

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

REDACCION:

DR. ALBERTO SANDOVAL L.

Q. F. B. HUMBERTO J. FLORES

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. IX

JULIO DE 1957

NUM. 1

---

Bol. inst. quim. univ. nal. autón. Méx IX, págs. 3-21 (1957).

## EL REARREGLO DE FAVORSKII EN LA SERIE DEL PREGNANO ISOMERISMO *CIS-TRANS* EN ALGUNOS DERIVADOS 17,20-DEHIDRO\*

*J. Romo y A. Romo de Vivar.*

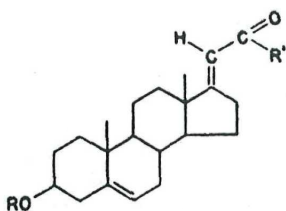
Contribución del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Marker, *et al* (1), llevaron a cabo el rearreglo de Favorskii del producto crudo obtenido tratando el acetato de 5,6,17 $\alpha$ , 21-tetrabromopregnan-3 $\beta$ -ol-20-ona con yoduro de sodio y obtuvieron el ácido  $\Delta^{5,17(20)}$ -pregnadien-3 $\beta$ -ol-21-oico (Ia). Julian y Karpel (2) reportaron un rendimiento cuantitativo de este ácido usando acetato de 17 $\alpha$ -bromo-21-yodo- $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ -ol-20-ona (II), pero no dieron datos experimentales. Sondheimer, *et al* (3), también llevaron a cabo la reacción con el derivado halogenado II y obtuvieron un rendimiento de 85% del ácido crudo con un p.f. de 215-222°. Después de repetidas

---

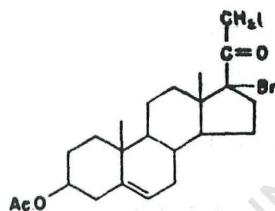
\* Traducido del *J. Am. Chem. Soc.*, 29, 1118 (1957), con permiso de los editores.

crystalizaciones el p.f. se elevó a valor constante de 252-254° y estos investigadores supusieron que el bajo p.f. del ácido crudo se debía a la presencia de ácido  $\beta,\gamma$ -no saturado.

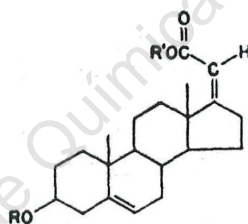


- I<sub>a</sub>, R = H, R' = OH  
 b, R = H, R' = OCH<sub>3</sub>  
 c, R = Ac, R' = OCH<sub>3</sub>  
 d, R = H, R' = CH<sub>3</sub>  
 e, R = Ac, R' = CH<sub>3</sub>

- III<sub>a</sub>, R = H, R' = H  
 b, R = H, R' = CH<sub>3</sub>  
 c, R = Ac, R' = CH<sub>3</sub>



II



Al hacer nosotros el rearreglo de Favorskii con el derivado yodado II [p.f. 153-157° (d)] en hidróxido de potasio metanólico, obtuvimos un rendimiento de aproximadamente 70% de una fracción ácida con p.f. 211-218°, (que dio una prueba Beilstein positiva) y un rendimiento de cerca de 20% de una fracción neutra parcialmente cristalina. Por cristalización fraccionada del ácido crudo, pudimos aislar tres ácidos: A, B y C. El ácido A (p.f. 253-255°;  $\lambda$  máx. 222  $m\mu$ , log.  $\epsilon$  4.22) es idéntico al Ia obtenido anteriormente (1,3). El éster metílico preparado tratando con diazometano y el acetato del éster metílico, tienen constantes físicas que están de acuerdo con las reportadas por Plattner y Schreck (4) para Ib y Ic.

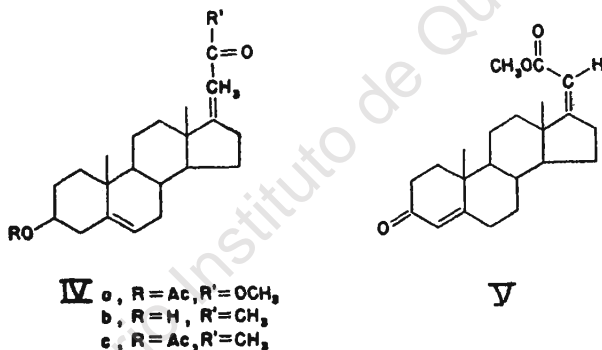
Estos autores prepararon el ácido (Ia) (p. f. 249-250°) haciendo la reacción de Reformatzky entre éster bromo acético y el acetato de  $\Delta^5$ -androstén-3 $\beta$ -ol-17-ona, seguida de deshidratación.

El ácido B (C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>, p. f. 265-267°;  $\lambda$  máx. 224  $m\mu$ , log.  $\epsilon$  4.10) es isómero de A, puesto que la hidrogenación parcial del acetato del éster metílico produjo el mismo éster metílico, no conjugado que

Plattner y Schreck obtuvieron del éster metílico Ic por hidrogenación selectiva.

Ya que ambos ácidos muestran la absorción en el ultravioleta de los ácidos carboxílicos  $\alpha,\beta$ -no saturados, deben de ser isómeros *cis-trans*\*.

Examinando los modelos\*\* de los dos isómeros, se puede ver claramente que el ácido que tiene el grupo carboxilo al lado de la cadena lateral opuesta al sistema de anillos, no hay distorsión de la cadena lateral debida a impedimento estérico, mientras que, con el grupo carbóxico del mismo lado que el sistema de anillos, la cadena lateral resulta distorsionada y esta distorsión afecta la coplanaridad entre la doble ligadura y el grupo carboxilo. Braude, *et al.* (5), han señalado que cuando sucede esto, hay una inhibición de resonancia,



que reduce la intensidad de la absorción. El ácido B (4), su éster metílico y el acetato del éster metílico, tienen un coeficiente de extinción menor que los derivados del ácido A y, por lo tanto, deben de pertenecer a la serie *cis* y tener las estructuras IIIa, IIIb y IIIc, respectivamente. Se conocen otros casos de isomerismo *cis-trans* en esteroideos con la doble ligadura en la posición 17-20. Marshall, *et al* (6) y Fieser y Huang-Minlon (7) han separado los isómeros *cis-trans* de los

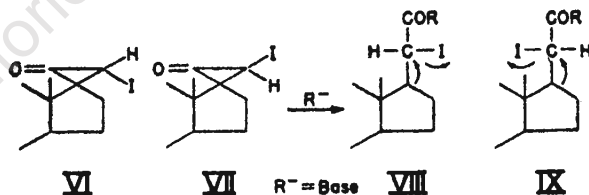
\* El término *trans* se da al isómero con el grupo carboxilo opuesto al grupo metilo angular y el isómero *cis* tiene la configuración inversa.

\*\* Modelos moleculares, hechos por Catalin Products, Ltd., Waltham Abbey, Essex, Inglaterra.

acetatos de enol de las 20-cetonas y recientemente los investigadores de Upjohn (8) describieron algunos otros isómeros *cis-trans*. Asignaron las configuraciones haciendo experimentos de oxidación y convirtieron los isómeros *cis* en *trans* por medio de metóxido de sodio y metanol anhidro. Cuando aplicamos este método a nuestros isómeros, recobramos nuestro isómero Ib *trans* sin alterar, mientras que el *cis* IIIb se convirtió en el isómero Ib.

La cristalización directa de las fracciones neutras produjo el éster metílico *trans* Ib y al acetilar las aguas madres se obtuvo el acetato del éster metílico *cis* IIIc. Loftfield (9) ha señalado que en la mayor parte de los casos, el rearrreglo de Favorskii, implica la presencia de una ciclopropanona intermedia y puesto que la base puede eliminar cualquiera de los dos átomos de hidrógeno- $\alpha$  en la yodo cetona II, hay dos ciclopropanonas intermedias posibles, la VI y la VII. Un ataque posterior por medio de la base, rompe el anillo de tres miembros y produce los carbaniones VIII y IX y estos, por eliminación del ion yoduro producen los ácidos Ia y IIIa.

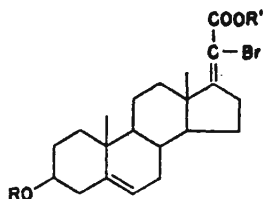
El ácido C ( $C_{21}H_{20}O_3Br$ ) (p. f. 275-278°;  $\lambda$  máx. 248 m $\mu$ , log.  $\epsilon$  3.80) es también un ácido conjugado y debe de tener la estructura Xa, puesto que el máximo en el ultravioleta muestra un deslizamiento batocrómico de cerca de 24 m $\mu$ , debido al átomo de bromo en la doble ligadura alfa del grupo carboxilo (10). Este deslizamiento se observa también en el éster metílico Xb y en el acetato Xc.



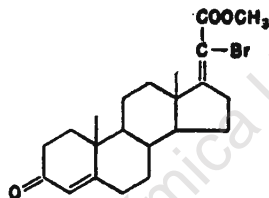
Wagner y Moore (11) prepararon ácido 20-bromo- $\Delta^{17(20)}$ -pregnen- $3\beta$ -ol-21-oico por rearrreglo con álcali de la correspondiente cetona tribromada. Sin embargo, no reportaron el espectro en el ultravioleta.

Reduciendo Xc con zinc, se obtuvo una mezcla de los dos ésteres metílicos IIIc y Ic. La oxidación de Oppenauer del éster metílico Xb,

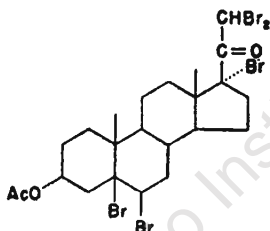
produjo el derivado  $\Delta$ -3ceto XI. Indudablemente el ácido Xa debe de ser producido por acción de la base en el derivado tribromado XIII, que se encuentra en pequeñas cantidades como impureza en la yodocetona II. Cuando se hizo el rearreglo de Favorskii con una muestra muy pura de la cetona II, no se aisló ácido Xa bromado.



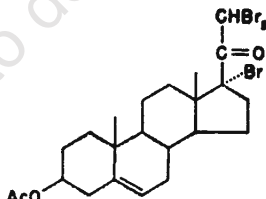
**X**<sub>a</sub>, R = R' = H  
 b, R = H, R' = CH<sub>3</sub>  
 c, R = Ac, R' = CH<sub>3</sub>



**XI**



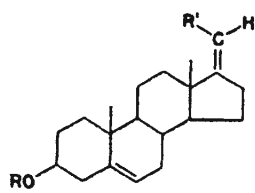
**XII**



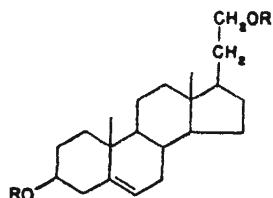
**XIII**

La misma reacción con la cetona XIII tribromada, produce un ácido Xa muy puro con un rendimiento de 72%. Esta cetona tribromada XIII fue preparada por pentabromación de una solución, en cloroformo, de acetato de  $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ -ol-20-ona. [Si se usa ácido acético, se precipita el derivado 5,6,17 $\alpha$ ,21-tetrabromado (2)]. Tratando el derivado pentabromado XII con yoduro de sodio bajo las condiciones reportadas por Julian (2), se obtuvo XIII.

La reducción con hidruro de litio y aluminio del éster metílico IIIc produjo el diol *cis* XIVa, el cual, al oxidarlo con óxido de manganeso (12), produjo el aldehído, aislado como el acetato XIVc. La

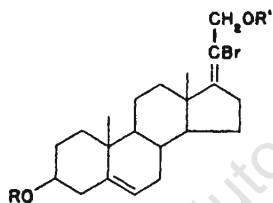


**XIV**  $\alpha$ , R = H, R' = CH<sub>2</sub>OH  
 b, R = Ac, R' = CH<sub>2</sub>OAc  
 c, R = Ac, R' = CH=O

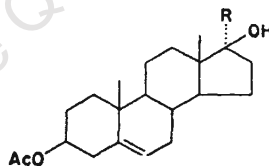


**XV**  $\alpha$ , R = R' = H  
 b, R = R' = Ac

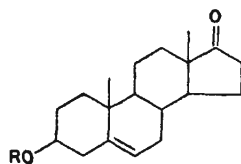
reducción con hidruro de litio y aluminio de los ésteres metílicos IVa y Xc produjo el diol XVa saturado y el bromo diol XVIa.



**XVI**  $\alpha$ , R = R' = H  
 b, R = R' = Ac



**XVII**  $\alpha$ , R = CH<sub>2</sub>-C≡CH  
 b, R = CH<sub>2</sub>-COCH<sub>3</sub>



**XVIII**  $\alpha$ , R = H  
 b, R = Ac

Tratando el cloruro del ácido *trans* Ia con yoduro de metil zinc, Platner y Schreck (15) prepararon la cetona Id,  $\alpha,\beta$  no saturada. Esta cetona debe de tener también la configuración *trans*. Nosotros hemos obtenido esta misma cetona Id por deshidratación con ácidos minerales del derivado acetónico XVIIb, preparado a su vez, con muy buen rendimiento, por hidratación de la triple ligadura del acetato de 17 $\alpha$ -

propargil- $\Delta^5$ -androsteno- $3\beta$ , 17- $\beta$ -diol (XVIIa) (14,15), con cloruro mercurico en presencia de anilina (16). Es interesante señalar que el derivado acetónico XVIIb, sufre una condensación aldólica inversa con los álcalis, produciendo  $\Delta^5$ -androsteno- $3\beta$ -ol-17-ona, lo cual prueba que no se efectuó un rearreglo importante durante la hidratación de la triple ligadura.

En la tabla I se encuentran los datos de la rotación óptica de los ácidos *cis-trans*, de los mismos bromados y de sus derivados, comparados con los análogos saturados. Se puede ver que en todos los casos los ácidos *cis*, los bromados y sus derivados tienen los valores de rotación más positivos que los derivados saturados, mientras que todos los isómeros *trans* tienen rotación más negativas.

Agradecemos al Dr. G. Rosenkranz de Syntex, S. A., un generoso donativo de esteroides y al Sr. H. Macías su ayuda técnica.

#### PARTE EXPERIMENTAL\*

*Rearreglo de Favorskii del acetato de 17 $\alpha$ -bromo-21-yodo- $\Delta^5$ -pregnen- $3\beta$ -ol-20-ona. (II).* Una solución de esta yodo cetona (2) (60 g.) (p. f. 153-157° d.) en metanol (2.1) se mezcló con 100 g. de hidróxido de potasio, disuelto en 100 ml. de agua y se reflujó durante 2 horas. Se concentró a la mitad de su volumen y después se diluyó y acidificó con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado se extrajo con acetato de etilo y lavó con agua. La capa orgánica fue extraída tres veces con solución de hidróxido de potasio al 5% (las sales de potasio resultaron parcialmente insolubles en agua). Los extractos fueron combinados y acidulados con ácido clorhídrico para precipitar la fracción ácida (23.85 g.). El acetato de etilo se lavó con agua, secó con sulfato de sodio anhidro y evaporó a sequedad, produciendo 7.2 g. de residuo semi-cristalino. La fracción ácida dio la prueba de Beilstein positiva y después de repetidas cristalizaciones

---

\* Los puntos de fusión no están corregidos. Las rotaciones fueron determinadas en cloroformo y los espectros de absorción en el ultravioleta en solución de etanol al 95%. Los espectros en el infrarrojo fueron medidos en un espectrofotómetro Perkin-Elmer de doble haz con prismas de cloruro de sodio, usando suspensiones de Nujol. Los microanálisis fueron hechos por el Dr. Franz Pascher, Bonn, Alemania.

de metanol éter, se obtuvieron 4.22 g. del ácido-*trans* Ia con p. f. 240-245°. Por cristalizaciones posteriores de metanol, produjeron prismas, p. f. 253-255°;  $[\alpha]_D^{23}$   $-83.4^\circ$  (etanol);  $\lambda$  máx. 22  $m\mu$ , log.  $\epsilon$  4.22 [Marker, *et al.*, (1), reportan p. f. 252-253°; Sondheimer *et al.* (3), dan p. f. 252-254°, Plattner y Schreck (4) dan p. f. 249-250°,  $[\alpha]_D$   $-82^\circ$  en dioxano],  $\nu$  máx. 1700, 1660  $cm^{-1}$  y banda de oxhidrilo libre.

*Anal.* Calc. para  $C_{21}H_{30}O_3$ : C, 76.32; H, 9.15

Encontrado: C, 76.30; H, 9.57.

El éster metílico fue preparado por esterificación con diazometano, siguiendo las instrucciones de Plattner y Schreck (4). En nuestro experimento la sustancia mostró p. f. 188-190°;  $[\alpha]_D^{23}$   $-83^\circ$ ;  $\lambda$  máx. 222  $m\mu$ , log.  $\epsilon$  4.24;  $\nu$  máx. 1700, 1660  $cm^{-1}$  y banda de oxhidrilo libre, [Plattner y Schreck (4) reportan p. f. 188-189°;  $[\alpha]_D$   $-73^\circ$  en dioxano;  $\lambda$  máx. 222  $m\mu$ , log.  $\epsilon$  4.22].

El acetato del éster metílico Ic mostró p. f. 159°;  $[\alpha]_D^{23}$   $-87^\circ$ ;  $\lambda$  máx. 222  $m\mu$ , log.  $\epsilon$  4.23  $\nu$  máx. 1730, 1700, 1660  $cm^{-1}$ . [Plattner y Schreck

(4) reportan p. f. 159°;  $[\alpha]_D$   $-69^\circ$  en cloroformo;  $\lambda$  máx. 222  $m\mu$ , log.  $\epsilon$  4.22].

Por cristalización de metanol de las aguas madres del ácido *trans* Ia, se obtuvieron 1.53 g. de ácido *cis* IIIa, p. f. 255-260°. Por cristalizaciones posteriores de metanol produjeron placas brillantes, p. f. 265-267° (la mezcla con una cantidad igual de ácido *trans* Ia dio p. f. 218-222°);  $[\alpha]_D^{23}$   $-36.7^\circ$  en etanol;  $\lambda$  máx. 224  $m\mu$ , log.  $\epsilon$  4.04;  $\nu$  máx. 1700 1660  $cm^{-1}$  y banda de oxhidrilo libre.

*Anal.* Calc. para  $C_{21}H_{30}O_3$ : C, 76.32; H, 9.15

Encontrado: C, 76.51; H, 9.25

*Ester metílico del ácido cis- $\Delta^{3,17(20)}$ -pregnandien-3 $\beta$ -ol-21-oico.* Se disolvieron 2 g. de ácido *cis* en 150 ml. de metanol y se les agregó una solución etérea de diazometano (preparado de 7 g. de N-nitrosometilurea). Se dejó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente y después se lavó con agua, secó y evaporó. El residuo se cristalizó de acetona-hexano produciendo 1.51 g., p. f. 160-163° (la sus-



TABLA I

Rotaciones moleculares de algunos ácidos pregnenólicos y sus derivados

Acido 20-bromo- $\Delta^{5,17}$ -pregnadien- $3\beta$ -ol-21-oico (Xa)	$[\alpha]_D$	MD
	-32.7° (etanol)	-133.7°
Acido <i>cis</i> - $\Delta^{5,17(20)}$ -pregnadien- $3\beta$ -ol-21-oico	-36.7 (etanol)	-121
Acido $\Delta^5$ -pregnen- $3\beta$ -ol-21-oico	-56.4 (dioxano)	-186.5
Acido <i>trans</i> - $\Delta^{5,17(20)}$ -pregnadien- $3\beta$ -ol-21-oico (Ia)	-83.4 (etanol)	-275.2
Ester metílico del ácido Xa (Xb)	-41	-173.4
Ester metílico del ácido IIIa (IIIb)	-48	-165.8
Ester metílico del ácido $\Delta^5$ -pregnen- $3\beta$ -ol-21-oico	-63.5 <sup>b</sup> (dioxano)	-219.7
Ester metílico del ácido Ia (Ib)	-83	-285.5
Acetato del éster metílico Xb (Xc)	-49	-227.85
Acetato del éster metílico IIIb (IIIc)	-47	-181.4
Acetato del éster metílico del ácido $\Delta^5$ -pregnen- $3\beta$ -ol-21-oico (IVa)	-67	-260
Acetato del éster metílico Ib (Ic)	-82	-316.5
Ester metílico del ácido 20-bromo- $\Delta^{4,17(20)}$ -pregnadien- $3$ -ona-21-oico (XI)	+102	+429.4
Ester metílico del ácido <i>cis</i> - $\Delta^{4,17(20)}$ -pregnandien- $3$ -ona-21-oico (V)	+140	+478.8
Ester metílico del ácido $\Delta^4$ -pregnen- $3$ -ona-21-oico	+84 <sup>b</sup> (dioxano)	+289
Ester metílico del ácido <i>trans</i> - $\Delta^{4,17(20)}$ -pregnadien- $3$ -ona-21-oico	+74	+253.7
21-metil- $\Delta^5$ -pregnen- $3\beta$ -ol-21-ona (IVc)	-46	-151.8
21-metil- $\Delta^{5,17(20)}$ -pregnadien- $3\beta$ -ol-21-ona (Id)	-70	-229.6
Acetato de 21-Metil- $\Delta^5$ -pregnen- $3\beta$ -ol-21-ona (IVb)	-50	-186
Acetato de 21-Metil- $\Delta^{5,17(20)}$ -pregnadien- $3\beta$ -ol-21-ona IIe)	-65	-240.5
21-Metil- $\Delta^4$ -pregnen- $3,21$ -diona	+95	+328
21-Metil- $\Delta^{4,17(20)}$ -pregnadien- $3,21$ -diona	+90	+293.4

<sup>a</sup>Las rotaciones se determinaron en cloroformo a menos que se indique lo contrario. <sup>b</sup>Estas rotaciones se tomaron del trabajo de Plattner y Schreck (4).

tancia se separó frecuentemente de la solución en forma de gelatina). La muestra analítica fue obtenida en forma de agujas p. f. 169-171° (de acetona-hexano) (el p. f. de la mezcla con el éster *trans* Ib muestra una gran depresión);  $[\alpha]^{23}_D$ ,  $-48^\circ$ ;  $\lambda$  máx. 224  $m\mu$ , log.  $\epsilon$  4.09,  $\nu$  máx. 1700, 1660  $cm^{-1}$  y grupo de oxhidrilo libre.

*Anal.* Calc. para  $C_{22}H_{32}O_3$ : C, 76.70; H, 9.36  
Encontrado: C, 76.48; H, 9.37.

El acetato (anhídrido acético-piridina, 1 hora en baño de vapor) mostró, después de cristalizar de acetona-hexano, p. f. 165-167° (mezclado con el acetato de Ic da depresión);  $[\alpha]^{23}_D$ ,  $-47^\circ$ ;  $\lambda$  máx. 224-226  $m\mu$ , log.  $\epsilon$  4.10\*;  $\nu$  máx. 1730, 1700, 1660  $cm^{-1}$ .

*Anal.* Calc. para  $C_{24}H_{34}O_4$ : C, 74.58; H, 8.57  
Encontrado: C, 74.37; H, 8.98.

Por lenta cristalización de metanol, las aguas madres del ácido *cis* IIIa produjeron cristales del ácido bromado Xa, los cuales, después de repetidas cristalizaciones de metanol, produjeron agujas grandes (560 mg.), p. f. 269-270° (d.). La muestra analítica se obtuvo por recristalización de metanol, p. f. 274-276°, con descomposición progresiva;  $[\alpha]^{23}_D$ ,  $-32.7^\circ$  (etanol);  $\lambda$  máx. 248  $m\mu$ , log.  $\epsilon$  3.80;  $\nu$  máx. 1700 1680  $cm^{-1}$  y banda de oxhidrilo libre.

*Anal.* Calc. para  $C_{21}H_{29}O_3Br$ : C, 61.61; H, 7.14; Br, 19.52  
Encontrado: C, 60.92; H, 7.47; Br, 20.00.

*Ester metílico del ácido 20-bromo- $\Delta^{5,17(20)}$ -pregnadien-3 $\beta$ -ol-21-oico (Xb).* Se esterificó 1 g. de bromo-ácido Xa en 50 ml. de metanol con 150 ml. de una solución etérea de diazometano (preparada de 7 g. de N-nitrosometilurea). Cristalizando de acetona-metanol se obtuvieron 780 mg. de agujas p. f. 149-151° (metanol); la muestra analítica tuvo p. f. 156° (muy frecuentemente la sustancia funde en la

\* Es interesante hacer notar un pequeño deslizamiento batocrómico en las series *cis*.

zona 130-140°, se resolidifica y funde de nuevo);  $[\alpha]^{23}_D$   $-41^\circ$ ;  $\lambda$  máx. 222-224, 250  $m\mu$ ,  $\log. \epsilon$  3.72, 3.85;  $\nu$  máx. 1700, 1680  $cm^{-1}$ .

*Andl.* Calc. para  $C_{22}H_{31}O_3Br$ : C, 62.41; H, 7.38; Br, 18.90  
Encontrado: C, 61.82; H, 7.44; Br, 18.37.

El acetato (preparado con anhídrido acético y piridina en baño de vapor) mostró p. f. 192-193° (pequeños prismas de cloroformo-éter);  $[\alpha]^{23}_D$   $-49^\circ$ ;  $\lambda$  máx. 222-224, 248  $m\mu$ ,  $\log. \epsilon$  3.78, 3.84;  $\nu$  máx. 1730, 1700  $cm^{-1}$ .

*Andl.* Calc. para  $C_{24}H_{33}O_4Br$ : C, 61.93; H, 7.14; Br, 17.17  
Encontrado: C, 61.89; H, 7.00; Br, 17.38.

Las últimas aguas madres de las fracciones ácidas (18.8 g.) se disolvieron en 200 ml. de metanol, se les agregó un litro de una solución etérea de diazometano (preparada de 40 g. de N-nitrosometilurea) y la solución se elaboró en la misma forma que antes. Cristalizando de éter-hexano se obtuvo el éster metílico *trans* Ib (2.4 g.); p. f. 184-186°. Una recrystalización de acetona-hexano elevó el p. f. a 189-191° (el p. f. de la mezcla con una muestra autentica no dio depresión);  $[\alpha]^{23}_D$   $-85^\circ$ .

Acetilando las aguas madres (con anhídrido acético y piridina en baño de vapor) se obtuvieron 15.5 g. de producto crudo, el cual fue cromatografiado en 340 g. de alúmina neutra. Las primeras fracciones fueron eluidas con hexano, obteniéndose 1.77 g. del acetato del éster metílico *cis* IIIc;  $[\alpha]^{23}_D$   $-48^\circ$ . Las segundas fracciones produjeron 1.19 g. del bromo acetato Xc, p. f. 185-187°;  $[\alpha]^{23}_D$   $-52^\circ$ .

De la fracción neutra se aislaron 1.15 g. del éster *trans* Ib, p. f. 188-190°; la acetilación de las aguas madres produjo 800 mg. del acetato *cis* IIIc, p. f. 163-165° y 3 g. de una mezcla de los acetatos *cis* y *trans* con un p. f. constante de 116-117°.

*Isomerización del éster metílico cis-IIIb al trans-Ib.* El éster *cis*-IIIb (175 mg.) fue disuelto en una solución metanólica de metóxido de sodio preparada con 1 g. de sodio y 50 ml. de metanol y refluada durante 3 horas. La solución fue diluida con agua, acidulada con ácido clorhídrico y extraída con éter. El extracto etéreo fue lavado con

agua y concentrado. Al agregársele hexano, el isómero *trans* Ib cristalizó (102 mg.) p. f. 184-187°;  $[\alpha]^{23}_D -88^\circ$  (fue identificado con una muestra auténtica, por p. f. de la mezcla y comparación de los espectros en el infrarrojo).

Se preparó una muestra muy pura de la yodo cetona II por cristalización del acetato de 5,6,17,21-tetrabromo- $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ -ol-20-ona, de cloroformo metanol y cloroformo-éter (p. f. 177-178°) y tratamiento con yoduro de sodio en las condiciones descritas por Julian y Karpel (2). El rearreglo alcalino de II, (5 g.) produjo 90 mg. del ácido *trans* Ia, p. f. 249-205° y 80 mg. del ácido *cis* IIIa, p. f. 259-262°; la esterificación con diazometano produjo el éster *trans* (200 mg.), p. f. 184-186°. La acetilación produjo 325 mg. del acetato *cis* IIIc, p. f. 162-164° y 160 mg. del acetato *trans*, p. f. 148-151°. No se aislaron derivados bromados.

*Hidrogenación selectiva del acetato del éster metílico del ácido  $\Delta^{5,17(20)}$ -pregnadien-3 $\beta$ -ol-21-oico (IIIc).* Una solución de 900 mg. de IIIc en 70 ml. de acetato de etilo y 30 ml. de ácido acético, se hidrogenó con 100 mg. de catalizador de Adams, previamente hidrogenado, hasta que se absorbió una molécula de hidrógeno. Se filtró el catalizador y la solución se lavó con agua, carbonato de sodio diluido y agua. La solución seca se evaporó. Por cristalización del residuo de acetona-metanol, se obtuvieron agujas (815 mg) p. f. 127-130°. La muestra analítica mostró p. f. 131-132° (de acetona-metanol);  $[\alpha]^{23}_D -67^\circ$ ;  $\nu$  máx. 1730  $\text{cm}^{-1}$ . [Plattner y Schreck, reportan p. f. 128-129°,  $[\alpha]^{23}_D -57^\circ$  en dioxano].

Anál. Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_4$ ,	C, 74.19; H, 9.34
Encontrado:	C, 74.19; H, 9.50.

La hidrogenación del isómero *trans* en la misma forma, dio 760 mg. p. f. 128-130°;  $[\alpha]^{23}_D -69^\circ$ , que fue idéntico con la sustancia anterior por p. f. de mezcla y comparación de los espectros en el infrarrojo.

*Ester metílico del ácido  $\Delta^{4,17(20)}$ -pregnadien-3-ona-21-oico (V).* El éster libre IIIb (300 mg.) se disolvió en una mezcla de tolueno (40 ml.) y 10 ml. de ciclohexanona. Se destilaron 10 ml. para eliminar la humedad, se agregó una solución de 300 mg. de isopropilato de alu-

minio en 8 ml. de tolueno y se reflujo la mezcla durante 1 hora. Se agrego agua, se eliminaron los componentes volatiles por arrastre con vapor y se extrajo el residuo con eter. El extracto seco se evaporó y el residuo se disolvió en hexano y cromatografió en 10 g. de alúmina. Las fracciones eluidas de hexano cristalizaron, produciendo placas brillantes (160 mg.), p. f. 136-137°. La muestra analítica mostró p. f. 139-140° (de hexano);  $[\alpha]^{25}_D +140^\circ$   $\lambda$  máx. 236-238 m $\mu$ , log.  $\epsilon$  4.38;  $\nu$  máx. 1700, 1660 cm<sup>-1</sup>.

*Andl.* Calc. para C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>: C, 77.15; H, 8.38  
Encontrado: C, 77.02; H, 8.84.

*Acetato de 5,6,17 $\alpha$ ,21,21-pentabromopregnan-3 $\beta$ -ol-20-ona (XII).* Se agregaron rápidamente 8.93 g. de bromo en 40 ml. de ácido acético a una solución de acetato de  $\Delta^5$ -pregen-3 $\beta$ -ol-20-ona (20 g.) en 300 ml. de cloroformo. La mezcla se decoloró inmediatamente. Se agregaron unas cuantas gotas de ácido bromhídrico en ácido acético y en seguida una solución de 26.67 g. de bromo en 70 ml. de ácido acético. Después de 2 horas a temperatura ambiente, la solución se lavó perfectamente con agua, secó y concentró al vacío. Al agregarse metanol, cristalizaron 34.5 g. del derivado pentabromado p. f. 200-203° (d.).

La muestra analítica mostró p. f. 203-205° (placas brillantes de cloroformo-metanol);  $[\alpha]^{25}_D -61^\circ$ .

*Andl.* Calc. para C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>O<sub>3</sub>Br<sub>5</sub> C, 36.56; H, 4.13; Br, 52.94  
Encontrado: C, 36.35; H, 4.07; Br, 53.50.

*Acetato de 17 $\alpha$ ,21,21-tribromo- $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ -ol-20-ona (XII).* El derivado pentabromado XII (13 g.) fue disuelto en una mezcla de 250 ml. de benceno y 250 ml. de etanol absoluto y se agregaron 30 g. de yoduro de sodio dejándose la mezcla 24 horas a temperatura ambiente. La solución, de un color rojo oscuro, se lavó con bisulfito de sodio diluido y agua. La solución seca se concentró al vacío y el producto cristalizó de metanol en forma de prismas pequeños (6.8 g.), p. f. 180-182°. La muestra analítica mostró p. f. 185-187°

(de cloroformo-metanol);  $[\alpha]^{23}_D -70^\circ$  [Julian y Karpel (2) reportan p. f. 190°].

Anál. Calc. para  $C_{23}H_{31}O_3Br_3$  C, 46.38; H, 5.24; Br, 40.30  
Encontrado: C, 46.09; H, 5.37; Br, 40.86.

*Rearreglo de Favorskii del acetato de 17 $\alpha$ ,21,21-tribromo- $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ -ol-20-ona (XIII).* A una suspensión de 4 g. del derivado tribromado XIII en 150 ml. de metanol, se agregaron 4 g. de hidróxido de potasio en 30 ml. de agua. Se reflujo la mezcla durante 2 horas. El derivado tribromado se disolvió inicialmente, pero después de 45 minutos empezó a aparecer un precipitado de la sal de potasio. La suspensión se diluyó con agua y aciduló. El precipitado se recolectó y lavó bien con agua, resultando ser el ácido bromado Xa casi puro (2 g. 72%), p. f. 270-274° (d.). Una cristalización de metanol elevó el p. f. a 274-276°;  $[\alpha]^{23}_D -34^\circ$ ,  $\lambda$  máx. 246-248 m $\mu$ , log.  $\epsilon$  3.81. Fue idéntico al ácido obtenido anteriormente por p. f. de la mezcla y comparación de los espectros en el infrarrojo.

*Debromación con polvo de zinc del acetato de 20-bromo- $\Delta^{5,17(20)}$ -pregnadien-3 $\beta$ -ol-20 (Xc).* A una solución del acetato (Xc) (700 mg.) en 40 ml. de etanol (es necesario calentar para disolver la sustancia) se agregaron 10 g. de polvo de zinc y se reflujo durante 9 horas. Se filtró el zinc y se evaporó el disolvente; el residuo cristalizó de éter, produciendo 30 mg. del acetato *trans* Ic, p. f. 154-156°;  $[\alpha]^{23}_D -79^\circ$ , y las aguas madres fueron cromatografiadas en 20 g. de alúmina neutra. Al recrystalizar, las primeras fracciones eluidas con hexano, produjeron 110 mg. del acetato *cis* IIIc, p. f. 163-166°;  $[\alpha]^{23}_D -47^\circ$ ; las segundas fracciones produjeron 190 mg. más del acetato *trans* Ic, p. f. 153-155°. (Ambos productos fueron identificados con los diacetatos *cis* y *trans* anteriores por p. f. de la mezcla y comparación de los espectros en el infrarrojo).

*Ester metílico del ácido 20-bromo- $\Delta^{4,17(20)}$ -pregnadien-3-ona-21-oico. (XI).* Se disolvieron 500 mg. del éster metílico Xb en una mezcla de 70 ml. de tolueno y 20 ml. de ciclohexanona, se destilaron 20 ml., se agregaron 400 mg. de isopropilato de aluminio en 15 ml. de tolueno y se llevó a cabo la reacción en la misma forma que la anterior. Cristalizando de acetona-metanol se obtuvieron 330 mg.

de agujas, p. f. 205-207°. Por cristalizaciones posteriores de acetona-metanol, se elevó el p. f. a 207-208°;  $[\alpha]^{32}_D +87^\circ$ ;  $\lambda$  máx. 224  $\mu$ , log.  $\epsilon$  4.37;  $\nu$  máx. 1700, 1660  $\text{cm}^{-1}$ .

*Anál.* Calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Br}$ : C, 62.70; H, 6.93; Br, 18.96  
Encontrado: C, 62.90; H, 6.92; Br, 19.27.

*Cis- $\Delta^{5,17(20)}$ -pregnadien-3 $\beta$ -21-diol (XIVa).* Se agregó lentamente una solución del éster metílico *cis* IIIb (500 mg.) en 20 ml. de tetraihidrofurano anhidro a una mezcla de 300 mg. de hidruro de litio y aluminio en 80 ml. de éter; se reflujó la mezcla durante 15 minutos. Se destruyó el exceso de hidruro de litio y aluminio con unas cuantas gotas de etanol, se diluyó la mezcla con agua y se aciduló con ácido clorhídrico. Se extrajo el precipitado con acetato de etilo, se lavó la capa orgánica con agua y se evaporó la solución seca. Cristalizando el residuo de acetona-éter se obtuvieron placas brillantes (320 mg.), p. f. 196-202°. La muestra analítica mostró p. f. 211-213° (de acetona-éter);  $[\alpha]^{32}_D -76.8^\circ$ .

*Anál.* Calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_2$ : C, 79.69; H, 10.19  
Encontrado: C, 79.66; H, 10.05.

El diacetato mostró p. f. 128-129° (de metanol);  $[\alpha]^{25}_D -61^\circ$ .

*Anál.* Calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_4$ : C, 74.96; H, 9.06  
Encontrado: C, 74.52; H, 9.14.

*Acetato de cis- $\Delta^{5,17(20)}$ -pregnadien-3 $\beta$ -ol-21-ol (XVIc).* El diol *cis* XIVa (1 g.) en 150 ml. de cloroformo, se agitó durante 8 horas con 10 g. de bióxido de manganeso\*; después de eliminar el bióxido y el disolvente, el residuo se acetiló con anhídrido acético y piridina durante la noche a temperatura ambiente. Cristalizando de éter-hexano se obtuvieron 250 mg. de agujas, p. f. 158-160°; posteriores recristalizaciones elevaron el p. f. a 178-180° (agujas de éter-hexano);

\* Preparado según el método de O. Mancera, G. Rosenkranz y F. Sondheimer, *J. Chem. Soc.*, 2189 (1953).

$[\alpha]^{23}_D$   $-106^\circ$ ;  $\lambda$  máx. 244  $\mu$ m log.  $\epsilon$  4.25;  $\nu$  máx. 1730, 1700, 1660  $\text{cm}^{-1}$ .

*Anál.* Calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_3$ : C, 77.49; H, 9.05  
Encontrado: C, 77.65; H, 9.17.

$\Delta^5$ -pregnen- $\beta$ -21-diol (XVa). El acetato del éster metílico (1 g.) se redujo en las mismas condiciones que la muestra anterior. Cristalizando de acetato de etilo-éter, se obtuvieron 680 mg. p. f. 203-205°. La muestra analítica mostró p. f. 205-207°, (placas de metanol);  $[\alpha]^{23}_D$   $-63^\circ$ .

*Anál.* Calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_2$ : C, 79.19; H, 10.76  
Encontrado: C, 79.13; H, 10.88.

El diacetato XVb, mostró p. f. 116-117° (agujas de acetona);  $[\alpha]^{23}_D$   $-51.7^\circ$ .

*Anál.* Calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_4$ : C, 74.59; H, 9.51  
Encontrado: C, 74.92; H, 9.80.

20-Bromo- $\Delta^{5,17(20)}$ -pregnadien- $\beta$ ,21-diol (XVIa). El éster metílico bromado Xb (700 mg). se redujo con hidruro de litio y aluminio en la misma forma descrita anteriormente. Cristalizando de metanol se obtuvieron 500 mg. de agujas, p. f. 242-243°;  $[\alpha]^{23}_D$   $-51^\circ$ .

*Anál.* Calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{Br}$ : C, 63.79; H, 7.90; Br, 20.20  
Encontrado: C, 63.61; H, 7.72; Br, 20.33.

El diacetato XVIb, mostró p. f. 135-136° (placas de metanol);  $[\alpha]^{23}_D$   $-31^\circ$ .

*Anál.* Calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{O}_4\text{Br}$ : C, 62.62; H, 7.35; Br, 16.67  
Encontrado: C, 62.51; H, 7.50; Br, 16.78.

3-Acetato de 17 $\alpha$ -acetonil- $\Delta^5$ -androsten- $\beta$ ,17- $\beta$ -diol (XVIIb). Se agregó una solución de 3 g. de cloruro de mercurio en 15 ml. de agua



y 1.15 ml. de anilina a 1.5 g. de 3-acetato de  $17\alpha$ -propargil- $\Delta^5$ -andros-  
ten- $3\beta$ -diol (XVIIa)\* disueltos en 90 ml. de benceno y 90 ml. de  
etanol. Se reflujo la mezcla 3 horas y a los pocos minutos se empez6  
a formar un precipitado. Se diluy6 con agua y se agreg6 6ter. Se  
lav6 varias veces la capa org6nica con agua y despu6s con carbonato  
de sodio, 6cido clorh6drico diluido y agua. El extracto seco fue eva-  
porado y el residuo cristaliz6 de acetona. Se obtuvieron 1.12 g. de  
placas brillantes, p. f. 190-192°; cristalizaciones posteriores de acetona-  
6ter elevaron el p. f. a 195-197°;  $[\alpha]^{23}_D$  -71°;  $\nu$  m6x. 1718, 1700  $\text{cm}^{-1}$ ,  
y banda de oxhidrilo libre.

*Andl.* Calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_4$ : C, 74.19; H, 9.34  
Encontrado: C, 74.37; H, 9.37.

*Tratamiento con 6cido mineral de la cetona XVIIb.*—A una so-  
luci6n de 660 mg. de la acetona XVIIb en 60 ml. de metanol se le  
agreg6 1 ml. de 6cido clorh6drico concentrado y se reflujo la mez-  
cla durante 1 hora; se filtr6 el precipitado despu6s de diluir con agua.  
Cristalizando de acetona-6ter se obtuvieron 500 mg. de prismas, p. f.  
165-168°. La muestra anal6tica mostr6 p. f. 171-173° (de acetona-  
6ter);  $[\alpha]^{23}_D$  -70°;  $\lambda$  m6x. 242  $\text{m}\mu$ , log.  $\epsilon$  4.25  $\nu$  m6x. 1680  $\text{cm}^{-1}$  y banda  
de oxhidrilo libre [Plattner y Schreck (13) reportan p. f. 168-169°;  
 $[\alpha]_D$  -65°, en dioxano].

*Andl.* Calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_3$ : C, 80.44; H, 9.82  
Encontrado: C, 80.43; H, 9.38.

El acetato mostr6 p. f. 191-193° (agujas, de cloroformo-metanol);  
 $[\alpha]^{23}_D$  -65°;  $\lambda$  m6x. 242  $\text{m}\mu$ , log.  $\epsilon$  4.22 [Plattner y Schreck (13) re-  
portan p. f. 189-190°;  $[\alpha]_D$  -63°;  $\lambda$  m6x. 240  $\text{m}\mu$ , log.  $\epsilon$  4.25].

\* Este producto fue preparado usando aproximadamente las mismas condi-  
ciones y obteni6ndose rendimientos parecidos a los reportados por Greenhalgh,  
Henbest y Jones (15), pero se us6 tetrahidrofurano en vez de dioxano como di-  
solvente en el Reformatzky. En nuestro caso el derivado propargilico mostr6 p. f.  
148-150°,  $[\alpha]^{23}_D$  -83°; los investigadores citados reportan p. f. 147-148°,  $[\alpha]^{20}_D$  -81°  
en  $\text{CHCl}_3$ . Magrath, Petrow y Royer (14) reportan p. f. 149°.

*Acetato de 21-metil- $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ -ol-21-ona. (IVc).*—Una solución de acetato Ie (1 g.) en 25 ml. de acetato de etilo fue hidrogenada con 100 mg. de paladio en carbón al 5% hasta que absorbió una molécula de hidrógeno. Se filtró el catalizador y se evaporó la solución. Cristalizando de acetato de etilo-metanol se obtuvieron 780 mg. de agujas largas, p. f. 156-158°,  $[\alpha]^{23}_D$   $-50^\circ$  [Plattner y Schreck (13) reportan p. f. 156-157°;  $[\alpha]_D$   $-49^\circ$  en dioxano].

*Anál.* Calc. para  $C_{24}H_{36}O_3$ : C, 77.37; H, 9.74  
Encontrado: C, 77.49; H, 9.53.

*Tratamiento alcalino de la cetona XVIIb.*—Se agregó a una solución de 1 g. de la cetona XVIIb en 50 ml. de metanol, 1 g. de carbonato de potasio en 10 ml. de agua y se reflujo durante 1 hora. Se diluyó la solución con agua, se extrajo con éter y la capa orgánica se lavó con agua y concentró. Al agregar hexano cristalizaron 625 mg. de prismas, p. f. 147-148°. Se obtuvieron 200 mg. más, p. f. 143-145°;  $[\alpha]^{23}_D$   $-3^\circ$ ;  $\nu$  máx. 1736  $\text{cm}^{-1}$  y banda de oxhidrido libre (este material resultó idéntico al  $\Delta^5$ -androstén-3 $\beta$ -ol-17-ona según se probó por p. f. de la mezcla y comparación de los espectros en el infrarrojo).

El acetato mostró p. f. 169-171° (de éter-hexano);  $[\alpha]^{23}_D$   $-1.3^\circ$  (idéntico al acetato de  $\Delta^5$ -androstén-3 $\beta$ -ol-17-ona por p. f. de la mezcla y comparación de los espectros en el infrarrojo).

## RESUMEN

El tratamiento del acetato de 17 $\alpha$ -bromo-21-yodo- $\Delta^5$ pregnen-3 $\beta$ -ol-20-ona (II) con hidróxido de potasio metanólico en las condiciones del rearrreglo de Favorskii, produjo dos ácidos isoméricos, el ácido *cis*- $\Delta^{5,17(20)}$ -pregnadién-3 $\beta$ -ol-oico (IIIa), y el ácido *trans*- $\Delta^{5,17(20)}$ -pregnadién-3 $\beta$ -ol-21-oico (Ia), lo mismo que los correspondientes ésteres metílicos IIIc y Ib. El ácido 20-bromo- $\Delta^{5,17(20)}$ -pregnadién-3 $\beta$ -ol-21-oico (Xa) fue obtenido del acetato de 17 $\alpha$ ,21,21-tribromo- $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ -ol-20-ona que forma parte de la cetona yodada II como impureza. Se probó definitivamente la estructura de Xa por debromación del zinc. Se describen varios experimentos con hidruro de litio

y aluminio que produjeron derivados de las series *cis*. Se asigna la configuración *trans* a varios homólogos de las series del pregnano que fueron preparados con este nuevo método.

## BIBLIOGRAFIA

1. R. E. Marker, H. M. Crooks, E. M. Jones y A. C. Shabica, *J. Am. Chem. Soc.*, **64**, 1276 (1942).
2. P. L. Julian y W. J. Karpel, *ibid.*, **72**, 362 (1950).
3. F. Sondheimer, O. Mancera, M. Urquiza y G. Rosenkranz, *ibid.*, **77**, 4145 (1955).
4. P. A. Plattner y W. Schreck, *Helv. Chim. Acta*, **22**, 1178 (1939).
5. E. A. Braude, E. R. H. Jones, H. P. Koch, R. W. Richardson, F. Sondheimer y J. B. Toogood, *J. Chem. Soc.*, 1890 (1949).
6. Ch. Marshall, T. H. Kritchevsky, S. Liebermann y T. F. Gallagher, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 1837 (1948).
7. L. F. Fieser y Huang-Minlon, *ibid.*, **71**, 1840 (1949).
8. J. A. Hogg, P. F. Bcal, A. H. Nathan, F. H. Lincoln, W. P. Schneider, B. J. Magerlein, A. R. Hanze y R. W. Jackson, *ibid.*, **77**, 4436 (1955).
9. R. B. Lotfield, *ibid.*, **73**, 4707 (1951).
10. A. L. Nussbaum, O. Mancera, R. Daniels, G. Rosenkranz y C. Djerassi, *ibid.*, **73**, 3263 (1951).
11. R. B. Wagner y J. A. Moore, *ibid.*, **72**, 3655 (1950).
12. F. Sondheimer, C. Amendolla y G. Rosenkranz, *ibid.*, **75**, 5930 (1953).
13. P. A. Plattner y W. Schreck, *Helv. Chim. Acta*, **24**, 472 (1941).
14. D. Magrath, V. Petrow y R. Royer, *J. Chem. Soc.*, 845 (1951).
15. C. W. Greenhalgh, H. B. Henbest y E. R. H. Jones, *ibid.*, 1190 (1951).
16. H. E. Stavely, *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 3127 (1941).