

EXPERIMENTOS EN LA SERIE DE LA 5,6-DIHIIDROCRIPTOGENINA *

A. L. Nussbaum, ** A. Sandoval, J. Rorenkranz y Carl
Djerassi. **

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

La Δ^5 -colestén- 3β ,26-diol-16,22-diona (criptogenina) *** se encuentra con bastante abundancia en varias especies de *Dioscoreae*. Hasta este momento el único método posible para la utilización de esta sapogéina en la fabricación de hormonas esteroideas consistía en su conversión a la $\Delta^{5,16,20(22)}$ -furostatrién- 3β ,26-diol (ψ -criptogenina) seguida de hidrogenación, para obtener la $\Delta^{5,20(22)}$ -furostadién- 3β ,26-diol (ψ -diosgenina), que previamente ha sido degradada por Marker (3) a la $\Delta^{5,16}$ -pregnadién- 3β -ol-20-ona.

Nos pareció interesante preparar derivados de sapogéninas con una doble ligadura en 17,20, puesto que estos productos pueden conducir por medio de una oxidación degradante a los 17-ceto esteroides. Como se demostró en un trabajo anterior (4), la Δ^5 -colestén- 3β ,26-diol-16,22-diona (criptogenina) es un material inicial especialmente adecuado para este objeto, ya que puede ser transformado en la $\Delta^{5,17(20)}$ -22-isopirostadién- 3β -ol (17-dehi-

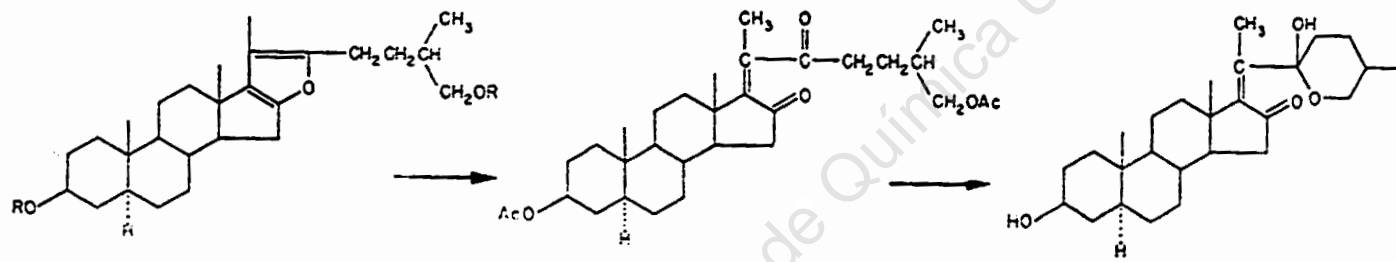
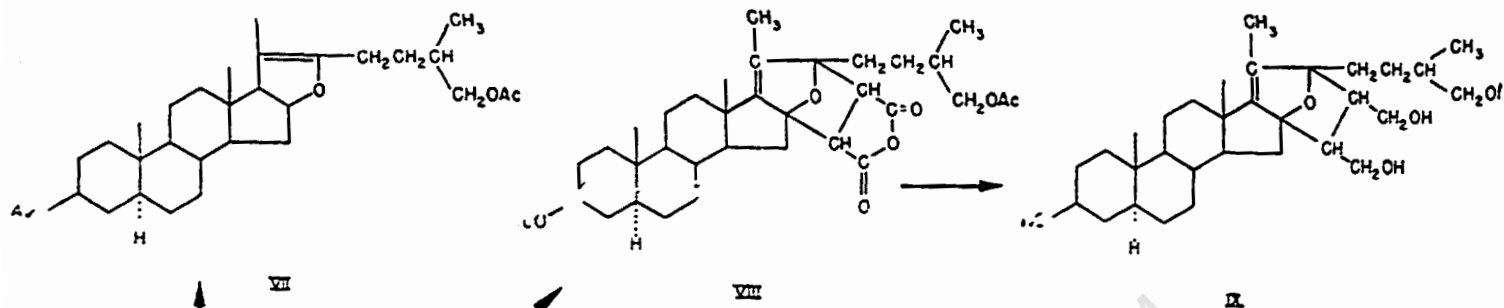
* Traducido del *Journal of Organic Chemistry* XVII 426 (1952), con permiso de los editores.

** Dirección actual: Department of Chemistry, Wayne University, Detroit, Michigan, E. U. A.

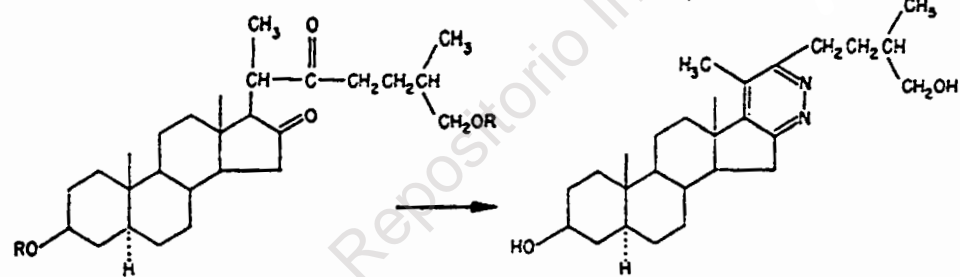
*** Para la nomenclatura de las saponígenas esteroideas véase Rosenkranz y Djerassi, *Nature*, 166, 104 (1950).

drodiosgenina) por medio de intermediarios tales como II, III y IV (con una doble ligadura en la posición 5,6). Con objeto de poder estudiar satisfactoriamente los métodos para la degradación de la cadena lateral de estas sapogeninas no saturadas- $\Delta^{17(20)}$, consideramos útil preparar compuestos modelo que no contuvieran doble ligadura adicional en el núcleo, como fué el caso de los $\Delta^{5,17}$ -dienos anteriormente descritos (4). En este trabajo nos ocupamos de la síntesis de estos derivados nucleares saturados de la colestán- $3\beta,26$ -diol- $16,22$ -diona (5,6-dihidrocriptogenina) (Ia).

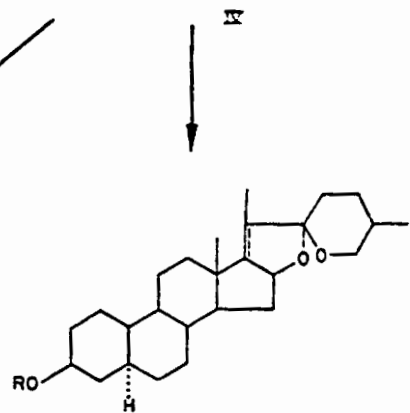
Marker y sus colaboradores (5) han sintetizado el diacetato de colestán- $3\beta,26$ -diol- $16,22$ -diona (Ib) por hidrogenación catalítica del "diacetato de criptogenina" con un catalizador de óxido de platino. Para preparar grandes cantidades resultó ventajoso hacer la hidrogenación con carbón paladizado en solución de acetato de etilo para evitar cualquier reducción del sistema dicetonico. El diacetato Ib fué convertido en el diacetato de $\Delta^{16,20(22)}$ -alofurostadien- $3\beta,26$ -diol (diacetato de 5,6-dihidro- ψ -criptogenina) (IIb) por el método del anhídrido acético y ácido *p*-toluen-sulfónico descrito recientemente (4); Marker, *et. al.* (5) han sintetizado este diacetato IIb calentándolo en un horno de Carius con anhídrido acético, pero solamente reportaron un p.f. y análisis. Con objeto de hacer una caracterización más completa, se preparó el furostadieno libre IIa y se determinaron las rotaciones de los varios intermediarios, no reportadas anteriormente. En este caso se observó también el desplazamiento dextrorrotatorio, típico (1,4) de la conversión a un derivado del furosteno, que confirmó aún más firmemente la estructura II. La oxidación con trióxido de cromo del diacetato de furostadieno IIb produjo un aceite (absorción en el ultravioleta a $246\text{ m}\mu$) cuya constitución resultó ser la del diacetato de $\Delta^{17(20)}$ -colestén- $3\beta,26$ -diol- $16,22$ -diona (III), puesto que, lo mismo que en el caso del análogo no saturado- Δ^5 (4), la reacción con hidrato de hidrazina en solución de etanol produjo el derivado de piridazina de la colestán- $3\beta,26$ -diol- $16,22$ -diona (V). Se suponía (4) que la formación



II a, R = H
 b, R = Ac



I a, R = H
 b, R = Ac
 c, R = C₆H₅CO



VI a, R = H
 b, R = Ac

Repostorio Instituto de Química UNAM

del derivado III a partir del derivado del furano II debería efectuarse por medio de un óxido -16,17 intermediario. Ahora existe algún apoyo para esa hipótesis en la observación de que la $\Delta^{17(20)}$ -16,22-diona III puede ser obtenida con buen rendimiento cuando II es tratado con ácido perftálico. La saponificación del acetato III de consistencia aceitosa, produjo el 22,26-óxido- $\Delta^{17(20)}$ -coleston-3 β ,22-diol-16-ona (IV) cristalino (máximo en el ultravioleta a 237 $m\mu$), el cual, al ser refluado con hidrato de hidrazina en etilenglicol, fué transformado en la piridazina idéntica a V. Finalmente, la reducción con hidruro doble de litio y aluminio de IV, condujo al $\Delta^{17(20)}$ -22-isoaloestirosten-3 β -ol (VIa) (sin absorción selectiva en el ultravioleta), que formó un monoacetato VIb. La asignación de estructuras a III, IV y VI parece segura teniendo como base la analogía con los derivados no saturados en Δ^5 descritos anteriormente y los resultados analíticos y espectroscópicos.

Como otro camino no estudiado anteriormente hacia los derivados no saturados $\Delta^{17(20)}$ de la sapogenina, se examinó la condensación de Diels-Alder del diacetato $\Delta^{16,20(22)}$ -alofurostadien-3 β ,26-diol (IIb) y del correspondiente $\Delta^{5,16,20(22)}$ -trieno (diacetato de ψ -criptogenina) con anhídrido maleico. En ambos casos se obtuvo, con excelente rendimiento, un aducto del tipo VIII, que pudo ser reducido con hidruro doble de litio y aluminio al tetraol IX. Por lo tanto, el hecho de que haya tenido éxito la condensación Diels-Alder II, nos da una prueba adicional de la presencia de un anillo furánico en el derivado- ψ de la "criptogenina". Durante los experimentos anteriores se examinó también, incidentalmente, la hidrogenación catalítica del diacetato de $\Delta^{16,20(22)}$ -alofurostadien-3 β ,26-diol (IIIb) que se efectuó de la manera esperada (2) para producir el diacetato de $\Delta^{5,20(22)}$ -alofurosten-3 β ,26-diol (diacetato de ψ -tigogenina) (VIII) cristalino no descrito anteriormente (cf.6).

PARTE EXPERIMENTAL *

Diacetato de colestán-3 β ,26-diol-16,22-diona (Ib).

Se hidrogenó durante dieciséis horas una solución de 250 g. de diacetato de Δ^5 -colestén-3 β ,26-diol-16,22-diona (diacetato de criptogenina) en 3.6 l. de acetato de etilo, usando como catalizador 25 g. de carbón paladizado al 10% a 40° y una presión de 50 libras por pulgada cuadrada. Una muestra de la hidrogenación dió reacción negativa al ser tratada con tetranitrometano. La filtración del catalizador, la evaporación del filtrado hasta sequedad y una recristalización de cloroformo-metanol, produjeron 90.95% del dihidro *acetato Ib*, con p. f. 121-123°, $[\alpha]^{20}_D$ -133°; lit. (5) p.f. 121-123°. La *genina Ia* libre mostró p.f. 171-172°, $[\alpha]^{20}_D$ -139°; lit. (5) p.f. 169-171°. El *di-benzoato Ic*, p.f. 171-173°, $[\alpha]^{20}_D$ -103° parece no haber sido descrito anteriormente.

Anál. Calc. para $C_{41}H_{52}O_6$: C, 76.84; H, 8.18;

Encontrado: C, 76.96; H, 8.21

 $\Delta^{16,20(22)}$ -alofurostadién-3 β ,26-diol (II).

La isomerización de Ib refluendo con anhídrido acético con una pequeña cantidad de ácido *p*-toluensulfónico, se efectuó exactamente como ya ha sido descrito para el análogo Δ^5 -no saturado. (4) El *diacetato IIb* resultante exhibió p.f. 97-98°, $[\alpha]^{20}_D$ +10°, $\lambda_{max}(EtOH) \times 226$ m μ , log. ϵ 4.05; lit. (5), p.f. 96-98. El *diol IIa*, no descrito anteriormente, mostró p.f. 189-191°, $[\alpha]^{20}_D$ +31°, $\lambda_{max}(EtOH)$ 227 m μ , log. ϵ 4.03.

Anál. Calc. para $C_{27}H_{42}O_3$: C, 78.21; H, 10.21

Encontrado: C, 78.41; H, 10.35

* Los puntos de fusión no están corregidos. Las rotaciones fueron determinadas en cloroformo y los espectros de absorción en el ultravioleta en solución de etanol al 95%. Estamos agradecidos a la señorita Francisca Revaque por estas medidas y a la señorita Amparo Barba por los microanálisis.

22,26-Oxido- $\Delta^{(17)20}$ -coleston-3 β ,22-diol-16-ona (IV) a partir del diacetato de $\Delta^{16,20(22)}$ -alofurostadien-3 β ,26-diol (IIb).

(a). Por oxidación con ácido perftálico.

Una solución etérea de 2.0 g. de diacetato IIb, dejada a temperatura ambiente con un exceso de ácido monoperftálico, consumió aproximadamente una molécula de perácido en 96 horas. La solución de éter fué lavada con una solución diluida de carbonato de sodio, agua, secada y evaporada, dejando un aceite incoloro (III) que mostró un máximo de absorción en el ultravioleta a 246 m μ , log. ϵ 4.11, y no pudo ser cristalizada aun después de una extensa cromatografía. Por lo tanto, fué saponificada directamente reflujándola durante una hora con una solución de hidróxido de potasio-etanol al 2%, y extrayendo el producto con éter. Evaporación hasta sequedad y una recrystalización de hexano-acetona, produjeron 1,2 g. de cristales incoloros con p.f. 205-206°, $[\alpha]^{20}_D$ —105°, λ_{max} (EtOH) 237 m μ . log. ϵ 4.19.

Anál. Calc. para C₂₇H₄₂O₄: C, 75.30; H, 9.83

Encontrado: C, 75.37; H, 9.76

(b). Por oxidación con trióxido de cromo.

Aunque el rendimiento es más pobre, el siguiente método es preferible para trabajos en grande escala. Se trató una solución de 40 g. del diacetato IIb en 320 cc. de ácido acético glacial con una solución de 5.4 g. de trióxido de cromo en 150 cc. de ácido acético al 90%. El tratamiento se hizo mezclando gota a gota durante 30 minutos a 15° y la mezcla se dejó dos horas más a temperatura ambiente. Después de verter en agua, extraer con éter, lavar con solución de carbonato y agua, secar y evaporar, el residuo fué saponificado en la manera descrita anteriormente (a) y produjo 17 g. de la oxidodiolona IV con p. f. 204-206°, $[\alpha]^{20}_D$ —107°.

Derivado de piridazina de coleston-3 β ,26-diol-16,22-diona (V). (a) A partir de la coleston 3 β ,26-diol-16,22-diona (I).

Se reflujó durante dos horas una solución de 2.0 g. del diacetato Ib en 10 cc. de etanol con 5 cc. de hidrato de hidrazina

al 85% y en seguida fué enfriada. Por filtración se obtuvieron 1.7 g. del derivado de dihidropiridazina * con p.f. 150-165°, $[\alpha]^{20}_D -210^\circ$, λ_{\max} (EtOH) 234 m μ , log. ϵ 3.79, el cual, sin purificar, fué refluado durante dos horas con 25 cc. de nitrobenzeno y después enfriado, con lo cual se separó un sólido color café. Pasándolo a través de una columna de alúmina y recristalizándolo de acetato de etilo-hexano, se obtuvieron 1.05 g. de cristales incoloros de la piridazina V con p.f. 209-211°, $[\alpha]^{20}_D +18^\circ$, λ_{\max} (EtOH) 258, 296 m μ , log. ϵ 3.32, 2.60. El mismo desplazamiento dextrorrotatorio y espectro de absorción en el ultravioleta habían sido observados (4) para el correspondiente análogo no saturado en Δ^5 .

Anál. Calc. para $C_{27}H_{42}O_2N_2$: C, 76.01; H, 9.92; N, 6.57
Encontrado: C, 76.17; H, 10.10; N, 6.70

(b) *A partir del diacetato de $\Delta^{17(20)}$ -colestén-3 β ,26-diol-16-22-diona (III).*

Refluando durante dos horas una solución etanólica de 1 g. del diacetato III de consistencia aceitosa (de la oxidación con ácido perftálico de IIb) con 5 cc. de hidrato de hidrazina al 85%, diluyendo con agua y recristalizando de acetato de etilo-hexano, se obtuvieron 0.75 g. del derivado V de piridazina idéntico (p.f. de mezcla, rotación espectro y análisis) con el espécimen preparado por el método (a).

(c) *A partir de la 22,26-óxido- $\Delta^{17(20)}$ -colestén-3 β ,22-diol-16-ona (IV).*

Refluando durante 45 minutos 1.0 g. de la diolona cristalina IV con 20 cc. de etilen glicol y 0.6 cc. de hidrato de hidrazina, se obtuvieron 0.85 g. de la piridazina V pura, idéntica a las preparadas por los métodos (a) y (b).

$\Delta^{17(20)}$ -22-Isoaloespirosten-3 β -ol-(VIa).

Se refluaron durante 30 minutos 10 g. del producto de la saponificación IV con 5 g. de hidruro de litio y aluminio en solu-

* Las rotaciones y los espectros son análogos a los encontrados para la dihidropiridazina en la serie de la "criptogenina" (ref. 4, nota 12).

ción de tetrahidrofurano. Descomponiendo el exceso de reactivo con acetona, agregando ácido sulfúrico diluido, filtrando el precipitado y recrystalizando de metanol-cloroformo, se obtuvieron 6.5-7.0 g. de cristales incoloros con p.f. 226-228°, $[\alpha]^{20}_D -12^\circ$, sin absorción selectiva en el ultravioleta. Oxhidrilo libre, pero sin banda de carbonilo en el infrarrojo.

Anál. Calc. para $C_{27}H_{42}O_3$: C, 78.21; H, 10.21

Encontrado: C, 77.91; H, 10.24

Acetilando de la manera usual, recrystalizando de cloroformo-metanol y sublimando a 190-210° a 0.001 mm., se obtuvieron cristales incoloros del *acetato* VIb con p.f. 223-225°, $[\alpha]^{20}_D -8^\circ$, acetato, sin banda de oxhidrilo libre en el infrarrojo.

Anál. Calc. para $C_{29}H_{44}O_4$: C, 76.27; H, 9.17

Encontrado: C, 76.17; H, 9.59

Diacetato de $\Delta^{20(22)}$ -Alofurosten-3 β ,26-diol (diacetato de ψ -tigogenina) (VII).

Se agitó a temperatura ambiente y presión atmosférica una solución de 10 g. de diacetato de $\Delta^{16,20(22)}$ -alofurostadien-3 β ,26-diol (IIb) en 75 cc. de aceato de etilo con 0.8 g. de sulfato de bario paladizado al 5% como catalizador (American Platinum Works, Newark, N. J.) en una atmósfera de hidrógeno hasta que terminó el consumo correspondiente a una molécula (cerca de dos horas). Filtrando el catalizador, evaporando hasta sequedad y cristalizando de metanol a -10° , se obtuvieron 9.4 g. de cristales incoloros con p. f. 65-68°. La muestra analítica mostró p. f. 70-72°, $[\alpha]^{20}_D +7^\circ$. Una saponificación alcalina produjo el conocido (6) $\Delta^{20(22)}$ -alofurosten-3 β ,26-diol.

Anál. Calc. para $C_{31}H_{48}O_5$: C, 74.36; H, 9.66

Encontrado: C, 75.57; H, 9.38

Aducto de anhídrido maleico de diacetato de $\Delta^{16,20(22)}$ alofurostadien-3 β ,26-diol (VIII).

Se reflujo durante dos horas una solución de 4.0 g. del dia-

acetato IIb en 40 cc. de benceno con 1.0 g. de anhídrido maleico. Se evaporó a sequedad.

Recristalizando dos veces de metanol-cloroformo el residuo sólido, se obtuvieron 3.55 g. del aducto VIII con p.f. 167-168°, $[\alpha]^{20}_D -5^\circ$, sin absorción selectiva en el ultravioleta, λ_{\max} (CS₂) 1860, 1786 cm.⁻¹ (anhídrido cíclico) y 1736 cm.⁻¹ (acetato) en el infrarrojo.

Anál. Calc. para C₃₅H₄₈O₈: C, 70.44; H, 8.11
Encontrado: C, 70.65; H, 7.96

La reducción con hidruro de litio y aluminio de 1.7 g. del aducto VIII en solución de tetrahidrofurano (2 horas a reflujo) produjo 1.3 g. del tetraol IX con p.f. 261-263°, $[\alpha]^{20}_D +76^\circ$.

Anál. Calc. para C₃₁H₅₀O₅: C, 74.06; H, 10.03
Encontrado: C, 74.53; H, 9.82

Aducto de anhídrido maleico de diacetato de $\Delta^{5,16,20(22)}$ -furostatrien-3 β ,26-diol (diacetato de ψ -criptogenina).

La condensación de Diels-Alder de 4.0 g. de diacetato de $\Delta^{5,16,20(22)}$ -furostatrien-3 β ,26-diol (4) efectuada con el método descrito anteriormente, produjo 3.3 g. del aducto con p.f. 172-174°, $[\alpha]^{20}_D -56^\circ$, sin absorción selectiva en el ultravioleta.

Anál. Calc. para C₃₅H₄₆O₈: C, 70.68; H, 7.81
Encontrado: C, 70.26; H, 7.76

Reconocimiento: Los autores están agradecidos al doctor Gilberto Stork de la Universidad de Harvard por su ayuda en la parte teórica de este trabajo.

S U M A R I O

La colestán-3 β ,26-diol-16,22-diona (5,6-dihidrocriptogenina) (I) se ha transformado pasando por el diacetato de $\Delta^{16,20(22)}$ -alofurostadien-3 β ,26-diol (IIb) y del diacetato de $\Delta^{17(20)}$ -colesten-3 β ,26-diol-16,22-diona (III) en la 22,26-óxido- $\Delta^{17(20)}$ -colesten-3 β ,

22-diol-16-ona (IV). La reducción con hidruro doble de litio y aluminio de este último, dió el $\Delta^{17(20)}$ -22-isoaloespirosten-3 β -ol (VI). La estructura de III y IV se comprobó, además, por la conversión en el derivado de piridazina V de la colestán-3 β ,26-diol-16,22-diona. El diacetato de $\Delta^{5,16,20(22)}$ -furostatrien-3 β ,26-diol (diacetato de ψ -criptogenina), así como su análogo 5,6-dihidro IIb, fácilmente forman aductos (VIII) con anhídrido maleico, dando en esa forma una prueba adicional de la presencia de un anillo furánico en esos compuestos. La hidrogenación selectiva del diacetato de $\Delta^{16,20,(22)}$ -alofurostadien-3 β ,26-diol (IIb) dió un rendimiento excelente de diacetato de $\Delta^{20(22)}$ -alofurosten-3 β ,26-diol (diacetato de ψ -tigogenina) (VII).

BIBLIOGRAFIA

- (1) DJERASSI, MARTÍNEZ y ROSENKRANZ. *J. Org. Chem.*, 16, 307 (1951); DJERASSI, ROMO y ROSENKRANZ, *J. Org. Chem.*, 16, 758 (1951).
- (2) KAUFMANN y ROSENKRANZ, *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 3502 (1948).
- (3) MARKER, *J. Am. Chem. Soc.*, 62, 3350 (1940).
- (4) SANDOVAL, ROMO, ROSENKRANZ, KAUFMANN y DJERASSI, *J. Am. Chem. Soc.*: 73: 3820 (1951). cf. Este Boletín III, 103 (1951).
- (5) MARKER, WAGNER, ULSHAFFER, WITTBECKER, GOLDSMITH y RUOF, *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 2197 (1947).
- (6) MARKER y ROHRMANN, *J. Am. Chem. Soc.*, 62, 898 (1940).