

NOTA

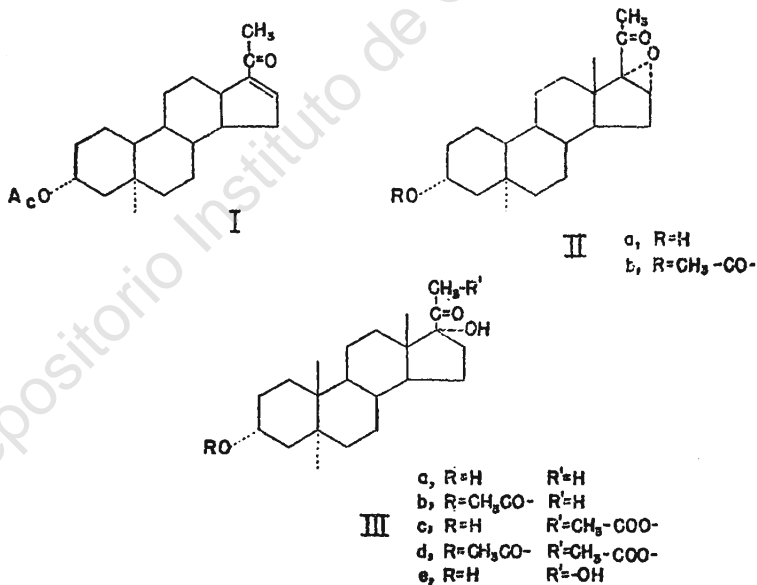
SINTESIS DE ALO PREGNAN-3 $\alpha$ -17 $\alpha$ , 21-TRIOL-20-ONA

J. Romo y J. Lisci

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

Recibido, julio 15, 1955.

Debido al interés que tienen actualmente los derivados oxhidrilados de la serie del pregnano, deseamos dar a conocer la síntesis del epi "P", así como de algunos intermediarios no descritos en la literatura.



## PARTE EXPERIMENTAL,\* \*\*

*Acetato de  $\Delta^{16}$ -alopregnen-3 $\alpha$ -ol-20-ona (1) (1)*

El acetato de epitigogenina (10 g.) [preparada por el método descrito por J. Pataki y colaboradores (2)] con 50 ml. de anhídrido acético, se calentó en un autoclave durante 8 horas a 185-190° y se virtió el producto en agua; cuando el anhídrido acético se hidrolizó totalmente, se extrajo el aceite con éter y la solución etérea se lavó con agua, con solución de carbonato de sodio y de nuevo con agua. Se secó con sulfato de sodio anhidro y evaporó a sequedad; el aceite, que pesó 9.3 g., se oxidó directamente, disolviéndolo en una mezcla de 160 ml. de ácido acético, 130 ml. de bicloruro de etileno y 60 ml. de agua; la mezcla fué enfriada a 15° y lentamente (30 minutos) se fué agregando una solución de 6 g. de trióxido de cromo en 8 ml. de agua y 80 ml. de ácido acético, con agitación mecánica, y se dejó 2 horas a temperatura ambiente. Se diluyó con agua y añadió cloroformo. Se separó la capa clorofórmica y lavó varias veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad, obteniéndose 8.5 g. de aceite, que se disolvieron en 1 litro de benceno y se pasaron lentamente por 300 g. de alúmina sin lavar. El producto obtenido por evaporación del benceno, se cristalizó varias veces de éter-pentano, dando 2.2 g. de prismas con p. f. 153-158°. La muestra analítica (de éter-pentano) dió p. f. 161-163°,  $[\alpha]^{20}_D$  +70°,  $\lambda$  máx. 238 m $\mu$ , Log.  $\epsilon$  4.19;  $\nu$  máx. 1718, 1660 cm $^{-1}$  (CHCl $_3$ ).

*Anal. Calc.* para C $_{23}$ H $_{34}$ O $_2$ : C, 77.05; H, 9.56

Encontrado:

C, 77.00; H, 9.68.

\* 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%. Agradecemos a la Sra. Francisca Revaque estas medidas y a la Sra. Amparo Barba los micronálisis.

\*\* Agradecemos a los Laboratorios Syntex, S. A., el donativo de diosgenina empleada en este trabajo.

*16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -epóxido de alopregnan-3 $\alpha$ -ol-20-ona (3) (IIa)*

2.2 g. del acetato de  $\Delta^{16}$ -alopregnen-3 $\alpha$ -ol-20-ona se disolvieron en 200 ml. de metanol, y se agregaron 5 ml. de peróxido de hidrógeno al 30% y una solución de 4 g. de hidróxido de sodio en 20 ml. de agua. Se dejó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó con agua y el epóxido se filtró, lavándolo bien con agua. Por cristalización de cloroformo-metanol, se obtuvieron 2 g. (p. f. 176-179°). La muestra analítica fué obtenida por varias cristalizaciones de cloroformo-metanol. Pequeños prismas con p. f. 181-182°,  $[\alpha]^{20}_D +6.3^\circ$ ,  $\nu$  máx. 1700  $\text{cm}^{-1}$  y banda de OH libre ( $\text{CHCl}_3$ ).

*Anal. Calc.* para  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3$ : C, 75.86; H, 9.70

*Encontrado:* C, 75.90; H, 10.03.

El acetato IIb se obtuvo por acetilación con anhídrido acético y piridina. Por cristalización de éter-metanol dió p. f. 159-160°  $[\alpha]^{20}_D +1.3^\circ$ ,  $\nu$  máx. 1736, 1718, 1700  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CHCl}_3$ ).

*Anal. Calc.* para  $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_4$ : C, 73.76; H, 9.15

*Encontrado:* C, 73.52; H, 9.43.

*Alopregnan-3 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -diol-20-ona (3) (IIIa)*

El epóxido (1.15 g.) (IIa) se disolvió en 20 ml. de ácido acético y se agregaron 4 ml. de solución saturada de ácido bromhídrico gaseoso en ácido acético glacial; la mezcla se dejó 30 minutos a temperatura ambiente, se diluyó con agua y filtró la bromhidrina.

El producto seco sin purificar (1.3 g.), se disolvió en 150 ml. de etanol y se hidrogenó en presencia de 6 g. de paladio en carbonato de calcio al 2% (4). Después de 18 horas, se filtró el catalizador y evaporó a sequedad el etanol. El residuo se cristalizó de acetona-éter dando 910 mg. con p. f. 204-208°. La muestra analítica se obtuvo por varias cristalizaciones de acetona-éter. Pequeños prismas con p. f. 215-217°,  $[\alpha]^{20}_D +6^\circ$ ,  $\nu$  máx. 1700  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CHCl}_3$ ), dió banda de oxhidrilo libre.

*Anal. Calc.* para  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3$ : C, 75.40; H, 10.25

*Encontrado:* C, 75.09; H, 10.71.

El 3-acetato del producto anterior (IIIb) se obtuvo a partir de 1.45 g. de acetato de epóxido, siguiendo el método descrito anteriormente, obteniéndose 900 mg. de cristales con p. f. 210-214° y 200 mg. de aguas madres con p. f. 207-211°. La muestra analítica fue obtenida por varias cristalizaciones de acetona-hexano y mostró p. f. 212-214°,  $[\alpha]^{20}_D$   $-13^\circ$ ,  $\nu$  máx. 1718, 1700  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CHCl}_3$ ). Dio banda de oxhidrilo libre.

*Anal. Calc.* para  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_4$ : C, 73.36; H, 9.64  
*Encontrado:* C, 73.60; H, 9.84.

*21-Acetato de alopregnan-3 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-20-ona (IIIc).*

700 mg. de alopregnan-3 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -diol-20-ona se disolvieron en 30 ml. de ácido acético, se agregaron algunas gotas de solución de ácido bromhídrico en ácido acético glacial y 300 mg. de bromo en 10 ml. de ácido acético; la mezcla tardó 40 minutos en decolorarse. Se virió en agua y el precipitado se filtró y lavó bien con agua. El producto seco se disolvió en 300 ml. de acetona, se añadieron 800 mg. de yoduro de sodio y la mezcla se reflujo 20 minutos; a continuación se agregaron 6 g. de acetato de potasio (preparado neutralizando bicarbonato de potasio con ácido acético) y se reflujo 10 horas más. El disolvente se concentró a la mitad de su volumen, se diluyó con agua y filtró el precipitado. Por cristalización de metanol se separaron 310 mg. de prismas con p. f. 208-211°;  $[\alpha]^{20}_D$   $+59^\circ$ ;  $\nu$  máx. 1718, 1700  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CHCl}_3$ ). Dio banda de oxhidrilo libre.

*Anal. Calc.* para  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_7$ : C, 70.34; H, 9.25  
*Encontrado:* C, 70.04; H, 9.30.

*3, 21-Diacetato de alopregnan-3 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-20-ona (III d).*

900 mg. de IIIb se bromaron con 1 equivalente de bromo en 40 ml. de ácido acético. Se operó como en el caso anterior en todo lo demás, usando 400 ml. de acetona, 1 g. de yoduro de sodio y 8 g. de acetato de potasio.

Por cristalización de acetona-hexano se obtuvieron 440 mg. de cristales con p. f. 177-180°. La muestra analítica (acetona-hexano) dio p. f. 192-194°;  $[\alpha]_D^{20}$ , +56°;  $\nu$  máx. 1718  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CHCl}_3$ ), OH libre.

Anál. Calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_6$ : C, 69.09; H, 8.81  
Encontrado: C, 69.16; H, 9.05.

*Alopregnan-3 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-20-ona (IIIe).*

Empleando 240 mg. del diacetato anterior, disueltos en 20 ml. de metanol enfriado en hielo y pasando corriente de nitrógeno, se agregó una solución de 300 mg. de hidróxido de sodio en 3 ml. de agua. Después de la adición se continuó pasando nitrógeno 2 minutos, y se tapó el matraz, se dejó 12 horas a temperatura ambiente, aciduló con ácido acético y concentró a pequeño volumen. Se vertió en agua y extrajo con cloroformo. La solución clorofórmica se lavó con agua y evaporó a sequedad, y por cristalización de acetona-éter se obtuvieron 90 mg. de prismas con p. f. 155-165°. La muestra analítica dio p. f. 173-175°,  $[\alpha]_D^{20}$ , +54°  $\nu$  máx. 1700  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CHCl}_3$ ). Dio banda de oxhidrilo libre.

Anál. Calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_4$ : C, 71.95; H, 9.78  
Encontrado: C, 72.06; H, 9.97.

BIBLIOGRAFIA

1. R. E. Marker, *J. Am. Chem. Soc.* 62, 2621 (1940).
2. J. Pataki, G. Rosenkranz y Carl Djerassi, *Ibid.* 73, 5575 (1951).
3. P. L. Julián, E. W. Meyer, W. J. Karpel y colaboradores. *Ibid.* 71, 3574 (1949); 72, 5145 (1950).
4. F. B. Calton, W. R. Nes, D. A. van Dorp, H. L. Mason y E. C. Kendall. *J. Biol. Chem.* 194, 235 (1952).

Bol. inst. quim. nal. autón. Méx. VII, págs. 63-67, (1955).

## N O T A

### SINTESIS DE *ALO* PREGNAN-3 $\alpha$ -17 $\alpha$ , 21-TRIOL-20-ONA

*J. Romo y J. Lisci*

Se describe la síntesis del epi "P" así como la de algunos intermediarios descritos en la literatura.