

Bol. inst. quim. univ. nal. auton. Méx. VIII págs. 69-92 (1956)

ALGUNOS EXPERIMENTOS CON 16 $\beta$ -BROMO-17 $\alpha$ -ACETOXI-  
20-CETO ESTEROIDES. SINTESIS DE 16 $\alpha$ -17 $\alpha$ -DIHIDROXI  
Y COMPUESTOS RELACIONADOS\*, \*\*

*J. Romo y A. Romo de Vivar*

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

Las bromhidrinas preparadas por apertura del óxido de las 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -epoxi-20-cetonas esteroidales, son intermediarias en la síntesis de Julian de los esteroides 17 $\alpha$ -hidroxi (1) que se efectúa ya sea removiendo el átomo de bromo con níquel Raney o por hidrogenólisis en presencia de catalizador de paladio (2). También se conoce la eliminación de ácido bromhídrico de las bromhidrinas por medio de bases suaves (1). Nosotros hemos estudiado la conducta de estas bromhidrinas que poseen un grupo 17 $\alpha$ -hidroxi acetilado con los agentes reductores, reactivos acetoxilantes y bases. La acetilación del grupo 17 $\alpha$ -hidroxi en el 3-acetato de 16 $\beta$ -bromo- $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ ,17 $\alpha$ -diol-20-ona (Ia) que está fuertemente impedido, fue llevada a cabo usando un procedimiento similar al descrito por Turner (3) y en esta forma se obtuvo el diacetato (Ib). Al refluarse este producto con polvo de zinc en etanol, pierde tanto el átomo de bromo como el grupo acetoxi, produciendo el acetato de  $\Delta^5$ ,10-pregnandien-3 $\beta$ -ol-20-ona (II). Sin embargo, las bases relativamente fuertes, como el carbonato de potasio, eliminan a los grupos bromo y acetilo con la formación del

\* Traducido del *J. Org. Chem.*, 21, 903 (1956), con permiso de los editores.

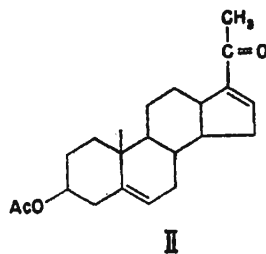
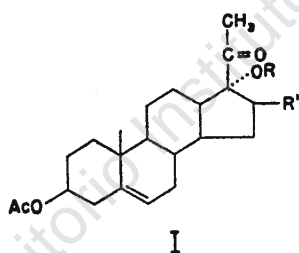
\*\* Después de haber sido escrito este trabajo han aparecido tres trabajos que tratan temas parecidos: Cooley, Ellis, Hartley y Petrow, *J. Chem. Soc.*, 4373, 4377, 4383 (1955).

epóxido que en este caso fue la 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -epoxi- $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ -ol-20-ona (III).

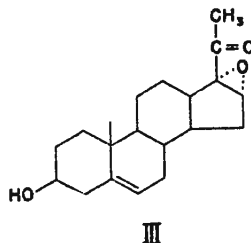
Los reactivos acetoxilantes como el acetato de plata o el acetato de sodio en ácido acético o bases débiles como piridina en etanol o colidina, eliminan el átomo de bromo en (Ib), con la formación de un diacetato (C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub>, p. f. 212°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -72°, que muestra bandas de oxhidrilo libre en el infrarrojo. El grupo oxhidrilo no es acetilable en condiciones usuales (anhídrido acético y piridina) sino solamente con anhídrido acético en presencia de ácido *p*-toluensulfónico (3); la sustancia se recupera inalterada después de tratarla con un complejo de trióxido de cromo-piridina (4).

Heusler y Wettstein (5) han obtenido recientemente el 3,16-diacetato de  $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ ,16 $\beta$ ,17 $\alpha$ -triol-20-ona (Ic) por acetólisis del 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -epóxido, usando una mezcla de ácidos acético y sulfúrico. Por saponificación o hidrólisis ácida de este producto lograron preparar un derivado D-homo que al ser acetilado produjo un diacetato. Nosotros repetimos estos experimentos y además preparamos el triacetato (Id) por acetilación, catalizada con ácido, del diacetato (Ic).

Encontramos que el diacetato (Ic) y el triacetato (Id) de las se-

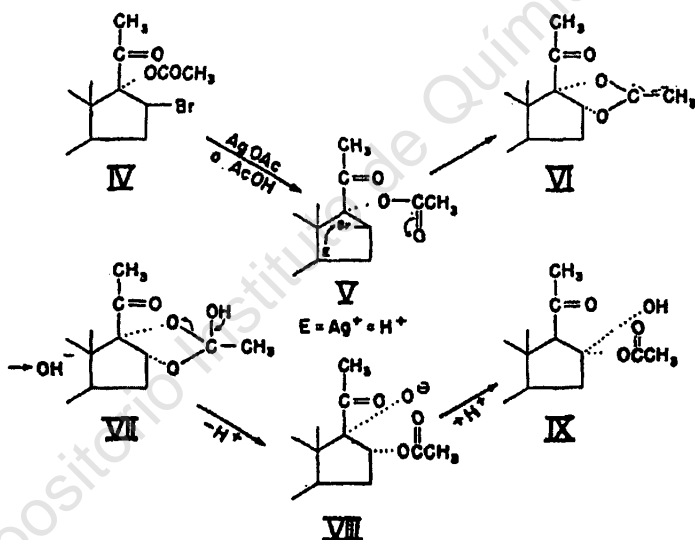


- a, R = H, R' = Br ( $\beta$ )  
 b, R = Ac, R' = Br ( $\beta$ )  
 c, R = H, R' = AcO ( $\beta$ )  
 d, R = Ac, R' = AcO ( $\beta$ )  
 e, R = H, R' = AcO ( $\alpha$ )  
 f, R = Ac, R' = AcO ( $\alpha$ )



ries 16 $\beta$ -hidroxi, son completamente diferentes de nuestro diacetato (p. f. 212°) y del correspondiente triacetato, pero cuando hicimos la saponificación con bicarbonato de potasio o la hidrólisis ácida de nuestro diacetato, se formó un compuesto D-homo que resultó idéntico al obtenido por los autores que mencionamos anteriormente. En vista de estos resultados, le asignamos a nuestra sustancia la estructura de 3,16-diacetato de  $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -triol-20-ona (Ie) y el triacetato debe tener la fórmula (If).

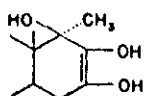
Es muy probable que el mecanismo de la reacción\* implique los siguientes pasos:



De las tres estructuras posibles que Heusler y Wettstein (5) asignaron al compuesto D-homo, las más probables son XIa y XIIa, que pueden rearrreglarse a través de la forma enólica común X. El grupo 17 $\alpha$ -hidroxi tiene probablemente la configuración  $\beta$  puesto que Turner ha señalado que los rearreglos D-homo producidos por álcali

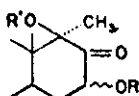
\* Este mecanismo nos fue sugerido por uno de los referis, a quien le estamos agradecidos.

en los derivados de 17-hidroxi-20-ceto-pregnano, tienen lugar con inversión de la configuración. Puesto que ambos diacetatos 16 $\alpha$  y 16 $\beta$  producen el mismo compuesto D-homo, indudablemente uno de ellos sufre rearreglo a través del enol común a la configuración más estable.



XI

- a, R = R' = H  
 b, R = Ac, R' = H  
 c, R = Ac, R' = Ac



XII

- a, R = R' = H  
 b, R = Ac, R' = H  
 c, R = Ac, R' = Ac

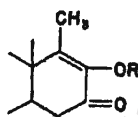
Inhoffen, Blomeyer y Brückner (7) han reportado la preparación del  $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -triol-20-ona por hidroxilación con tetróxido de osmio, del acetato de 5,6-dibromo- $\Delta^{10}$ -pregnen-3 $\beta$ -ol-20-ona e hidrólisis del éster ósmico con sulfito de sodio seguida de adición de polvo de zinc para regeneración de la doble ligadura en 5. Es probable que bajo estas condiciones se efectúe el rearreglo D-homo, puesto que el sulfito de sodio produce un medio alcalino suficientemente vigoroso para causar la saponificación del grupo acetilo y ya hemos visto que las condiciones necesarias para la saponificación provocan este rearreglo.

Por lo tanto, preparamos el triol de Inhoffen, pero no resultó idéntico al D-homo triol (XIa o XIIa). Consideramos que el polvo de zinc podría haber causado la epimerización del derivado D-homo, lo cual se comprobó, puesto que obtuvimos el compuesto de Inhoffen cuando nuestro 3 $\beta$ ,16 $\alpha$ -diacetato (Ic) fue saponificado en presencia de polvo de zinc. El diacetato preparado por acetilación de este compuesto D-homo también fue idéntico en todos sus aspectos al de Inhoffen. Por lo tanto, la supuesta  $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -triol-20-ona, es un esteroide D-homo, probablemente el epímero 17 $\alpha$ -hidroxi de XIa o XIIa.

Hay que mencionar, que cuando el 3 $\beta$ ,16 $\beta$ -diacetato (Ic) fue saponificado en presencia de polvo de zinc no hubo epimerización, obteniéndose directamente el derivado D-homo (XIa o XIIa).

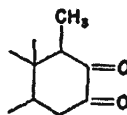
Tratando con hidróxido de potasio, bajo condiciones drásticas, los diacetatos Ic, Ie, o el derivado D-homo (XIa o XIIa) se obtuvo la misma dicetona obtenida por Inhoffen (7) al tratar vigorosamente la substancia producida por hidrólisis de su éster ósmico. Se repitió esta preparación para confirmar los resultados. Obviamente esta dicetona no es la  $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ -ol-16,20-diona, sino que debe poseer la estructura propuesta por Sarett (8) quien postuló la formación de esta dicetona por deshidratación del triol (XIIa) a través de XIIIa para dar XIV.

La acetilación de la 16 $\beta$ -bromo-17 $\alpha$ -hidroxi-progesterona (XVa) con anhídrido acético y ácido *p*-toluensulfónico, produjo el 3,17-diacetato de 16 $\beta$ -bromo- $\Delta^{8,5}$ -pregnandien-3,17 $\alpha$ -diol-20-ona (XVIa). Es bien sabido que el anhídrido acético en presencia de ácido *p*-toluensulfónico, transforma los grupos ceto en los acetatos de enol corres-



XIII

a, R = H  
b, R = Ac



XIV

pondientes (9). El tratamiento de este compuesto bromado (XIVa) con piridina en etanol produjo el 3,16-diacetato de  $\Delta^{8,5}$ -pregnandien-3,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -triol-20-ona (XVIb), pero si la reacción se hace con acetato de sodio en ácido acético se obtiene el 16-acetato de  $\Delta^4$ -pregnen-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -diol-3,20-diona (XVc). El acetato de enol (XVIb) fue transformado en el compuesto  $\Delta^4$ -3-ceto (XVc) por hidrólisis con ácido *p*-toluensulfónico en metanol o refluendo prolongadamente con acetato de sodio en ácido acético.

Seguendo el método de Heusler y Wettstein (5), repetimos la preparación de la 16 $\beta$ -acetoxi-17 $\alpha$ -hidroxi-progesterona (XVd) y del derivado D-homo (XVIIIa o XIXa) obtenido del compuesto anterior por saponificación. El isómero 16 $\beta$  (XVd), resultó ser diferente de



encontramos que se trata en realidad de un compuesto D-homo idéntico al obtenido por saponificación de las progesteronas (XVc) y (XVd).

La bromhidrina (XVIIa) resultante de la apertura con ácido bromhídrico del diacetato de  $16\alpha,17\alpha$ -epoxi- $\Delta^5$ -pregnen- $3\beta,21$ -diol-20-ona (10), fue acetilada con anhídrido acético y ácido *p*-toluensulfónico y el producto crudo, sin aislar la acetil bromhidrina, fue tratado con acetato de sodio en ácido acético produciendo el  $3,16,21$ -triacetato de  $\Delta^5$ -pregnen- $3\beta,16\alpha,17\alpha,21$ -tetrol-20-ona (XVIIb). Otro procedimiento consiste en agregar bromo en la doble ligadura y la bromación del grupo metilo en 21 en el diacetato (Ie), tratando después con yoduro de sodio en acetona y acetoxilando por medio de acetato de potasio (10, 11).

El 21-acetato de  $16\beta$ -bromo- $\Delta^4$ -pregnen- $17\alpha,21$ -diol- $3,20$ -diona [21-acetato de  $16\beta$ -bromo "S" (10)] fue acetilado bajo las mismas condiciones usadas anteriormente y tratando brevemente con acetato de sodio en ácido acético, se obtuvo una mezcla de tres sustancias que fueron separadas por cromatografía. La menos polar fue el diacetato de  $16\alpha,17\alpha$ -epoxi- $\Delta^3,5$ -pregnadien- $3,21$ -diol-20-ona (XX). De la fracción más polar se aislaron el  $3,16,21$ -triacetato de  $\Delta^3,5$ -pregnadien- $3,16\alpha,17\alpha,21$ -tetrol-20-ona (XVIc) y el  $16,21$  diacetato de  $\Delta^4$ -pregnen- $16\alpha,17\alpha,21$ -triol- $3,20$ -diona (XVe).

El acetato de enol (XX), también fue preparado por acetilación de la correspondiente  $\Delta^4$ - $3$ -cetona (1) en presencia de ácido *p*-toluensulfónico y el producto resultó idéntico al obtenido en el cromatograma anterior.

La hidroxilación del acetato de  $\Delta^4,16$ -pregnadien- $21$ -ol- $3,20$ -diona (12) con tetróxido de osmio y una hidrólisis posterior con sulfito de sodio bajo condiciones suaves, produjo el compuesto D-homo (XVIIIId o XIXd) con bajo rendimiento. El  $16,21$ -diacetato de  $\Delta^4$ -pregnen- $16\beta,17\alpha,21$ -triol- $3,20$ -diona (XVf) fue preparado según Heusler y Wettstein (5) y el producto de su hidrólisis alcalina fue idéntico al derivado D-homo (XVIIIId o XIXd).

Consideramos interesante la reducción con hidruro de litio y aluminio de los diacetatos (Ic) y (Ie) puesto que se ha reportado que algunos alcoholes esteroideales similares tienen importancia biológica (13, 14). Se prepararon el  $\Delta^5$ -pregnen- $3\beta,16\alpha,17\alpha,20\beta$ -tetrol (XXIa) y

el isómero 16 $\beta$  (XXIb) y también los correspondientes triacetatos (XXIc) y (XXId). También se hizo la reducción con hidruro de litio y aluminio del derivado D-homo (XIa o XIIa) para probar que en las reducciones anteriores no había habido rearrreglos D-homo. En este

TABLA I

## Rotaciones Moleculares de los Esteroides

Compuesto	$[\alpha]_D$	$M_D$	$\Delta M_D$
3,16-Diacetato de $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ , 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -triol-20-ona (Ie)	- 72	-311	+147
3,16-Diacetato de $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ , 16 $\beta$ ,17 $\alpha$ -triol-20-ona (Ic)	- 38	-164	
16 $\alpha$ -Acetoxi-17 $\alpha$ -hidroxi- progesterona (XVc)	+ 49	+190	+202
16 $\beta$ -Acetoxi-17 $\alpha$ -hidroxi- progesterona (XVd)	+101	+392	
21-Acetato de 16 $\alpha$ -acetoxi compuesto S (XVe)	+ 44	+196	+246
21-Acetato de 16 $\beta$ -acetoxi compuesto S (XVf)	+ 99	+442	
3,16,21-Triacetato de $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ , 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrol-20-ona (XVIIb)	-57	-280	+162
3,16,21-Triacetato de $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ , 16 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrol-20-ona (XVIIc)	- 24	-118	
$\Delta^5$ -Pregnen-3 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,20 $\beta$ -tetrol (XXIa)	- 89	-311	+216
$\Delta^5$ -Pregnen-3 $\beta$ ,16 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20 $\beta$ -tetrol (XXIb)	- 27	- 95	
3,16,20-Triacetato de $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ , 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,20 $\beta$ -tetrol (XXIc)	- 88	-418	+256
3,16,20-Triacetato de $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ , 16 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20 $\beta$ -tetrol (XXId)	- 34	-162	
3,16,17-Triacetato de $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ , 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -triol-20-ona (If)	- 74	-351	+114
3,16,17-Triacetato de $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ , 16 $\beta$ ,17 $\alpha$ -triol-20-ona (Id)	- 50	-237	

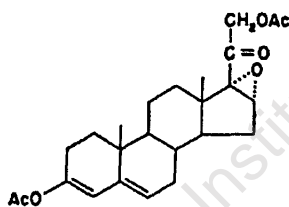


caso se obtuvo un tetrol (XXIa) diferente; se preparó su triacetato (XXIIb) que resultó diferente del (XXIc o XXIId). La hidrogenación del diacetato (Ie) con catalizador de Adams produjo el derivado saturado (XXIII).

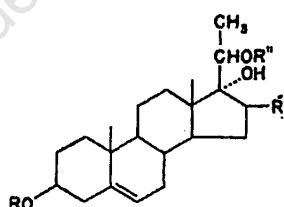
En la tabla I se encuentran los valores de rotaciones moleculares ( $M_D$ ) de los diferentes pares de derivados  $16\alpha$  y  $16\beta$ . Los valores rotacionales de los isómeros  $16\beta$  son los obtenidos por Heusler y Wettstein (5).

Se puede observar que en todos los casos la introducción del grupo  $16\alpha$ -acetoxi da como resultado un gran corrimiento hacia el lado negativo, de los valores  $M_D$ , lo cual está de acuerdo con los datos publicados anteriormente (15).

Los autores agradecen al Dr. Carl Djerassi de la Universidad de Wayne su valiosa ayuda en la preparación de este manuscrito y al Dr. Jorge Rosenkranz de Syntex, S. A., un generoso donativo de esteroides utilizados en este trabajo.

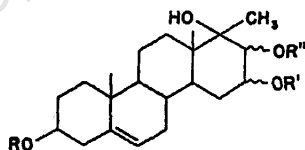


XX



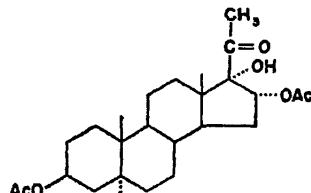
XXI

a, R = H, R' = OH ( $\alpha$ ) R'' = H  
 b, R = H, R' = OH ( $\beta$ ) R'' = H  
 c, R = Ac, R' = AcO ( $\alpha$ ) R'' = Ac  
 d, R = Ac, R' = AcO ( $\beta$ ) R'' = Ac



XXII

a, R = R' = R'' = H  
 b, R = R' = R'' = Ac



XXIII

## PARTE EXPERIMENTAL\*

*3-Acetato de 16β-bromo-Δ<sup>5</sup>-pregnen-3β,17α-diol-20-ona (Ia)*. Se dejó permanecer 30 minutos a temperatura ambiente una solución de acetato de 16α,17α-epoxi-Δ<sup>5</sup>-pregnen-3β-ol-20-ona (10 g.), en 80 ml. de ácido acético y 10 ml. de ácido acético saturado con ácido bromhídrico. Se diluyó con agua helada. Por cristalización de cloroformo-metanol se obtuvieron 9.6 g. de la bromhidrina con p. f. 160-162°. La muestra analítica (prismas gruesos, de cloroformo-hexano) mostró p. f. 174-175°,  $[\alpha]_D -18^\circ$ ,  $\nu$  máx. 1718  $\text{cm}^{-1}$  y banda de oхhidrilo libre.

*Andl. Calc. para C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>BrO<sub>4</sub>*: C, 60.92; H, 7.33; Br, 17.82  
 Encontrado: C, 60.35; H, 7.12; Br, 16.98

*Diacetato de 16β-bromo-Δ<sup>5</sup>-pregnen-3β,17α-diol-20-ona (Ib)*. Se agregaron 3 g. de ácido *p*-toluensulfónico a una solución de la bromhidrina (Ia) (8 g.) en 200 ml. de anhídrido acético, dejándose reposar la mezcla durante 20 horas a temperatura ambiente. Se diluyó con agua y dejó hidrolizar el anhídrido acético; el precipitado aceitoso se extrajo con éter, la capa etérea se lavó con carbonato de sodio y agua. Se secó con sulfato de sodio y evaporó al vacío. Por cristalización de acetona-hexano se obtuvieron 7.5 g. con p. f. 150-154° (d). La muestra analítica se preparó por cristalizaciones repetidas del mismo par de disolventes, p. f. 156-158° (d.),  $[\alpha]_D -22^\circ$ ,  $\nu$  máx. 1736, 1718  $\text{cm}^{-1}$ .

*Andl. Calc. para C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>BrO<sub>5</sub>*: C, 60.59; H, 7.11; Br, 16.14  
 Encontrado: C, 60.84; H, 7.35; Br, 16.28

\* Los puntos de fusión no están corregidos. Las rotaciones fueron determinadas a 20° en cloroformo, a menos que se indique lo contrario. Los espectros en el infra rojo fueron determinados en solución de cloroformo en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 12C de un haz con prisma de cloruro de sodio. Estamos agradecidos a la Srita. Teresa Cárdenas por estas determinaciones, y a la Sra. López por los espectros de absorción en el ultravioleta, que fueron determinados en solución de etanol a 95%, en Syntex, S. A. Los análisis elementales fueron hechos por el Dr. Franz Pascher de Bonn, Alemania.

*Reducción de Ib con zinc.*—A una solución de Ib (2 g.) en 120 ml. de etanol, se agregaron 10 g. de polvo de zinc. Se refluó la mezcla durante 3 h. y después de filtrar el zinc, se evaporó la solución. Cristalizando el residuo de metanol se obtuvieron 990 mg. con p. f. 168-172°. La muestra analítica mostró p. f. 175-177°;  $[\alpha]_D^{25}$   $-39^\circ$ ;  $\lambda$  máx. 238  $m\mu$  (log.  $\epsilon$  4.08);  $\nu$  máx. 1718, 1660  $cm^{-1}$ ; fué identificado con una muestra auténtica por p. f. de la mezcla y comparación del espectro en el infrarrojo.

<i>Anal. Calc. para</i>	$C_{23}H_{32}O_3$ :	C, 77.49; H, 9.05
<i>Encontrado:</i>		C, 77.93; H, 9.07

*Saponificación de Ib con carbonato de potasio.*—Se mezcló una solución de 1 g. de Ib en 40 ml. de metanol con 1 g. de carbonato de potasio en 8 ml. de agua y se refluó durante 1 h. Se concentró a un volumen pequeño, diluyó con agua, extrajo el precipitado con éter y lavó con agua el extracto etéreo. Después de concentrar, cristalizaron 540 mg. de agujas (p. f. 188-189°), que fueron identificadas con una muestra auténtica de 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -epoxi- $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ -ol-20-ona, por p. f. de la mezcla y comparación del espectro en el infrarrojo.

*3,16-Diacetato de  $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -triol-20-ona (Ie).*

a) *Con acetato de sodio.*—Se refluó durante 3 h. una solución de 2 g. de acetyl bromhidrina (Ib) y 6 g. de acetato de sodio anhidro en 150 ml. de ácido acético, se diluyó con agua y el precipitado se aisló con éter en la forma usual. Cristalizando de éter-hexano, se formaron agujas largas (1.32 g.) con p. f. 212°; de las aguas madres se obtuvieron 250 mg. con p. f. 204-208°;  $[\alpha]_D^{25}$   $-72^\circ$ ;  $\nu$  máx. 1736, 1718, 1700  $cm^{-1}$  y banda de oxhidrilo libre.

<i>Anal. para</i>	$C_{25}H_{30}O_6$ :	C, 69.42; H, 8.39
<i>Encontrado:</i>		C, 69.33; H, 8.52

b) *Con acetato de plata.*—Cuando se repitió el experimento anterior con 2 g. de Ib, usando acetato de plata y calentando durante 4 h. en baño de vapor, agitando mecánicamente, se obtuvieron 1.69 g. con p. f. 207-209°. El producto fue identificado con la sustancia

anterior por determinación del p. f. de la mezcla y comparación del espectro en el infrarrojo.

c) *Con piridina.*—Se reflujo durante 2 h. una solución de Ib (500 mg.) y 2 ml. de piridina en 20 ml. de etanol. Después de diluir con agua, el precipitado fue filtrado y lavado con agua. Una cristalización de acetona-hexano produjo el diacetato (Ie) (220 mg.) p. f. 205-206°.

d) *Con colidina.*—Se reflujo durante 1 h. una solución de Ib (3 g.) en 15 ml. de colidina y el bromhidrato de colidina empezó a precipitarse a los pocos minutos. Se filtró y lavó con éter (rendimiento 1.1 g.). Se agregó más éter. Después de lavados sucesivos con ácido clorhídrico diluido y agua, el extracto etereo fue concentrado, produciendo 1.82 g. con p. f. 208-209°,  $[\alpha]_D -71^\circ$ . No hubo depresión en el p. f. de las mezclas con los productos obtenidos por los otros métodos, y los espectros en el infrarrojo fueron idénticos.

Tratando 300 mg. del diacetato (Ie) en 5 ml. de piridina anhidra con una mezcla de 5 ml. de piridina y 300 mg. de trióxido de cromo y dejando la mezcla 24 h. a temperatura ambiente, se recobró el diacetato (Ie) sin alteración.

También se recobró inalterado el diacetato (Ie) después de calentar durante 1 h. en baño de vapor con piridina y anhídrido acético.

*Triacetato de  $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -triol-20-ona (If).*—Se disolvieron 200 mg. de diacetato (Ic) y 100 mg. de ácido *p*-toluensulfónico en 8 ml. de anhídrido acético y se dejaron reposar 16 h. a temperatura ambiente. Agregando agua, aislando con éter en la forma usual y cristalizando de metanol, se obtuvieron 170 mg. de pequeñas placas, p. f. 209-210°; la muestra analítica mostró p. f. 214-216° (de metanol);  $[\alpha] -74^\circ$ ;  $\nu$  máx. 1736, 1700  $\text{cm}^{-1}$ .

*Anal. Calc. para  $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_7$ :* C, 68.33; H, 8.07

*Encontrado:* C, 68.54; H, 8.03

*3,16-diacetato de  $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ ,16 $\beta$ ,17 $\alpha$ -triol-20-ona (Ic).*—Siguiendo el método descrito por Heusler y Wettstein (5) se preparó este diacetato con el mismo rendimiento aproximadamente; nuestro producto mostró p. f. 174-175°;  $[\alpha]_D -35^\circ$ ;  $\nu$  máx. 1736, 1700  $\text{cm}^{-1}$  y banda de oxhidrilo libre. El espectro en el infrarrojo resultó diferente del de

nuestro isomero (Ie). [reportado (5) p. f. 169-171°;  $[\alpha]^{26}_D$   $-38^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ )].

*Triacetato de  $\Delta^5$ -pregnen- $3\beta,16\beta,17\alpha$ -triol-20-ona (Id).*—El diacetato (Ic) (175 mg.) fue acetilado con 50 miligramos de ácido *p*-toluen-sulfónico en 5 ml. de anhídrido acético. Cristalizando de éter-hexano se obtuvieron 90 mg. p. f. 203-204°;  $\nu$  máx. 1736, 1700  $\text{cm}^{-1}$  [el p. f. de la mezcla con el isomero 16 $\alpha$  (If) dio depresión y el espectro en el infrarrojo de los dos isomeros fue diferente].

<i>Anal.</i> Calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_7$ :	C, 68.33; H, 8.07
Encontrado:	C, 68.13; H, 8.00

*Compuesto D-homo (XIa o XIIa) a partir del diacetato (Ie).*

a) *Con bicarbonato de potasio.* Se reflujo durante una hora una solución conteniendo 1 g. de diacetato (Ie), 1.5 g. de bicarbonato de potasio, 100 ml. de metanol y 20 ml. de agua, se concentró a un volumen pequeño, diluyó con agua, recolectó el precipitado y lavó con agua. Cristalizando de acetona-éter se obtuvieron 250 mg. de agujas pequeñas, p. f. 240-242°; la muestra analítica (de metanol-éter) mostró p. f. 243-244°;  $[\alpha]_D$   $-63^\circ$ ;  $\nu$  máx. 1700  $\text{cm}^{-1}$  y banda de oxhidrilo libre.

<i>Anal.</i> Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4$ :	C, 72.38; H, 9.26
Encontrado:	C, 72.13; H, 9.04

La saponificación del diacetato (Ie) (1.5 g.) con 1 g. de carbonato de potasio, produjo 490 mg. de compuesto D-homo (XIa o XIIa), p. f. 233-237°; recristalizado de acetona-éter, p. f. 238-240°.

b) *Hidrólisis con ácido clorhídrico.* Se calentó durante 2 horas 1 g. del diacetato (Ie) con 8 ml. de ácido clorhídrico en 100 ml. de metanol. Después de concentrar a un volumen pequeño, la solución fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada perfectamente con agua y evaporada. Se cristalizó el residuo de acetona-éter obteniéndose 470 mg., p. f. 230-235°; varias cristalizaciones de acetona-éter dieron agujas pequeñas, p. f. 235-238°. Este producto no dio depresión al mezclarse con los compuestos D-

homo obtenidos por hidrólisis alcalina, y los espectros en el infrarrojo fueron idénticos.

*Diacetato del compuesto D-homo (XIb o XIIb).* Se calentaron durante una hora en el baño de vapor 200 mg. del triol D-homo (XI o XIIa) con 2 ml. de piridina y 2 ml. de anhídrido acético. Se diluyó con agua y el precipitado se filtró. Cristalizando de acetona se obtuvieron 100 mg. con p. f. 245-250°. La muestra analítica mostró p. f. 253-254° (de acetona-éter);  $[\alpha]_D -55^\circ$ ;  $\nu$  máx. 1736, 1700  $\text{cm}^{-1}$ .

<i>Anal. Calc.</i> para $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_6$ :	C, 69.42; H, 8.39
Encontrado:	C, 69.53; H, 8.32

*Triacetato del compuesto D-homo (XIc o XIIc).*\* La acetilación del derivado D-homo (XIa o XIIa) (120 mg.) fue llevada a cabo con 10 ml. de anhídrido acético y 50 mg. de ácido *p*-toluensulfónico (p. f. 195-197° de éter-hexano). La muestra analítica mostró p. f. 203-204° (pequeñas placas brillantes);  $[\alpha]_D -26^\circ$ ;  $\nu$  máx. 1736, 1718  $\text{cm}^{-1}$ .

<i>Anal. Calc.</i> para $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_7$ :	C, 68.33; H, 8.07
Encontrado:	C, 68.69; H, 8.36

La saponificación de 1.2 g. del diacetato (Ic) con 1 g. de carbonato de potasio produjo 515 mg., p. f. 233-238° (de metanol-éter). Cristalizando del mismo disolvente, mostró p. f. 237-238°;  $[\alpha]_D -65^\circ$ . Este derivado D-homo no dio depresión en el p. f. de la mezcla con los productos obtenidos por la hidrólisis del diacetato (Ie). Los espectros en el infrarrojo también fueron idénticos [reportado: (5) p. f. 235-237°;  $[\alpha]_D^{26} -63^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ )].

Nuestro diacetato mostró p. f. 250-255° (de acetona-hexano). [Reportado (5) p. f. 242-244°,  $[\alpha]_D -34^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ )]; [Inhoffen también preparó este diacetato (7), p. f. 232-234°,  $[\alpha]_D -38.5^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ )]. Este diacetato resultó idéntico en todas sus constantes al obtenido anteriormente.

\* K. Heusler y A. Wettstein describen un triacetato (p. f. 157°), obtenido por acetilación del derivado D-homo (XIa o XIIa) con anhídrido acético y piridina.

El mismo triacetato (XIc o XIIc) fue obtenido por acetilación del diacetato (XIb o XIIb).

*Saponificación del diacetato (Ie) en presencia de polvo de zinc.* Se refluó la solución del diacetato (Ie) (350 mg.) en 50 ml. de metanol, 2 g. de polvo de zinc y 300 mg. de carbonato de potasio en 5 ml. de agua durante 2 horas agitando mecánicamente, y se filtró el zinc. Se concentró la solución a un volumen pequeño y diluyó con agua. Se recolectó el precipitado y lavó con agua. Cristalizando de metanol-éter se obtuvieron 210 mg. con p. f. 238-239°. Repetidas cristalizaciones de metanol-éter elevaron el p. f. a 245-248°;  $[\alpha]_D -65^\circ$  (etanol);  $\nu$  máx. (mull) 1700  $\text{cm}^{-1}$  y banda de oxhidrilo libre.

El diacetato mostró p. f. 172-174° (de éter-hexano);  $[\alpha]_D -93^\circ$ ;  $\nu$  máx. 1736, 1700  $\text{cm}^{-1}$  y banda de oxhidrilo libre.

Repetimos la hidroxilación selectiva de la doble ligadura en 16 en el acetato  $\Delta^5,16$ -pregnadien-3 $\beta$ -ol-20-ona siguiendo el método descrito por Inhoffen (7). En nuestro experimento el producto de la hidrólisis del éster osmico mostró p. f. 242-245°,  $[\alpha]_D -62^\circ$  (etanol). Este triol D-homo no dio depresión en el p. f. de la mezcla y su aspecto en el infrarrojo fue idéntico al del compuesto D-homo obtenido anteriormente. El diacetato mostró p. f. 173-174° y resultó idéntico al diacetato anterior según p. f. de la mezcla y comparación en el infrarrojo [reportado (7) p. f. 170-171°;  $[\alpha]_D -98.8$  ( $\text{CHCl}_3$ )].

Saponificando 400 mg. del diacetato (Ic) en presencia de polvo de zinc, siguiendo el procedimiento anterior, se obtuvieron solamente 110 mg. del triol D-homo (XIa o XIIa), p. f. 239-241°. Identificado por p. f. de la mezcla y comparación en el infrarrojo con un espécimen auténtico.

*17a-Metil-D-homo- $\Delta^5$ -androstén-3 $\beta$ -ol-16,17-diona (XIV).* Se refluó durante 3 horas el diacetato (Ie) (1 g.) en una solución de 8 g. de hidróxido de potasio en 100 ml. de metanol. La solución fue concentrada a un volumen pequeño, diluida con agua, acidulada y extraída. Al agregar hexano cristalizaron 530 mg. con p. f. 170-176°. Varias recrystalizaciones de metanol produjeron 390 mg., p. f. 192-193°;  $[\alpha]_D -54^\circ$ ;  $\lambda$  máx. 276  $\text{m}\mu$  ( $\log. \epsilon$  3.97);  $\nu$  máx. 1650  $\text{cm}^{-1}$  y banda de oxhidrilo libre.

*Andl. Calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3$ :* C, 76.32; H, 9.15  
 Encontrado: C, 76.16; H, 9.15

El triol de Inhoffen (7) (150 mg.) produjo 100 mg. de la diacetona, p. f. 190-192°;  $[\alpha]_D -52^\circ$ . Resultó idéntico al producto anterior por p. f. de la mezcla y comparación en el infrarrojo [reportado (7) p. f. 186-187°;  $\lambda$  máx. 277  $\mu$  ( $\epsilon$  9120)]. Un tratamiento similar del diacetato (1c) o del compuesto D-homo (XIa o XIIa) produjo dietonas idénticas en todos sus aspectos con los productos anteriores.

El diacetato (XIIIb) mostró p. f. 204-206°;  $[\alpha]_D -64^\circ$ ;  $\lambda$  máx. 244  $\mu$  ( $\log. \epsilon$  4.08);  $\nu$  máx. 1750, 1718, 1675  $\text{cm}^{-1}$  [reportado (7) p. f. 197-198°;  $[\alpha]_D -68.4^\circ$ ;  $\lambda$  máx. 244  $\mu$  ( $\epsilon$  11,230)].

*Anal. Calc.* para  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_5$ : C, 72.43; H, 8.27  
 Encontrado: C, 72.09; H, 8.15

*16 $\beta$ -Bromo-17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona (XVa).*\* La 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -epoxiprogesterona (12 g.) fue transformada en la bromhidrina con ácido bromhídrico en ácido acético en la misma forma en que se preparó Ia. Cristalizando de cloroformo-hexano se obtuvieron 14.5 g. de prismas gruesos, con p. f. 190° (d.). La muestra analítica (de acetona-hexano) mostró p. f. 193-195° (empezó a descomponerse a 186°);  $[\alpha]_D +92^\circ$ ;  $\lambda$  máx. 240-242, 300  $\mu$  ( $\log. \epsilon$  4.24, 2.07);  $\nu$  máx. 1718, 1700, 1660  $\text{cm}^{-1}$  y banda de oxhidrilo libre.

*Anal. Calc.* para  $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{BrO}_3$ : C, 61.59; H, 7.13  
 Encontrado: C, 62.05; H, 7.21

*Diacetato de 16 $\beta$ -bromo- $\Delta^{3,5}$ -pregnadien-3,17 $\alpha$ -diol-20-ona (XVIa).* La bromhidrina (XVa) (10 g.) fue acetilada en 130 ml. de anhídrido acético y 2 g. de ácido *p*-toluensulfónico, en la misma forma en que se preparó Ib. Cristalizando de éter-hexano se obtuvieron 8.9 g. de agujas prismáticas brillantes, p. f. 134-135° (d.). La muestra analítica mostró p. f. 145-148° (d.);  $[\alpha]_D -74^\circ$ ;  $\lambda$  máx. 234  $\mu$  ( $\log. \epsilon$  4.30);  $\nu$  máx. 1736  $\text{cm}^{-1}$ .

*Anal. Calc.* para  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{BrO}_5$ : C, 60.83; H, 6.73; Br, 16.21  
 Encontrado: C, 61.08; H, 7.01; Br, 16.22

\* Este producto fue preparado por Julián (2), pero no fue caracterizado.



*Diacetato de  $\Delta^3,5$ -pregnadien-3,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -triol-20-ona (XVIb).* Se refluaron durante 6 horas 2 g. del acetato de enol (XVIa) con 10 ml. de piridina en 100 ml. de etanol. El producto fue aislado como en el experimento anterior y recristalizado de acetona-éter, p. f. 195-197°, rendimiento 1.23 g. La muestra analítica mostró p. f. 199-200° (pequeñas placas de acetona-éter); prueba con tetranitrometano positiva;  $[\alpha]_D -128^\circ$ ;  $\lambda$  máx. 234  $m\mu$  (log.  $\epsilon$  4.31);  $\nu$  máx. 1736, 1700  $cm^{-1}$  y banda de oxhidrilo libre.

*Anal. Calc. para  $C_{25}H_{34}O_6$*       C, 69.74; H, 7.96  
*Encontrado:*                              C, 69.81; H, 7.96

*16 $\alpha$ -Acetoxi-17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona (XVc).* Se refluaron durante 6 horas 4 g. del acetato enol (XVIa) con 8 g. de acetato de sodio anhidro en 120 ml. de ácido acético, se diluyó con agua y el precipitado se filtró y lavó bien con agua; cristalizando de acetona-hexano se obtuvieron 2.9 g. de agujas largas prismáticas con p. f. 174-176°; por recristalización se elevó el p. f. a 175-177°;  $[\alpha]_D +49^\circ$ ;  $\lambda$  máx. 240  $m\mu$  (log.  $\epsilon$  4.20);  $\nu$  máx. 1736, 1700, 1660  $cm^{-1}$  y banda de oxhidrilo libre.

*Anal. Calc. para  $C_{23}H_{32}O_5$ :*      C, 71.10; H, 8.30  
*Encontrado:*                              C, 71.31; H, 8.36

*16 $\alpha$ -Acetoxi-17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona (XVc).* Se refluó durante 12 horas el acetato de enol (XVIb) (800 mg.) y 2 g. de acetato de sodio anhidro en 40 ml. de ácido acético. Cristalizando de acetona-éter se obtuvieron 200 mg. p. f. 171-173° y 200 mg. p. f. 165-168°, de las aguas madres;  $[\alpha]_D +49.6^\circ$ ,  $\lambda$  máx. 240  $m\mu$  (log.  $\epsilon$  4.20), identificado con los productos anteriores por los métodos usuales.

La hidrólisis de (XVIb) (200 mg.) en 10 ml. de metanol y 100 mg. de ácido *p*-toluensulfónico, a reflujo durante 2 horas, después de diluir con agua y extraer con éter dio 90 mg. de (XVc) p. f. 167-169° (de acetona-éter). Posteriores cristalizaciones elevaron el p. f. a 175-177°;  $[\alpha]_D +47^\circ$  identificado también por los métodos usuales con los productos obtenidos anteriormente.

*Compuesto D-homo (XVIIIa o XIXa) de (XVc).* Se reflujo durante 1 hora una mezcla de (XVc) (3.4 g.), 100 ml. de metanol,

2 g. de carbonato de potasio y 10 ml. de agua. La solución fue concentrada a un volumen pequeño, diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó, secó, concentró y agregando éter, cristalizaron 1.02 g. de pequeñas agujas, p. f. 220-222°. Una cristalización posterior de acetona-éter elevó el p. f. a 227-228°;  $[\alpha]_D +86^\circ$ ;  $\lambda$  máx. 240  $m\mu$  (log.  $\epsilon$  4.23);  $\nu$  máx. 1700, 1660  $cm^{-1}$  y banda de oxhidrilo libre.

*Anál.* Calc. para  $C_{23}H_{32}O_5$ : C, 71.10; H, 8.30  
Encontrado: C, 71.07; H, 8.46

El *diacetato* (XVIIIc o XIXc) preparado de igual modo, nada más prolongado a 2 horas el tiempo de calentamiento, dio un p. f. 200-203° (de acetona-éter);  $[\alpha]_D +89^\circ$ ;  $\lambda$  máx. 238  $m\mu$  (log.  $\epsilon$  4.30);  $\nu$  máx. 1736, 1718, 1660  $cm^{-1}$ .

*Anál.* Calc. para  $C_{23}H_{34}O_6$ : C, 69.74; H, 7.96  
Encontrado: C, 70.38; H, 7.90

*16 $\beta$ -Acetoxi-17 $\alpha$ -hidroxi-progesterona* (XVd). Esta sustancia fue preparada por el método de Heusler y Wettstein (5) con p. f. 185-186° (acetona-hexano);  $[\alpha]_D +87^\circ$ ;  $\lambda$  máx. 240  $m\mu$  (log.  $\epsilon$  4.21);  $\nu$  máx. 1736, 1718, 1660  $cm^{-1}$  y banda de oxhidrilo libre [reportado: p. f. 183-184°;  $[\alpha]_D +101^\circ$  ( $CHCl_3$ );  $\lambda$  máx. 242  $m\mu$  ( $\epsilon$  16,600)]. Da depresión del p. f. al mezclar con el isómero 16 $\alpha$  (XVc) y los espectros en el infrarrojo son diferentes.

El producto D-homo de la saponificación fue obtenido con el método de los autores suizos (5) y mostró p. f. 221-223°; fue identificado por los métodos usuales con el derivado D-homo (XVIIIa o XIXa) obtenidos al saponificar el isómero 16 $\alpha$ -hidroxi (XVc).

El producto de la oxhidrilación con tetróxido de osmio de la  $\Delta^{4,16}$ -pregnadien-3,20-diona fue preparado siguiendo el procedimiento de Inhoffen; mostró p. f. 223-225°;  $[\alpha]_D +98^\circ$  y fue identificado con los derivados D-homo anteriores por p. f. de la mezcla y comparación del espectro en el infrarrojo.

*3,21-Diacetato de 16 $\beta$ -bromo- $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-20-ona* (XVIIa). El diacetato de 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -epoxi- $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ ,21-diol-20-ona (1) (2.73 g.) fue transformado a la bromhidrina en la forma des-

crita anteriormente. La cristalización de éter-hexano produjo 2.72 g. de prismas pequeños p. f. 135-140° (d.). La muestra analítica mostró p. f. 173-175° (d.) (agujas de acetona-hexano);  $[\alpha]_D -56.7^\circ$ ;  $\nu$  máx. 1736  $\text{cm}^{-1}$  y banda de oxhidrilo libre.

*Anál.* Calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{BrO}_6$ : C, 58.70; H, 6.89; Br, 15.62  
Encontrado: C, 58.95; H, 6.88; Br, 15.65

*3,16,21-Triacetato de  $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrol-20-ona (XVIIb).* (a) *De (XVIIa).* Se disolvieron 2.1 g. de bromhidrina (XVIIa) y 100 mg. de ácido *p*-toluensulfónico en 40 ml. de anhídrido acético. Se calentó la mezcla durante 2 horas a 70° y después de dejarla a temperatura ambiente durante 24 horas, se virtió en agua, se extrajo con éter y se lavó el extracto etéreo con solución de carbonato de sodio y agua. Se disolvieron la acetyl bromhidrina aceitosa y 5 g. de acetato de sodio anhidro en 50 ml. de ácido acético y se reflujo la mezcla durante 1.5 horas. Se diluyó con agua y extrajo con éter; el extracto etéreo fue lavado con carbonato de sodio y agua. El residuo, obtenido después de evaporar, cristalizó de benceno-hexano, produciendo 625 mg. p. f. 208-210°. La muestra analítica mostró p. f. 210-212° (agujas largas de metanol);  $[\alpha]_D -57^\circ$ ;  $\nu$  máx. 1736  $\text{cm}^{-1}$  y bandas de oxhidrilo libre.

*Anál.* Calc. para  $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_8$ : C, 66.10; H, 7.88  
Encontrado: C, 66.18; H, 7.86

(b) *De Ie.*—Se bromó 1 g. del diacetato (Ie) en 30 ml. de ácido acético glacial y unas cuantas gotas de solución saturada de ácido bromhídrico en ácido acético, agregando a gotas una solución de 700 mg. de bromo en 10 ml. de ácido acético. Se dejó permanecer la solución a temperatura ambiente durante una hora, se diluyó con agua y extrajo con éter. El residuo que quedó después de remover el disolvente, junto con 1.1 g. de yoduro de sodio fue disuelto en acetona (100 ml.) y reflujo durante 1 hora. Se agregaron 10 g. de acetato de potasio (acabado de preparar por neutralización de bicarbonato de potasio con ácido acético) y se reflujo durante 6 horas. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con éter. Cristalizando de éter-hexano se obtuvieron agujas (400 mg.) p. f. 194-196°; varias cris-

talizaciones de metanol elevaron el p. f. a 208-210°;  $[\alpha]_D -57^\circ$ , identificado con el producto anterior por los métodos usuales.

3,16,21-Triacetato de  $\Delta^3,6$ -pregnadien-3,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrol-20-ona (XVIc). 16,21-diacetato de  $\Delta^4$ -pregnen-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona (XVe) y diacetato de 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -epoxi- $\Delta^3,5$ -pregnadien-3,21-diol-20-ona (XX). Se acetiló el acetato de 16 $\beta$ -bromo compuesto "S" (XVb)\* (1.8 g.) en 100 ml. de anhídrido acético con 200 mg. de ácido *p*-toluensulfónico bajo las mismas condiciones usadas para la bromhidrina (XVIIa). El residuo aceitoso fue acetoxilado también en la misma forma usada para (XVIIa). El producto aceitoso fue cromatografiado en 50 g. de alúmina (lavada previamente con acetato de etilo). Cristalizaron las fracciones que fueron eluidas con benceno-hexano 1:1, con benceno-éter 1:1, 1:2, 1:3 y con éter.

Las fracciones eluidas con benceno-hexano 1:1 fueron combinadas y recrystalizadas de acetona-hexano, produciendo 200 mg. de diacetato de 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -epoxi- $\Delta^3,5$ -pregnadien-3,21-diol-20-ona (XX) p. f. 183-185°; prueba positiva con tetranitrometano;  $[\alpha]_D -33^\circ$ ;  $\lambda$  máx. 284  $m\mu$  (log.  $\epsilon$  4.26);  $\nu$  máx. 1736, 1718  $cm^{-1}$ .

<i>Anal.</i> Calc. para $C_{25}H_{32}O_6$ :	C, 70.07; H, 7.53
Encontrado:	C, 69.92; H, 7.61

Esta sustancia fue idéntica a un producto preparado por acetilación (en presencia de ácido *p*-toluensulfónico) de 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -epoxi-21-acetoxi-progesterona (I) (250 mg.). La cristalización de acetona-hexano produjo 140 mg. de agujas, p. f. 184-186°;  $[\alpha]_D -36^\circ$ .

Las fracciones cristalinas eluidas con benceno-éter 1:1, 1:2 y 1:3 fueron combinadas y recrystalizadas de acetona-hexano, produciendo XVIc en prismas pequeños, (80 mg.) p. f. 170-172°; prueba positiva con tetranitrometano;  $[\alpha]_D -93^\circ$ ;  $\lambda$  máx. 234  $m\mu$  (log.  $\epsilon$  4.29);  $\nu$  máx. 1736  $cm^{-1}$  y banda de oxhidrilo libre.

<i>Anal.</i> Calc. para $C_{27}H_{30}O_8$ :	C, 66.37; H, 7.43
Encontrado:	C, 66.10; H, 7.44

\* Obtenido por la apertura del oxido de la 16 $\alpha$ -17 $\alpha$ -epoxi-21-acetoxi progesterona (véase ref. 10).

Después de varias recrystalizaciones de acetona-éter, las fracciones eluidas con éter produjeron XVe en agujas pequeñas (40 mg.) p. f. 200-202°;  $[\alpha]_D +44^\circ$ ;  $\lambda$  máx. 240  $m\mu$  (log.  $\epsilon$  4.19);  $\nu$  máx. 1736, 1700, 1660  $cm^{-1}$  y banda de oxhidrilo libre.

*Andl. Calc. para*  $C_{25}H_{34}O_7$ : C, 67.24; H, 7.67  
Encontrado: C, 67.27; H, 7.74

*Compuesto D-homo (XVIII d o XIX d) preparado por oxhidrilación selectiva de acetato de  $\Delta^{4,16}$ -pregnadien-21-ol-3,20-diona\* con tetróxido de osmio.* Se disolvieron 3.48 g. de acetato de  $\Delta^{4,16}$  pregnadien-21-ol-3,20-diona en 400 ml. de éter anhidro y se agregaron 2.4 g. de tetróxido de osmio. Se dejó reposar la solución durante 4 días, después se filtró el precipitado negro (5 g.), se disolvió en 300 ml. de etanol y se agregaron 30 g. de sulfito de sodio en 300 ml. de agua. Se barboteó nitrógeno y se tapó el frasco; se agitó la mezcla durante 40 horas a temperatura ambiente, se filtró a través de Celita, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con agua, secados y evaporados. El residuo aceitoso cristalizó al agregársele éter (150 mg.), p. f. 218-220°. La muestra analítica mostró p. f. 228-230° (prismas pequeños de metanol-éter);  $[\alpha]_D +82^\circ$  (etanol);  $\lambda$  máx. 240  $m\mu$  (log.  $\epsilon$  4.23);  $\nu$  máx. 1718-1670  $cm^{-1}$  y banda de oxhidrilo libre.

*Acetato de 16 $\beta$ -acetoxi compuesto "S". (XVf).* Fue preparado usando el método reportado por Heusler y Wettstein (5), p. f. 168-170°;  $[\alpha]_D +101^\circ$ ;  $\lambda$  máx. 240, 294  $m\mu$  (log.  $\epsilon$  4.24, 2.24);  $\nu$  máx. 1736, 1700, 1760  $cm^{-1}$  y banda de oxhidrilo libre. (Reportado, p. f. 167-168°;  $[\alpha]_D +99^\circ$  ( $CHCl_3$ );  $\lambda$  máx. 241  $m\mu$  ( $\epsilon$  17,000).

La saponificación de esta sustancia fue también llevada a cabo bajo las condiciones descritas anteriormente (5) y el producto mostró p. f. 227-229°;  $[\alpha]_D +88^\circ$  (etanol) [reportado p. f. 225-227° (d.);  $[\alpha]_D +101^\circ$  (cloroformo-etanol);  $\lambda$  máx. 241  $m\mu$  ( $\epsilon$  16,800)]. Esta sustancia fue identificada con el producto de oxhidrilación del acetato de  $\Delta^{4,16}$  pregnadien-21-ol-3,20-diona, por el método usual.

$\Delta^5$ -Pregnen-3 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,20 $\beta$ -tetrol (XXIa). Se agregaron lentamente

\* Esta sustancia fue preparada con el método de Cole y Julián (Ref. 12).

te 1.5 g. del diacetato (Ie) en 40 ml. de tetrahidrofuranó anhidro a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (500 mg.) en 30 ml. del mismo disolvente. Cuando se acabó de agregar, se refluyó la mezcla durante 30 minutos. Se descompuso el exceso de hidruro de litio y aluminio con unas cuantas gotas de acetato de etilo y se agregaron 5 ml. de solución saturada de sulfato de sodio seguidos por sulfato de sodio anhidro. Se filtró y evaporó la solución. El residuo se cristalizó de acetona-éter; se obtuvieron 690 mg. p. f. 267-270°. La muestra analítica mostró p. f. 298-300°;  $[\alpha]_D -89^\circ$  (etanol).

*Andl. Calc. para  $C_{21}H_{34}O_4$ :* C, 71.96; H, 9.78  
 Encontrado: C, 72.53; H, 9.83

El *triacetato* (XXIc) mostró p. f. 212-213° (agujas ligeras de acetona-hexano);  $[\alpha]_D -88^\circ$ ;  $\nu$  máx. 1736  $cm^{-1}$  y banda de oxhidrilo libre.

*Andl. Calc. para  $C_{27}H_{40}O_7$ :* C, 68.04; H, 8.46  
 Encontrado: C, 68.33; H, 8.83

$\Delta^5$ -*Pregnen-3 $\beta$ ,16 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20 $\beta$ -tetrol* (XXIb). La reducción de 500 mg. de Ic en 50 ml. de tetrahidrofurano con 400 mg. de hidruro de litio y aluminio fue llevada a cabo en la misma forma descrita anteriormente. Cristalizando de acetona-éter se obtuvieron 200 mg. p. f. 245-248°;  $[\alpha]_D -27^\circ$  (etanol).

*Andl. Calc. para  $C_{21}H_{34}O_4H_2O$ :* C, 68.44; H, 9.85  
 Encontrado: C, 68.79; H, 9.83

El *triacetato* (XXId) mostró p. f. 228° (pequeños prismas de acetona-hexano);  $[\alpha]_D -34^\circ$ ;  $\nu$  máx. 1736  $cm^{-1}$  y banda de oxhidrilo libre.

*Andl. Calc. para  $C_{27}H_{40}O_7$ :* C, 68.04; H, 8.46  
 Encontrado: C, 67.52; H, 8.79

$17\alpha$ -*Metil-D-homo- $\Delta^5$ -androsten-3 $\beta$ ,16 $\xi$ -tetrol* (XXIIa). El compuesto D-homo se redujo con hidruro de litio y aluminio (300 mg.) en 100 ml. de tetrahidrofurano como se ha descrito.

La cristalización de metanol-éter dio 325 mg. de prismas p. f. 300-302°. La muestra analítica tuvo un p. f. de 310-312° (metanol-éter);  $[\alpha]_D -50^\circ$  (etanol).

*Anal. Calc. para  $C_{27}H_{40}O_7$ :* C, 71.96; H, 9.78  
 Encontrado: C, 71.77; H, 9.89

El triacetato XXIIb, mostró p. f. 231-232° (acetona-éter);  $[\alpha]_D -55^\circ$ ;  $\nu$  máx. 1736  $cm^{-1}$  y banda de oxhidrilo libre.

*Anal. Calc. para  $C_{27}H_{40}O_7$ :* C, 68.04; H, 8.46  
 Encontrado: C, 67.93; H, 8.45

3,16-Diacetato de alopregnan-3 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -triol-20-ona. (XXIII). El diacetato (Ic) (2 g.) en 100 ml. de ácido acético glacial fue hidrogenado en presencia de 200 mg. de catalizador de Adams (prehidrogenado) hasta que absorbió una molécula de hidrógeno. Se filtró el catalizador y la solución fue diluida con agua y extraída con éter.

Cristalizando de éter-hexano se obtuvieron 1.15 g. de agujas, p. f. 159-162°. La muestra analítica mostró p. f. 161-163° (de acetona-hexano);  $[\alpha]_D -33^\circ$ ;  $\nu$  máx. 1736, 1718, 1700  $cm^{-1}$  y banda de oxhidrilo libre.

*Anal. Calc. para  $C_{25}H_{38}O_6$ :* C, 69.09; H, 8.81  
 Encontrado: C, 69.47; H, 8.88

## RESUMEN

La eliminación con zinc del grupo acetoxi y del átomo de bromo del 3,17-diacetato de 16 $\beta$ -bromo- $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ ,17 $\alpha$ -diol-20-ona, produjo el acetato de  $\Delta^5,16$ -pregnadien 3 $\beta$ -ol-20-ona. Los alcalis fuertes dieron el 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$  óxido correspondiente. Los agentes acetoxilantes y las bases suaves convirtieron los esteroides 16 $\beta$ -bromo-17 $\alpha$ -acetoxi-20-ceto a los compuestos 16 $\alpha$ -acetoxi,17 $\alpha$  hidroxí-20-ceto. Se estudiaron los productos de hidrólisis de los compuestos anteriores.

## BIBLIOGRAFIA

1. Julian, Meyer, Karpel y Ryden. *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 3574 (1949).
2. Colton, Nes, van Dorp, Mason y Kendall. *J. Biol. Chem.*, 194, 235 (1952).
3. Turner, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 3489 (1954).
4. Poos, Arth, Beyler y Sarett. *Ibid.*, 75, 422 (1953).
5. Heusler y Wettstein. *Chem. Ber.*, 87, 1301 (1954).
6. Turner, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 3484 (1953).
7. Inhoffen, Blomeyer y Brückner. *Chem. Ber.*, 87, 593 (1954).
8. Arth, Poos y Sarett. *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 3834 (1955) (Nota 9).
9. Bedoukian. *Ibid.*, 67, 1430 (1945).
10. Julian, Meyer, Karper y Ryden Waller. *Ibid.*, 72, 5145 (1950).
11. Rosenkranz, Pataki, Kaufmann, Berlin y Djerassi. *Ibid.*, 72, 4081 (1950).
12. Cole y Julian. *J. Org. Chem.*, 19, 131 (1954).
13. Hirschmann y Hirschmann. *J. Biol. Chem.*, 57, 601 (1945).
14. Hirschmann y Hirschmann. *Ibid.*, 184, 259 (1950).
15. Fukushima y Gallagher, *J. Chem. Soc.*, 73, 196 (1951).