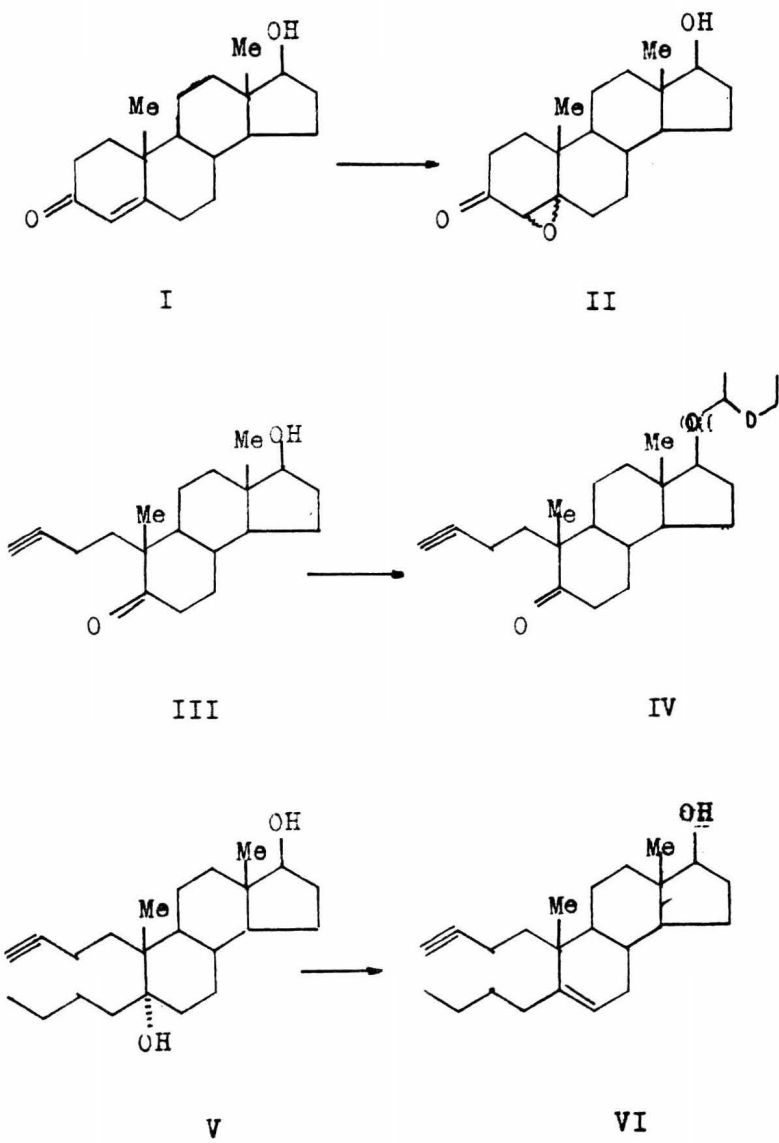
11-Desoxy-PGF₁ α

DISCUSION Y RESULTADOS

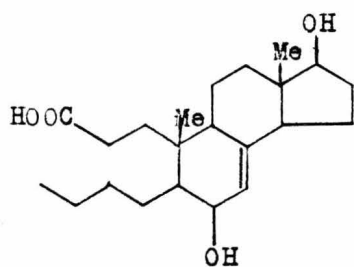
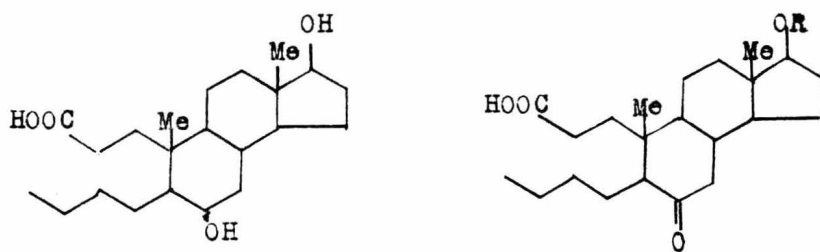
Siendo la testosterona un compuesto elaborado y de fácil accesibilidad a nosotros, las rutas que parten de ésta materia prima fueron las primeras en estudiarse y están representadas en los esquemas 1 y 2.

Siguiendo el esquema 1, la epoxidación de la testosterona (I), se llevó a cabo siguiendo la técnica de Weitz y Schaffer⁸. Se obtuvo un 80% de rendimiento de un sólido blanco -- cristalino con punto de fusión 137-141°C. Puesto que los puntos de fusión reportados para los epóxidos (II) 4, 5 α y 4, 5 β (158-9° y 169-171°C respectivamente), son diferentes -- del punto de fusión obtenido, esto indicó la presencia de ambos epóxidos en nuestro producto. Si bien éstos se pueden separar por cristalización fraccionada⁹, en nuestro esquema sintético no es importante el tener solamente a alguno de ellos -- puesto que el siguiente paso de la síntesis, que consiste en -- una fragmentación de Eschenmoser, es independiente de la esteoreoquímica de epóxido¹⁰.

La reacción de fragmentación se realizó de acuerdo con la técnica reportada por Tanabe¹¹, tratando la mezcla de los epóxidos con p-toluen sulfonilhidrazina en metanol, a una temperatura aproximada de 50°C, y en condiciones anhidras e inertes (corriente continua de nitrógeno). Se obtuvo una mezcla de productos que fué separada y purificada por cromatografía -- en columna. Las fracciones menos polares contenían un sólido cristalino de punto de fusión 70-72°C que corresponde al punto de fusión reportado para el secosteroide III (74-78°C)¹¹, el cual queda bien caracterizado por su espectro infrarojo *-- que presenta las bandas características de vibraciones longitudinales del enlace acetilénico terminal :



Esquema 1



A

Esquema 1

3300 ($\equiv\text{C-H}$) y en 2120 ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), banda de oxhidrilo en 3400 ; banda intensa en 1710, cetona saturada, y la asociación de bandas en la región 2940-2850 de las vibraciones longitudinales en los enlaces C-H saturados.

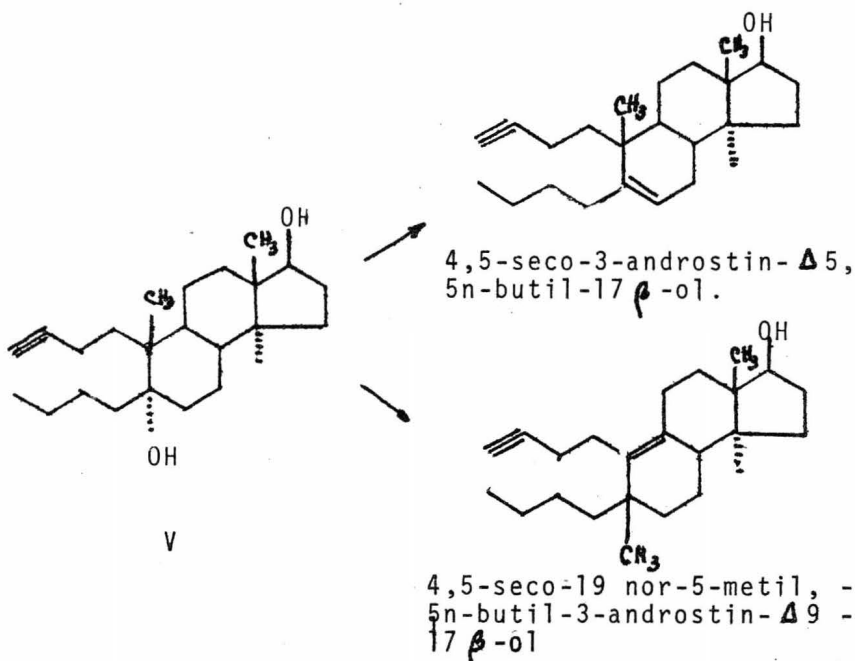
El siguiente paso de la síntesis consiste en la reacción de adición al carbonilo del secosteroide III con n-butil litio, con lo cual se tiene ya un compuesto con el número de átomos de carbono igual al del ácido prostanoico.

Puesto que el grupo oxhidrilo libre del compuesto III consume parte del reactivo (butil-litio), se realizó la protección de dicho alcohol con éter etil-vinílico. Se utilizó cloruro de metileno como disolvente, y se catalizó la reacción con una pequeña cantidad de ácido p-toluen sulfónico. Esta protección fue cuantitativa dando el compuesto IV como un aceite amarillo que presenta un espectro IR en el que se observan todas las bandas descritas - en el espectro IR de III, con excepción de la banda de oxhidrilo, además del incremento de bandas en la región de absorción de los enlaces C-O-C (1200-1100).

** Todas las unidades espectroscópicas están dadas en cm^{-1} - para infrarrojo (IR) y en ppm (δ) para resonancia magnética - de hidrógeno (RMN) con referencia interna de tetrametil-silicio-- (TMS).*

No obstante la protección del alcohol, la reacción de alquilación presentó muchos problemas. Se efectuaron diversos experimentos (Tabla 2), todos ellos en condiciones anhidras y en atmósfera de nitrógeno, utilizando como disolvente tetrahidrofurano recién destilado. En todos los casos, el producto crudo de la --- reacción se hidrolizó en medio ácido para liberar el grupo alcohólico secundario, obteniéndose siempre mezclas que mostraron el -- mismo número de productos, variando muy poco la proporción de --- ellos.

La separación en cada caso, de tres alcoholes obtenidos en proporción importante, se efectuó primero por cromatografía en - columna y después en placa preparativa utilizando un sistema acetato de etilo-hexano. El producto menos polar fué plenamente i-- dentificado , aunque se piensa que puede ser, ó el producto de -- deshidratación normal de V , ó un producto de transposición tipo Westphalen ¹².



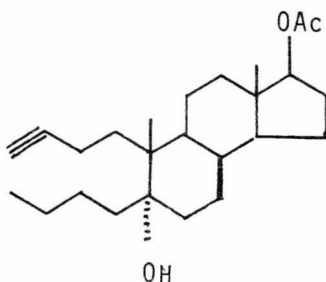
Experimento	Relación IV/BuLi (eq.)	Temperatura aprox. (°C)	Tiempo de reacción (min.)
1	1 : 2	-20	20
2	1 : 2,5	-20	90
3	1 : 2	-20	60
4	1 : 2,3	-20	20
5	1 : 5	0	40
6	1 : 5	-50	10
7	1 : 4,1	-20	20
8	1 : 3	-20	20
9	1 : 5	-20	20

Tabla 2

El segundo compuesto, intermedio en polaridad, fué identificado por los métodos usuales como III.

Al más polar de los tres compuestos se le asignó la estructura V, basándose en sus constantes espectroscópicas. Su espectro IR presenta señales en 3400 (-OH), 2960 (\equiv C-H) y 2120 (- C \equiv C-). -- Por RMN se tienen dos singuletes que integran para tres protones cada uno, en δ .732 y 0.83 correspondientes a los metilos en C-13 y C-10 respectivamente; señal triple centrada en 3.64 (J = 7 Hz) -- que integra para un protón, asignada al protón 17- α ; señal en -- 2.65 atribuida al protón acetilénico; y finalmente dos señales simples que desaparecen por intercambio con D₂O en 1.46 y 1.5, atribuidas a los alcoholes de las posiciones 5 y 17 respectivamente. El espectro de masas da un peso para el ion molecular de 346, que corresponde al peso molecular calculado para el compuesto V.

La presencia del grupo alcoholico terciario en C-5 se pudo confirmar por esterificación de V con anhídrido acético en piridina. Puesto que un alcohol terciario no se acetila con éstas condiciones, solo debe esperarse el producto acilado en la posición 17 (VII).



VII

Por medio del espectro en IR se confirmó la presencia del - oxhidrilo (3525) y carbonilo de éster (1740), además de las bandas ya descritas para el enlace acetilénico terminal.

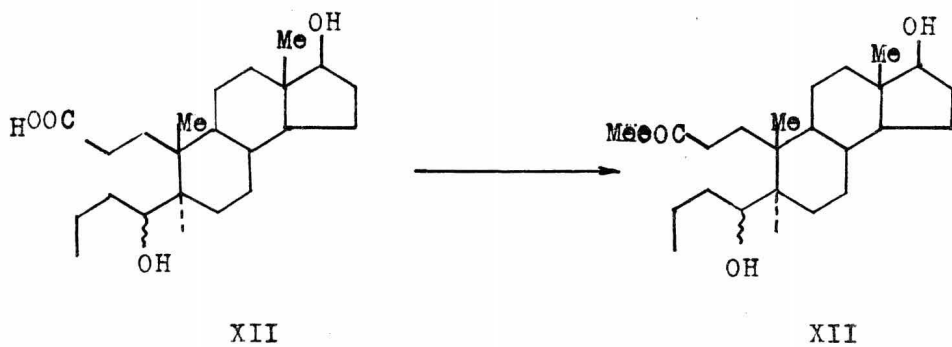
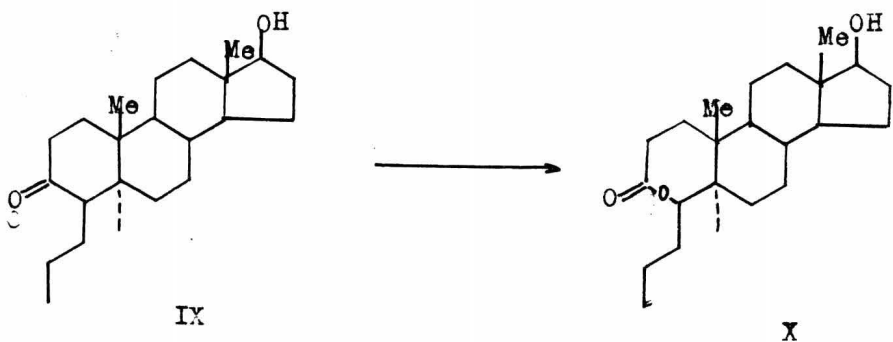
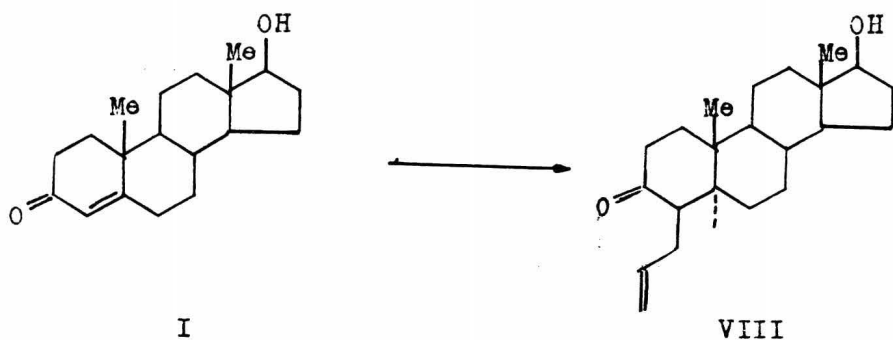
Aún cuando las modificaciones a las condiciones de la reacción de adición del n-butil litio fueron varias, en el mejor de los casos (experimento número 7 de la Tabla 2) se obtuvo un rendimiento de 10% del producto deseado después de su separación y purificación. Por lo tanto se decidió intentar la síntesis del compuesto modelo por otro camino.

En el esquema 2 se muestra la secuencia que se eligió. Hay que hacer notar que por ésta nueva ruta la preparación del compuesto modelo se haría en número de pasos menor que la anterior y a partir de la misma materia prima.

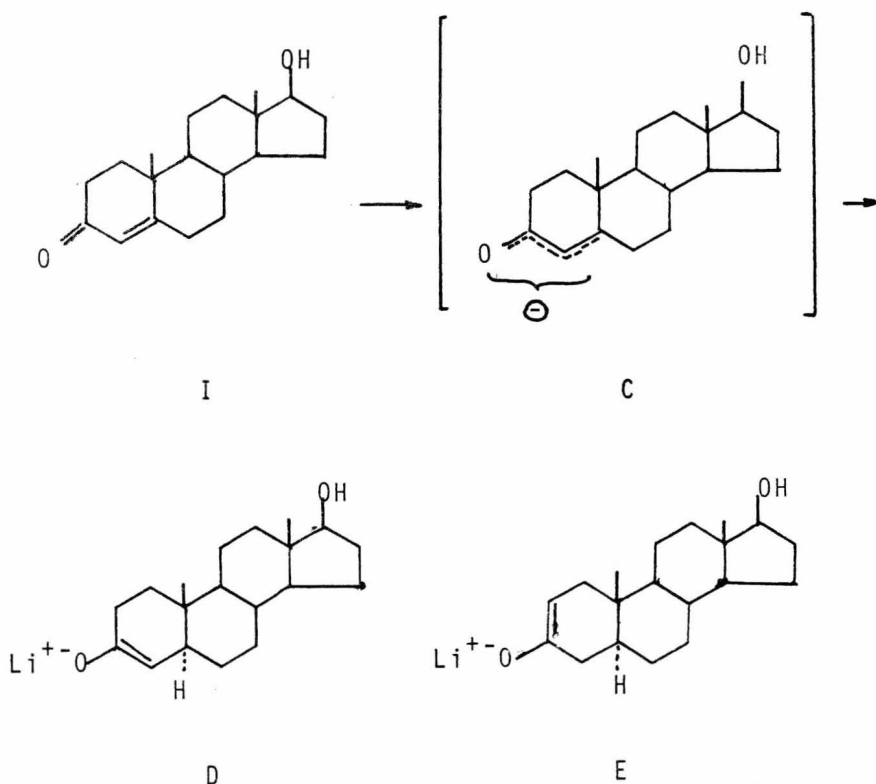
El primer paso, que es la reacción importante de dicha ruta es la alquilación reductiva de un sistema α, β no saturado, como el presente en la testosterona, empleando litio en amoníaco líquido. Este tipo de reacciones ha sido ampliamente estudiado^{13a} e implica la formación del intermediario C por adición de electrones del complejo formado entre el litio y el amoníaco, el cual, después de abstraer un protón del amoníaco genera el enolato D, que a su vez puede ser atrapado por un agente electrofílico antes de que se isomerize a su forma más estable^{13b} E, lo que llevaría a la cetona alquilada en la posición 2.

La razón de usar litio para generar el enolato, en lugar de sodio ó potasio, (que también puede ser usados para efectuar la reducción) es que el equilibrio entre los enolatos D y E se lleva a cabo más lentamente debido a que existe un mayor carácter de unión covalente de oxígeno-litio, que de oxígeno-sodio ó de oxígeno-potasio.

El hecho de que los mejores rendimientos en la reacción de alquilación han sido observados con derivados halogenados muy reactivos como son los halogenuros de metilo, halogenuros alíli-



Esquema 2

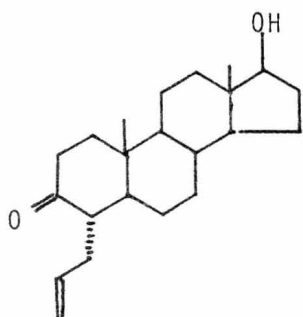


cos y los halogenuros bencílicos, nos llevó a usar bromuro ó yoduro de alilo como agente alquilante para complementar el número de átomos de carbono en la cadena inferior de un compuesto proanoide, en lugar de los correspondientes halogenuros saturados, aún cuando se aumentaría un paso el esquema sintético.

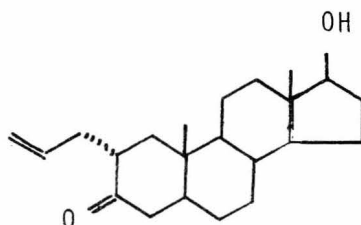
Como son varias las técnicas informadas para éste tipo de reacciones, primero se estudiaron las condiciones óptimas para éste problema, por variación del orden de adición del litio y testosterona, cantidades de reactivos, tiempos de reacción de formación del enolato, tiempo de la reacción de alquilación, sustitución del medio de la reacción de alquilación (tetrahidrofurano por amoníaco), todo ello en condiciones anhidras, para lo cual el amoníaco utilizado fué recién destilado de sodio metálico. Generalmente la reacción se mantu ---

vo durante largo tiempo (19 a 22 Hs) en el paso de la alquilación, obteniéndose una mezcla de productos similar en todos los casos.

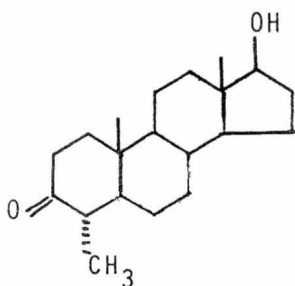
Esta mezcla de reacción consistía de materia prima, otro compuesto que se supone es producto de diópoliaquilación, dehidro-testosterona (17 β -hidroxi-5- α androstan-3-ona), y dos productos menos polares que testosterona y más polares que el supuesto dialquilado, a los cuales fueron asignadas las estructuras VIII-a y VIII-b, en base a sus características espectroscópicas y la similitud que existe entre ellas y las características espectroscópicas de muestras auténticas de los compuestos F y G.



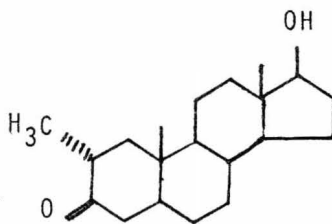
VIII-a



VIII-b



F



G

La proporción de los productos deseados aumentó cuando se utilizó yoduro de alilo en lugar de bromuro de alilo, y no se observó ningún cambio en la proporción de productos cuando, después de la formación del enolato, se reemplazó el amoníaco por tetrahidrofurano. El agregar el esteroide antes o después de añadir el litio, -- tampoco presentó cambios apreciables en el número y proporción de productos obtenidos. La polialquilación de la cetona se trató de -- minimizar reduciendo el tiempo de reacción de alquilación, aumentando la velocidad de evaporación del amoníaco para llevar a cabo toda la reacción en un tiempo aproximado de seis horas. Esto se logró -- introduciendo una corriente de nitrógeno directa y continua, y -- calentando el matraz de reacción con baños de agua. El resultado fué una mezcla con los dos productos deseados en una proporción mayor en -- comparación a las obtenidas en experimentos anteriores.

Cuando se utilizó como agente alquilante yoduro de alilo en -- las condiciones anteriores (corto tiempo de reacción de alquila--- ción) se obtuvo una mezcla de reacción en la que sólo existe un -- producto de polaridad intermedia entre testosterona y el supuesto -- polialquilado, con un rendimiento aceptable después de efectuar su -- separación y purificación por métodos cromatográficos.

Esta última reacción dió los mejores resultados en cuanto a -- producto deseado y menor número de subproductos en la mezcla de ---- reacción.

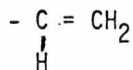
Al más polar de los compuestos* se le asignó la estructura -- VIII-a y presenta los siguientes datos espectroscópicos; IR: banda -- de -OH en 3500, banda débil en 3050 debida a la vibración longitu- -- dinal C-H del metileno vinílico terminal, una banda intensa en 1710-

* A partir de aquí se hablará solamente de los compuestos de -- polaridad intermedia entre testosterona y el supuesto dialquilado, --

de cetona saturada, en 1650 una banda fina por la vibración $-C=C-$, y finalmente dos bandas en 990 y 910 debidas a las vibraciones fuera del plano de la unión C-H de $-CH=CH_2$. En su espectro de RMN se observan dos señales simples en 0.766 y 1.06, correspondientes a los metilos angulares 18 y 19 respectivamente; una señal en 1.86 que desaparece por intercambio con D_2O , atribuida al protón del oxhidrilo en C-17; triplete en 3.6 ($J=7$ Hz) de la base del alcohol en C-17; dos multipletes centrados en 5.04, correspondiente al metileno terminal, y un multiplete en 5.53 correspondiente al protón vinílico.

La fórmula estructural VIII-b fué asignada al compuesto menos polar, el cual muestra los siguientes datos por espectroscopía:

Su espectro IR casi idéntico al espectro IR obtenido del compuesto más polar, con adición de una pequeña banda en 1810, clasificada como sobretono del movimiento bending, fuera, de la unión $-C-H$ en



En el espectro de RMN se observan dos señales simples en 0.766 y 1.10 (metilos 18 y 19 respectivamente); señal simple que desaparece por el intercambio con D_2O , en 1.6 (oxhidrilo en C-17); triplete en 3.6 ($J=7$ Hz) correspondiente a la base del alcohol; dos multipletes centrados en 4.93 (protones del metileno terminal), y finalmente un multiplete centrado en 5.5 para el protón vinílico.

Como podrá observarse, son tantas las similitudes existentes entre los datos espectroscópicos de los dos compuestos, que no fué posible hacer una asignación de las estructuras basándose solamente en ellos,

en la reacción de alquilación-reducción.

El hecho de que siempre se obtuvieran mayores rendimientos del compuesto más polar, es ya indicativo de que éste fuera el compuesto deseado, puesto que su isómero, el compuesto VIII-b, solamente se debe obtener en condiciones de equilibración puesto que es el producto termodinámico ¹³ C. Por otro lado, en el mejor de los experimentos sólo se obtuvo el compuesto más polar, lo cual reforzaría el asignarle la estructura VIII-a.

Para asegurar la atribución de las estructuras VIII-a y VIII-b a los productos obtenidos de la reacción de reducción-alquilación, se hizo una correlación de sus constantes espectroscópicas de RMN -- con aquéllos datos obtenidos de muestras auténticas de ceto-esteroides alquilados en las posiciones 2 y 4, como son 17 β -hidroxi-4 α -metil-androstan-3-ona (compuesto F) y 17 β hidroxi-2- α metil-androstan 3-ona (compuesto G).

Para el compuesto F se tienen dos señales simples en 0.766 y -- 1.06 para los metilos 18 y 19 respectivamente; un doblete centrado - en 0.95 correspondiente al metilo en C-4; señal simple que desaparece con la deuteración, del alcohol en C-17; y la señal triple en 3.6-- correspondiente al protón en C-17.

Las constantes del compuesto G aparecen en 0.766 y 1.069 (señales correspondientes a los metilos 18 y 19 respectivamente), doblete centrado en 0.98 (metilo de la posición 2), triplete en 3.6 --- (base del alcohol en C-17), y la señal en 2.41 que desaparece con -- D₂O, debida al protón del oxhidrilo en C-17.

Como podrá observarse, la diferencia de desplazamientos químicos entre los metilos 18 y 19 del compuesto F es de 0.294, y la correspondiente diferencia para los metilos del compuesto G es de 0.302, -- las cuales son muy similares a las diferencias de los desplazamientos químicos encontradas para los metilos angulares de los compuestos - VIII-a (0.294) y VIII-b (0.33).

Estos compuestos , F y G, mostraron además una polaridad semejante a sus correspondientes VIII-a y VIII-b, en cuanto a su mayor o menor r_f , corridos en el mismo sistema de solventes en cromatografía de placa fina.

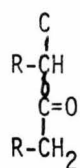
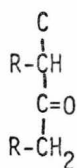
Los datos anteriores junto con el hecho de que ambos compuestos muestran un ion molecular de 328 (peso molecular calculado para las cetonas alquiladas con estructura VIII), permiten proponer la estructura VIII-a al compuesto más polar y la estructura VIII-b para el producto menos polar.

El siguiente paso en la síntesis consiste en la introducción de una funcionalidad que permita la ruptura del anillo A del esteroide, y que al mismo tiempo obtengamos un compuesto con el mismo número de átomos de carbono de un prostanoides.

El método más directo es la ruptura de la unión C_3-C_4 , y esto se puede hacer de varias formas; sin embargo, una reacción que es fácil de realizar y que conduce casi directamente a la estructura deseada es la reacción de Baeyer-Villiger. Esta reacción introduce un átomo de oxígeno entre el carbón de una cetona y el carbón α , es decir, el paso de una cetona a un éster.



Además , se tiene la ventaja de poderse hacer de una manera regioselectiva hacia el átomo de carbono más sustituido.



En nuestro caso, C-4 está más sustituido que C-2 (compuesto VIII -a), por lo que la reacción se debe preferir hacia esa posición.

Puesto que el reactivo más suave, y que da los mejores rendimientos en ésta reacción es el ácido m-cloro perbenzoico, el cual al mismo tiempo es un reactivo usado para la formación de epóxidos de olefinas, se hacía necesario efectuar la hidrogenación de la doble ligadura del sustituyente en C-4, antes de proceder a la reacción de Baeyer-Villiger.

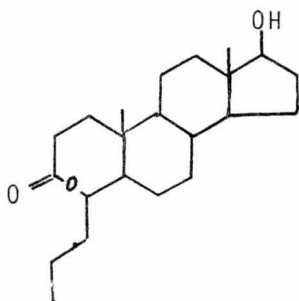
La hidrogenación catalítica se realizó a la presión atmosférica usando acetato de etilo como disolvente y Pd/C como catalizador. La reacción procedió de una manera cuantitativa dando el compuesto IX -- (17 β hidroxí, 5 α 4 - β n-propil-androstan-3-Ona), cuyas constantes espectroscópicas evidencian que dicha reacción fué completa.

Su espectro IR da únicamente señales de grupo oxhidrilo (3500), señales de vibraciones longitudinales de C-H saturado (2900-2850), y una señal intensa de cetona saturada (1710).

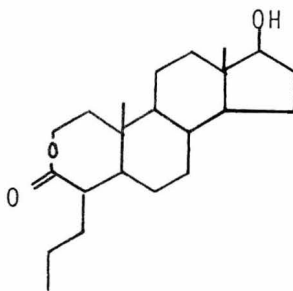
En el espectro RMN se observan claramente las señales de los metilos 18 y 19 en 0.8 y 1.05 respectivamente, una señal triple en 2.2 correspondiente al metilo de la cadena en C-4, el triplete en 3.6 de la base del alcohol en C-17, y una señal simple en 4 que desaparece con el intercambio con D₂O, correspondiente al alcohol en C-17.

La formación de la lactona X se efectuó con ácido m-cloro perbenzoico en cloruro de metileno, y procedió con muy buen rendimiento --

aunque muy lentamente. El producto fué una mezcla de las dos lactonas isoméricas Xa y Xb, observables por cromatografía en capa fina.



Xa

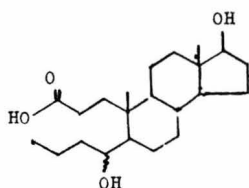


Xb

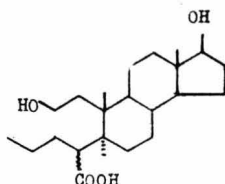
El espectro IR del crudo de la reacción mostró un desplazamiento de la señal de la cetona, de la posición 1710 (observada en la materia prima), a la posición 1750, lo cual era de esperarse al ocurrir la formación de las lactonas. La mezcla de éstos productos no fué separada debido a la pequeña cantidad con que se contaba, y a que solamente era un compuesto modelo, aunque se observó claramente por cromatografía en capa fina, el mayor porcentaje del producto con un r_f mayor. Dada la regioselectividad¹⁴ de la reacción de Baeyer-Villiger éste debe ser el isómero Xa.

Con el objeto de caracterizar un poco más a ésta mezcla se decidió saponificar a éstas lactonas y comprobar la presencia de los ácidos carboxílicos.

La saponificación de las lactonas se hizo con hidróxido de sodio en metanol a temperaturas entre 0°C y la temperatura ambiente. Esto condujo a la formación de los dos hidroxiacidos XIa y XIb, los cuales pueden ser fácilmente observables por cromatografía.



XIa

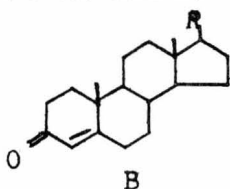


XIb

El espectro IR de la mezcla de reacción mostró bandas en 3500-3000 (-OH correspondiente a la función - COOH), y en 1725 (C=O de - COOH).

Los resultados obtenidos hasta aquí, animaron a continuar el estudio con un compuesto que tuviera mayor similitud en cuanto a posición de los grupos funcionales con respecto a un compuesto de-estructura prostanóide.

El compuesto para intentar la reacción de reducción-alkilación antes descrita para la testosterona era uno con la función --oxigenada en la posición 6 tal como B.



B

Debido a que se contaba con una pequeña cantidad del epóxido XIII (3,17 β diacetoxi-4,5 β epoxiandrostanó) como la mezcla epimérica resultante de la epoxidación del compuesto 3, 17 β -diacetoxi - 5 androsteno, se decidió empezar con éste, siguiendo la ruta sintética de acuerdo con el esquema 3.

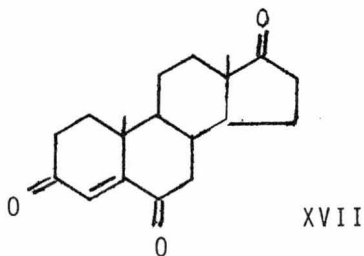
Para obtener el diol XIV (3, 17 β dihidroxi-4,5 β epoxiandrostanó), se trató el diacetato XIII en medio alcalino (KOH, MeOH), -obteniéndose el alcohol en un rendimiento de 92%. La caracterización del producto se hizo por espectroscopía. El espectro en el IR muestra bandas en 3350 (función OH), 2930-2860 (C-H saturados), y dos -bandas débiles en 1021 y 862 (vibraciones longitudinales simétricas-de la unión C-O).

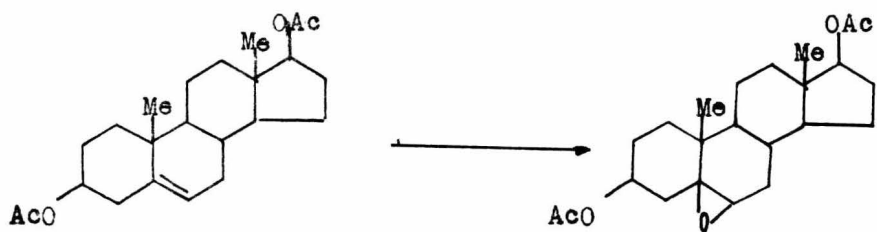
El espectro de RMN muestra dos señales simples en 0.7 y 1.0 para los metilos 18 y 19 respectivamente; dos singuletes que desaparecen -- por el intercambio con D₂O en 1.5 y 2.37, atribuidos a los alcoholes -- en C-3 y C--17 respectivamente; doblete de dobletes centrados en 2.88-- (J=2Hz) y- correspondiente al proton 6 β , base del epóxido α ; doblete de dobletes en 3.09 (J=2 Hz), correspondiente al protón 6 α , base del - epóxido β ; triplete en 3.6 (J= 7 HZ) del protón en C-17; y finalmente - señales múltiples en 4.05 y 4.2 atribuidas al protón en C-3.

Esta mezcla de epóxidos fué utilizada para efectuar la reacción de oxidación de los grupos oxhidrilo, para lo cual, aunque existen ----- otros métodos con condiciones de reacción menos fuertes, pero más compli- cados, como lo es la reacción de Collins, se empleó el método de Jones- Esto se debió en gran parte a la pequeña cantidad de materia prima con- que contábamos.

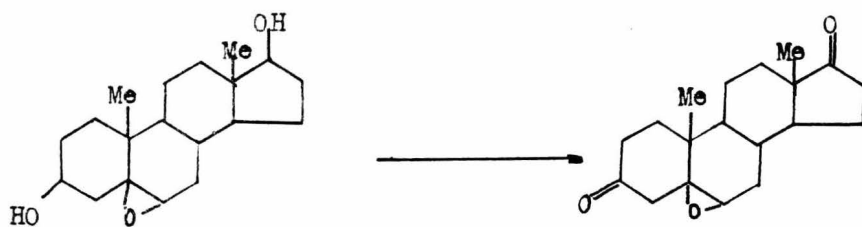
El resultado de la reacción fué una mezcla de tres productos, to dos ellos de menor polaridad que la materia prima, los productos fueron separados por placas preparativas para su identificación.

El compuesto menos polar, y a la vez el obtenido en mayor porcen- taje (aproximadamente 70%), resultó ser la tricetona XVII (4-androstan 3,6,17--triona), de lo cual se deduce que el reactivo de Jones resultó-- ser lo suficientemente fuerte como para abrir el epóxido y oxidar inme- diatamente el alcohol resultante para dar el compuesto tricetónico.



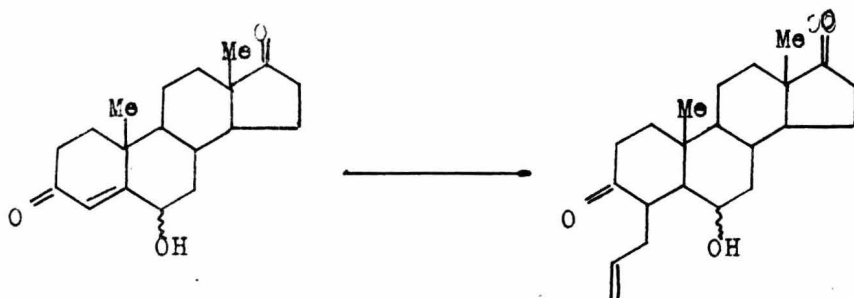


XIII



XIV

XV



XVI

Esquema 3

Este compuesto fué caracterizado por los siguientes datos: λ máxima de absorción en ultravioleta (etanol) 252 m μ , que corresponde al valor reportado. Su espectro IR presenta dos bandas finas e intensas en 1690 y 1680 correspondientes a las vibraciones longitudinales de los carbonilos del sistema diacetónico 1,4, α, β no saturado, y una banda en 1745 de la cetona en C-17. En su espectro de RMN se observan las señales de los grupos metilos 18 - y 19 en 0.76 y 1.0 respectivamente y una señal simple en 6.1 atribuída al protón vinílico.

El producto siguiente de mayor polaridad se obtuvo solamente en un rendimiento aproximado de 10%, y fué caracterizado como el compuesto XV (5,6-epoxiandrostan-3-17-diona, como mezcla de epóxidos α y β). Su espectro IR muestra las bandas correspondientes a las vibraciones C-C y C-H de carbonos saturados en la región 3000-2800, bandas finas en 1710 y 1740 (C=O saturados) y una banda moderada en 1020 de la vibración simétrica del enlace C-O.

El compuesto de mayor polaridad se obtuvo con un rendimiento de 20%. Su espectro IR muestra las siguientes bandas: en --- 3380 (grupo OH) en 1745 y 1696 (C=O de cetona saturada y cetona α, β no saturada respectivamente). Presentó una λ de absorción máxima en ultravioleta (etanol) de 241.5 m μ , y un punto de fusión de 226-228°C . Estos datos lo identifican como el compuesto XVI (6- α - hidroxí-4-androsten -3,17-diona). Los datos reportados en la literatura para éste compuesto son : punto de fusión 229-230°C ; λ máxima de absorción en ultravioleta ---- (etanol) 239,5 m μ ..

La formación de XVI, con estereoquímica α el grupo -OH en C-6, sólo puede explicarse por la apertura del epóxido XV en el medio ácido de la reacción una vez que el reactivo de Jones se ha consumido, junto con el hecho de que los alcoholes ecuatoriales no se oxidan tan rápidamente con los axiales¹⁵.

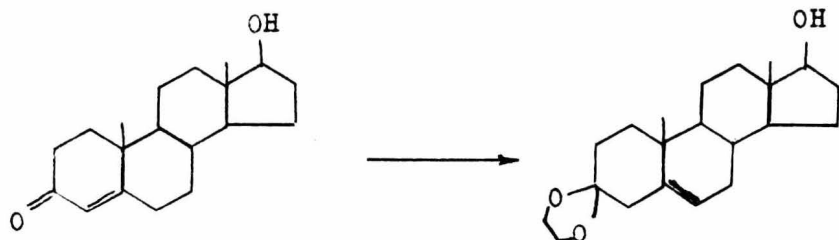
Aunque el segundo producto se puede convertir a la hidroxiketona deseada (XVI) en medio ácido-básico, el bajo rendimiento del compuesto XV (aproximadao a 10%), aún cuando el 20% del -- compuesto XVI lo mejoraría , nos hizo pensar en una ruta alternativa con el mismo número de pasos y a partir de un material-- más fácilmente disponible y barato para nosotros.

La ruta sintética esta representada en el esquema 4.

El primer paso consistió en la cetalización de la testosterona (I) por medio de etilen-glicol recién destilado, ácido p-toluen sulfónico como catalizador, y benceno anhidro como disolvente. Durante la reacción hay formación de agua, que junto con el medio ácido de la reacción ocasiona la formación del equilibrio cetona \rightleftharpoons cetal, el cual puede ser desplazado hacia la forma cetalizada eliminando el agua para obtener un medio lo menos prótico posible.

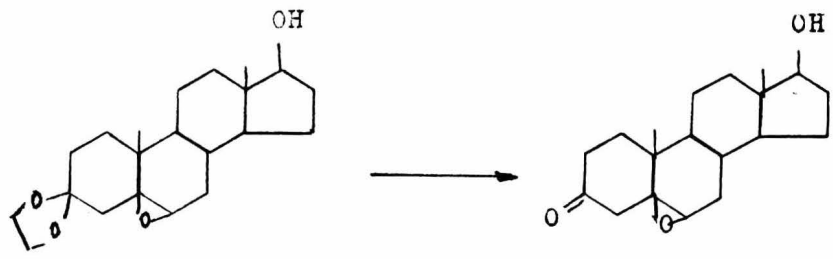
Se obtuvo el cetal VIII (17 β -hidroxi-5-androsten-3-espiro 2'(1'3'-dioxolano)) con un rendimiento de 98%. Este compuesto - fue caracterizado por su punto de fusión (176-179°C) comparado- con el reportado en la literatura (180-182°C), y por su espectro IR, que presenta bandas en 3400-3250 (función OH), 2930 y 2860(vibraciones longitudinales de C-H saturado), 1670 (en la ce C=C), y bandas en 1200 y 1100 (vibraciones de la unión -- C-O).

La reacción de oxidación del doble enlace presente en el - compuesto XVIII se intentó primeramente siguiendo el método de Radziszewski¹⁶, es decir, utilizando peróxido de hidrógeno en - acetonitrilo en medio alcalino y con solución buffer, por ser- el método más barato. Sin embargo se tuvo necesidad de hacer la reacción con ácido m-cloro-perbenzoico pues la reacción no se - llevaba a cabo satisfactoriamente.



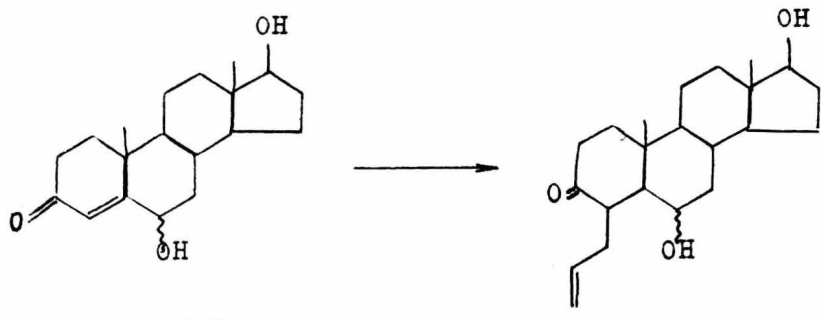
I

XVIII



XIX

XX



XXI

XXII

Esquema 4

Solamente algunas de las mezclas, productos de los diferentes experimentos de ésta reacción, fueron separadas por cromatografía - en columna para la identificación de los productos.

La estructura del epóxido-cetal XIX (17 β hidroxí-5,6-epoxi--androstan-3 espiro-2'(1'3' dioxolano)) se confirmó observando sus - constantes en IR y RMN.

Su espectro IR presenta bandas en 3360 (función -OH), en la región 2950-2850 (vibraciones longitudinales de C-H saturado), y - en 1100 (vibraciones de C-O).

El espectro de RMN presenta las señales de los metilos 18 y - 19 en 0.7 y 1.06 respectivamente, una señal simple que desaparece - con D₂O en 2.23 correspondiente al alcohol en C-17, señal simple en 2.46 atribuída a los protones en C-4, doblete de dobletes centrado- en 2.8 (J= 2 Hz) asignado al protón en C-6, base del epóxido α , - triplete centrado en 3.6 (J=7 Hz) del protón en C-17 , y finalmente una señal doble centrada en 3.92 (J=2 Hz) asignada a los protones del cetal etilénico en C-3.

Las constantes observadas en RMN nos indica que el producto - obtenido no es mezcla epimérica de los epóxidos, ya que no se observa la señal de desplazamiento de el protón en C-6 en la posición -- 3.09 correspondiente a la base del epóxido β ya descrito ante--- riormente (pag 25). La formación del isómero α se explica fácil- mente en base a la química de los esteroides, es decir, el metilo - angular en C-10 impide el ataque del ion m-cloro perbenzoico por el "lado β " del esteroide obteniéndose de una manera casi exclusiva- el producto del ataque al " lado α " de la molécula.

La hidrólisis del cetal se efectuó con ácido clorhídrico acuoso para dar 17 β hidroxí-5,6 α epoxi-androstan-3-ona (XX). Se obtuvo una mezcla de dos productos (XX y una pequeña cantidad del epóxido hidrolizado), que fué sometida sin purificar a condiciones básicas (bicarbonato de sodio en alcohol terbutílico) con el objeto de abrir el epóxido a través de la formación del enolato. El resultado fué el compuesto esperado, con la función oxhidrilo en la posición 6 (17 β hidroxí-4-androsten-3-ona-6 α -ol.) (XXI). Su estructura fué caracterizada -- analizando sus constantes espectroscópicas y datos obtenidos de la literatura.

Su espectro IR presenta bandas en 3350-3250 (ν , -OH), - en la región 2930-2860 (C-H saturado), y en 1670 (C=O α , β no saturada).

Su espectro de RMN presenta los singuletes en 0.783 y 1.167 que corresponde a los metilos angulares 18 y 19 respectivamente, dos señales que desaparecen con el intercambio por D_2O en las posiciones 1.95 y 2.56, atribuidas a los alcoholes en C-17 y C-6 respectivamente, triplete en 3.63 (J=7Hz) del protón en C-17, triplete en 4.2 (J= 7 Hz) asignado al protón en C- 6, y por último, una señal simple en 6.1 que corresponde al protón vinílico.

Punto de fusión 181-182°C ; λ máxima en ultravioleta -- (etanol) 242 m μ (valor reportado 241); Por espectrometría de masas se tiene un valor para el ion molecular de 304, que corresponde al peso molecular calculado para XXI.

La siguiente reacción de la síntesis (reducción-alkilación), la cual constituye el principal problema en la síntesis de un prostanóide esteroide con la función oxhidrilo en la posición 6, se efectuó utilizando el método ya empleado para la alquilación de la testosterona, con las condiciones de

reacción ya optimizadas. El resultado fué una mezcla de dos productos principales, obtenidos en rendimiento de 31,5% y -- 30.5% después de su separación y purificación por métodos cromatográficos. Ambos compuestos son de menor polaridad que la materia prima.

Este resultado se obtuvo cuando la reacción de alquila--- ción se llevó a cabo con yoduro de alilo como agente alquilante. Cuando la reacción se efectuó en condiciones idénticas, utilizando bromuro de alilo, el rendimiento de los productos, - al igual que en el caso de alquilación de la testosterona, bajó considerablemente , obteniéndose gran cantidad de materia prima sin reaccionar.

Los datos por espectroscopía de IR obtenidos para cada -- uno de los productos resultantes fueron casi idénticos; ambos muestran bandas en 3460 (grupo OH), en 1700 (C=O saturada), - en 1665 (vibraciones longitudinales de C=C), y finalmente un par de bandas en 910 y 990 (doblamiento fuera del plano de los protones vinílicos).

Por espectroscopía de RMN se tienen los siguientes datos para el producto con menor rf: Señales simples en 0.8 y 0.83 pa ra los metilos angulares 18 y 19 respectivamente; señal simple en 2.55 del alcohol en C-17 (desaparece con D₂O); señal triple en 3.6 ya descrita para el protón en C-17 y un multiplete en 4.6 para el protón vinílico.

Para el producto menos polar se tienen (en su espectro - de RMN) señales simples en 0.83 y 0.93 para los metilos 18 y - 19 respectivamente , en 2.85 la señal del protón del oxhidrilo en C-17 que desaparece con el intercambio por D₂O, la señal del

protón base de dicho alcohol en 3.6 y un multiplete en 4.05 asignado al protón vinílico.

Como puede verse de éstos datos, no se obtiene información acerca de la presencia del grupo oxhidrilo en la posición 6 del esteroide, de lo cual se concluye, que las condiciones de reducción-alquilación no pueden ser propicias para aquéllos modelos que contengan ésta función.

Con éstos resultados, y con la información obtenida además, por espectrometría de masas, que no da un valor para el ion molecular, de acuerdo con la fórmula estructural del producto deseado (XXI), se dió por terminado el estudio sintético utilizando - éste modelo.

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

4.5 17 β -epoxi-17 β -hidroxi-androstan-3-ona (II).

En un baño de hielo-sal (temperatura aproximada de -10°C), se colocó una solución de testosterona (I) (3.55g, 0.0123 mol) en 355 ml. de metanol. Se agregó peróxido de hidrógeno al 30% (103.83-ml) enfriado previamente a 0°C, lentamente y con agitación magnética, seguido de la adición de 7.63 ml de una solución 9.90 M de hidróxido de sodio (solución a una temperatura de 0°C aproximadamente). Ocho horas después se detuvo la reacción con ácido acético diluido. Se evaporó el metanol a presión reducida y se efectuaron tres extracciones con acetato de etilo; se lavó abundantemente con agua para eliminar el exceso de peróxido y se hicieron lavados con solución saturada de sulfato ferroso hasta que se obtuvo una coloración azul verdosa que indicó que ya no se encontraba presente el reactivo oxidante. La mezcla resultante se llevó a un pH ácido y se efectuó una nueva extracción. Se neutralizó el medio y se trabajó después en la forma usual*.

* Notas.

El término "se trabaja en la forma usual" significa extraer con el solvente indicado, lavar con solución saturada de cloruro de sodio, secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y evaporar el disolvente a presión reducida,

Los espectros de infra rojo (IR) se determinaron en un aparato Perkin Elmer 337, en película para los líquidos y en pasti-

Se obtuvieron 3g (80%) de un sólido blanco caracterizado como el compuesto II, (mezcla epimérica de los epóxidos que no se separó para efectuar la siguiente reacción) IR.- 3425 (ν , -OH); - i 1720 (ν , C=O saturado); d 1020 y m 861 (δ , C-O del epóxido).

17 β hidroxi-4,5-seco-3-androsten-5-ona (III).

A 11.46 g (0.00481 mol) de II disueltos en 73.2 ml de etanol absoluto y en condiciones anhidras con atmósfera de nitrógeno, se adicionaron 1.32 g (0.0074 mol) de p-toluen sulfonil hidrazina, con agitación magnética. Se mantuvo la reacción a una temperatura aproximada de 50°C durante 20 hs. Se evaporó el etanol a presión reducida y se extrajo con cloroformo; se neutralizó el medio con una solución de NaOH al 5% y se trabajó la reacción en la forma usual. Se obtuvo una mezcla de dos productos que fueron separados por cromatografía en columna utilizando sílice de 70-230 mallas. El producto menos polar (III) se obtuvo con un sistema eluyente benceno-hexano (90:60) y el más polar se obtuvo con benceno 100%. Este último no fué identificado.

El compuesto III es un sólido blanco con punto de fusión 70-72°C.

IR .- 3400 (ν , -OH); m 3300 (ν , C-H); m 2120 (ν , C=C - terminal); i 1710 (ν , C=O saturado).

lla de bromuro de potasio para los sólidos . Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) fueron determinados en aparatos Varian EM-360 y A-60, usando al tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y como disolvente al cloroformo deuterado (CDCl₃) a menos que se indique otro. Los espectros de masas fueron determinados en instrumentos Hitachi-Perkin Elmer RMU-6D. Las absorcio -

17-~~p~~-1,0-dietileter , 4,5-seco,3-androstin, 5-ona (IV)

La protección del alcohol III se hizo a una temperatura ambiente y con agitación magnética. Se utilizaron 0.405 g (1.41 mmol) de III- disueltos en cloruro de metileno destilado y seco, y 0.162 ml (1.48 - mmol) de éter etil-vinílico, utilizando una solución de ácido p-toluen- sulfónico en tetrahidrofurano como catalizador. Se siguió el desarro- llo de la reacción por cromatografía en placa fina y 25 minutos después se detuvo la reacción agregando dos gotas de piridina anhidra. Se ex- trajo con tres porciones de éter etílico lavando abundantemente con -- agua hasta p H neutro , trabajando la reacción en la forma usual. Se - obtuvieron 0.506 g (100%) de IV, como un aceite amarillo transparente.

IR.- m 3300 (ν , $\equiv\text{C-H}$); m 2120 (ν , $-\text{C}\equiv\text{C}-$ terminal); i 1710 - (ν , C=O saturado).

17~~p~~ hidroxi 4,5 seco-3- androstin-5-butil-5-ol (V)

La alquilación de la cetona IV se hizo en condiciones anhidras - y en atmósfera de nitrógeno, con agitación magnética. A 0.482 g (1.34- mmol) de IV disueltos en THF recién destilado de LiAlH_4 , y a una tem- peratura aproximada de -20°C , se añadieron 2.56 ml (5.58 mmol) de n-- butil litio La reacción se detuvo 20 minutos después, agreg ando --- cuatro gotas de una solución de NH_4Cl al 10%; se extrajo en tres por- ciones de éter y se trabajó la reacción en la forma usual. La mezcla- de reacción se hidrolizó antes de separarse. La hidrolisis se hi- zo en THF destilado y se mantuvo con agitación durante ----

nes en el IR se dan en cm^{-1} , los desplazamientos químicos en RMN es-- tán en ppm (unidades δ) y las constantes de acoplamiento (J) en ---- Hertz (Hz).

En la interpretación de los espectros de RMN se uso la siguiente -

10 minutos habiendo agregado 4 gotas de HCl concentrado y 1 ml. aproximadamente de agua destilada. Se utilizó acetato de etilo para la extracción ; se trabajó la reacción en la forma usual. Se obtuvo una mezcla de tres alcoholes principales que fueron separados por cromatografía en columna. El producto menos polar no fué identificado. La fracción intermedia fué materia prima sin reaccionar (III). De la fracción más polar se obtuvieron 0.046 g (10%) de V.

IR, - m 3400 (ν , -OH); m 3300 (ν , \equiv C-H); m 2120 (ν , -C \equiv C-).
 RMN , - .73 (s, 3H; -CH₃ 18); .83 (s, 3H; -CH₃ 19); 1.46 (s , 1H; -OH 5); 1.5 (s, 1H; OH 17); 3.64 (t, J=7 , 1H; H-17).
 Masas , - m/e 346.

17 β acetoxi 4,5 seco-3-androstan-5-n-butyl-5-ol (VII)

.080 g (.232 mmol) de VI disueltos en 2 ml de piridina anhidra y un mililitro de ácido acético, se mantuvieron en una temperatura ambiente y con agitación magnética durante 18 hs. Se agregó agua, - se aciduló el medio de la reacción con HCl 10% y se extrajo con tres porciones de éter . Se trabajó en la forma usual y se obtuvieron -- .087 g (97.5%) de VII, como un aceite amarillo.

IR, - m ancha 3510 (ν , -OH); i 3300 (ν , \equiv C-H); m 2120 (ν , -C \equiv C -terminal) ; i 1740 (ν , C=O de éster).

RMN , - 0.8 (s, 3 H; -CH₃ 18) ; 0.83 (s, 3H; -CH₃ 19); 1.66- (s, 1H; -OH 5); 2.03 (s, 3H; -CH₃ del éster en C-17); 2.3 (s, 1H; H acetilénico); 3.66 (t , 1H ; H-17); 4.1 (d, J=5) y 4.57 (t, J=6) protones de los metilenos unidos al enlace acetilénico.

17 β hidroxí 5 α -2-alil-androstan-3-ona (VIII-b)

17 β hidroxí 4 β -alil-androstan-3-ona (VIII-a)

simbología : s singulete, d doblete, t triplete, 2s dos singuletes, 2t dos tripletes, dd doble doblete.

Para la interpretación de los espectros IR se usó la simbología siguiente : i banda intensa , m banda moderada, ν vibración --

1g de testosterona (I) (.0042 mol) disuelto en THF recién destilado, se agregó a 150 ml. aproximadamente, de amoníaco recién destilado de sodio metálico, contenido en un matraz de tres bocas ---- adaptado a un condensador Dewar que contenía hielo seco y acetona.- Se añadieron tres equivalentes de litio (.092 g) y se mantuvo la reacción con agitación durante 30 min. Se agregaron lentamente 1.9 ml (5 equivalentes de yoduro de alilo y se agitó por 30 min. más.- Se desplazó el amoníaco con una corriente continua y directa de nitrógeno (quitando el condensador) y se trabajó a la reacción 5 Hs. después , teniendo un volúmen restante de 5 ml aproximadamente de amoníaco . Se agregó agua y se aciduló el medio hasta un pH de 3,-- con HCl 10%. Se extrajo cuatro veces con acetato de etilo y se trabajó en la manera usual. Se obtuvo una mezcla de dos cetonas alquiladas (VIII -a y VIII-b) , que fueron separadas en placa preparativa utilizando un sistema acetato de etilo -hexano (3:7). Los dos-compuestos, ambos con menor polaridad que la materia prima mostraron las siguientes constantes :

Producto más polar (VIII-a).

IR.- m 3500 (ν , -OH); m 3050 (ν , = $\overset{\text{H}}{\text{C}}$ -H); i 1710 (ν , -C=O - saturado); m 1650 (ν , C=C); m 990 y m 910 (δ , - $\overset{\text{H}}{\text{C}}$ =CH₂).

RMN.- 0.76 (s, 3H; -CH₃ 18) ; 1.06 (s, 3H; -CH₃ 19) ; 1.86- (s, 1 H ; -OH 17) ; 3.6 (t, J=7, 1H ; H en C-17) ; 5.04 (2m, 2H; - protones del metileno terminal) ; 5.53 (m, 1H ; protón vinílico).

Punto de fusión 98-99°C.

Masas .- m/e 328.

Producto menos polar (VIII-b)

IR .- m 3500 (ν , -OH); m 3050 (ν , = $\overset{\text{H}}{\text{C}}$ -H); i 1710 (ν , C=O - saturado) i 1650 (ν , C=C); m 1810 (sobretono de δ fuera del plano-

longitudinal, δ vibracion de doblamiento.

de $\begin{array}{c} \text{C}=\text{CH}_2 \\ | \\ \text{H} \end{array}$; m 990 y m 910 (δ , $\begin{array}{c} \text{C}=\text{CH}_2 \\ | \\ \text{H} \end{array}$).

RMN .- 0.76 (s, 3H; $-\text{CH}_3$ 18) ; 1.1 (s, 3H; $-\text{CH}_3$ 19) ; 1.6 - (s, 1H; $-\text{OH}$ en C-17) ; 3.6 (t, J=7 , 1H; H en C-17) ; 4.93 (2m, 2H; protones del metileno terminal) ; 5.50 (m, 1H; H vinílico).

17 β hidroxí -5 α -4 n-propil-androstan-3-ona (IX)

Se hidrogenaron 40 mg. de catalizador Pd/C bajo presión atmosférica en metanol y a éste se adicionaron 0.112 g (0.33 mmol) de VIII-a disueltos en acetato de etilo. La reacción de hidrogenación se mantuvo hasta no observar consumo de hidrógeno; se filtró el catalizador, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 0.114 g (100%) del producto hidrogenado (IX).

IR.- m 3400 (ν , $-\text{OH}$) ; i 1710 (ν , C=O saturado).

RMN .- 0.8 (s, 3H; $-\text{CH}_3$ 18) ; 1.05 (s, 3H; $-\text{CH}_3$ 19) ; 2.2 -- (t, J=1, 3H; $-\text{CH}_3$ de la cadena en C-4) ; 3.6 (t, J=7, 1H; H en C-17); 4.0 (s, 1H ; OH en C-17)

17 β hidroxí-5 α -3,4-oxo-4-n propil-androstan-3-ona (X)

A una mezcla heterogénea de bicarbonato de sodio anhidro (.042g, 0.616 mmol) y ácido m-cloro perbenzoico 85% (0.078 g, 0.45 mmol) en cloruro de metileno destilado, y a una temperatura aproximada de 0°C, se agregó con agitación magnética , una solución de .100g (.3 mmol)-de IX en el término de 30 min. mediante embudo de adición. Se dejó la reacción agitando a una temperatura ambiente durante 72 hs. Se detuvo la reacción agregando una solución saturada de sulfito de sodio, y se dejó la agitación 20 min. más (pH neutro). Se trabajó la reacción en la manera usual utilizando cloruro de metileno en las extracciones.

Se obtuvieron 95 mg de un sólido blanco, mezcla de Xa y Xb.

IR.- m 3400 (ν , -OH); i 1750 (ν , C=O saturado).

RMN .- (compuesto Xa) 0.75 (s, 3H; CH₃ 18); 0.98 (s, 3H; CH₃ 19); 3.6 (t, 1H; H en C-17); 4.35 (m, 1H; H base de la lactona); 2.2 (t, 3H; -CH₃ de la cadena en C-4).

17 β , 3 β dihidroxi -5,6 α (β) epoxiandrostan(XIV).

3.05 g (.0078 mol) de XIII se disolvieron en 20 ml de metanol, se añadieron 10 ml. de una solución al 5% de carbonato de potasio -- (.826 g . 5 mol) y se dejó la reacción a temperatura ambiente con agitación magnética durante 72 hs. Cuando estuvo completa la reacción se hizo la extracción de los productos con acetato de etilo y se trabajó en la manera usual.

Se obtuvieron 2.75 g (92%) de XIV.

IR .- 3350 (ν , -OH); d 1021 y d 862 (δ , C-O)

RMN.- 0.7 (s, 3H; CH₃ 18); 1.0 (s 3H; CH₃ 19); 1.5 (s, 1H; -OH en C-3); 2.37 (s, 1H; -OH en C-17); 2.88 (dd J=2 , 1H; H en -- C-6); 3.09 (dd J=2, 1H ; H en C-6); 3.6 (t, J=7 , 1H ; H en C-17); 4.05 y 4.2 (2m, 1H; H en C-3).

5,6 α (β) -epoxiandrostan- 3,17 -diona (XV).

A una solución de 0.880 g (0.29 mmol) de XIV, en 25 ml. de acetona destilada, y a una temperatura aproximada de 0°C se añadieron lentamente y con agitación , 2.5 ml de una solución 8 N del reactivo de - Jones. La reacción se detuvo 45 minutos después agregando alcohol isotrópico para consumir el exceso de oxidante. Se neutralizó el medio de

de la reacción y se evaporó la acetona a presión reducida y se trabajó en la reacción de la manera usual haciendo la extracción con acetato de etilo. La mezcla de reacción se separó por cromatografía en placa preparativa, utilizando un sistema acetato de etilo:hexano (6:4). De la fracción más polar se obtuvo el compuesto XVI. Punto de fusión : 226°-228° C (reportado 229°-230° C).

IR.- m 3380 (ν , -OH); i 1745 (ν , C=O no conjugado); i 1696 (ν , C=O α, β no saturado).

λ máxima de absorción en UV (etanol) :--- 241.5 $m\mu$ (λ max. reportada 239.5 $m\mu$).

De la fracción intermedia se obtuvo el compuesto XV (5,6-epoxiandrostan - 3, 17-diona)

Punto de fusión 263-265°C (reportado 265°).

De la fracción menos polar se obtuvo la trietona XVII (4-androsten-3,6,17 triona)

Punto de fusión : 217-219° C (Reportado 221-222°C).

IR.- i 2900-2840 (ν , C-H y C-C saturados); - i 1745 (ν , -C=O no conjugada); i 1690, i 1680 (ν , C=O α, β no saturados).

RMN.- (disolvente C_2D_6 CO) 0.76 (s, 3H; -CH₃ 18); 1.0 (s, 3H; -CH₃ 19); 6.1 (s, 1H; H vinílico).

UV : λ max = 252 $m\mu$ (etanol).

17 β hidroxi-4-androsten-3-espiro-2'(1'3'dioxo
lano) (XVIII).

Se disolvieron 12.8 g (0.044 mol) de testosterona (I) en 300 ml de benceno recién destilado y seco.- Se añadieron 100 ml (1.8 mol) de étilen glicol (destilado de KOH), y ácido p-toluen sulfónico como catalizador. La reacción se llevó a cabo a reflujo y -- con agitación vigorosa. La formación del producto se controló por placa hasta que se completó (16 Hs). - Se detuvo la reacción agregando una solución de NaHCO₃ hasta pH neutro. Se evaporó el benceno a presión reducida y se trabajó la reacción de manera usual usando acetato de etilo en la extracción.

Se obtuvieron 16.5 g (98%) de XVIII como un sólido blanco de punto de fusión 176-179° C . (reportado 180°!81°C).

IR.- m 3400-3250 (ν , -OH); d 1670 (ν , C=C); d - 1200 (ν , C-O); i 1100 (ν asimétrico C-O); d 800 y m- 840 (δ , C-H de CH=C).

17 β hidroxi-5,6 epoxi-androstan-3-espiro 2'(1'3'
dioxolano)(XIX)

15 g (.045 mol) de cetal XVIII se disolvieron en 200 ml de cloruro de metileno destilado, y se colocó la solución en un vaso con baño de hielo-agua (-- temperatura aproximada de 0° C) con agitación magnética. Se agregaron 10.7 g de una solución saturada de ácido m-cloro perbenzoico en cloruro de metileno (11.002 g , .064 mol). Terminada la adición se dejó la -- reacción a temperatura ambiente, y la formación del producto se controló por cromatografía en placa fina.

La reacción se completó en 1.35 hs; se agregó una solución al 20% de bisulfito de sodio, y se trabajó de la manera usual utilizando cloruro de metileno.

Se obtuvo una mezcla de testosterona (I), -17 β -hidroxi-4,5 epoxi-androstan-3-ona (XX), 17 β -hidroxi-6 α (β)-ol-4-androsten-3-ona (XXI), y XIX. Este último compuesto presentó los siguientes datos:

IR.- m ancha 3360 (ν , -OH); i 2900 (ν , C-H saturado); i 1100 (ν , C-O).

RMN.- 0.7 (s, 1H; -CH₃ 18); 1.06 (s, 1H; -CH₃ 19); 2.23 (s, 1H; -OH en C-17); 2.46 (s, 2H; -- protones en C-4); 2.8 (dd, J= 2, 2H; protones en C-6); 3.6 (t, J=7, 1H; H en C-17); 3.92 (d, J= 2, 4H; protones del cetal en C-3).

17 β hidroxi-5,6 α epoxiandrostan-3-ona (XX).

La hidrólisis del cetal (XIX) se efectuó utilizando 2.48 g (.00716 mol) de XIX disueltos en THF-recien destilado (aproximadamente 35 ml), agua y ácido clorhídrico concentrado (3.4 ml). Se dejó la reacción a temperatura ambiente con agitación durante dos horas, y se trabajó de la manera usual con acetato de etilo. Se obtuvo una mezcla de dos productos que sin purificar se sometió a la siguiente reacción.

17 β hidroxi-6 α -ol-4-androsten-3-ona (XXI)

La mezcla obtenida del paso anterior se disolvió en 15 ml de alcohol terbutílico y se añadieron 5 ml de una solución de NaHCO_3 (3g., .003 mol). Se mantuvo la reacción con agitación a una temperatura aproximada de 70°C , durante 4 hs. Se detuvo la reacción, se neutralizó el medio, y se hicieron tres extracciones con acetato de etilo. Se trabajó de la forma usual y se obtuvieron 2.16 g de XXI como un sólido blanco cristalino con punto de fusión $181^\circ\text{-}182^\circ\text{C}$ (recristalizado de acetona-hexano).

IR.- ν ancha 3350 (ν , -OH); ν 2930 (ν , C-H saturado); ν 2920 (ν , C- CH_2 -); ν 1670 (ν , C=O - α, β no saturado).

RMN .- 0.78 (s, 3H; - CH_3 18); 1.16 (s, 3H; - CH_3 19); 1.95 (s, 1H; -OH 17); 2.567 (s, 1H; -OH en C-6); 3.63 (t, 1H; H en C-17); 4.2 (t, J=7, -1H; en C-6); 6.1 (s, 1H; H vinílico).

UV.- λ_{max} . (etanol) 242 $\text{m}\mu$ (valor reportado: $\lambda_{\text{max}} = 241 \text{ m}\mu$).

Masas $\text{m/e} = 304$.

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

I.- Se obtuvieron los siguientes compuestos :

- 17 β hidroxí-4,5 seco-3, androstin-5-n-butíl-5-ol.
- 17 β hidroxí-5 α -4-alil-androstan-3-ona.
- 17 β hidroxí-5 α -4-n propil-androstan-3-ona.
- 17 β hidroxí-5 α -2-alil-androstan-3-ona.
- 17 β hidroxí-5 α -3,4-oxo-4-n propil-androstan-3-ona.

Los cuales no han sido informados en la literatura.

II.- De los dos métodos utilizados para la obtención de un intermediario con la función oxhidrilo en la posición 6 de los esteroides, se destaca la conveniencia experimental de uno de ellos.

III.- Se optimizaron las condiciones de reacción para la alquilación reductiva de un compuesto cetónico α,β no saturado, evitando la polialquilación.

IV .- Se comprobó la hidrogenólisis que sufre el grupo OH en la posición 6 de los esteroides al efectuar la reacción de alquilación en condiciones de reducción.

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

- 1.- Von Euler, U.S. Ann. N. Y. Accd. Sci. 180, 6 (1971)
- 2.- Kurzok, R. And Lieb, C.C. ; Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 26 , 268 (1930).
- 3.- Von Euler, U.S.; Arch. Exp. Path. Pharmac. 175,78 (1934) -- J. Physiol. London 88,213 (1936).
- 4.- Goldblatt, M.W. J. Soc. Chem. Ind. London. 5 , 105-6 (1933).
- 5.- Bergstrom, S.; Ryhace, R. ; Samuelsson, B., and Sjöval J.J. - Biol. Chem. 238.11, 355 (1963).
- 6.- Ramwell. P.W.; Shaw, J.E.; Corey, E.J. and Anderson,N.; Nature. (London) 221, 1251 (1969)
- 7.- Bagli, J. F.; Bogri, T; Deghenghi, R.; Welsner, K. Tetrahe--dron. Lett. 465 (1965).
- 8.- Henbest, B.H.; J. Chem. Soc. (c) 2459-65 (1967).
- 9.- Camperino, B. et al. J. Amer. Chem. Soc. 78 . 3540 (1956).
- 10.- Eschenmoser, A et al. Helv. Chim. Acta, 50 , 708 (1967).
- 11.- Tanabe. M.; Crowe, F. D; et. al. Tetrahedron 38 , 3739-43 -- (1967).
- 12.- Fieser, M. and . Fieser. Steroids. 218-20.
- 13.- a).- Stork, G. Some Developments in Annelation Methods. Co--lumbia. Univ. N.Y. U.S.A.
b).- Stork, G.; Rosen, P., and Goldman, L.N.; J. Am. Chem. - Soc. 83 , 2965 (1961).
c).- Stork, G. et. al. J. Am. Chem. Soc. 87 , 1275-286 (1965).
- 14.- Hassner, A.;J. Org. Chem. 33 , 2684 (1968).
- 15.- Schreiber, J. and . Eschenmoser, A. Helv. Chim. Acta. 38 , -- 1529 (1955).
- 16.- Ogata, y and Sawaski, Tetrahedron 20 , 2065-68 (1964).