

UNA CICLOPROPILCETONA ESTEROIDAL *

A. Sandoval, S. Rosenkranz y Carl Djerassi.

Contribución conjunta del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México y los Laboratorios de Investigación de Syntex, S. A.

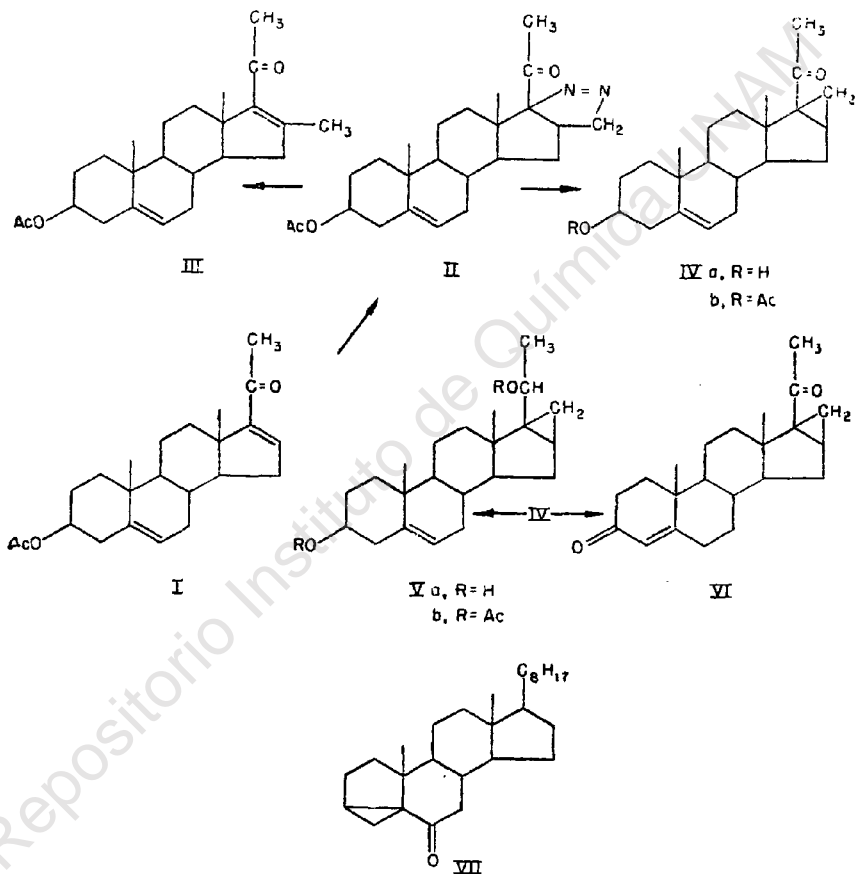
Wettstein (1) observó la formación de dos sustancias durante la descomposición térmica de la pirazolina (II) proveniente de la acción del diazometano sobre el acetato de $\Delta^{5,16}$ -pregnadien 3β -ol-20-ona (1). El producto principal fué una cetona α,β -no saturada, que provisionalmente se formuló como la 16-metil- Δ^{16} -20-cetona III, pero además se aisló con un rendimiento pobre, aunque no especificado, un isómero que no exhibió absorción en el ultravioleta y que por exclusión se supuso tentativamente que era la ciclopropilcetona IV. En conexión con otros experimentos, tuvimos ocasión de llevar a cabo en gran escala la descomposición de esta pirazolina II y de acumular suficiente cantidad del sub-producto para poder establecer su constitución.

La suposición *a priori* de que el producto secundario de la descomposición de la pirazolina es la ciclopropil cetona IV, resulta justificada, puesto que las pirazolinas substituídas dan ciclopropanos además del etileno (2) Wettstein (1) caracterizó la sustancia solamente por su p.f. (202.5-205°) y por un análisis que estuvo de acuerdo con la expresión IVb. En nuestros experimentos la sustancia tuvo p.f. 195-197°, $[\alpha]^{20}_D + 33$ ** y pudo ser saponificada al alcohol libre IVa. Este último no sufrió ningún cambio al ser tratado con hidróxido de potasio metanólico a la ebullición, o con ácido clorhídrico, y pudo ser reacetilado

* Traducido del *Journal of the American Chemical Society*, 73, 2383 (1951), con permiso de los editores.

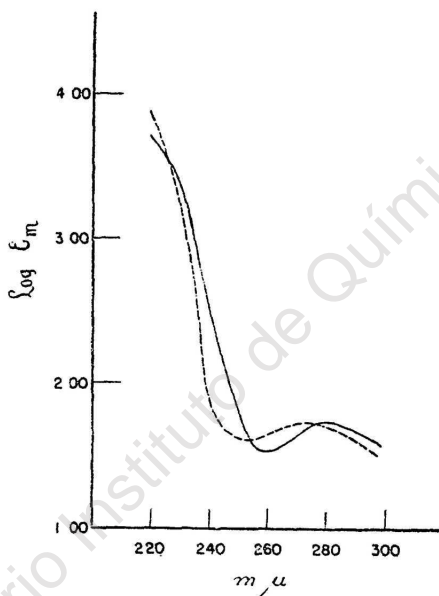
** La 16-metil- Δ^{16} -20-cetona III tiene $[\alpha]^{20}_D - 105.7^\circ$.

para obtener nuevamente el producto original IVb, indicando en esta forma la ausencia de una estructura 20-cetopregnano con un átomo de hidrógeno enolizable en C-17. En contraste con la 16-metil- Δ^{16} -20-cetona III, resultó imposible preparar un derivado



cetónico e inclusive fallaron las condiciones drásticas (3) que habían tenido éxito para la formación de la semicarbazona de la cetona no saturada I. Similarmente, la sustancia apareció en la fracción *no*-cetónica durante una separación de Girard. Sin

embargo, la presencia de un grupo carbonilo pudo ser demostrada en IV tanto por medios químicos como espectroscópicos. El espectro en el infrarrojo* (sulfuro de carbono) del alcohol IVa demostró una banda a 1688 cm.^{-1} y las bandas de acetato IVb a 1736 cm.^{-1} (carbonilo del acetato) y 1685 cm.^{-1} , típicas de una



Espectros de absorción en el ultravioleta (en solución de etanol al 95%): ———
 ———, *i*-colestenona (VIII); ———, acetato de Δ^5 -16,17 Metilenpregnen-
 3 β -ol-20-ona (IVb).

cetona conjugada (4). Esta observación parece estar de acuerdo con una estructura 16,17-metilen-20-cetona como IV, puesto que la banda del carbonilo queda entre la de la 20-cetona saturada a 1708 cm.^{-1} (4) y la de la 16-metil- Δ^{16} -20-cetona III a 1658 cm.^{-1} . Ademásc, la *i*-colestenona (VII), la única ciclopropil ce-

* Estamos agradecidos al Dr. K. Dobriner y a la Sra. P. Huhmphries, del Sloan Kettering Institute for Cancer Research, New York, por estas mediciones.

tona esteroideal conocida hasta ahora, muestra una banda a 1691 cm.^{-1} y los espectros de absorción en el ultravioleta (fig. 1) de VII y de la 16,17-metilen-20-cetona IV son característicos (5) de las ciclopropil cetonas, con fuerte absorción terminal cerca de $220\text{ m}\mu$. Haciendo contraste, la Δ^5 -16-metil-pregnen-3 β -ol-20-ona (1) muestra una absorción relativamente baja (log. ϵ ca. 2.0) en esa región. La presencia de un grupo carbonilo en IV fué establecida más firmemente por la reducción con hidruro de litio y aluminio para formar el alcohol Va, que formó un diacetato (Vb); el desplazamiento dextrógiro, al llevarse a cabo la acetilación, parece indicar la configuración β para el grupo oxhidrilo en C-20. **

La oxidación de Oppenauer de IVa produjo la 16,17-metilen-progesterona (VI), la cual exhibió un máximo muy alto a $240\text{ m}\mu$ y una rotación fuertemente positiva, que generalmente es asociada con los Δ^4 -3-cetoesteroides. La actividad progestacional de VI y de varias otras progesteronas metiladas se notificará próximamente.

PARTE EXPERIMENTAL *

Δ^5 -16, 17-Metilenpregnen-3 β -ol-20-ona (IV).—La descomposición de la pirazolina II (1) (695 g. en total) se llevó a cabo en porciones de 100 g. calentando en baño de aceite y al vacío (0.02 mm.). Inicialmente se mantuvo la temperatura a 135° y al final se elevó a 175° , hasta que cesó el desprendimiento

** W. Klyne y D. H. Barton, *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 1500 (1949). El hecho de que se desconozca el efecto de un anillo ciclopropano adyacente en nuestro caso hace que la evidencia basada en los datos de rotación sea un poco dudosa: pero la configuración 20 β queda establecida por analogía con la reducción de Δ^5 -pregnen-3 β -ol-20-ona con hidruro de litio y aluminio (Klyne y Miller, *J. Chem. Soc.*, 1972 (1950), que también conduce a la formación del isómero 20 β .

* Todos los puntos de fusión están corregidos y fueron determinados en el bloque de Kofler. Las rotaciones fueron medias en cloroformo y los espectros de absorción en el ultravioleta en solución de etanol de 95%. Agradecemos estas mediciones a la señorita Francisca Revaque y los microanálisis a la señorita Amparo Barba.

de gases. Una cristalización de acetato de etilo produjo 455 g. (71%) de acetato de Δ^5 -16-metilpregnen-3 β -ol-20-ona (III) con p.f. 117-174°, que por una recristalización posterior se elevó a 176-178°, $[\alpha]^{20}_D$ -105.7 (cloroformo), -76° (etanol), máximo en el ultravioleta a 250 m μ (log. ϵ 4.06), Wettstein (1) obtuvo esta sustancia, con un rendimiento no especificado, en forma de agujas con p.f. 177-178°, $[\alpha]^{23}_D$ -83° (etanol). De las aguas madres se obtuvieron por cristalización directa 10.3 g. de material con p. f. 194-195° y 21.7 g. adicionales (p. f. 187-194°) de la fracción no cetónica obtenida al someter el aceite final a una separación de Girard, sumando un rendimiento final total de 5%. La muestra analítica de acetato de Δ^5 -16, 17-metilenpregnen-3 β -ol-20-ona (IVb) cristalizó de acetato de etilo en forma de cristales incoloros con p. f. 194-196°, $[\alpha]^{20}_D$ +33°, espectro ultravioleta en la fig. 1. Bandas en el infrarrojo a 1736 cm.⁻¹ y 1685 cm.⁻¹ (sulfuro de carbono) características de grupo carbonilo.

Anál. calc. para C₂₄H₃₄O₃: C, 77.79; H, 9.25.

Encontrado: C, 77.56; H, 8.92.

La saponificación del acetato IVb con hidróxido o carbonato de potasio metanólico hirviendo, condujo, con rendimiento casi cuantitativo, a la Δ^5 -16,17-metilenpregnen-3-ol-20-ona (IV), la cual después de recristalizarse de etanol, mostró p. f. 211-213°, $[\alpha]^{20}_D$ +44°, banda en el infrarrojo a 1688 cm.⁻¹.

Anál. Calc. para C₂₂H₃₂O₂: C, 80.42; H, 9.83.

Encontrado: C, 80.54; H, 9.62.

La acetilación con anhídrido acético-piridina regeneró el acetato IVb. Tanto el alcohol IVa como el acetato IVb, fueron recuperados sin alterar, al tratarlos con el reactivo de Girard, con p, 2, 4-dinitrofenilhidrazina en ácido sulfúrico-etanol, y con clorhidrato de hidroxilamina o semicarbazida en etanol-piridina o acetato de sodio-etanol.

Δ^5 -16,17-Metilenpregnen-3 β , 20 β -diol (Va).—Se hirvió durante una hora una solución de 1.0 g. de la ciclopropilcetona

IVa en 40 cc. de tetrahidrofurano con 0.4 g. de hidruro de litio y aluminio en 25 cc. del mismo solvente. Después de descomponer el exceso de reactivo con acetona, se agregó ácido y el producto se extrajo con éter. Una recrystalización de etanol diluido seguida de una de hexano acetona, dió la muestra analítica (rendimiento 85%) de el *diol Va* con p. f. 177-179°, $[\alpha]^{20}_D$ —51°; no hubo absorción selectiva en el ultravioleta entre 216-300 $m\mu$.

Anál. Calc. para $C_{22}H_{34}O_2$: C, 79.95; H, 10.37.

Encontrado: C, 79.75; H, 10.23.

El diacetato Vb (anhidrido acético-piridina, una hora al baño de vapor) fué aislado en forma de cristales incoloros con p. f. 180-182°, $[\alpha]^{20}_D$ —28°, después de recrystalizar de metanol.

Anál. Calc. para $C_{26}H_{38}O_4$: C, 75.32; H, 9.24.

Encontrado C, 75.18; H, 8.98.

16,17-Metilenprogesterona (VI).—Una solución de 5.0 g. de Δ^5 -16,17-metilenpregnen-3 β -01-20-ona (IVa) y 10 g. de *t*-butilato de aluminio en 100 cc. de tolueno y 50 cc. de ciclohexanona fué reflujada durante una hora y después arrastrada con vapor. El residuo fué extraído con éter, lavado con una solución saturada de sal de la Rochelle, secado y evaporado. Una cristalización de acetato de etilo produjo 3.9 g. de cristales con p. f. 180-187°. La muestra analítica de la cetona VI cristalizó en forma de prismas largos e incoloros con p. f. 191-192°, $[\alpha]^{20}_D$ +211, máximo en el ultravioleta a 240 $m\mu$ (log. ϵ 4.32). Una muestra fué sublimada al alto vacío a 130° antes del análisis.

Anál. Calc. para $C_{22}H_{30}O_2$: C, 80.93; H, 9.26.

Encontrado: C, 80.74; H, 9.29.

BIBLIOGRAFIA

1. A. WETTSTEIN, *Helv. Chim. Acta.*, 27, 1803 (1944).

2. Para un examen reciente, véase L. I. SMITH, *Record of Chem. Progress*, 11, 65 (1950).
3. R. FISCHER, G. LARDELLS Y O. JEGER, *Helv. Chim. Acta*, 33, 1335 (1950).
4. R. N. JONES, P. HUMPHRIES Y K. DOBRINER, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 956 (1950).
5. I. N. KLOTZ, *ibid*, 66, 88 (1944).

Repositorio Instituto de Química UNAM