

progestacional *por sí misma* y quedaba por ver si la falta de un metilo angular en C-10 (IIIb) era responsable de este efecto biológico tan sorprendente por lo específico entre las actividades hormonales (2a).

Una reducción de Birch (5) modificada (6), efectuada en el 3-metoxi-17-acetil-1,3,5-estratrieno (I) (7), produjo el $\Delta^{2,5(10)}$ -19-nor-3-metoxi-20-hidroxipregnadieno (II) p.f. 135-138°, $[\alpha]^{20}_D + 88^\circ$ (todas las rotaciones en cloformo); no hubo absorción selectiva en el ultravioleta; banda de oxhidrilo libre en el infrarrojo.

Calc. para $C_{21}H_{32}O_2$: C, 79.69; H, 10.19; metoxilo 9.80
 Encontrado: C, 79.33; H, 10.47; metoxilo 9.15

Al reflujar esta sustancia con ácido clorhídrico en metanol, dió Δ^4 -19-norpregnen-20-ol-3-ona (IIIa) que probablemente sea una mezcla de epímeros en C-20. p.f. 174-177°, $[\alpha]^{20}_D + 42^\circ$, máximo en el ultravioleta a 240 $m\mu$ (log. ϵ 4.35), banda en el infrarrojo (CS_2) a 3617 $cm.^{-1}$ (oxhidrilo) y 1678 $cm.^{-1}$ (Δ^4 -3-cetona).

Calc. para: $C_{20}H_{30}O_2$: C, 79.42; H, 10.00
 Encontrado: C, 79.45; H, 10.24

La oxidación con ácido crómico de IIIa, en solución acética, dió con un rendimiento total de 55% (basado en I) la 19-norprogesterona (IIIb) pura. p.f. 144-145°, $[\alpha]^{20}_D + 147^\circ$, máximo en el ultravioleta 240 $m\mu$ (log. ϵ 4.36), bandas en el infrarrojo (CS_2) a 1706 $cm.^{-1}$ (20 cetona) y 1674 $cm.^{-1}$ (Δ^4 -3-cetona).

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*-2,4-dinitrofenilhidrazona, color anaranjado roji-

zo, tiene p.f. 278-279° y máximo en el ultravioleta a 380 m μ (log. ϵ 4.78). *

Calc. para C₃₂H₅₀O₂N₂: C, 58.17; H, 5.49; N, 16.95

Encontrado: C, 58.28; H, 5.37; N, 16.57

La 19-norprogesterona (IIIb) aplicada en conejos, *muestra por lo menos el doble de la actividad de la progesterona natural*. Puesto que la naturaleza de la síntesis establece automáticamente la configuración natural para todos los centros asimétricos, con la posible excepción de C-10, ** reemplazar el metilo angular en C-10 por hidrógeno en la progesterona no reduce la actividad biológica. † Esta observación es importante, puesto que si fuera cierta, en las hormonas corticales, especialmente la cortisona, simplificaría considerablemente la síntesis total de las sustancias antiartríticas. De hecho, la preparación de la 19-norprogesterona constituye la primera síntesis total de una hormona progestacional potente, puesto que el éter-metílico (I) (7) del cual se partió, ha sido ya obtenido (8) por síntesis total (9).

Continuamos trabajando en los 19-noresteroides, especialmente en la serie de las hormonas corticales.

RESUMEN

Se sintetizó y caracterizó la 19-norprogesterona (IIIb) que es una de las hormonas progestacionales más potentes conocidas hasta la fecha.

* La bis-dinitrofenilhidrazona de la progesterona tiene máximo en el ultravioleta a 383 m μ (log. ϵ 4.72) (C. Djerassi, *Anal. Chem.*, 20, 880 (1948)).

** El átomo de hidrógeno en C-10 asumió probablemente la configuración "natural" más estable durante la hidrólisis ácida de II.

† La razón para que la mezcla de Ehrenstein (1) tenga tan alta actividad biológica es aún oscura, puesto que el isómero III que se describe aquí pudo haber sido, en el mejor de los casos, el constituyente menor de la mezcla.

Se estableció el hecho de que al reemplazar por hidrógeno al metilo angular en C-10 de la progesterona, no se reduce la actividad biológica.

La preparación de la 19-norprogesterona constituye la primera síntesis total de una hormona progestacional potente, puesto que el éter metílico de que se partió (I), ha sido ya obtenido por síntesis total.

BIBLIOGRAFIA

- (1) M. EHRENSTEIN, *J. Org. Chem.* 9, 435 (1944).
- (2a) M. EHRENSTEIN, *Chem. Rev.*, 42, 457 (1948).
- (2b) *J. Org. Chem.*, 16, 355 (1951).
- (3) W. M. ALLEN Y M. EHRENSTEIN, *Science*, 100, 251 (1944).
- (4) PL. A. PLATTNER, H. HEUSSER Y A. SEGRE, *Helv. Chim. Acta*, 31, 249 (1948).
- (5) A. J. BIRCH, *Quart. Rev.*, 4, 69 (1950); *J. Chem. Soc.*, 2531 (1949).
- (6) A. L. WILDS Y A. NELSON, no publicada aún.
- (7) C. DJERASSI, C. ROSENKRANZ, J. IRIARTE, J. BERLIN Y J. ROMO, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 1523 (1951).
- (8) L. VELLUZ Y G. MULLER. *Bull. Soc. Chim. France*, 166 (1950).
- (9) G. AMMER Y K. MIESCHER, *Helv. Chim. Acta*, 31, 2173 (1948), W. S. JOHNSON, D. K. BANERJES, W. P. SCHNEIDER Y C. D. GUTSCHE, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 1426 (1950).