

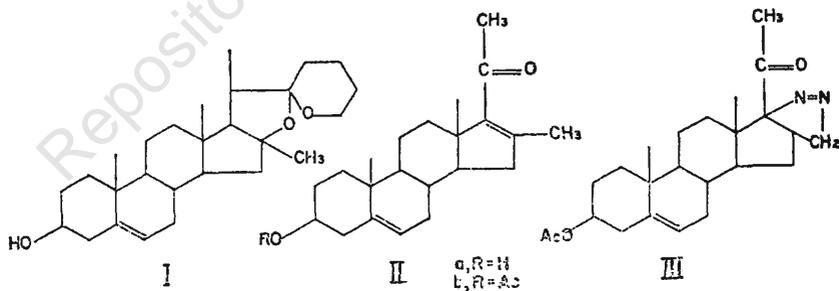
## ESTRUCTURA Y ESTEREOQUIMICA DE LAS 16-METIL- $\Delta^5$ - PREGNEN-3 $\beta$ -OL-20-ONAS

*J. Romo, J. Lepe \* y M. Romero. \*\**

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

Recibido, noviembre 10 de 1952.

Aprovechando una síntesis recientemente descrita para la preparación de 16-metil diosgenina (16-metil- $\Delta^5$ -22a-espirosten-3 $\beta$ -ol) (I) (1) que permite obtener esta sustancia en cantidades apropiadas para un estudio amplio, hemos efectuado la degradación de la cadena lateral de esta sapogenina para obtener los correspondientes derivados de la serie del pregnano. Por acción del anhídrido acético a 190° obtuvimos el pseudo derivado, el cual fué oxidado directamente con trióxido de cromo. El producto de la oxidación por saponificación y acetilación dió el acetato de 16-metil- $\Delta^5$ ,16-pregnadien-3 $\beta$ -ol-20-ona (II).



\* Bocado actualmente en la Universidad de Southwestern, Evanston, Ill., U. S. A.

\*\* Bocado actualmente en la Universidad de Harvard, Cambridge, Mass. U. S. A.

Anteriormente Wettstein (2) obtuvo como producto principal el acetato de 16-metil- $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-3 $\beta$ -ol-20-ona (II) por descomposición térmica de la pirazolina (III) (obtenida por acción del diazometano sobre el acetato de  $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-3 $\beta$ -ol-20-ona. Nosotros repetimos la preparación de la pirazolina (III) y la descomposición térmica de ésta para obtener (II); ambos productos resultaron idénticos en sus constantes físicas y en sus espectros de absorción en el ultravioleta e infrarrojo.

La hidrogenación parcial con níquel Raney de la doble ligadura en 16 dió lugar a la formación del acetato de 16-metil- $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ -ol-20-ona (IV) y la saponificación de esta sustancia con bicarbonato de potasio dió el alcohol (IVa) que por oxidación por el método de Oppenauer produjo la 16-metil-progesterona (V). Estas sustancias fueron descritas por Wettstein (2) y las constantes físicas descritas por dicho investigador corresponden casi exactamente con las que nosotros encontramos.

Seguramente el metilo en la posición 16 debe tener la configuración beta pues el hidrógeno satura la doble ligadura principalmente del lado alfa, opuesto a la posición que ocupa el grupo metilo angular en 18.

Wettstein ha encontrado (2) que si la saponificación de (IVb) se efectúa con hidróxido de sodio, se produce un nuevo compuesto isómero de (IVa). Nosotros hemos repetido esta saponificación y hemos obtenido los mismos resultados. Además, al reacetilar el producto se forma un acetato diferente a (IVb), y la oxidación del compuesto libre (VIa) da origen a una 16-metil progesterona (VII) también distinta de (V). Hemos comprobado que los ácidos minerales ejercen la misma acción que el hidróxido de sodio en la formación del isómero (VIa); la 16-metil progesterona (V) puede también ser convertida en su isómero (VII) por acción de ácidos minerales y álcalis fuertes. Wettstein (2) también ha descrito anteriormente esta isomerización.

Es conocida la epimerización de la cadena lateral en 17 que sufren varios derivados del pregnano por tratamiento con álcalis fuertes (3, 4); los derivados *iso* que se forman están caracterizados por una rotación óptica mucho más negativa que la co-

respondiente a los derivados normales. Es indudable que el tratamiento con álcalis fuertes o ácidos minerales produce una isomerización de la cadena lateral en 17 ya que todos estos derivados tienen una rotación óptica mucho más negativa que la de las sustancias iniciales; la diferencia en sus respectivas rotaciones es comparable a la que existe entre las sustancias correspondientes sin el metilo en la posición 16 según se ve en el cuadro inferior.

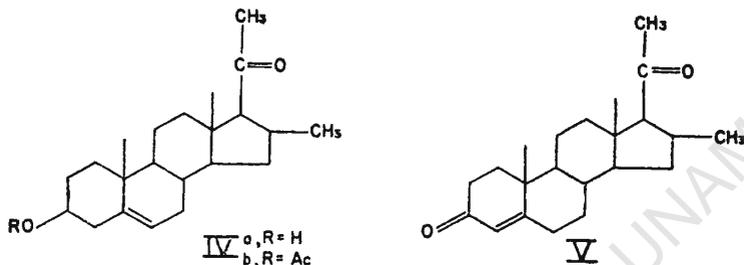
Por degradación del grupo acetilo de VIa para formar la 16-metil- $\Delta^4$ -androstén-3,17-diona, hemos demostrado que la acción de agentes ácidos o básicos no alteran la configuración del grupo metilo en 16, puesto que el producto obtenido fué idéntico a la 16-metil- $\Delta^4$ -androstén-3,17-diona obtenida por oxidación de una 16-metil-testosterona en la cual se ha establecido con bastante certeza la configuración  $\beta$  del metilo angular (5).

La degradación de VIa se logró por tratamiento con ácido perftálico (que no altera la configuración de la cadena lateral) y conversión a la 16-metil- $\Delta^4$ -androstén-17 $\alpha$ -ol-3-ona, que por oxidación con ácido crómico dió la 16-metil- $\Delta^4$ androstendiona.

	p. f.	$[\alpha]_D$
$\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ -ol-20-ona	190°	+28°
acetato	147°	+20°
progesterona	128°	+192°
$\Delta^5$ -isopregnen-3 $\beta$ -ol-20-ona	173°	-140°
acetato	171°	-126°
isoprogesterona	145°	0°
(IVa) 16 $\beta$ -metil- $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ -ol-20-ona	198-200°	-13°
(IVb)    acetato	150-153°	-24°
(V) 16 $\beta$ -metil-progesterona	202-204°	+133°
(VIa) 16 $\beta$ -metil- $\Delta^5$ -isopregnen-3 $\beta$ -ol-20-ona	226-228°	-117°
(VIb)    acetato	178-180°	-115°
(VII) 16 $\beta$ -metil-isoprogesterona	163°	+27°

NOTA: Los datos de los seis primeros compuestos están tomados del Natural Products Related to Phenanthrene, Fieser and Fieser. 3a. edición, pág. 391 (Reinhold Publishing Corporation).

Por lo tanto, estos derivados *iso* deben tener la siguiente estructura:



Marker y Crooks reportan (6) una 16-metil $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ -ol-ona obtenida por acción del bromuro de metil-magnesio sobre la  $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-3 $\beta$ -ol-20-ona, y por oxidación de ésta obtienen la correspondiente 16-metil progesterona; las sustancias de Marker y Crooks tienen constantes físicas completamente distintas de las arriba citadas para las otras 16-metil- $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ -ol-20-onas y 16-metil progesteronas como se ve a continuación:

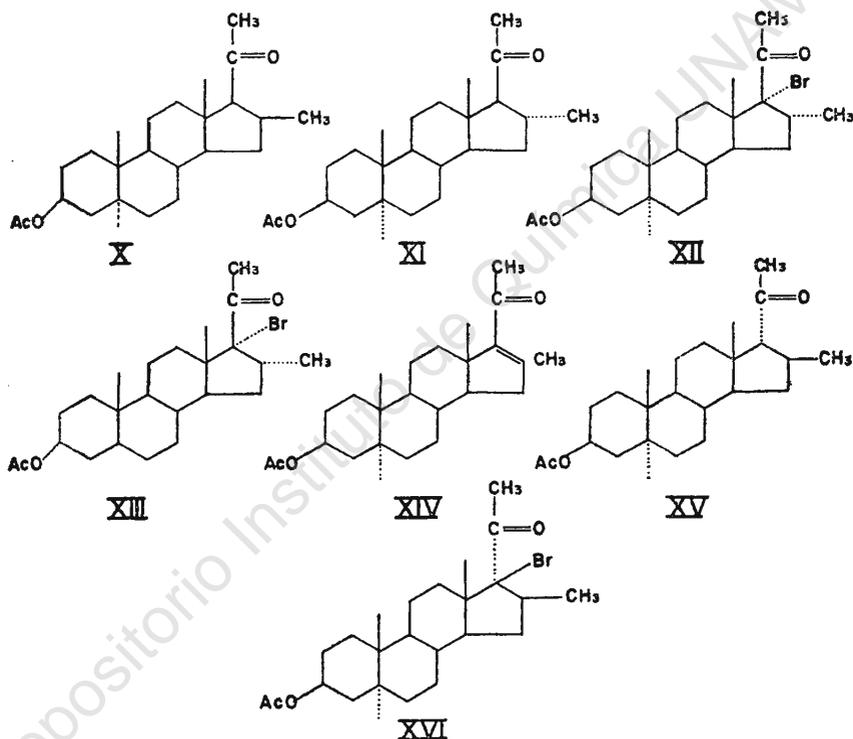
	p. f.	$[\alpha]_D$
16-metil- $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ -ol-20-ona	184-188°	0°
acetato	183-185°	0°
16-metil-progesterona	133-135°	+165°

Nosotros repetimos la preparación de estas sustancias y obtuvimos los mismos datos aproximadamente para los puntos de fusión que Marker y Crooks reportan; los datos de las rotaciones ópticas son nuestros y no fué posible establecer comparación, pues los anteriores investigadores no describen estos datos.

Si la reacción con el reactivo de Grignard se efectuó mediante adición en 1,4 sobre el sistema carbolínico alfa-beta no-saturado, el grupo metílico se encontrará en la posición 16 y deberá tener la configuración alfa puesto que el mecanismo de la adición del reactivo de Grignard con toda probabilidad es idéntico al de adición de alcohol metílico y etílico en medio alcalino, que como han demostrado Fukushima y Gallagher (7), forma los derivados metoxilados y etoxilados con la configuración alfa; además,



do como catalizador paladio en carbón, de las sustancias (IVb) y (VIIIb), obteniéndose los correspondientes derivados saturados de la serie alo (X) y (XI). Posteriormente se introdujo la doble ligadura en 16, utilizando el procedimiento descrito por Julian y Karpel (8) a través de los correspondientes derivados bromados (XII) y (XIII).



Los productos de la debromhidración fueron idénticos (XIV) en sus constantes físicas y espectros de absorción en el ultravioleta e infrarrojo, demostrando así que el producto de adición del reactivo de Grignard sobre la  $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-3 $\beta$ -ol-20-ona da efectivamente la sustancia VIII ya que la posición 16 del radical metilo de IV está fuera de duda.

El acetato de 16- $\beta$ -metil- $\Delta^5$ -isopregnen-3 $\beta$ -ol-ona (VIb) se hidrogenó al compuesto saturado (XV). Se intentó introducir una doble ligadura en este último compuesto, pero no se logró. El único producto que se logró aislar después del tratamiento con colidina, fué el compuesto inicial XV. Este resultado puede explicarse suponiendo que el derivado bromado XVI, uno de los probables intermediarios, cuyo átomo de bromo en 17 tiene configuración beta no está sometido al mismo impedimento estérico que los derivados bromados XII y XIII y es por lo tanto fácilmente sustituible por yodo, que puede ser eliminado por la colidina como Rosenkranz y colaboradores (9) han demostrado para el caso de los derivados yodados en la posición 2.

Debemos expresar nuestro agradecimiento a los Laboratorios Syntex, S. A., y en particular a los doctores Jorge Rosenkranz y Carl Djerassi por la ayuda prestada para la ejecución de este trabajo.

#### PARTE EXPERIMENTAL. \*

##### *Acetato de 16-metil- $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-3 $\beta$ -ol-20-ona (II).*

100 g. de 16-metil-diosgenina (16-metil- $\Delta^5$ -22a-espirosten-3 $\beta$ -ol) se disolvieron en 600 ml. de anhídrido acético y se calentó la solución a 190° durante 8 horas en una autoclave. Se vertió en agua la solución fría, se agitó durante algún tiempo para decomponer el exceso de anhídrido acético y se extrajo con éter. La solución etérea se lavó con agua, con solución diluida de carbonato de sodio y después de nuevo con agua hasta reacción neutra, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo aceitoso constituido por el derivado pseudo se oxidó de la siguiente manera: Se disolvió el aceite en 1500 ml. de ácido acético y se fué agregando lentamente una solución de 35 g. de trióxido de cromo en 60 ml. de agua y 240 ml. de ácido acético,

---

\* Los puntos de fusión están dados sin corregir. Las rotaciones están hechas en cloroformo a menos que se indique lo contrario. Estamos agradecidos a la Srita. Francisca Revaque y su grupo por las determinaciones de rotaciones y espectros, y a la Srita. Amparo Barba y su grupo por los microanálisis.

manteniendo la temperatura a 15° durante la oxidación y usando agitación mecánica; en 45 minutos se terminó la adición del oxidante y la mezcla se dejó una hora en hielo y dos horas a temperatura ambiente. Se vertió en agua y se extrajo con éter, lavando la solución etérea con agua, solución de carbonato de sodio y agua de nuevo hasta reacción neutra. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó a sequedad, y el residuo aceitoso se disolvió en 1500 ml. de metanol y se mezcló con una solución de 50 g. de bicarbonato de sodio en 300 ml. de agua. La solución se reflujo una hora, se vertió en agua y el producto se extrajo con éter; se lavó la solución etérea con agua, se secó y se evaporó a sequedad. El residuo se reflujo con 300 ml. de anhídrido acético durante una hora, se vertió en agua y cuando se hubo hidrolizado el anhídrido, se extrajo con éter; la solución etérea se lavó con agua, solución de carbonato de sodio y agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. Por cristalización de metanol se obtuvieron 16 g. de acetato de 16-metil- $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-3 $\beta$ -ol-20-ona con p.f. 170-173°. La muestra analítica se obtuvo por recristalización de metanol, con p.f. 172-174°,  $[\alpha]^{20}_D$ , -95.3°  $\lambda$  máx. 250 m $\mu$ , log.  $\epsilon$ , 4.28.

*Anál.* Calc. para C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>: C, 77.80; H, 9.25

Encontrado: C, 77.89; H, 9.38.

El acetato de 16-metil- $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-3 $\beta$ -ol-20-ona obtenido por la descomposición térmica de la pirazolina III resultó idéntico al anterior en todos aspectos. La oxima obtenida por el método usual dió p.f. 172-175° por cristalización de metanol,  $[\alpha]^{20}_D$ , -78°.

*Anál.* Calc. para C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>O<sub>3</sub>N: C, 74.80; H, 9.09; N, 3.63

Encontrado: C, 74.89; H, 9.16; N, 3.74.

#### *16-metil- $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-3 $\beta$ -ol-20-ona (IIb).*

1 g. del acetato IIa se disolvió en 70 ml. de metanol, se agregó 1 g. de hidróxido de potasio disuelto en 10 ml. de agua y la mezcla se reflujo una hora; después de verter en agua se extrajo

con éter, se lavó la solución etérea con agua, se secó con sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. Por cristalización de acetona-hexano se obtuvieron 820 mg. con p.f. 190-192°. La muestra analítica se obtuvo por cristalización de acetona, con p.f. 192-195°,  $[\alpha]^{20}_D$ ,  $-105^\circ$ ,  $\lambda$  máx. 250 m $\mu$ , log.  $\epsilon$ , 4.26.

*Anál.* Calc. para  $C_{22}H_{32}O_2$ : C, 80.48; H, 9.84  
Encontrado: C, 79.93; H, 9.74.

La oxima dió p.f. 236° por cristalización de metanol,  $[\alpha]^{20}_D$ ,  $-74^\circ$ .

*Anál.* Calc. para  $C_{22}H_{35}O_2N$ : C, 76.92; H, 9.68; N, 4.07  
Encontrado: C, 76.92; H, 9.86; N, 4.09.

*Acetato de 16 $\beta$ -metil- $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ -ol-20-ona (VIb).*

1 g. de acetato de 16 metil  $\Delta^{5,16}$ -pregnadien 3 $\beta$ -ol-20-ona (IIb) se disolvió en 70 ml. de acetato de etilo, se agregaron aproximadamente 500 mg. de níquel Raney (Mozingo) \* y se hidrogenó durante 2 horas y 30 minutos. Se absorbió en este tiempo aproximadamente una molécula de hidrógeno; se filtró el catalizador, la solución se evaporó a sequedad y el residuo se cristalizó de metanol, obteniéndose 800 mg. de cristales con p.f. 145°. La muestra analítica se obtuvo por varias cristalizaciones de metanol, con p.f. 150-153°  $[\alpha]^{20}_D$ ,  $-24^\circ$ .

*Anál.* Calc. para  $C_{24}H_{36}O_3$ : C, 77.37; H, 9.73  
Encontrado: C, 77.57; H, 9.90.

La oxima de IVb dió p.f. 205° por cristalización de metanol,  $[\alpha]^{20}_D$ ,  $-12^\circ$ .

*Anál.* Calc. para  $C_{24}H_{37}O_3N$ : C, 74.37; H, 9.62  
Encontrado: C, 74.73; H, 9.67.

*16 $\beta$ -metil- $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ -ol-20-ona (IVa).*

Se efectuó la saponificación de la sustancia de la manera des-

\* Organic Syntheses, 21, 15 (1941).

crita por Wettstein (2). Nosotros obtuvimos p.f. 198-200° (por cristalización de metanol),  $[\alpha]^{20}_D$ ,  $-13^\circ$  (en dioxano).

*16 $\beta$ -metil-progesterona (V).*

Se obtuvo por el procedimiento de Wettstein (2). Por cristalización de metanol se obtuvo con p.f. 202-204°,  $[\alpha]^{20}_D$   $+133^\circ$ ,  $\lambda$  máx. 240 m $\mu$ , log.  $\epsilon$ , 4.34.

La dioxima, por cristalización de cloroformo-metanol dió p.f. 239-242°,  $[\alpha]^{20}_D$ ,  $+159^\circ$  (en dioxano).

*Anál.* Calc. para  $C_{22}H_{34}O_2N_2$ : C, 73.70; H, 9.55  
Encontrado: C, 73.43; H, 9.18.

*16 $\beta$ -metil- $\Delta^5$ -isopregnen-3 $\beta$ -ol-20-ona (VIa).*

1 g. del acetato de 16 $\beta$ -metil- $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ -ol-20-ona (IVb) se reflujo con 100 ml. de potasa alcohólica al 1% durante una hora, se vertió en agua, se extrajo con éter y la solución etérea se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó de metanol, obteniéndose 800 mg. con p.f. 218-223°, después de varias recristalizaciones de metanol el p.f. subió a 226-228°,  $[\alpha]^{20}_D$ ,  $-117^\circ$ .

*Anál.* Calc. para  $C_{22}H_{34}O_2$ : C, 79.94; H, 10.36  
Encontrado: C, 79.65; H, 10.14.

*Acetato de 16 $\beta$ -metil- $\Delta^5$ -isopregnen-3 $\beta$ -ol-20-ona (VIb).*

1 g. de VIa se reflujo una hora con 5 cc. de anhídrido acético, se vertió en agua y se filtró el precipitado. Por cristalización de metanol se obtuvieron 800 mg. de agujas con p.f. 178-180°,  $[\alpha]^{20}_D$ ,  $-115^\circ$ .

*Anál.* Calc. para  $C_{24}H_{36}O_3$ : C, 77.37; H, 9.73  
Encontrado: C, 77.34; H, 9.67.

*Oxima de 16 $\beta$ -metil- $\Delta^5$ -isopregnen-3 $\beta$ -ol-20-ona.*

Por cristalización de metanol dió p.f. 177-180°,  $[\alpha]^{20}_D$ ,  $-67^\circ$  (en dioxano).

*Anál.* Calc. para  $C_{22}H_{35}O_2N$ : C, 76.47; H, 10.21  
Encontrado: C, 76.42; H, 9.99.

*Oxima del acetato de 16 $\beta$ -metil- $\Delta^5$ -isopregnen-3 $\beta$ -ol-20-ona.*

Por cristalización de metanol dió p.f. 175-178°,  $[\alpha]^{20}_D$ , -54°.

*Anál.* Calc. para  $C_{24}H_{37}O_3N$ : C, 74.37; H, 9.62  
Encontrado: C, 74.67; H, 9.57.

*16 $\beta$ -metil-isoprogesterona (VII).*

5 g. de 16 $\beta$ -metil- $\Delta^5$ -isopregnen-3 $\beta$ -ol-20-ona (VIa) se disolvieron en 150 ml. de toluol y se destilaron 30 ml. para eliminar la humedad; se agregaron 70 ml. de ciclohexanona y 5 g. de terbulitalo de aluminio disueltos en 60 ml. de toluol y la mezcla se reflujo durante 30 minutos. Después de verter, se extrajo con éter y se lavó con solución de ácido clorhídrico y con agua. Por destilación con arrastre de vapor de agua, se eliminaron los solventes orgánicos y el aceite residual, se extrajo con éter, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. Por cristalización de metanol se obtuvieron 3 g. de agujas con p.f. 163°. Varias recristalizaciones más de metanol hicieron subir el punto de fusión a 164-166°,  $[\alpha]^{20}_D$ , +27°,  $\lambda$  máx. 242 m $\mu$ , log.  $\epsilon$ , 4.35.

*Anál.* Calc. para  $C_{22}H_{32}O_2$ : C, 80.43; H, 9.81  
Encontrado: C, 80.51; H, 9.65.

También se puede obtener la 16 $\beta$ -metil-isoprogesterona por acción de los ácidos minerales o álcalis fuertes sobre la 16 $\beta$ -metil-progesterona, como en el experimento siguiente:

0.5 g. de 16 $\beta$ -metil-progesterona se reflujo en 50 ml. de metanol con 2.5 ml. de ácido clorhídrico concentrado durante 1 hora y 30 minutos y después se vertió en agua y se filtró el precipitado. Se cristalizó de metanol, obteniéndose 0.45 g. de agujas con p.f. 156-158°. Una recristalización de metanol subió el p.f. a 164-166°,  $[\alpha]^{20}_D$ , +29°.

No da depresión con un espécimen obtenido por el método anterior.

La  $16\beta$ -metil- $\Delta^5$ -pregnen- $3\beta$ -ol-20-ona, su acetato y la  $16\alpha$ -metil-progesterona se obtuvieron por el procedimiento descrito por Marker y Crooks, solamente que la purificación del producto de la reacción en lugar de hacerlo a través de la semicarbazona se efectuó por medio del reactivo de Girard. Las constantes físicas encontradas por nosotros se encuentran en el cuadro anterior. La  $16\alpha$ -metil-progesterona tuvo  $\lambda$  máx.  $240\text{ m}\mu$ ,  $\log. \epsilon$ , 4.31.

*Acetato de  $16\beta$ -metil-alopregnan- $3\beta$ -ol-20-ona (X).*

1.6 g. de acetato de  $16\beta$ -metil- $\Delta^5$ -pregnen- $3\beta$ -ol-20-ona (IVb) en 100 ml. de acetato de etilo, se hidrogenaron en presencia de 100 mg. de paladio sobre carbón al 10%. Al cabo de 1 hora se había absorbido una molécula de hidrógeno y entonces se filtró el catalizador y se evaporó la solución a sequedad. El residuo se cristalizó de metanol y se obtuvieron 1.3 g. con p.f.  $142\text{-}144^\circ$ . La muestra analítica se obtuvo por recrystalizaciones repetidas de metanol con p.f.  $148^\circ$ ,  $[\alpha]^{20}_D$ ,  $+29.5^\circ$ .

*Anál.* Calc. para  $C_{24}H_{38}O_3$ : C, 76.95; H, 10.22  
Encontrado: C, 76.70; H, 10.35.

*Acetato de  $16\alpha$ -metil-isoalopregnan- $3\beta$ -ol-20-ona (XI).*

3.2 g. del acetato de  $16\alpha$ -metil- $\Delta^5$ -pregnen- $3\beta$ -ol-20-ona (VIIIb) se disolvieron en 100 ml. de acetato de etilo y se hidrogenaron con 300 mg. de paladio sobre carbón al 10% durante 2 horas, al cabo de las cuales se absorbió una molécula de hidrógeno. Se operó como en el caso anterior y por cristalización de acetona-hexano se obtuvieron 2.53 g. de producto con p.f.  $139\text{-}142^\circ$ ,  $[\alpha]^{20}_D$ ,  $+39^\circ$ .

*Anál.* Calc. para  $C_{24}H_{38}O_3$ : C, 76.95; H, 10.22  
Encontrado: C, 76.90; H, 10.16.

*Acetato de 16 $\beta$ -metil-isoalopregnan-3 $\beta$ -ol-20-ona (XV).*

3 g. de acetato de 16 $\beta$ -metil- $\Delta^5$ -isopregnen-3 $\beta$ -ol-20-ona (VIb) se hidrogenaron exactamente como en el caso anterior por cristalización de metanol y se obtuvieron 2.3 g. con p.f. 166-169°,  $[\alpha]^{20}_D$ , -63°.

*Anál.* Calc. para  $C_{24}H_{38}O_3$ : C, 76.95; H, 10.22

Encontrado: C, 76.98; H, 10.24.

*Acetato de 16-metil- $\Delta^{16}$ -alopregnen-3 $\beta$ -ol-20-ona (XIV).*

2.4 g. del acetato de 16 $\beta$ -metil-alopregnan-3 $\beta$ -ol-20-ona (X) se disolvieron en 30 ml. de ácido acético glacial, se agregaron unas gotas de solución saturada de ácido bromhídrico gaseoso en ácido acético y se agregó una solución de 2.5 g. de bromo en 15 ml. de ácido acético. En 15 minutos se terminó la bromación, se dejó reposar 30 minutos, se vertió en agua y se filtró, se lavó con agua hasta reacción neutra. Una muestra se cristalizó de acetona, dando p. f. 165-168°. El derivado bromado se disolvió en 300 ml. de acetona, se agregaron 15 g. de yoduro de sodio y la mezcla se reflujo durante 15 horas, y después se concentró a la mitad de su volumen. Entonces se vertió en agua, se extrajo con éter, y la solución etérea se lavó con solución de sulfato de sodio al 10% tres veces, luego con agua y finalmente se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad a presión reducida, de manera que la temperatura del baño no pasara de 35°. El residuo se reflujo durante una hora con 20 ml. de colidina, se filtró el bromhidrato de colidina, lavando con éter, se agregó éter hasta completar un volumen de 200 ml. y se lavó con solución diluida de ácido clorhídrico, después con agua, se secó y evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó de acetona dando 530 mg. con p.f. 165-168°. La muestra analítica se obtuvo por recristalización de acetona con p.f. 167-169°,  $[\alpha]^{20}_D$ , -26°,  $\lambda$  máx. 252 m $\mu$ , log.  $\epsilon$ , 4.05 bandas en el infrarrojo (CHCl<sub>3</sub>) 1730, 1656 cm<sup>-1</sup>.

*Anál.* Calc. para  $C_{23}H_{36}O_3$ : C, 77.37; H, 9.74

Encontrado: C, 77.27; H, 9.40.

El acetato de 16 $\alpha$ -metil-*alopregnan*-3 $\beta$ -ol-20-ona (XI) se bromo en 50 ml. de ácido acético con 5.2 g. de bromo en 20 ml. del mismo solvente; se procedió exactamente como en el caso anterior; el derivado dibromado dió p.f. 134-139° (por cristalización de acetona-hexano), después se reflujo en 300 ml. de acetona con 20 g. de yoduro de sodio; para la debromhidración se usaron 30 ml. de colidina.

Por cristalización de acetona se obtuvieron 800 mg. con p.f. 167-169°,  $[\alpha]^{20}_D$ , -22°,  $\lambda$  máx. 252 m $\mu$ , log.  $\epsilon$ , 4.06.  $\lambda$  máx. (CHL<sub>3</sub>) 1730, 1656 cm<sup>-1</sup>.

#### RESUMEN

Por desgradación de la 16-metildiosgenina (I) se sintetizó la 16-metil- $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-3 $\beta$ -ol-20-ona (II) que por hidrogenación parcial dió la 16 $\beta$ -metil- $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ -ol-20-ona (IV). A partir de este compuesto se obtuvo la 16 $\beta$ -metilprogesterona (V). Por hidrólisis ácida o alcalina del acetato de IV se formó un isómero IVa que a su vez da lugar a la formación de una 16-metilprogesterona diferente a V. Estos resultados concuerdan con los obtenidos previamente por Wettstein.

La degradación de VIa conduce a la 16 $\beta$ -metil- $\Delta^4$ -androstene-3,17-diona, demostrándose así que la acción de ácidos o álcalis no altera la configuración del grupo metilo en 16.

Se repitió la preparación de la 16-metil- $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ -ol-20-ona descrita por Marker y Crooks y a este producto se le ha asignado la estructura de 16 $\alpha$ -metil, tomando en consideración el mecanismo de la formación de otros productos análogos postulada por Fukushima y Gallagher.

También se describen experimentos que excluyen la posibilidad de que en estos productos se encuentre el grupo metilo en posición 17.

#### SUMMARY

16-Methyldiosgenin (I) by side chain degradation was converted into 16-methyl- $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-3 $\beta$ -ol-20-one (II), which on

partial hydrogenation afforded 16 $\beta$ -methyl- $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ -ol-20-one (IV). Partial oxidation of this compound gave 16 $\beta$ -methylprogesterone (V). Acid or alkaline hydrolysis of the acetate of IV formed an isomer of IVa which upon oxidation yielded a 16-methylprogesterone different from V. These results are in accordance with those previously described by Wettstein.

The degradation of VIa furnished 16 $\beta$ -methyl- $\Delta^4$ -androstene-3,17-dione, thus demonstrating that the configuration of the 16-methyl group is not altered under acidic or basic conditions.

The preparation of 16-methyl- $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ -ol-20-one described by Marker and Crooks was repeated and the 16 $\alpha$ -methyl configuration was assigned to this product on the basis of the mechanism of the formation of analogous compounds as postulated by Fukushima and Gallagher.

Some experiments are described, which exclude the possibility of the methyl group of these compounds being situated at the 17-position.

#### BIBLIOGRAFIA

- (1) ST. KAUFMANN y G. ROSENKRANZ, *J. Am. Soc.*, **71**, 3552 (1949).
- (2) A. WETTSTEIN, *Helv. Chim. Acta*, **27**, 1803 (1944).
- (3) BUTENANDT, U. WESTPHAL y COBLER. *Ber.* **67**, 1611 (1934) y BUTENANDT y U. WESTPHAL, *ibid.* **67**, 2085 (1934).
- (4) BUTENANDT, SCHMIDT-THOME y PAUL, *ibid.* **72**, 1112 (1939).
- (5) M. ROMERO, J. ROMO y J. LEPE, *Este boletín*. Pág.
- (6) MARKER y CROOKS, *J. Am. Chem. Soc.*, **64**, 1280 (1942).
- (7) D. K. FUKUSHIMA y T. F. GALLAGHER, *ibid.* **73**, 196 (1951).
- (8) P. L. JULIAN y J. KARPEL, *ibid.* **72**, 362 (1950).
- (9) G. ROSENKRANZ, O. MANCERA, J. GATICA y CARL DJERASSI, *ibid.* **72**, 4077 (1950).

Bol. inst. quim. univ. n. autón. Méx. IV, pág. 125-134 (1952)

## ESTRUCTURA Y ESTEREOQUIMICA DE LAS 16-METIL- $\Delta^5$ - PREGNEN-3 $\beta$ -OL-20-ONAS

*J. Romo, J. Lepe y M. Romero.*

### RESUMEN

Por degradación de la 16-metildiosgenina (I) se sintetizó la 16-metil- $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-3 $\beta$ -ol-20-ona (II) que por hidrogenación parcial dió la 16 $\beta$ -metil- $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ -ol-20-ona (IV). A partir de este compuesto se obtuvo la 16 $\beta$ -metilprogesterona (V). Por hidrólisis ácida o alcalina del acetato de IV se formó un isómero IV<sup>a</sup> que a su vez da lugar a la formación de una 16-metilprogesterona dife-

rente a V. Estos resultados concuerdan con los obtenidos previamente por Wettstein.

La degradación de IVa conduce a la 16 $\beta$ -metil- $\Delta^4$ -androstene-3,17-diona, demostrándose así que la acción de ácidos o álcalis no altera la configuración del grupo metilo en 16.

Se repitió la preparación de la 16-metil- $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ -ol-20-ona descrita por Marker y Crooks y a este producto se le ha asignado la estructura de 16 $\alpha$ -metil, tomando en consideración el mecanismo de la formación de otros productos análogos postulado por Fukushima y Gallagher.

También se describen experimentos que excluyen la posibilidad de que en estos productos se encuentre el grupo metilo en posición 17.

Bol. inst. quim. univ. n. autón. Méx. IV, pág. 125-134 (1952)

## STRUCTURE AND STEREOCHEMISTRY OF 16-METHYL- $\Delta^5$ - PREGNEN-3 $\beta$ -OL-20-ONES.

*By J. Romo, J. Lepe and M. Romero.*

### SUMMARY

16-Methyldiosgenin (I) by side chain degradation was converted into 16-methyl- $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-3 $\beta$ -ol-20-one (II), which on partial hydrogenation afforded 16 $\beta$ -methyl- $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ -ol-20-one (IV). Partial oxidation of this compound gave 16 $\beta$ -methyl-progesterone (V). Acid or alkaline hydrolysis of the acetate of IV formed an

isomer of IVa which upon oxidation yielded a 15-methylprogesterone different from V. These results are in accordance with those previously described by Wettstein.

The degradation of VIa furnished  $16\beta$ -methyl- $\Delta^4$ -androstene-3,17-dione, thus demonstrating that the configuration of the 16-methyl group is not altered under acidic or basic conditions.

The preparation of 16-methyl- $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ -ol-20-one described by Marker and Crooks was repeated and the  $16\alpha$ -methyl configuration was assigned to this product on the basis of the mechanism of the formation of analogous compounds as postulated by Fukushima and Gallagher.

Some experiments are described, which exclude the possibility of the methyl group of these compounds being situated at the 17-position.