

BOLETIN DEL INSTITUTO DE QUIMICA U. N. A. M.

REDACCION:

DR. ALBERTO SANDOVAL L.

DR. OCTAVIO MANCERA E.

Traductor: JORGE GIL L.

Dirección: Torre de Ciencias, Piso 11
Ciudad Universitaria, México, D. F.

*Este boletín se publicó con la ayuda económica del Instituto Nacional
de la Investigación Científica*

VOL. V

JUNIO Y DICIEMBRE DE 1953

NUMS. 1 Y 2

Bol. inst. quim. univ. nl. autón. Méx. V, pág. 3-9 (1953)

NUEVA SINTESIS PARCIAL DE LA 17 α -HIDROXI PROGESTERONA AROMATICA *

*J. L. Mateos * y L. Miramontes*

Contribución conjunta del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México y la División de Desarrollo de los Laboratorios Syntex, S. A.

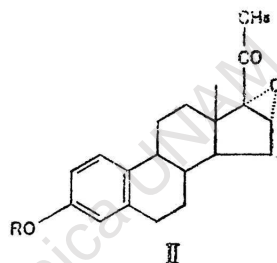
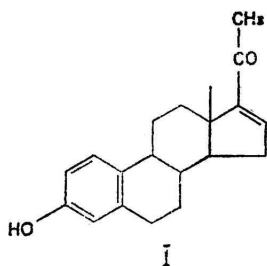
Recibido, octubre 13 de 1953.

En 1951, Djerassi *et. al.* (1) sintetizaron con un rendimiento de 53% la 17 α -hidroxi progesterona aromática (3-hidroxi-17 α -hidroxi 17 β -acetil- $\Delta^{1,3,5}$ -estratieno) a partir del 3-hidroxi-17-acetil- $\Delta^{1,3,5,16}$ -estratetraeno a través del acetato de enol (2) del compuesto previamente saturado en C-16, (3) por tratamiento con ácido perbenzoico (4) y saponificación.

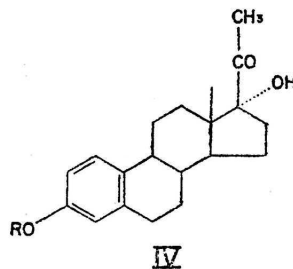
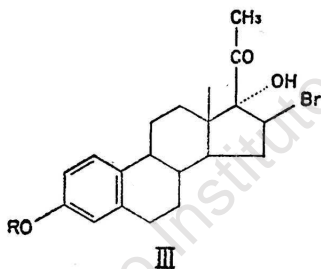
Investigaciones más recientes indicaron la posibilidad de preparar el mismo compuesto siguiendo otro método de síntesis parcial. La 17 α -hidroxi progesterona aromática es un compuesto importante porque constituye un intermediario en la preparación

* De una tesis presentada por J. L. Mateos a la Escuela Nacional de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional Autónoma de México para obtener el título de químico.

de 19-nor esteroides cuya actividad biológica es generalmente muy superior en comparación con las correspondientes hormonas naturales.



- a) R: H —
 b) R: CH₃—CO—
 c) R: CH₃



- a) R: H
 b) R: CH₃—CO—
 c) R: CH₃—

La oxidación del 3-hidroxi-17-acetil- $\Delta^{1,3,5,16}$ -estratetraeno (I) con peróxido de hidrógeno en medio alcalino, proporcionó el epóxido (5) II que dió la bromhidrina III por adición de ácido bromhídrico en solución acética; esta sustancia, por agitación en atmósfera de hidrógeno (6) en presencia de paladio sobre carbonato de calcio, condujo a la 17 α -hidroxi progesterona aromática (IV).

Deseando obtener el 3-metoxi-17 β -acetil-17 α -hidroxi- $\Delta^{1,3,5}$ -estratrieno (IVc) y dada la imposibilidad de efectuar la reacción de metilación en medio alcalino por el rearrreglo D-homo que sufren los esteroides que tienen el agrupamiento 17-hidroxi-20-ona, se eterificó el oxhidrilo en C-3 del compuesto II-a y se repitieron los pasos antes mencionados lográndose así la preparación del compuesto IVc.

PARTE EXPERIMENTAL *

3-Hidroxi-16,17 α -óxido-17 β -acetil- $\Delta^{1,3,5}$ -estratrieno (IIa).

2.4 g. del 3-hidroxi-17-acetil- $\Delta^{1,3,5,16}$ -estratetraeno (I) se disuelven en 300 ml. de metanol, la solución filtrada se enfría a temperatura ambiente y se agregan 6 ml. de una solución de hidróxido de sodio 4 N y 12 ml. de solución de peróxido de hidrógeno al 30%. La solución se deja reposar durante 24 horas a temperatura ambiente, se vierte en 4 litros de agua helada y se acidula con ácido clorhídrico al 10%. El sólido precipitado se filtra y se lava con agua hasta reacción neutra. Después de secar el producto se obtiene un rendimiento casi cuantitativo del 16,17-óxido. Por cristalización de cloroformo-metanol se obtienen 2.2 g. (87%), p.f. 228-231°. La muestra analítica se obtuvo por cristalizaciones sucesivas de los mismos disolventes, p.f. 234-236°, $[\alpha]_D +124.3^\circ$, λ máx. 280 m μ , (log. ϵ , 3.49).

Anál. Calc. para C₂₀H₂₄O₃: C, 76.89; H, 7.74

Encontrado: C, 76.72; H, 7.88.

El acetato (IIb) se preparó en la forma acostumbrada (anhídrico acético y piridina 1 hora al baño de vapor) con rendimiento de 85%. La muestra analítica se preparó por cristali-

* Los puntos de fusión están corregidos y fueron determinados en platina de Kofler. Los espectros en ultravioleta fueron determinados en etanol al 95%. Las rotaciones están determinadas en cloroformo, a menos que se especifique otro disolvente. Estamos agradecidos al Departamento de Control de los Laboratorios Syntex, S. A., por las determinaciones de rotaciones y espectros, y a la Srta. Amparo Barba por los microanálisis.

zaciones de cloroformo metanol mostrando p.f. 150-153°, $[\alpha]_D +110.4^\circ$, λ máx. 268 m μ , log. ϵ , 2.68 y 276 m μ , (log. ϵ , 2.98). El espectro en el infra rojo mostró bandas en 1700 y 1736 cm.⁻¹

Anál. Calc. para C₂₂H₂₆O₄: C, 74.55; H, 7.39

Encontrado: C, 74.52; H, 7.55.

3-Metoxi-16, 17 α -óxido-17 β -acetil- $\Delta^{1,3,5}$ -estratrieno (IIC).

En un matraz de 3 bocas provisto de embudo de separación, agitador mecánico y refrigerante de reflujo se disuelven 7.5 g. del epóxido aromático (IIa) en 750 ml. de etanol al 95%. Se calienta hasta que empieza a reflujar y entonces se agregan 25 ml. de una solución de 125 g. de hidróxido de potasio en 125 ml. de agua (adición por el refrigerante) y 25 cc. de sulfato de metilo gota a gota. Se continúan haciendo adiciones alternadas de solución de hidróxido de potasio y de sulfato de metilo hasta terminar de agregar 125 ml. de éste último. A continuación se refluja media hora más y se vierte en 3 l. de agua helada. Se filtra el precipitado, se lava con agua a neutralidad y se seca. Por cristalización de cloroformo metanol se obtienen 7.1 g. (90.5%), p.f. 141-144°, $[\alpha]_D +125.3^\circ$. Infra rojo: banda en 1700 cm.⁻¹; λ máx. 278 m μ , (log. ϵ , 3.29); 286 m μ , (log. ϵ , 3.25); λ mín. 248 m μ , (log. ϵ 2.56).

Anál. Calc. para C₂₁H₂₆O₃: C, 77.27; H, 8.03

Encontrado: C, 77.16; H, 8.11.

3-Acetoxi-17 β -acetil-17 α -hidroxi- $\Delta^{1,3,5}$ -estratrieno (IVb).

Una solución de 0.8 g. del acetato (IIb) en 10 ml. de ácido acético glacial, se enfría a 15° y se agregan gota a gota 1.5 ml. de una solución al 32% de ácido bromhídrico en ácido acético. La velocidad de adición debe ser tal que la temperatura se conserve entre 15 y 18°. Se deja en reposo durante 15 minutos y enseguida se vierte en quince veces su volumen de agua helada, agitando para lograr una precipitación uniforme. Se filtra el precipitado, se lava con agua a neutralidad y se seca. La bromhidrina obtenida (p.f. 105-110°) se agita en atmósfera de hidró-

geno a presión atmosférica, con 3 g. de hidróxido de paladio sobre carbonato de calcio al 2% previamente hidrogenado en 20 ml. de etanol destilado sobre níquel Raney. La hidrogenación dura 8 horas, absorbiéndose en este tiempo el equivalente a 1 mol. de hidrógeno.

Una vez filtrado el catalizador, la solución se vierte en agua, se filtra y se lava con agua destilada. El producto seco se cristaliza de acetona-hexano obteniéndose 0.64 g. (80% a partir del óxido), p.f. 128-130°; λ máx. 276 m μ , (log. ϵ 2.88), λ mín. 256 m μ ; $[\alpha]_D +79.6^\circ$ (dioxano).

Anál. Calc. para C₂₂H₂₈O₄: C, 74.13; H, 7.92

Encontrado: C, 74.32; H, 7.80.

Constantes descritas para este compuesto (1): p.f. 129-130°, $[\alpha]_D +73^\circ$ (dioxano) λ máx. 280 m μ , (log. ϵ 3.29), λ mín. 248 m μ .

3,17 α -dihidroxi-17 β -acetil- $\Delta^{1,3,5}$ -estratrieno (17 α -hidroxi progesterona aromática) (IVa).

Una solución de 0.2 g. del acetato anterior (IVb) en 10 ml. de metanol, se mezcla con 0.3 g. de bicarbonato de potasio disuelto en 2 ml. de agua y se refluja durante una hora, se vierte en agua, y se filtra y lava a neutralidad. Se obtienen 0.168 g. (95%), p.f. 234-236 que por recristalización de acetona-hexano sube a 240-242°, $[\alpha]_D +90.5^\circ$ (dioxano), λ máx. 282 m μ , (log. ϵ , 3.37), λ mín. 250 m μ .

Constantes descritas para este producto: p.f. 240-242°, $[\alpha]_D +83.3^\circ$ (dioxano), λ máx. 280 m μ , (log. ϵ , 3.29), λ mín. 248 m μ .

3-Metoxi-17 α -hidroxi-17 β -acetil- $\Delta^{1,3,5}$ -estratrieno (IVc).

Se agregan a una solución de 1 g. del 3-metoxi-16,17-óxido (IIc) en 10 ml. de ácido acético, 2 ml. de una solución al 32% de ácido bromhídrico en ácido acético, manteniendo la temperatura constante entre 15 y 18°; se deja reposar la solución durante 15 min. a temperatura ambiente y se vierte en 15 veces su volumen de agua helada agitando para lograr una precipita-

ción uniforme. Se filtra el precipitado, se lava a neutralidad y se seca a temperatura ambiente. Rendimiento casi cuantitativo. 1 g. de la bromhidrina así obtenida se agita en atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica con 3 g. de hidróxido de paladio sobre carbonato de calcio al 2% (previamente reducido) y 20 ml. de etanol destilado sobre níquel Raney. En el curso de 2 horas se absorbió el equivalente de 1 mol. de hidrógeno.

Se filtra el catalizador y la solución se vierte en agua, filtra y lava con agua. El producto seco se cristaliza de acetona-hexano, obteniéndose 0.8 g. (80% de rendimiento total), p.f. 150-152°, $[\alpha]_D +45.45^\circ$; el espectro en el infra rojo muestra bandas en 1700 cm.^{-1} a partir del óxido y de oxhidrilo libre. λ máx. 278 $\text{m}\mu$, ($\log. \epsilon$, 3.27); 286 $\text{m}\mu$, ($\log. \epsilon$, 3.24); λ mín.: 248 $\text{m}\mu$, ($\log. \epsilon$, 2.56).

Anál. Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3$: C, 76.79; H, 8.59
Encontrado: C, 77.02; H, 8.30.

RESUMEN

Se logró preparar el 3,17-dihidroxi-17 β -acetil- $\Delta^{1,3,5}$ -estratrieno (17 α -hidroxi-progesterona aromática) por una nueva síntesis con mejor rendimiento que la conocida hasta ahora. Este compuesto es un intermediario importante en la preparación de otros 19 nor-esteroides de gran interés biológico.

BIBLIOGRAFIA

- (1) DJERASSI, ROSENKRANZ, IRIARTE, BERLIN y ROMO, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 1523 (1953).
- (2) MARSHALL, KRITCHEVSKY, LIEBERMAN y GALLAGHER, *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 1937 (1949).
- (3) VELLÜZ y MÜLLER, *Comp. Rend.*, 226, 411 (1948). Detalles en *Bull. Soc. Chim. France*, 166, 1950.
- (4) KRITCHEVSKY y GALLAGHER, *J. Biol. Chem.*, 179, 507 (1949).

- (5) JULIAN, MEYER, KARPEL y WALLER, J. Am. Chem. Soc., 72, 5145 (1950).
- (6) CARLTON, NES, VAN DORP, MASON y KENDALL, J. Biol. Chem., 194, 235 (1952).

Repositorio Instituto de Química UNAM

Bol. inst. quim. univ. nl. autón. Méx. V, pág. 3-9 (1953)

NUEVA SINTESIS PARCIAL DE LA 17α -HIDROXI PROGESTERONA AROMATICA

J. L. Mateos y L. Miramontes

RESUMEN

Se logró preparar el 3,17-dihidroxi- 17β -acetil- $\Delta^{1,3,5}$ -estratrieno (17α -hidroxi-progesterona aromática) por una nueva síntesis con mejor rendimiento que la conocida hasta ahora. Este compuesto es un intermediario importante en la preparación de otros 19 nor-esteroides de gran interés biológico.

Bol. inst. quim. univ. nl. autón. Méx. V, pág. 3-9 (1953)

NEW PARTIAL SYNTHESIS OF 17 α -HIDROXY- AROMATIC PROGESTERONE

By J. L. Mateos and L. Miramontes

SUMMARY

The preparation of 3,17 α -dihydroxy-17 β -acetyl- $\Delta^{1,3,5}$ -estratriene (aromatic 17 α -hydroxy-progesterone) was accomplished by a new route which proceeded in a better yield than the published method. This compound is an important intermediate for the synthesis of other 19-nor-steroids of biological interest.