

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

EDITORES:

DR. ALBERTO SANDOVAL L.

DR. JOSÉ LUIS MATEOS G.

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. XII

JUNIO DE 1960

NUM. I

---

Bol. inst. quim. nal. auton. Méx. XII págs. 3-8 (1960).

## PREPARACION DEL $\Delta^4$ -PREGNEN-17 $\alpha$ ,20 $\beta$ -DIOL-3-ONA

*F. Sánchez y J. Romo.*

Recibida, Junio 6 de 1960.

Contribución N° 112 del Instituto de Química de la Universidad Nacional  
Autónoma de México.

Con el objeto de hacer algunas investigaciones con el  $\Delta^4$ -pregnen-17 $\alpha$ ,20 $\beta$ -diol-3-ona (VIa) se buscó un método más eficiente que los ya reportados para la obtención de este producto. Con este propósito se estudió la reducción con hidruro doble de litio y aluminio del acetato del 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -epóxido de  $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ -ol-20-ona (I). Esta reacción fue estudiada anteriormente por Julian y col. (1). Ellos obtuvieron una mezcla de trioles que sin purificación fue oxidada con ácido periódico, aislando exclusivamente  $\Delta^5$ -androstén-3 $\beta$ -ol-17-ona. De esta manera demostraron que el producto original era una mezcla de los glicoles isómeros 17 $\alpha$ ,20 $\beta$  (IIa) y 17 $\alpha$ , 20 $\alpha$  (IVa).

Nosotros repetimos la reducción y encontramos que la mezcla de glicoles es muy difícil de separar por cristalización fraccionada usando diferentes disolventes. Una separación muy eficiente se logró por



sis ácida produce el triol (IIa). Ambos trioles (IIa) y (IVa) y sus correspondientes diacetatos (IIb) y (IVb) han sido descritos (2) (3) (4) (5).

La oxidación por el método de Oppenauer del acetónido (IIIa) forma con muy buen rendimiento la correspondiente cetona  $\alpha,\beta$ -no saturada (V), la cual por hidrólisis ácida produce el  $\Delta^4$ -pregnen-17 $\alpha$ ,20 $\beta$ -diol-3-ona (VIa). Este producto ha sido descrito previamente (6). Por acción del anhídrido acético en presencia de piridina se preparó su monoacetato VIb. La oxidación de VIa con trióxido de cromo en acetona (7) da lugar a la 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona (VII).

### PARTE EXPERIMENTAL\*

Reducción con hidruro doble de litio y aluminio del acetato de 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -epoxi- $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ -ol-20-ona (I). Una solución de 25 g. del epóxido (I) en 270 ml. de tetrahidrofurano se agregó durante 30 minutos a una mezcla de 12 g. de hidruro doble de litio y aluminio y 250 ml. de tetrahidrofurano. Se reflujo durante 4 horas y el exceso de hidruro se destruyó por adición cuidadosa de acetato de etilo; se vertió en 1500 ml. de agua fría y aciduló con ácido clorhídrico diluido. El precipitado fue filtrado y lavado con agua. El producto seco (24 g.) se disolvió en 1 l. de acetona y se agregaron 15 ml. de ácido clorhídrico concentrado. Después de reflujo la solución 5 minutos, fue dejada dos horas a temperatura ambiente y concentrada al vacío hasta un volumen de 400 ml. Finalmente se vertió agitando mecánicamente en 700 ml. de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 3%. El precipitado se filtró y lavó con agua. El producto seco (26.5 g.) fue reflujo durante 20 minutos en 300 ml. de cloroformo, filtrado y lavado con 50 ml. de cloroformo. La fracción insoluble en cloroformo constituida por el triol (IVa) fue cristalizado de metanol-éter dando prismas, p. f. 224°

\* Los puntos de fusión no están corregidos, las rotaciones se determinaron a 20° en cloroformo a no ser que se indique otro disolvente. Los espectros de absorción en el ultravioleta se determinaron en solución de etanol al 95% en un espectrofotómetro Beckman DK-2, los espectros en el infrarrojo están de acuerdo con las estructuras propuestas. Los microanálisis fueron hechos por el Dr. Franz Pascher, Bonn, Alemania.

(2.5 g.). Varias cristalizaciones de metanol-éter subieron el p. f. a 228-230°,  $[\alpha]_D -90^\circ$  en dioxano (H. Hirschmann y F. B. Hirschmann reportaron (5) p. f. 222-225°).

*Anal.* Calc. para  $C_{21}H_{34}O_3$ : C, 75.40; H, 10.25; O, 14.35  
Encontrado: C, 75.43; H, 9.94; O, 14.71.

La solución clorofórmica se evaporó a sequedad y el residuo aceitoso, cristalizó de acetona-hexano obteniéndose 12.4 g. del acetónido (IIIa) p. f. 140°; la muestra analítica mostró p. f. 155-156° (agujas obtenidas de acetona-hexano);  $[\alpha]_D -80^\circ$ .

*Anal.* Calc. para  $C_{24}H_{38}O_3$ : C, 76.96; H, 10.23; O, 12.81  
Encontrado: C, 77.33; H, 10.28; O, 12.48.

Diacetato de  $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ ,17 $\alpha$ -20 $\alpha$ -triol (IVb). Mostró p. f. 202-203° (agujas obtenidas de cloroformo-metanol);  $[\alpha]_D -87^\circ$  (H. Hirschmann y F. B. Hirschmann reportaron (5) p. f. 203-206°;  $[\alpha]_D -79^\circ$ , en etanol).

*Anal.* Calc. para  $C_{25}H_{38}O_5$ : C, 71.74; H, 9.15; O, 19.11  
Encontrado: C, 71.92; H, 9.04; O, 19.44.

Acetato de 17 $\alpha$ ,20 $\beta$ -isopropilidendioxi- $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ -ol (IIIb). Mostró p. f. 157-159° (placas brillantes obtenidas de acetona-metanol)  $[\alpha]_D -83^\circ$ .

*Anal.* Calc. para  $C_{26}H_{40}O_4$ : C, 74.96; H, 9.68; O, 15.36  
Encontrado: C, 74.93; H, 9.56; O, 15.83.

$\Delta^5$ -Pregnen-3 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20 $\beta$ -triol (IIa). El acetónido (IIIa) (5 g.). Se disolvió en metanol (40 ml.) y se agregó una solución de 1 ml. de ácido clorhídrico concentrado en 5 ml. de agua. La mezcla se reflujo 30 minutos, se concentró a la mitad de su volumen y diluyó con agua. El precipitado se filtró y lavó con agua. Por cristalización de metanol-éter se obtuvieron prismas (3.56 g.) p. f. 212-214°. Varias cristalizaciones de metanol-éter subieron el p. f. a 221-222°;  $[\alpha]_D -90^\circ$

en dioxano (Butenandt y col. reportaron (3) p. f. 227°;  $[\alpha]_D -75^\circ$  en etanol).

*Anal.* Calc. para  $C_{21}H_{34}O_3$ : C, 75.40; H, 10.25; O, 14.35  
Encontrado: C, 75.43; H, 9.94; O, 14.71.

El diacetato (IIb) mostró p. f. 153-154° (agujas obtenidas de acetona-metanol);  $[\alpha]_D -28^\circ$ , [Butenandt y col. reportaron (3) p. f. 152-153°,  $[\alpha]_D -27^\circ$  en etanol].

*Anal.* Calc. para  $C_{25}H_{38}O_5$ : C, 71.74; H, 9.15; O, 19.11  
Encontrado: C, 71.34; H, 9.08; O, 19.13.

17 $\alpha$ ,20 $\beta$ -Isopropilidendioxi- $\Delta^4$ -pregnen-3-ona (V). El acetónido (IIIa) (1 g.) se disolvió en una mezcla de tolueno (60 ml.) y ciclohexanona (12 ml.), se destilaron 10 ml. de disolvente para eliminar la humedad y se agregó una solución de 500 mg. de isopropilato de aluminio en 10 ml. de tolueno. La mezcla fue refluada 40 minutos y lavada luego con ácido clorhídrico diluido; los componentes volátiles se eliminaron por destilación con arrastre de vapor. El residuo aceitoso fue extraído con éter y lavado con agua. La solución etérea se evaporó a sequedad. Por cristalización de éter-hexano se obtuvieron agujas (720 mg.) 178-180°. La muestra analítica obtenida por recristalización de acetona-hexano mostró p. f. 184-186°;  $[\alpha]_D +48^\circ$ ;  $\lambda$  máx. 240 m $\mu$ ; log  $\epsilon$ , 4.23.

*Anal.* Calc. para  $C_{24}H_{36}O_3$ : C, 77.37; H, 9.74; O, 12.89  
Encontrado: C, 77.55; H, 9.72; O, 13.31.

$\Delta^4$ -Pregnen-17 $\alpha$ ,20 $\beta$ -diol-3-ona (VIa). El acetónido (V) (1.55 g.) se hidrolizó con ácido clorhídrico en metanol como en el caso anterior. Cristalización de acetona-éter dio prismas (550 mg.), p. f. 200-202°. Posteriores cristalizaciones de acetona subieron el p. f. a 203-205°;  $[\alpha]_D +72^\circ$ ;  $\lambda$  máx. 242 m $\mu$ ; log  $\epsilon$ , 4.22 (Romo y col. reportaron (6) p. f. 201-204°;  $[\alpha]_D +68^\circ$  en  $CHCl_3$ ,  $\lambda$  máx. 240 m $\mu$ ; log  $\epsilon$ , 4.29).

*Anal.* Calc. para  $C_{21}H_{32}O_3$ : C, 75.86; H, 9.70; O, 14.44  
Encontrado: C, 75.63; H, 9.59; O, 14.61.

El monoacetato (VIb) mostró p. f. 205-207° (prismas obtenidos de acetona-metanol);  $[\alpha]_D +127^\circ$ ;  $\lambda$  máx. 242 m $\mu$ ; log  $\epsilon$ , 4.21.

*Anal. Calc.* para C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>: C, 73.76; H, 9.15; O, 17.09

Encontrado: C, 73.57; H, 9.10; O, 16.89.

17 $\alpha$ -Hidroxi-progesterona (VII). La cetona (VIa) (500 mg.) en 80 ml. de acetona y 0.5 ml. de ácido sulfúrico concentrado se trató con una solución al 2% de trióxido de cromo en acetona acuosa al 90% hasta persistencia de color café. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo, la solución clorofórmica fue lavada con agua y evaporada a sequedad. Por cristalización de acetona-éter se obtuvieron 120 mg. de prismas con p. f. 218°;  $[\alpha]_D +90^\circ$  (no mostró depresión en p. f. mixto con una muestra auténtica y los espectros en el infrarrojo fueron idénticos).

#### BIBLIOGRAFIA

1. P. L. Julian, E. W. Meyer y I. Ryden, J. Am. Chem. Soc. 71, 756 (1949).
2. D. A. Prins y T. Reichstein. Helv. Chim. Acta, 23, 1490 (1940).
3. A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé y H. Paul, Chem. Ber, 72, 1112, (1939).
4. L. F. Fieser y Huang-Minlon, J. Am. Chem. Soc., 71, 1840 (1949).
5. H. Hirschmann y F. B. Hirschmann, J. Biol. Chem. 187, 137 (1950).
6. J. Romo, M. Romero, C. Djerassi y G. Rosenkranz, J. Am. Chem. Soc., 73, 1528 (1951).
7. K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. Jones y B. C. L. Weldon, J. Chem. Soc. 39 (1946).