

## LA 19-NORPROGESTERONA, UNA POTENTE HORMONA PROGESTACIONAL \*

*Carl Djerassi, \*\* L. Miramontes y G. Rosenkranz*

Publicación conjunta del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México y de los Laboratorios de Investigación de Syntex, S. A.

La actividad progestacional es sumamente específica y está limitada a la hormona natural, la progesterona, y a unos cuantos de sus derivados dehidro (1). Por lo tanto, pareció muy sorprendente el que una sustancia que se supuso ser la 19-norprogesterona, mostrara una actividad progestacional (2) igual a la de la hormona original. Esta 19-norprogesterona fué obtenida (3) bajo la forma de resina, por medio de una degradación de doce pasos, partiendo de estrofantidina (rendimiento 0.07%) y era claramente una mezcla de estereoisómeros con la configuración "anormal" en C-14 ( $\beta$ ) y C-17 ( $\alpha$ ) (4,5) \*\*\* y configuración desconocida en C-10.

Si se tiene en cuenta que la 17-isoprogesterona (6) y la 14-iso-17-isoprogesterona (4) no muestran actividad progestacional, resulta extraño el que la eliminación del grupo metilo angular

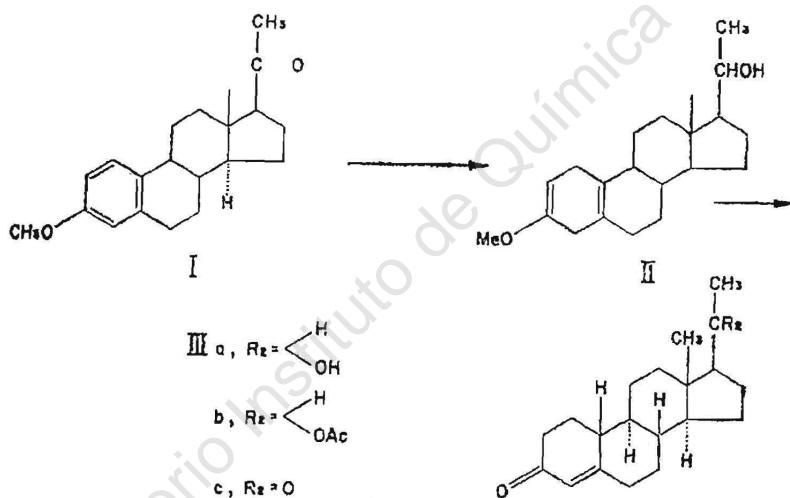
---

\* Traducido del J. Am. Chem. Soc., 75, 4440 (1953), con permiso de los editores. Publicación No. 57 del Instituto de Química.

\*\* Actualmente en el Departamento de Química de la Universidad de Wayne, Detroit 1, Mich.

\*\*\* Recientemente, Ehrenstein (*Chimia*, 6, 287 1952), reportó haber aislado una 19-nor-14-iso-17-isoprogesterona (configuración desconocida en C-10) partiendo de estrofantidina. Su actividad biológica no ha sido reportada aún, pero como era de esperarse, las constantes físicas de sus isómeros son muy diferentes de los de la 19-norprogesterona (IIIc) que estamos describiendo.

sea capaz de conferir una alta potencia biológica. Esto no es un corolario necesario por lo menos en lo que se refiere a la serie de los andrógenos, como queda demostrado por el hecho de que la 19-nortestosterona (7,8) que tiene la configuración "natural" en todos los centros asimétricos (8,9) muestra solamente cerca de un tercio de la actividad androgénica de la testosterona (8,10). Puesto que los mecanismos de las actividades androgénica y progestacional no son comparables necesariamente, nos pareció muy interesante sintetizar la 19-norprogesterona con la configuración



natural en todos los centros asimétricos y teniendo como única diferencia con la progesterona la ausencia del grupo metilo angular en C-10. Ya se ha publicado anteriormente (11) una descripción preliminar de este trabajo y la presente comunicación tiene por objeto exponer los detalles experimentales.

Parecía posible lograr la síntesis de la 19-norprogesterona deseada (IIIc) con control estereoquímico aplicando la reducción de Birch (12) al 3-metoxi-17-acetil-1,3,5-estratrieno recientemente descrito (13,14). La reducción común de Birch aplicada a los esteroides aromáticos requiere el uso de éteres glicéricos

(7,15) y no da buenos rendimientos. Sin embargo, Wilds y Nelson (8) han desarrollado recientemente un procedimiento más práctico \* para la conversión del éter metílico del estradiol a la 19-nortestosterona, empleando litio metálico en amoníaco líquido. Nosotros hemos empleado ese procedimiento para la reducción del éter metílico I. El éter enol II resultante no mostró absorción selectiva en el ultravioleta, pero mostró una intensa banda de oxhidrilo en el infra rojo debida a la reducción del grupo 20-ceto. La hidrólisis del éter enol con ácido clorhídrico en etanol se llevó a cabo satisfactoriamente con el rearrreglo simultáneo de la doble ligadura 5-10 a la posición 4,5, lo que fué confirmado por los espectros ultravioleta e infra rojo. Aun cuando la 19-nor- $\Delta^4$ -pregnen-3ona-20-ol (IIIa) y su 20-acetato (IIIb) fueron obtenidos en forma cristalina, representan probablemente una mezcla de epímeros en C-20. La síntesis fué completada por la oxidación con trióxido de cromo de IIIa, que dió la 19-nor progesterona (IIIc) con un rendimiento de 55% (basada en I). Los datos del espectro de esta sustancia cristalina estuvieron completamente de acuerdo con la estructura asignada, puesto que mostraron un máximo de absorción en el ultravioleta a  $240 \text{ m}\mu$  y en el infra rojo bandas de grupos carbonilo a  $1706 \text{ cm.}^{-1}$  (20-cetona) y  $1674 \text{ cm.}^{-1}$  ( $\Delta^4$ -3-cetona) (16). Similarmente, el espectro ultravioleta de la 3, 20-bis-2'4-dinitrofenilhidrazona fué casi idéntico al bis-dinitrofenilhidrazona de la progesterona (17). Las pruebas biológicas (18) en conejos indicaron que la 19-norprogesterona (IIIc) que estamos describiendo tiene aproximadamente de cuatro a ocho veces la actividad de la progesterona, y por lo tanto parece ser la hormona progestacional más activa conocida hasta ahora. \*\*

El tipo de síntesis establece automáticamente la configuración "normal" en todos los centros asimétricos, con la excepción de C-10. Como señalamos anteriormente (8, 9, 11, 18), el agrupamiento  $\Delta^4$ -3-ceto se genera bajo condiciones que permiten la en-

\* Estamos muy agradecidos al Prof. A. L. Wilds de la Universidad de Wisconsin por informarnos acerca de este procedimiento antes de su publicación (ref. 8).

\*\* Es interesante hacer notar que el análogo aromático I de la progesterona (como el alcohol libre, cf. ref. 14) no tiene actividad progestacional.

trada del proton en C-10 por el lado  $\beta$  más favorecido, para producir la configuración *anti*. Por lo tanto, es probable que la configuración en C-10 sea la misma que la de la hormona original. La actividad biológica excepcionalmente alta de la 19-norprogesterona plantea el problema de la importancia que pueda tener el grupo metilo angular en las hormonas corticales, y la síntesis de estas hormonas 19-norcorticales recientemente hecha en este laboratorio, será comunicada en un próximo trabajo (20).

#### PARTE EXPERIMENTAL \*

##### $\Delta^{2,5(10)}$ -19-Nor-3-metoxi-20-hidroxipregnadieno (II).

A una solución de 8 g. de litio metálico (alambre) en 1 litro de amoníaco líquido en un frasco Dewar se agregó gota a gota y agitando mecánicamente, una solución de 1.0 g. de 3-metoxi-17-acetil-1,3-5-estratrieno (I) en un período de *ca.* 15 min. (14) en 40 ml. de etanol absoluto y 200 ml. de éter etílico seco. Al terminar la adición se agregaron 30 ml. de etanol y finalmente, ya que hubo desaparecido el color azul, 50 ml. de agua. Se dejó que se evaporara el amoníaco durante la noche a temperatura ambiente, el residuo se extrajo con una mezcla de éter y acetato de etilo, se lavó con agua hasta neutralidad, se secó y evaporó. Una pequeña cantidad del aceite amarillo pálido resultante (0.86 g.) fué cristalizada de acetona y produjo cristales incoloros del éter enol II con p.f. 135-138°,  $[\alpha]^{20}_D +88^\circ$ , sin absorción selectiva en el ultravioleta, bandas de oхhidrilo libres en el infra rojo.

*Anal.* Calc. para  $C_{21}H_{32}O_2$ : C, 79.69; H, 10.19.

Econtrado: C, 79.33; H, 10.47.

\* Los puntos de fusión no están corregidos. Las rotaciones están medidas en cloroformo y los espectros de absorción en el ultravioleta en solución de etanol al 95%. Estamos agradecidos a la Srita. Francisca Revaque por estas medidas y por los espectros en el infra rojo, que fueron determinados en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 12C de un solo rayo. Damos las gracias a la Srita. Amparo Barba por los microanálisis.



*$\Delta^4$ -19-Norpregnen-20-ol-3-ona (IIIa).*

El éter enol aceitoso anterior (0.86 g.) se reflujo durante una hora con 25 ml. de metanol y 15 ml. de ácido clorhídrico 4*N* y después se vertió en 250 ml. de solución saturada de sal; se extrajo cuatro veces con acetato de etilo, se lavó hasta neutralidad, se secó y evaporó. El residuo semi-sólido (0.77 g.) se pasó a través de una columna corta de alúmina y se eluyó con benceno-éter (1:1), con lo cual se obtuvieron 0.65 g. de cristales incoloros [p.f. 160-168°,  $[\alpha]^{20}_D +44^\circ$ , máximo de absorción en el ultravioleta a 240 m $\mu$  (log.  $\epsilon$ , 4.26)] que resultaron ser suficientemente puros para el siguiente paso. El material representa aparentemente una mecla de epímeros 20-hidroxi. La muestra analítica obtenida de acetato de etilo-hexano, mostró p.f. 174-177°,  $[\alpha]^{20}_D +42^\circ$ ,  $\lambda$  máx. (EtOH) 240 m $\mu$ , log.  $\epsilon$  4.25,  $\lambda$  máx. (CS<sub>2</sub>) 3617 y 1678 cm.<sup>-1</sup>.

*Anal.* Calc. para C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>: C, 79.42; H, 10.00.

Encontrado: C, 79.45; H, 10.24.

El acetato III*b* fué recristalizado de acetato de etilo, después de lo cual mostró p.f. 178-179°,  $\lambda$  máx. (EtOH) 240 m $\mu$ , log  $\epsilon$  425;  $\lambda$  máx. (CS<sub>2</sub>) 1736 y 1674 cm.<sup>-1</sup>.

*Anal.* Calc. para C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>: C, 76.70; H, 9.36.

Encontrado: C. 76.95; H, 9.37.

 *$\Delta^4$ -19-norpregnen-3,20-diona (19-norprogesterona) (IIIc).*

El 20-alcohol (IIIa) crudo (0.65 g.) en 15 ml. de ácido acético glacial se trató a 20° gota a gota con una solución de 0.15 g. de trióxido de cromo en 1 ml. de agua y 5 ml. de ácido acético. Después de 90 minutos a temperatura ambiente, el exceso de reactivo se descompuso con metanol y la solución se evaporó a sequedad al vacío. El producto se extrajo con éter y se lavó con solución de carbonato de sodio y agua, se secó, evaporó y cristalizó de metanol. Rendimiento 0.54 g. p.f. 142-145°,  $[\alpha]^{20}_D +154^\circ$ . La muestra analítica mostró p.f. 144-145°,  $[\alpha]^{20}_D +147^\circ$ ,  $\lambda$  máx. (EtOH) 240 m $\mu$ , log.  $\epsilon$ , 4.24,  $\lambda$  máx. (CS<sub>2</sub>) 1706 y 1674 cm.<sup>-1</sup>.

*Anal.* Calc. para  $C_{20}H_{28}O_2$ : C, 79,95; H, 9,39.

Encontrado: C, 80,07; H, 9,28.

La *3,20-bis-dinitrofenilhidrazona* fué preparada en metanol conteniendo una pequeña cantidad de ácido clorhídrico concentrado y se obtuvo en forma de cristales de color anaranjado oscuro (después de una recristalización de cloroformo metanol), con p.f. 278-179°,  $\lambda$  máx. ( $CHCl_3$ ) 380 m $\mu$ , log.  $\epsilon$ , 478.

Encontrado: C, 58,28; H, 5,37; N, 16,57.

*Anal.* Calc. para  $C_{22}H_{30}O_8N_8$ : C, 58,17; H, 5,49; N, 16,95.

#### BIBLIOGRAFIA

- (1) Cf. M. EHRENSTEIN, *Chem. Revs.* 42, 457 (1948).
- (2) W. M. ALLEN y M. EHRENSTEIN, *Science*, 100, 251 (1944).
- (3) M. EHRENSTEIN, *J. Org. Chem.*, 9, 435 (1944).
- (4) P. A. PLATTNER, H. HEUSSER y A. SEGRE, *Helv. Chim. Acta*, 31, 249 (1948).
- (5) M. EHRENSTEIN, G. W. BARBER y M. W. GORDON, *J. Org. Chem.*, 16, 355 (1951).
- (6) A. BUTENANDT, J. SCHIMIDT-THOMÉ y H. PAUL, *Ber.*, 72, 1112 (1939).
- (7) A. J. BIRCH, *J. Chem. Soc.*, 367 (1950).
- (8) A. L. WILDS y N. A. NELSON, *J. Am. Chem. Soc.*, En prensa.
- (9) A. J. BIRCH y H. SMITH, *J. Chem. Soc.*, 1882 (1951).
- (10) A. J. BIRCH, *Ann. Repts. Prog. Chem. (Chem. Soc. London)*, 47, 210 (1950).
- (11) L. MIRAMONTES, G. ROSENKRANZ y C. DJERASSI, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 3540 (1951).
- (12) Cf. A. J. BIRCH, *Quart. Revs.*, 4, 69 (1950).
- (13) L. VELLUZ y G. MÜLLER, *Bull. Soc. Chim. France*, 166 (1950).
- (14) C. DJERASSI, G. ROSENKRANZ, J. IRIARTE, J. ROMO y J. BERLIN, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 1523 (1951).
- (15) L. VELLUZ y G. MÜLLER, A. J. BIRCH y S. N. MUKHERJI, *J. Am. Chem. Soc.*, 2531 (1949).

- (16) R. N. JONES, P. HUMPHRIER y K. DOBRIMER, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 956 (1950).
- (17) C. DJERASSI, *Anal. Chem.* **20**, 880 (1948).
- (18) W. W. TULLER y R. HERTZ, *J. Clin. Endocrinology and Metab.* **12**, 916 (1952).
- (19) W. KLYNE, *J. Chem. Soc.*, 2923 (1952).
- (20) A. SANDOVAL, L. MIRAMONTES, G. ROSENKRANZ, C. DJERASSI y F. SONDHEIMER, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 4117 (1953).

Repositorio Instituto de Química UNAM

Bol. inst. quim. nl. autón. Méx. V, pág. 11-17 (1953)

19-NORPROGESTERONE, A POTENT PROGESTATIONAL  
HORMONE

*By Carl Djerassi, L. Miramontes and G. Rosenkranz*

Translated from the J. Am. Chem. Soc., 75, 4440 (1953), by permission of  
the editors.



Bol. inst. quim. nl. autón. Méx. V, pág. 11-17 (1953)

LA 19-NORPROGESTERONA, UNA POTENTE  
HORMONA PROGESTACIONAL

*Por Carl Djerassi, L. Miramontes y G. Rosenkranz*

Traducido del J. Am. Chem. Soc., 75, 4440 (1953), con permiso de los editores.