

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

REDACCION:

DR. ALBERTO SANDOVAL L.

Q. F. B. HUMBERTO J. FLORES

Dirección: Torre de Ciencias, Piso 11, Ciudad Universitaria.  
México 20, D. F.

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

---

VOL. VII

DICIEMBRE DE 1955

NUM. 2

---

Bol. inst. quím. univ. nal. autón. Méx. VII págs. 53-62 (1955).

## SINTESIS DEL DIACETATO DE $\Delta^5$ -22a-ESPIROSTEN-3 $\beta$ -11 $\alpha$ - DIOL. (DIACETATO DE 11 $\alpha$ -HIDROXI DIOSGENINA) Y COMPUESTOS RELACIONADOS.

*J. Romo*

Contribución del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Recibido: Junio 23, 1955.

Los esteroides de la serie *alo* con los agrupamientos 3 $\beta$ , 11 $\alpha$ -dihidroxi-7-ona son importantes intermediarios en la síntesis de hormonas oxigenadas en la posición 11.

En un trabajo anterior (1) se ha descrito un método para la introducción de un grupo oxhidrilo o carbonilo en la posición 11 de esteroides, que no poseen ningún sustituyente en el anillo C, que conduce a las 9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ -epoxi-7-cetonas. Estas por subsecuentes transformaciones, producen los intermediarios 3 $\beta$ -11 $\alpha$ -dihidroxi-7-onas.

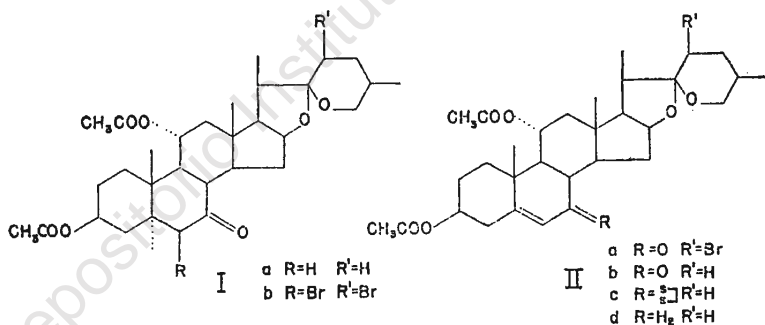
Otra de las transformaciones descritas (1) es la eliminación del

grupo cetónico en la posición 7, después de la cual se puede proceder a la introducción de los otros agrupamientos que caracterizan a las diferentes hormonas oxigenadas en la posición 11:

Es posible aprovechar la presencia del grupo cetónico en 7 para introducir una doble ligadura en 5, mediante bromación en la posición 6 y debromhidración posterior.

En experimentos modelo (2), usando el diacetato de *alo*-pregnan-3 $\beta$ , 20 $\beta$ -diol-7-ona se ha obtenido con buen rendimiento el correspondiente compuesto  $\Delta^5$ , y por eliminación del grupo cetónico desulfurando con níquel Raney el cicloetilenmercaptol se llegó al acetato de  $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ , 20 $\beta$ -diol.

Aprovechando la serie de transformaciones anteriores es posible la síntesis del diacetato de 11 $\alpha$ -hidroxi-diosgenina (IId) utilizando un derivado adecuado como el diacetato de 22a-5 $\alpha$ -espirostan-3 $\beta$ , 11 $\alpha$ -diol-7-ona (Ia). Es interesante la obtención del diacetato de 11 $\alpha$ -hidroxi-diosgenina debido a que la degradación de esta sapogenina conduce a derivados del pregnano que son muy fácilmente convertibles en diferentes hormonas, porque la presencia de la doble ligadura en 5 permite una fácil obtención del importante agrupamiento  $\Delta^4$ -3-ceto.



Partiendo del diacetato (Ia) por tratamiento con 2 mols. de bromo en ácido acético, se obtuvo el compuesto dibromado (Ib) con un bromo en la posición 6 y otro en 23, el cual sin purificación se debromhidró con colidina, obteniéndose en esta forma el diacetato

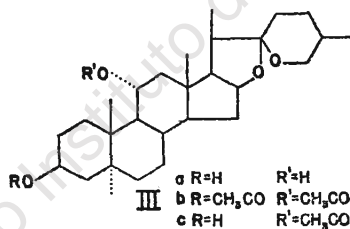
de 23-bromo- $\Delta^5$ -22a-espirosten-3 $\beta$ , 11 $\alpha$ -diol-7-ona (11a). Esta sustancia mostró un máximo de absorción en el ultravioleta a 236 m $\mu$ .

Al tratar IIa con zinc en alcohol, se eliminó el átomo de bromo en 23, dando el diacetato de  $\Delta^5$ -22a-espirosten-3 $\beta$ , 11 $\alpha$ -diol-7-ona (11b), el cual se convirtió en el cicloetilen mercaptol (IIc) y finalmente por desulfuración con níquel Raney se produjo el diacetato de  $\Delta^5$ -22a-espirosten 3 $\beta$ , 11 $\alpha$ -diol (diacetato de 11 $\alpha$ -hidroxidiosgenina) (IIId).

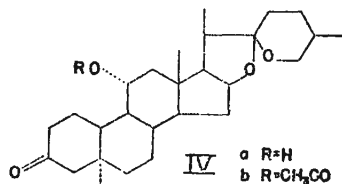
La hidrogenación de la doble ligadura del diacetato de 11 $\alpha$  hidroxí diosgenina (IIId) en presencia de paladio en carbón, dió el diacetato de 22a, 5 $\alpha$ -espirostan-3 $\beta$ , 11 $\alpha$ -diol (diacetato de 11 $\alpha$ -hidroxitigogenina) (IIIa) idéntico al obtenido por Djerassi, *et al.* (3).

El diacetato de 11 $\alpha$ -hidroxí diosgenina también se preparó siguiendo otra ruta.

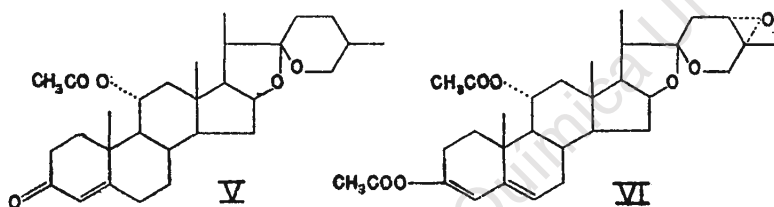
Por saponificación parcial de (IIIb) con hidróxido de potasio en metanol, se obtuvo el 11 acetato de 22a, 5 $\alpha$ -espirostan-3 $\beta$ , 11 $\alpha$ -diol (IIIc) que se oxidó con trióxido de cromo en ácido acético, obteniéndose el acetato de 22a-5 $\alpha$ -espirostan-11 $\alpha$ -ol-3-ona (IVb). Esta sustancia también se obtuvo de la siguiente manera:



Partiendo de 22a-5 $\alpha$ -espirostan-3 $\beta$ , 11 $\alpha$ -diol (IIIa) (3) por oxidación de Oppenauer se obtiene (IVa), que por acetilación da el acetato (IVb) idéntico con el descrito anteriormente.



Utilizando el método para introducción de la doble ligadura en derivados alo (4), la cetona (IVb) se trató con tres equivalentes de bromo; el producto bromado en 2,4 y 23, sin purificar, se sometió a la acción sucesiva del yoduro de sodio en acetona, después a la del cloruro cromoso y finalmente el bromo en 23 se eliminó con zinc en alcohol. El producto resultante se purificó por cromatografía, obteniéndose de esta manera de acetato de  $\Delta^4$ -22a-espirosten-11 $\alpha$ -ol-3-ona (V), que mostró un máximo de absorción en el ultravioleta a 238 m $\mu$ .



El acetato de enol (VI) se obtuvo por acción del acetato de isopropenilo en presencia de ácido p-toluen sulfónico; sin purificar el aceite obtenido, se redujo con hidruro doble de boro y sodio [siguiendo los métodos descritos por Belleau y Gallagher (5), o Dauben y Eastham (6)]. Por acetilación se obtuvo finalmente el diacetato de 22a- $\Delta^5$ -espirosten-3 $\beta$ , 11 $\alpha$ -diol (IIId) idéntico al descrito anteriormente

#### PARTE EXPERIMENTAL\*

##### *Diacetato de 23-bromo- $\Delta^5$ -22a-espirosten-3 $\beta$ , 11 $\alpha$ -diol-7-ona (IIa).*

El diacetato de 22a-5 $\alpha$ -espirostan-3 $\beta$ -11 $\alpha$ -diol-7-ona (5 g.) se disolvió en 100 ml. de ácido acético glacial, se agregaron 0.5 ml. de una solución saturada de ácido bromhídrico gaseoso en ácido acético y dos equivalentes de bromo disuelto en el mismo disolvente (solución

\* Los puntos de fusión no están corregidos, las rotaciones fueron determinadas en cloroformo a menos que se especifique otro disolvente, y los espectros de absorción en el ultravioleta en solución de etanol al 95%. Agradecemos a la Sra. F. Revaque estas determinaciones, a la Sra. Amparo Barba los microanálisis y a los Laboratorios Syntex, S. A., la donación de esteroides que hizo posible este trabajo.

al 10%). Se dejó permanecer 30 minutos a temperatura ambiente. Por dilución con agua fría precipitó un sólido que se filtró y lavó con agua. El producto seco (6.9 g.) se disolvió en 25 ml. de colidina y calentó a reflujo durante una hora. Se diluyó con éter y filtró el bromhidrato de colidina precipitado. La solución etérea se lavó con ácido clorhídrico diluido y después con agua; se secó con sulfato de sodio anhidro y evaporó a sequedad. Por cristalización de acetona-metanol se obtuvieron 3 g. de agujas. P. f. 202-205° (d.); la muestra analítica se obtuvo por varias recrystalizaciones de acetona-hexano, p. f. 208-210° (d.),  $[\alpha]_D^{20}$  117°;  $\lambda$  máx. 236, 278 m $\mu$ , Log.  $\epsilon$  4.18, 2.32  $\nu$  máx. 1736, 1680 cm<sup>-1</sup> (CHCl<sub>3</sub>).

*Anal.* Calc. para C<sub>31</sub>H<sub>43</sub>O<sub>7</sub> Br: C, 61.27; H, 7.13.  
Encontrado: C, 61.75; H, 7.21.

*Diacetato de  $\Delta^5$ -22 $\alpha$ -espirosten-3 $\beta$ , 11 $\alpha$ -diol-7-ona (11b)*

2.5 g. del producto anterior (11a) se disolvieron en 400 ml. de etanol, se agregaron 15 g. de polvo de zinc y se refluó la mezcla 14 horas; a las 7 horas de reflujo se añadieron 10 g. más de zinc; éste fue separado por filtración y se evaporó a sequedad el etanol. Por cristalización de metanol se obtuvieron 1.6 g. de agujas; p. f. 190-191°; la muestra analítica fue obtenida por recrystalización de metanol; agujas con p. f. 190-191°;  $[\alpha]_D^{20}$  166°;  $\lambda$  máx. 236 m $\mu$ , Log:  $\epsilon$  4.19;  $\nu$  máx. 1732, 1680 cm<sup>-1</sup> (CHCl<sub>3</sub>).

*Anal.* Calc. para C<sub>31</sub>H<sub>44</sub>O<sub>7</sub>: C, 70.43; H, 8.39.  
Encontrado: C, 70.48; H, 8.20.

*7-Cicloctileno mercaptol del diacetato de  $\Delta^5$ -22 $\alpha$ -espirosten-3 $\beta$ , 11 $\alpha$ -diol (11c).*

A 300 mg. del producto anterior (11b) disueltos en 8 ml. de ácido acético glacial, se les añadieron a temperatura ambiente 0.2 ml. de etanditiol y 0.5 ml. de solución saturada de ácido bromhídrico gaseoso en ácido acético-glacial. Se dejó reposar 3 horas más; se virtió en

agua y filtró, lavando con agua hasta reacción neutra. Por cristalización de cloroformo-metanol se obtuvieron 280 mg. de prismas, p. f. 280-282°; la muestra analítica recristalizada de cloroformo-metanol, dió p. f. 280-283°  $[\alpha]_D^{20} 133^\circ$  (en dioxano).

*Anal.* Calc. para  $C_{33}H_{48}O_6S_2$ : C, 65.52; H, 7.99; S, 10.60.  
Encontrado: C, 65.19; H, 8.21; S, 10.52.

*Diacetato de  $\Delta^5$ -22 $\alpha$ -espirosten-3 $\beta$ , 11 $\alpha$ -diol (II d).*

200 mg. del mercaptol (IIc) se disolvieron en 100 ml. de etanol, y se le agregaron 3 g. de níquel Raney (Organic Syntheses, Vol. 21, pág. 15, 1941). Después de refluja 3 horas se filtró el níquel y evaporó a sequedad la solución. Por cristalización de metanol-agua se obtuvieron 100 mg. con p. f. 95-97°; la muestra analítica se preparó recristalizando de metanol-agua y mostró p. f. 95-98°\*;  $[\alpha]_D^{20} 106^\circ$  v máx. 1730  $cm^{-1}$  ( $CHCl_3$ ).

*Anal.* Calc. para  $C_{31}H_{46}O_6$ : C, 72.34; H, 9.01.  
Encontrado: C, 72.66; H, 9.38.

*Diacetato de 22 $\alpha$ -5 $\alpha$ -espirostan-3 $\beta$ , 11 $\alpha$ -diol (III b)*

200 mg. de (II d) se disolvieron en 50 ml. de acetato de etilo, se agregaron 50 mg. de paladio en carbón al 10% y la mezcla fué hidrogenada durante 30 minutos. Después de filtrar el catalizador se evaporó a sequedad, y el residuo se cristalizó de pentano, obteniéndose 90 mg. de cristales con p. f. 175-177°,  $[\alpha]_D^{20} 80^\circ$ , no da depresión en p. f. mixto con una muestra auténtica de diacetato de 22 $\alpha$ -5 $\alpha$  espirostan-3 $\beta$ , 11 $\alpha$ -diol, y el espectro en el infrarrojo también resultó idéntico.

---

\* Es pertinente señalar que el punto de fusión es bastante bajo, ya que producto muy similares suelen tenerlo mucho más alto; sin embargo, variando el disolvente no se consiguió elevarlo. La sustancia tiene muy poca tendencia a cristalizar.

*Acetato de 22a-5a-espirostan-11a-ol-3-ona (IVb).*

4 g. de diacetato de 22a-5a-espirostan-3 $\beta$ , 11a-diol se disolvieron en 200 ml. de metanol, se añadieron 2 g. de hidróxido de potasio disueltos en 10 ml. de agua y la solución fué dejada 2 horas a temperatura ambiente. Se aciduló con ácido acético y concentró a pequeño volumen; al agregar agua, precipitó un producto que se filtró, 3.6 g. Debido a la dificultad para cristalizarlo, se procedió a oxidar el 11-acetato de 22a-5a-espirostan-3 $\beta$ , 11a-diol (IIIc).

El mono-acetato (3.6 g.) se disolvió en 75 ml. de ácido acético y se agregó una solución de un gramo de trióxido de cromo en 7 ml. de agua. La mezcla permaneció una hora a temperatura ambiente; se vertió en agua y filtró el precipitado. Por cristalización de éter-pentano se obtuvieron 2.8 g. de pequeños prismas con p. f. 179-181°; la muestra analítica cristalizada de acetona-hexano, dió p. f. 182-185°,  $[\alpha]_D^{20}$   $-85^\circ$ ;  $\nu$  máx. 1718  $\text{cm}^{-1}$  (CHCl<sub>3</sub>).

*Anal.* Calc. para C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>: C, 73.69; H, 9.38.

Encontrado: C, 74.09; H, 9.57.

*22a-5a-espirostan-11a-ol-3-ona (IVa).*

4 g. de 22a-5a-espirostan-3 $\beta$ , 11a-diol (IIIa) en 100 ml. de toluol se calentaron hasta destilar 20 ml. para eliminar la humedad. Se agregaron entonces 40 ml. de ciclohexanona y 2 g. de isopropilato de aluminio en 15 ml. de toluol y la mezcla se refluyó durante 45 minutos. A continuación se diluyó con éter y lavó con ácido clorhídrico diluído y agua. La solución etérea fué evaporada y el residuo destilado por arrastre con vapor de agua. El residuo fué tomado en éter, lavado con agua y evaporado a sequedad. El sólido cristalizó de acetona-hexano, obteniéndose 2.1 g. de prismas con p. f. 190-195°. La muestra analítica fué obtenida por varias cristalizaciones de acetona-hexano dando p. f. 210-213°,  $[\alpha]_D^{20}$   $-75^\circ$ ,  $\nu$  máx. 1700  $\text{cm}^{-1}$  (CHCl<sub>3</sub>) dió banda de oxhidrilo libre.

*Anal.* Calc. para C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub>: C, 75.30; H, 9.83.

Encontrado: C, 75.56; H, 9.99.

La acetilación de 200 mg. con 2 ml. piridina y 2 ml. anhídrido acético durante una hora en baño de vapor, dió 115 mg. de acetato IVb con p. f. 182-185° que no dió depresión en p. f. mixto con la sustancia obtenida por oxidación con trióxido de cromo. Los espectros en el infrarrojo fueron idénticos.

*Acetato de  $\Delta^4$ -22 $\alpha$ -espirosten-11 $\alpha$ -ol-3-ona (V).*

2.7 g. de acetato de 22 $\alpha$ -5 $\alpha$ -espirostan-11 $\alpha$ -ol-3-ona (IVb) se disolvieron en 40 ml. de ácido acético glacial, se añadieron varias gotas de solución de ácido bromhídrico en ácido acético y 3 equivalentes de bromo en ácido acético (solución al 10%); desapareció el color del bromo instantáneamente. Se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 4 horas, luego por dilución con agua precipitó el derivado bromado; se filtró y lavó con agua. El producto seco (4.1 g.) se disolvió en 150 ml. de acetona y se agregaron 2.5 g. de yoduro de sodio. Después de 20 horas de reflujo se vertió en agua y el producto precipitado se extrajo con éter; la solución etérea se lavó con solución diluida de bisulfito de sodio y con agua. El éter se evaporó a sequedad al vacío. El residuo ( $\lambda$  máx. 238 m $\mu$ , Log.  $\epsilon$  3.89) se disolvió en 150 ml. de acetona y se deyodó con una solución de cloruro cromoso (preparada por reducción de 6 g. de cloruro crómico con zinc). Después de 10 minutos de acción del reductor en atmósfera de bióxido de carbono, la mezcla se diluyó con agua y extrajo el precipitado con éter. La solución etérea se lavó con agua y se evaporó a sequedad. El residuo (2.5 g.,  $\lambda$  máx. 236 m $\mu$ , Log.  $\epsilon$  4.04), se disolvió en 500 ml. de etanol se agregaron 30 g. de zinc en polvo y la mezcla fué reflujaada 14 horas, añadiendo a las 7 horas de reflujo, 20 g. más de zinc. Se filtró y evaporó a sequedad. El residuo ( $\lambda$  máx. 238 m $\mu$ , Log.  $\epsilon$  3.92; 1.8 g.), fué cromatografiado en 70 g. de alúmina lavada con acetato de etilo. Las fracciones eluidas con benceno-hexano 1:3 y 1:2 se reunieron y recristalizaron de acetona-hexano, dando 500 mg. de prismas con p. f. 222-22°,  $\lambda$  máx. 238 m $\mu$ , Log.  $\epsilon$  4.19.

La muestra analítica dió p. f. 222-225° (de acetona-hexano),  $[\alpha]_D^{20}$  -17° v máx. 1718, 1670 cm<sup>-1</sup>.

*Anál. Calc.* para C<sub>20</sub>H<sub>42</sub>O<sub>3</sub>: C, 74.01; H, 9.00.

*Encontrado:*

C, 74.27; H, 9.28.



*Diacetato de  $\Delta^5$ -22 $\alpha$ -espirostan-3 $\beta$ , 11 $\alpha$ -diol (II).*

400 mg. de V se disolvieron en 30 ml. de benceno anhidro, se destilaron 10 ml., se agregaron 5 ml. de acetato de isopropenilo y 60 mg. de ácido p-toluén sulfónico; la mezcla se hirvió durante 4 horas y media, lentamente, de manera que destilara la mitad del disolvente. Se virtió en agua helada y se extrajo con éter; la solución etérea se lavó con solución de bicarbonato de sodio y con agua y el éter se evaporó a sequedad. Quedó un residuo aceitoso que no se pudo cristalizar ( $\lambda$  máx. 234 m $\mu$ , Log.  $\epsilon$  4.27;  $\nu$  máx. 1736, 1718 cm $^{-1}$ ; reacción positiva con tetranitrometano).

El aceite anterior (470 mg.) se disolvió en 20 ml. de dióxano y 30 ml. de metanol, se enfrió en hielo y se mezcló con una solución fría de 800 mg. de hidruro doble de boro y sodio en 20 ml. de metanol y 1.5 ml. de agua. Se dejó a 10° durante 16 horas, y luego la mezcla se calentó 30 minutos al vapor. Se diluyó con agua y filtró. El producto seco pesó 340 mg., se disolvió en 2 ml. de piridina y 2 ml. de anhídrico acético y se calentó una hora al vapor. A continuación la mezcla se virtió en agua y extrajo con éter. La solución etérea se lavó con ácido clorhídrico diluido, solución de carbonato de sodio y finalmente con agua; el éter se evaporó a sequedad y el residuo cristalizó de metanol-agua, dando 180 mg. (p. f. 83-87° y no da depresión en p. f. mixto con la sustancia obtenida por desulfuración del mercapto). Los espectros en el infrarrojo resultaron idénticos.

## BIBLIOGRAFIA

1. G. Stork, J. Romo, G. Rosenkranz y C. Djerassi. *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 3516 (1951).
2. J. Romo, G. Rosenkranz y C. Djerassi, *J. Org. Chem.*, 17, 1413 (1952).
3. C. Djerassi, E. Batres, M. Velasco y G. Rosenkranz, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 1712 (1952).
4. G. Rosenkranz, O. Mancera, J. Gatica y C. Djerassi, *Ibid.* 72, 4077 (1950).
5. B. Belleau y F. F. Gallagher. *Ibid.* 73, 4458 (1951).
6. W. G. Dauben y J. F. Eastham. *Ibid.* 73, 4463 (1951).

## RESUMEN

Se describe la síntesis del diacetato de 11 $\alpha$ -hidroxi diosgenina a partir del diacetato de 22 $\alpha$ -5 $\alpha$ -espirostan-3 $\beta$ , 11 $\alpha$ -diol-7-ona.

## SUMMARY

The synthesis of  $11\alpha$ -hydroxy diosgenin diacetate from  $22\alpha$ - $5\alpha$ -spirostan- $3\beta$ ,  $11\alpha$ -diol-7-one-diacetate is described.

Repositorio Instituto de Química UNAM

Bol. ins. quim. univ. nat. autón. Méx. VII págs. 53-62 (1955).

SINTESIS DEL DIACETATO DE  $\Delta^5$ 22 $\alpha$ -ESPIROSTEN-3 $\beta$ -11 $\alpha$ -  
DIOL ( DIACETATO DE 11 $\alpha$ -HIDROXI DIOSGENINA)  
Y COMPUESTOS RELACIONADOS.

*J. Romo*

Contribución del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de  
México.

Se describe la síntesis del diacetato de 11 $\alpha$ -hidroxi diosgenina a  
partir del diacetato de 22 $\alpha$ -5 $\alpha$ -espirostan-3 $\beta$ , 11 $\alpha$ -diol-7-ona.