

SINTESIS DE LA CORTISONA *

J. Romo, J. Pataki J. Rosenkranz y Carl Djerassi.

Actualmente la atención de todos los investigadores que trabajan en el campo de las sustancias esteriodales está dedicada a encontrar una nueva síntesis de la cortisona que pueda hacer que este producto sea más asequible de lo que ha sido hasta ahora. El método por el que se obtiene actualmente requiere ácido desoxicolico como materia prima inicial, pero es bien sabido que las cantidades disponibles de este ácido casi han llegado a su límite, por lo que para aumentar la producción de cortisona es imperativo el encontrar un nuevo método de síntesis partiendo de otras materias primas.

En la presente síntesis la materia prima utilizada fué la diosgenina, sapogenina que se obtiene en grandes cantidades de plantas de la familia de las dioscoreas y que se halla abundantemente en México.

Indudablemente que este descubrimiento, aparte de dar gran prestigio a México en el medio científico, tendrá repercusiones mundiales ya que probablemente en un futuro próximo México se convertirá en uno de los principales centros de producción de esta droga.

La síntesis de la cortisona a partir de diosgenina, presenta los siguientes problemas fundamentales:

* Con orgullo podemos anunciar que en México se ha llegado a desarrollar una nueva síntesis de la cortisona, después de una serie de brillantes investigaciones en las que contribuyeron principalmente los Dres. Romo, Pataki, Rosenkranz y Djerassi.

Publicamos en este Boletín un esquema de la síntesis, debido a que el Dr. Romo es investigador tanto de los Laboratorios Syntex como del Instituto de Química.

Nuestras más calurosas felicitaciones a los investigadores antes mencionados.

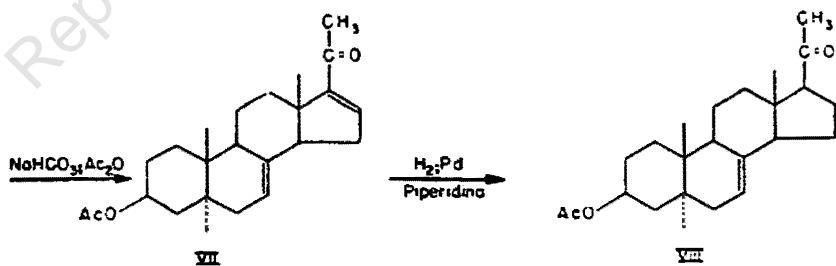
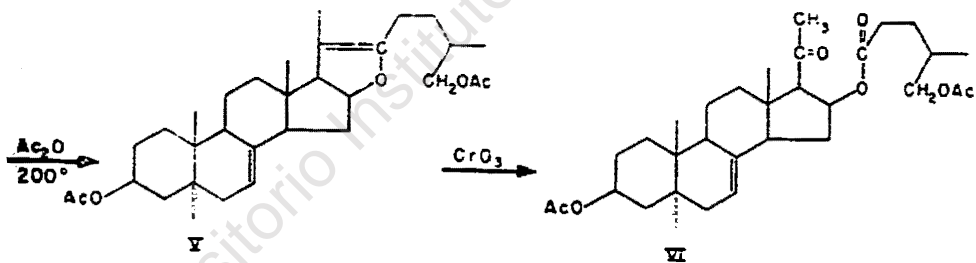
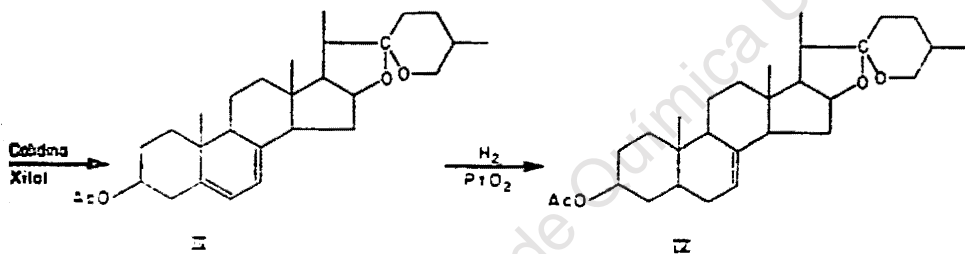
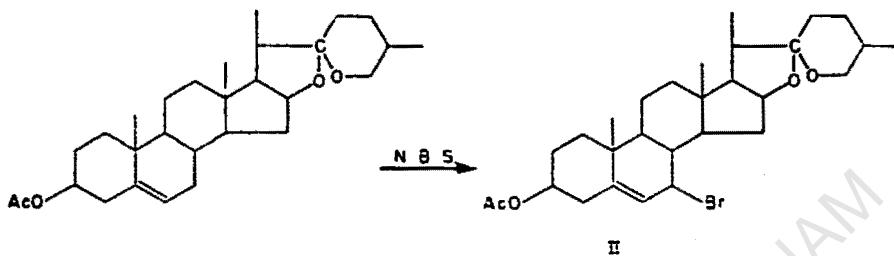
- 1o.—La oxigenación de los carbones 7 y 11.
- 2o.—La eliminación del oxígeno en C-7.
- 3o.—La introducción del grupo 17-hidroxi.
- 4o.—La introducción del grupo 21-acetoxi,
- 5o.—La formación del sistema Δ^4 -3-ceto.

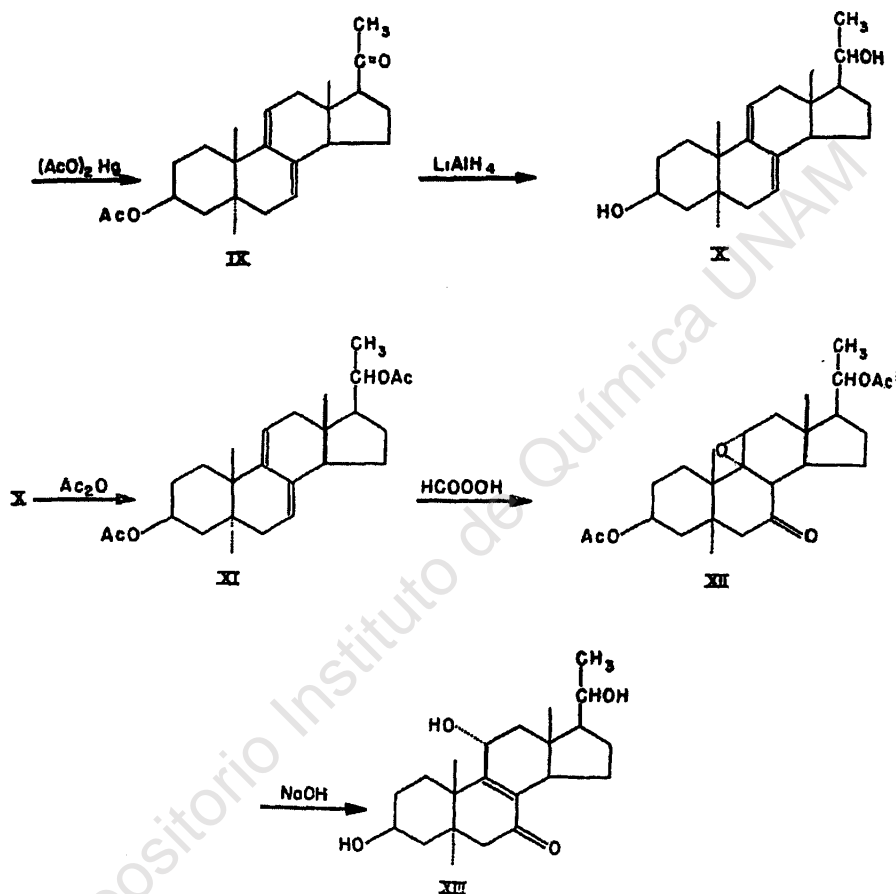
A continuación describiremos someramente la forma en que fueron resueltos cada uno de estos problemas.

OXIGENACIÓN DE LOS GRUPOS 7 y 11.

Como la introducción del grupo cetónico en posición 11 no se puede efectuar directamente por medio de agentes oxidantes, es necesaria la formación previa de algún agrupamiento que permita la oxidación posterior. Este agrupamiento en nuestro caso consiste en una doble ligadura en posición 9, 11; la introducción de esta doble ligadura se llevó a cabo por bromación del acetato de diosgenina (I) con N-bromosuccinimida para dar el correspondiente 7-bromo derivado (II); la debromhidración de este compuesto produce el 5, 6; 7, 8-dieno (III) y por medio de una hidrogenación utilizando óxido de platino como catalizador, se logró la reducción selectiva de la doble ligadura 5, 6 para obtener el compuesto (IV).

Antes de efectuar la introducción de la doble ligadura 9, 11, se llevó a cabo la eliminación de la cadena lateral de la diosgenina, por métodos ya conocidos, que dió como resultado la formación del acetato de $\Delta^{7,16}$ -pregnadienolona (VII), la cual por reducción con hidrógeno en presencia de paladio como catalizador y de piperidina, forma el acetato de Δ^7 -pregnenolona (VIII). La dehidrogenación de este último compuesto por medio de acetato mercúrico, tiene como consecuencia la formación de la doble ligadura 9, 11, conjugada con la 7, 8 (compuesto IX). Para evitar complicaciones posteriores, se hizo necesaria la reducción del grupo 20-ceto, la cual se efectuó por medio del hidruro doble de litio y aluminio; el grupo alcohólico formado se acetiló (XI) y sobre este compuesto se efectuó la introducción del grupo oxigenado en 11 por medio de ácido perbórico para producir la óxido-cetona (XII), la cual por saponificación con álcali produjo la Δ^8 -pregnen-3, 11, 20-triol-7-ona (XIII), lográndose el primer objetivo de la síntesis.

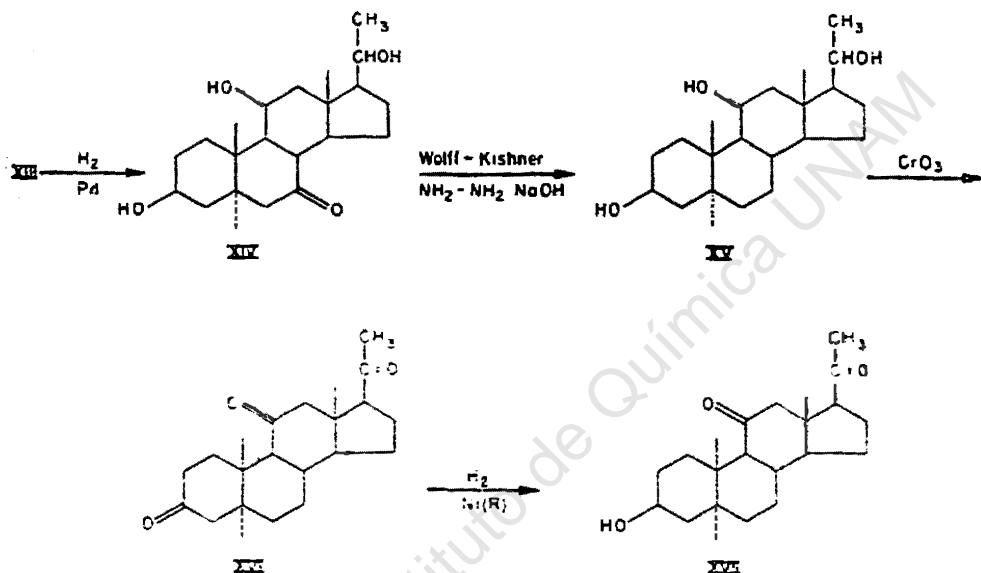




ELIMINACIÓN DEL OXÍGENO EN C-7.

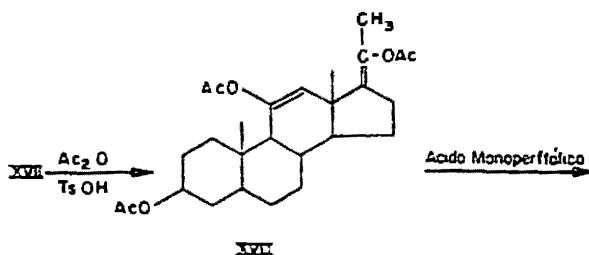
Como simultáneamente a la introducción del grupo oxhidrilo en 11 se ha efectuado la introducción de un grupo ceto en 7, es necesaria la eliminación de este último. Esto se logró por medio de la reacción de Wolf-Kischner, previa hidrogenación de la doble ligadura 8, 9 (XIII→XIV→XV). La formación del siguiente objetivo de la síntesis, la alopregnan-3-ol-11,20-diona, se logró por oxidación del triol (XV) con ácido crómico y subsiguiente

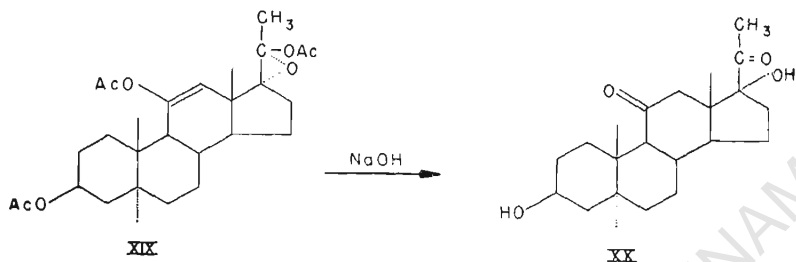
reducción del grupo 3-ceto por medio de Níquel Raney. (XV→XVI→XVII).



INTRODUCCIÓN DEL GRUPO 17-hidroxi.

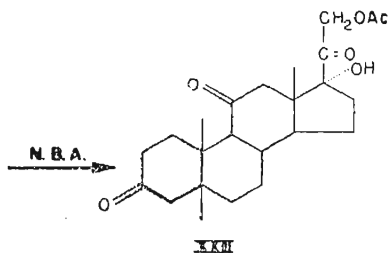
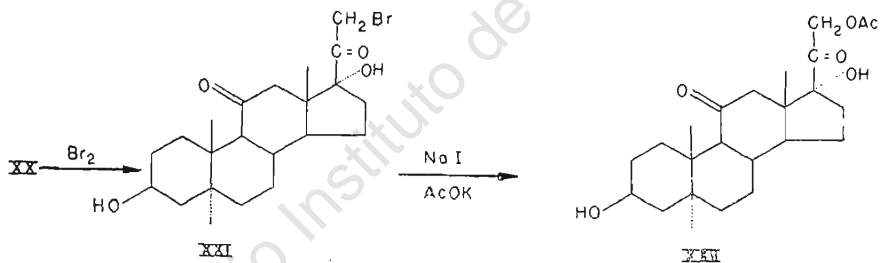
Este paso de la síntesis se llevó a cabo por el método descrito por Gallager, que consiste en la formación del acetato enol (XVIII), oxidación con ácido monoperftálico para formar el 17, 20-epóxido (XIX) y saponificación de este último para producir la alopregnan-3-, 17-diol-11, 20-diona (XX).





INTRODUCCIÓN DEL GRUPO 21-acetoxi.

El método para la introducción del grupo 21-acetoxi consiste en la formación previa del 21-bromo derivado (XXI) y posterior tratamiento con yoduro de sodio (que sustituye al átomo de bromo por yodo) y reacción con acetato de potasio para formar la 21-acetoxi-alopregnan-3, 17-diol-11, 20-diona (XXII).



FORMACIÓN DEL SISTEMA Δ^4 -3-ceto.

Por medio de N-bromoacetamida, se oxidó el grupo alcohólico en 3, para dar la cetona (XXIII), la cual forma el 2, 4-dibromo

derivado (XXIV). El tratamiento de este último con yoduro de sodio causó la debromhidración en 4, 5 y la sustitución del átomo de bromo en 2 por yodo (XXV).

El último paso de la síntesis de la cortisona solamente requiere la eliminación del átomo de bromo en 2, la cual se logró fácilmente por tratamiento con bisulfito de sodio.

