

## SINTESIS Y ESTEREOQUIMICA DE ESTEROIDES SUBSTITUIDOS EN 16\*

*P. Crabbé y J. Romo*

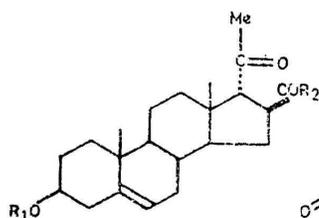
Contribución conjunta de los Laboratorios de Investigación de Syntex, S. A. y del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México (Nº 132).

Recientemente han aparecido varios artículos sobre la adición de ácido cianhídrico a la doble ligadura 16, de varios  $\Delta^{16}$ -20-oxo-pregnenos y los productos que se obtienen por hidrólisis alcalina de ellos. Esta nota concierne a algunos resultados nuevos, que muestran que la estereoquímica de estos  $\Delta^5$ -pregnenos substituidos en 16 y 17, es más complicada de lo que se suponía en un principio.

En 1958, Romo (1) y posteriormente, Ellis, Petrov y Wedlake (2), reportaron la preparación de la 16 $\alpha$ -ciano- $\beta$ -hidroxi- $\Delta^5$ -pregnen-20-ona (I), así como el ácido correspondiente obtenido por hidrólisis alcalina vigorosa del compuseto (I). La estructura propuesta originalmente para la 16 $\alpha$ -carboxi- $\beta$ -hidroxi- $\Delta^5$ -pregnen-20-ona, (1, 2) fue revisada por Mazur y Cella (3), quienes propusieron la configuración 16 $\beta$ -carboxi-17 $\alpha$ -acetilo (IIa), basándose en los valores de la rotación molecular. La relación 16, 17 *trans*, se dedujo de la evidencia química (I) y los estudios de dispersión rotatoria (4), confirmaron la orientación  $\alpha$  del grupo 17-acetilo. Estas asignaciones de configuración no dan, sin embargo, una explicación satisfactoria de las notables propiedades espectroscópicas mostradas por la 16-hidroxi-metil-pregesterona (III) (1), obtenida a partir de (IIa) y que se encuentra como hemiacetal. Los modelos moleculares de este compuesto indican claramente que los substituyentes en 16 y 17, deben tener una relación *cis*.

\* Traducido de Chemistry and Industry 408 (1962), con permiso de los editores.

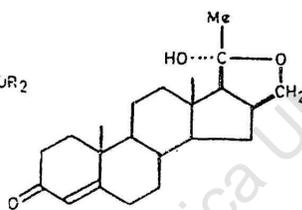
La asignación de la configuración  $16\beta$ ,  $17\beta$  a este hemiacetal (III), resultó de la observación de que en la serie con sustituyentes en  $16\beta$ , la cadena lateral acetilo en  $17$ , se invierte fácilmente. En el caso de (III), la fuerza motriz para producir la inversión en  $17$  se debe probablemente a la mayor energía resultante de la formación del hemiacetal, entre el hidroximetilo en  $16$  y la cetona en  $20$ .



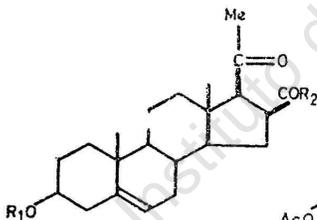
(II,  $\sigma$ :  $R_1 = H$ ;  $R_2 = OH$ ;

$\Delta$ :  $R_1 = Ac$ ;  $R_2 = OH$ ;

$c$ :  $R_1 = Ac$ ;  $R_2 = NH[CH_2]_2NEt_2$   
 $Me^+ I^-$ )



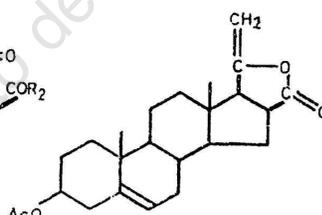
(III)



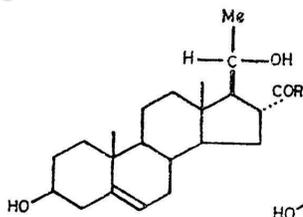
(IV,  $\sigma$ :  $R_1 = H$ ;  $R_2 = OH$ ;

$\Delta$ :  $R_1 = H$ ;  $R_2 = OMe$ ;

$c$ :  $R_1 = Ac$ ;  $R_2 = NH[CH_2]_2NEt_2$   
 $Me^+ I^-$ )

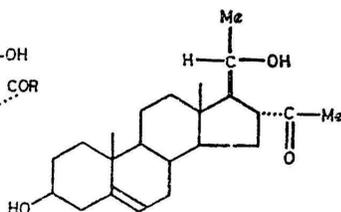


(V)



(VIII,  $\sigma$ :  $R = OH$ ;

$\Delta$ :  $R = OMe$ )



(IX)

Se han preparado muchos derivados del ácido (IIa), incluyendo varias 17 $\alpha$ -iso-progesteronas sustituidas en 16 $\beta$  y sus curvas de dispersión rotatoria\* mostraron un efecto de Cotton negativo, atribuible a la cadena lateral 17 $\alpha$ -iso (5). Sin embargo, cuando se introdujeron ligeras modificaciones experimentales en la preparación de la amida (IIc), p.f. 202-204°;  $[\alpha]_D -90^\circ$  (MeOH) (efecto de Cotton negativo),\*\* se obtuvo el epímero 17 $\beta$  (IVc), (p.f. 263-266°;  $[\alpha]_D -5^\circ$ ; efecto de Cotton positivo). Además, cuando la acetilación del compuesto (IIa) con anhídrido acético en piridina se lleva a cabo a temperatura ambiente, produce el compuesto (IIb), 16 $\beta$ -carboxi-3 $\beta$ -acetoxi-17 $\alpha$ -iso, como se esperaba (p.f. 208-210°;  $[\alpha]_D -95^\circ$ ); pero si la acetilación se efectúa a 80° durante 5 horas, se obtiene la 3 $\beta$ -acetoxi-16,20 (21) lactona de enol (V) [p.f. 241-243° (d);  $[\alpha]_D -67^\circ$ ;  $\lambda$  máx. (KBr) 5.59 ( $\gamma$  lactona), 5.78 y 8.02 (acetato), 6 y 11.36  $\mu$  (C = CH<sub>2</sub>); rmn, 5.4 (proton del  $\Delta^5$ ), 4.84 y 4.2 (metileno hexocíclico), 2.03 ppm (acetato), no hay acetyl]. El tratamiento alcalino de la lactona de enol (V) regeneró el ácido (IIa).

Por otra parte, el tratamiento alcalino suave de (I), además de (IIa), produjo, con bajo rendimiento, un nuevo ácido al cual le hemos atribuido la estructura (IVa), de 16 $\beta$ -carboxi-3 $\beta$ -hidroxi- $\Delta^5$ -pregnen-20-ona [p.f. 249-251° (d);  $[\alpha]_D -6^\circ$  (dioxano). El tratamiento del compuesto (IVa) con álcali en condiciones más fuertes, produjo el epímero 17 $\alpha$  (IIa). La configuración 17 $\beta$  quedó definida por la curva de dispersión rotatoria positiva del ácido (IVa) y de sus derivados. Además, la reducción con borohidruro de sodio del grupo 20-ceto del compuesto (IVa), seguida de tratamiento suave con ácido, produjo la conocida 16 $\beta$ -carboxi-3 $\beta$ -20 $\beta$ -dihidroxi- $\Delta^5$ -pregnen-16,20 lactona (VIa) (3). Finalmente, cuando se sometió a oxidación de Oppenauer al éster (IVb) [p.f. 180°;  $[\alpha]_D +53^\circ$  (MeOH)], se obtuvo la 16 $\beta$ -carbometoxi-progesterona (VII) [p.f. 168-171°;  $[\alpha]_D -20^\circ$  (dioxano);  $\lambda$  máx. (EtOH) 240 m $\mu$ , log.  $\epsilon$ , 4.24].

El tratamiento alcalino vigoroso de la 3 $\beta$ -acetoxi-16 $\beta$ ,20 $\beta$ -lactona

\* Posteriormente publicaremos un estudio sobre la dispersión rotatoria de estos esteroides sustituidos.

\*\* Todos los compuestos mencionados en este trabajo mostraron un análisis correcto. A menos que se mencione lo contrario, las rotaciones se determinaron en cloroformo. Los detalles experimentales completos serán publicados próximamente.

(Vib) (3), produjo principalmente el 16 $\alpha$ -carboxi-3 $\beta$ -dihidroxi- $\Delta^5$ -pregнено (VIIIa) (p.f. 289-293°;  $[\alpha]_D -74^\circ$  (dioxano)]. La oxidación de Oppenauer del éster metílico (VIIIb) (p.f. 180-182°;  $[\alpha]_D -75^\circ$ ), produjo la 16 $\alpha$ -carbometoxi-progesterona (IXb), (p.f. 148-150°;  $[\alpha]_D +136^\circ$ ;  $\lambda$  máx. (EtOH) 240 m $\mu$ ; log.  $\epsilon$ , 4.25). La hidrólisis alcalina suave o vigorosa de (IXb), produjo la correspondiente 16 $\alpha$ -carboxi-progesterona (IXa) (p.f. 182-184°;  $[\alpha]_D +129^\circ$  (MeOH);  $\lambda$  máx. (EtOH) 240 m $\mu$ ; log.  $\epsilon$ , 4.22], que produjo a su vez (IXb) al reme-tillarla con diazometano.

Un examen cuidadoso de las curvas de dispersión rotatoria de las  $\Delta^5$ -pregnen-20-onas substituidas con alquilos o acilos en 16, así como de sus análogos  $\Delta^4$ -3-cetonas, llevó a la conclusión de que estas curvas deben interpretarse con ciertas reservas antes de asignar la configuración en 16. Por ejemplo, las dos 16 $\beta$  y 16 $\alpha$  carbometoxi-progesteronas (VII y IXb), mostraron curvas de dispersión rotatoria que prácticamente se podían sobreponer en la región de la estructura fina correspondiente a la  $\Delta^4$ -3-cetona, así como en la región cercana al máximo en 305 m $\mu$ , correspondiente a la cadena lateral 17 $\beta$  aceto. Estas curvas, a su vez, eran muy semejantes a la de la misma progesterona (7).

Finalmente, la reacción de Grignard con yoduro de metil magnesio con el 16 $\alpha$ -ciano-3 $\beta$ ,20 $\beta$ -dihidroxi- $\Delta^5$ -pregнено, así como con la lactona 16,20 (Vib), produjeron el mismo compuesto, 16-acetilo X (p.f. 189-190°  $[\alpha]_D -86^\circ$ ), que probablemente es el epímero en 16 termodinámicamente más estable. La curva de dispersión rotatoria positiva de este 3 $\beta$ ,20 $\beta$ -dihidroxi-16-acetil- $\Delta^5$ -pregнено (X), que está en marcado contraste con las propiedades espectroscópicas del hemice-tal (III) (1), sugieren la configuración  $\alpha$  para la cadena lateral 16 acetilo. La oxidación de Oppenauer o con ácido crómico de (X), produjo la misma 16 $\alpha$ -acetil progesterona (XI) p.f. 170-174°;  $[\alpha]_D +158^\circ$ ;  $\lambda$  máx. (EtOH) 241 m $\mu$ ; log.  $\epsilon$ , 4.22.

Agradecemos al Prof. C. Djerassi, de la Universidad de Stanford, la determinación del espectro de rnm del compuesto (V) así como sus valiosos consejos.

## BIBLIOGRAFIA

1. J. Romo, *Tetrahedron*, **3**, 37 (1958).
2. B. Ellis, V. Petrov y D. Wedlake, *J. Chem. Soc.*, 3748 (1958).
3. R. H. Mazur y J. A. Cella, *Tetrahedron*, **7**, 130 (1959).
4. W. A. Struck y R. L. Houtman, *J. Org. Chem.*, **26**, 3883 (1961). Ver también P. F. Beal y J. E. Pike, *ibid*, **26**, 3887 (1961).
5. C. Djerassi, Optical Rotatory Dispersion, pp. 51-52 (1960), New York McGraw Hill; ver también C. Djerassi *Bull. Soc. Chim. France*, **741** (1957).
6. E. W. Foltz, A. E. Lippman y C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 4539 (1955).

Repositorio Instituto de Química UNAM