

Bol. inst. quím. univ. nat. auton. Méx. IX. págs. 102-109 (1957).

## NUEVA SINTESIS DEL ACETATO DE DESOXCORTICOSTERONA Y DEL ACETATO DE 16-DEHIDRO-DESOXCORTICOSTERONA.\*

J. Romo, G. Rosenkranz y F. Sondheimer\*\*

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

Recientemente se ha descrito un método para convertir derivados del  $\Delta^{16}$ -20-ceto pregneno a los correspondientes  $\Delta^{16}$ -20-ceto-21-acetoxi y de allí llegar por hidrogenación a una sustancia que contenga el agrupamiento 20-ceto-21-acetoxi, característico del acetato de desoxicorticosterona (1). Este método implica la conversión de la  $\Delta^{16}$ -20-cetona al acetato de enól (el 20-acetoxi- $\Delta^{16,20}$ -dieno) (2), seguida de tratamiento con N-yodosuccinimida y sustitución del yodo por acetato, en la 21-yodo- $\Delta^{16}$ -20-cetona resultante, por medio de acetato de potasio.\*\*\* El método no ha sido usado para hacer la síntesis de sustancias que tienen la cadena lateral del acetato de desoxicorticosterona y que contienen también el importante agrupamiento  $\Delta^4$ -3-cetona que está presente en la mayor parte de las hormonas esteroideas. Por una parte, si el material inicial contiene ya la  $\Delta^4$ -3-cetona, como en la 16-dehidro-progesterona, la acetilación enólica

\* Traducido del *J. Am. Chem. Soc.* 79, 5034 (1957), con permiso de los editores.

\*\* Instituto Científico Weizmann, Rehovoth, Israel.

\*\*\* Otro método para obtener la 21-acetoxi-20-cetona saturada, consiste en hidrogenar primero la  $\Delta^{16}$ -20-cetona, sujetar la cetona-saturada resultante a acetilación enólica y después tratarla con N-yodosuccinimida y acetato de potasio [C. Djerassi y C. T. Lenk, *J. Am. Chem. Soc.* 75, 3493 (1953)]. Sin embargo, este método es inferior puesto que el rendimiento de la yodación es más pobre en el caso del acetato de enol derivado de una 20-cetona saturada que en el derivado de una  $\Delta^{16}$ -20-cetona

del grupo 20-ceto no puede hacerse selectivamente.\* Por otra parte, si la reacción se lleva a cabo con un compuesto  $3\beta$ -acetoxi- $\Delta^5$ , se obtiene un diacetato-3,21 que debe de ser hidrolizado y reesterificado selectivamente en C-21, antes de poder introducir el grupo  $\Delta^4$ -3-ceto por oxidación de Oppenauer.

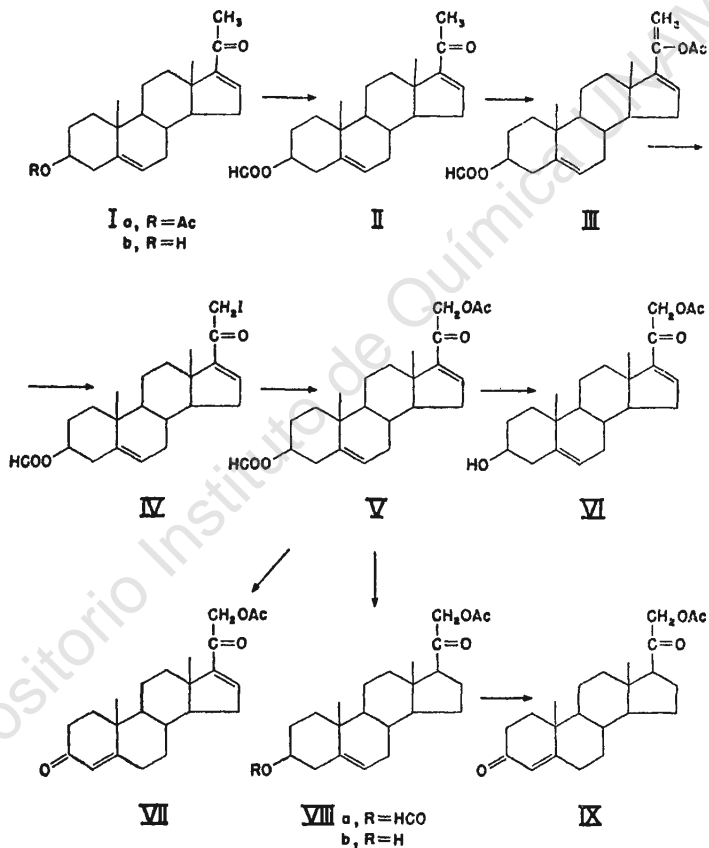
Se ha demostrado recientemente (3) que el grupo  $\Delta^5$ - $3\beta$ -ol puede ser protegido adecuadamente como formiato cuando las operaciones deben de realizarse en la cadena lateral y que después el formiato  $\Delta^5$ - $3\beta$ -ol puede oxidarse directamente con el método de Oppenauer para producir la  $\Delta^4$ -3-ona. Este trabajo describe una nueva síntesis del acetato de desoxicorticosterona (IX) y del acetato de 16-dehidro-desoxicorticosterona (VII) por medio de una combinación del procedimiento de protección del formiato y con el método de introducir un grupo 21-acetoxi con N-yodosuccinimida.

El material inicial fue el acetato de  $\Delta^{5,16}$ -pregnadien- $3\beta$ -ol-20-ona (Ia), una sustancia que se obtiene muy fácilmente y con un gran rendimiento, por degradación de la cadena lateral de la diosgenina. La saponificación del grupo acetato se ha efectuado convenientemente por medio de hidróxido de potasio en alcohol *t*-butílico acuoso (4). El cetol Ib resultante fue calentado con ácido fórmico al 85% y el 3-formiato II producido en esta forma fue hervido con acetato de isopropenilo en presencia de ácido *p*-toluensulfónico. Este método de convertir la  $\Delta^{16}$ -20-cetona en su acetato de enol (2) no afectó grandemente al grupo 3-formiato y se obtuvo el 3-formiato-20-acetato de  $\Delta^{5,16,20}$ -pregnatrien- $3\beta,20$ -diol (III). Tratando con N-yodosuccinimida en dioxano (1) se obtuvo la 21-yodo- $\Delta^{16}$ -20-cetona IV, con su máximo en el ultravioleta típico a 250 m $\mu$ , que produjo, con acetato de potasio en acetona, el di-éster 3-formiato 21 acetato de  $\Delta^{5,16}$ -pregnadien- $3\beta,21$ -diol-20-ona (V). Este compuesto fue sometido a la oxidación de Oppenauer en xileno hirviendo (3), con lo cual se formó directamente en un paso el acetato de 16-dehidrodesoxicorticosterona (VII). Siguiendo otro método, el grupo formiato del di-éster V, pudo ser saponificado preferentemente con ácido clorhídrico en dioxano y el 21-monoacetato resultante fue oxidado en las condiciones usua-

\* Una manera posible de evitar esta dificultad consiste en preparar el acetato de dienol de la 16-dehidro progesterona o de la progesterona y después llevar a cabo una reacción preferencial en C-6 [cf. C. Djerassi, J. Grossman y G. H. Thomas, *J. Am. Chem. Soc.* 77, 3826 (1955)].

les con el método de Oppenauer. El análogo de la hormona VII mostró propiedades físicas que están de acuerdo con las reportadas para el acetato de 16-dehidrodesoxicortisterona, obtenido con métodos más complicados (5, 6) que el descrito en este trabajo.

Teóricamente para hacer la síntesis del acetato de desoxicorticos-



terona (IX), lo único que se necesita es hidrogenar la doble ligadura  $\Delta^{10}$  del derivado dehidro VII. Sin embargo, en la práctica, no resultó posible llevar a cabo esta hidrogenación preferencial, que tuvo que hacerse en un paso anterior. La doble ligadura  $\Delta^{16}$  en el 3-formiato, 21-acetato de  $\Delta^{5,16}$ -pregnadien- $3\beta,21$ -diol-20-ona (V) es considerablemente más reactiva hacia el hidrógeno que la ligadura  $\Delta^5$  y la hidrogenación de V sobre paladio-carbon en solución de acetato de etilo produjo fácilmente el 21-acetato de  $\Delta^5$ -pregnen- $3\beta,21$ -diol-20-ona (VIIa). La estructura de este compuesto fue confirmada por una saponificación parcialmente producida por cromatografía en alúmina alcalina, para producir el conocido 21-monoacetato VIIIb (7). Finalmente, la oxidación de Oppenauer del diéster VIIIa en xileno hirviendo efectuó la conversión del grupo formiato de  $\Delta^5$ - $3\beta$ -ol al  $\Delta^4$ - $3$ -ona y produjo el acetato de desoxicorticosterona (IX), idéntico a la hormona natural.

#### PARTE EXPERIMENTAL\*

*Formiato de  $\Delta^{5,16}$ -pregnadien- $3\beta$ -ol-20-ona (II).* Se calentó a cerca de  $80^\circ$  agitando durante 1 h., una mezcla de 20 g. de  $\Delta^{5,16}$ -pregnadien- $3\beta$ -ol-20-ona (Ib) (4) y 250 cc. de ácido fórmico a 85%. La solución, de un color violeta claro, se virtió en hielo y el precipitado se recolectó y lavó bien con agua. El producto seco, por cristalización de cloroformo-metanol, produjo 15.3 g. (70%) del formiato II, p. f.  $173$ - $175^\circ$ . La muestra analítica mostró p. f.  $175$ - $177^\circ$ ;  $[\alpha]_D -40^\circ$ ;  $\lambda$  máx. 238 m $\mu$ , log.  $\epsilon$ , 4.05;  $\nu$  máx. 1718 y 1660  $\text{cm}^{-1}$ .

*Anál. Calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_3$ :* C, 77.15; H, 8.83  
Encontrado: C, 77.25; H, 9.13.

*3-Formiato 20-acetato de  $\Delta^{5,16,20}$ -pregnatrien- $2\beta,20$ -diol (III).* Se destiló lentamente durante 10 h., a través de una columna de Vi-

\* Los puntos de fusión no están corregidos. Las rotaciones fueron determinadas en cloroformo a  $20^\circ$  y los espectros de absorción en el ultravioleta en solución de etanol al 95%. Estamos agradecidos a la Srta. M. T. Cárdenas por estas medidas, así como por los espectros en el infrarrojo que fueron determinados en solución de cloroformo con un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 12-C de un solo haz. También agradecemos a la Srta. A. González el haber hecho los microanálisis y al Sr. I. Lerner su hábil ayuda técnica.

greux una solución de 20 g. del formiato II y 3 g. de monohidrato de ácido *p*-toluensulfónico en 400 cc. de acetato de isopropenilo, recolectándose 200 cc. del destilado. Se diluyó el residuo con éter y después se lavó con una solución de bicarbonato de sodio y agua. Finalmente se evaporó bajo presión reducida. Cristalizando de acetona-hexano se obtuvieron 7.5 g. (35%) del acetato de enol III, p. f. 133-135°. La muestra analítica mostró p. f. 140-142°;  $[\alpha]_D -62^\circ$ ;  $\lambda$  máx. 238  $\mu$ , log.  $\epsilon$ , 4.20;  $\nu$  máx. 1744 y 1718  $\text{cm}^{-1}$ .

*Anal. Calc.* para  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_4$ : C, 74.96; H, 8.39  
*Encontrado:* C, 75.23; H, 8.37.

*Formiato de 21-yodo- $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-3 $\beta$ -ol-20-ona (IV).* Se calentó a 80° bajo nitrógeno durante 1 h., una mezcla de acetato de enol III y 7 g. de N-yodosuccinimida en 35 cc. de dioxano. Se virtió en seguida en agua con hielo conteniendo 3 g. de bisulfito de sodio. Se recolectó el precipitado, se lavó bien con agua, se secó y cristalizó de cloroformo metanol. Este procedimiento produjo 10.2 g. (84%) de la yodo-cetona IV, p. f. 140-142° (d);  $[\alpha]_D -53^\circ$ ;  $\lambda$  máx. 250  $\mu$ ; log.  $\epsilon$ , 3.96;  $\nu$  máx. 1718 y 1660  $\text{cm}^{-1}$ .

*Anal. Calc.* para  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{IO}_3$ : C, 56.41; H, 6.24  
*Encontrado:* C, 56.53; H, 6.09.

*3-Formiato 21-acetato de  $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-3 $\beta$ ,21-diol-20-ona (V).* Se trituroó en un mortero una mezcla de 20 g. de bicarbonato de potasio y 14 cc. de ácido acético y a continuación se reflujoó durante 10 h. con 10 g. de la yodocetona IV en 300 cc. de acetona. Se agregó agua fría y se recolectó el precipitado, lavándolo bien con agua y secándolo. La cristalización de cloroformo-metanol produjo 7.5 g. (88%) del 21-acetato V, p. f. 158-160°. Recristalizando de acetona-metanol se obtuvo la muestra analítica, p. f. 163-165°;  $[\alpha]_D -35^\circ$ ;  $\lambda$  máx. 240  $\mu$ ; log.  $\epsilon$ , 4.10;  $\nu$  máx. 1740, 1718 y 1672  $\text{cm}^{-1}$ .

*Anal. Calc.* para  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_5$ : C, 71.93; H, 8.05  
*Encontrado:* C, 72.24; H, 8.26.

*21-Acetato de  $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-3 $\beta$ ,21-diol-20-ona (VI).* Se dejó a temperatura ambiente durante 14 h. una solución de 6.5 g. del for-

matio V, 30 cc. de agua destilada, 10 cc. de ácido clorhídrico concentrado y 200 cc. de dioxano. Se diluyó con agua y el producto se extrajo con acetato de etilo, se evaporó a un pequeño volumen y se agregó metanol. El monoacetato del diol VI, que cristalizó, pesó 5.0 g. (83%) y mostró p. f. 168-170°. Por recrystalización de acetona-metanol, se obtuvo la muestra analítica p. f. 174-176°;  $[\alpha]_D -47^\circ$ ;  $\lambda$  máx. 240 m $\mu$ ; log.  $\epsilon$ , 4.11;  $\nu$  máx. 1740, 1666  $\text{cm}^{-1}$  y banda de oxhidrilo libre.

*Anál.* Calc. para  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_4$ : C, 74.16; H, 8.66  
Encontrado: C, 73.95; H, 8.85.

*Acetato de  $\Delta^{4,16}$ -pregnadien-21-ol-3,20-diona (acetato de dehidro desoxicorticoesterona) (VII).* (a) *Por oxidación de Oppenauer directa de V.* Para eliminar la humedad se destiló una solución de 7 g. del diester V en 300 cc. de xileno y 120 cc. de ciclohexanona. Se recolectaron 20 cc. de destilado. Se agregó una solución de 6 g. de isopropilato de aluminio en 30 cc. de xileno y se reflujo la mezcla durante 2 hs. en condiciones anhidras. Se agregaron hielo y ácido clorhídrico diluido, se separó la capa orgánica, se lavó con agua y después se arrastró con vapor hasta que ya no pasó material orgánico. Se diluyó el residuo con éter y se lavó con agua, secó y evaporó la solución obtenida. Se cromatografió el residuo en 200 g. de alúmina neutra y las fracciones eluidas con benceno-hexano (3:1) y benceno, se cristalizaron de acetona-hexano. La dicetona VII resultante pesó 3.3 g. (51%) y mostró p. f. 145-148°. La muestra analítica mostró p. f. 152-154°;  $[\alpha]_D +146^\circ$ ;  $\lambda$  máx. 240 m $\mu$ , log.  $\epsilon$ , 4.40;  $\nu$  máx. 1744 y 1664  $\text{cm}^{-1}$ . [Cole y Julian (5) reportan p. f. 152°;  $[\alpha]_D +148^\circ$ ;  $\lambda$  máx. 241 m $\mu$ ; log.  $\epsilon$ , 4.40; Allen y Bernstein (6) reportan p. f. 153-154°,  $[\alpha]_D +142^\circ$ ;  $\lambda$  máx. 238-241 m $\mu$ , log.  $\epsilon$ , 4.38].

*Anál.* Calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_4$ : C, 74.56; H, 8.16  
Encontrado: C, 74.66; H, 8.45.

(b) *Por oxidación de Oppenauer de VI.* Se destiló una solución de 4 g. de VI en 130 cc. de tolueno y 50 cc. de ciclohexanona, hasta obtener 30 cc. Se agregaron 1.5 g. de isopropilato de aluminio en 15

cc. de tolueno y se reflujo la mezcla durante 45 minutos. Aislado en la forma descrita anteriormente, cromatografiando en alúmina neutra y cristalizando de acetona-hexano, se obtuvieron 2.16 g. (54%) de la dicetona VII, p. f. 146-149°;  $\lambda$  máx. 240  $\mu$ , log.  $\epsilon$ , 4.39. La identidad con el material obtenido por el método (a) quedó demostrada al no mostrar depresión el p. f. de la mezcla y por comparación de los espectros en el infrarrojo.

*3-Forniato 21-acetato de  $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ ,21-diol-20-ona (VIIIa).* Se agitó en hidrógeno sobre 200 mg. de catalizador de 10% paladio-carbón y a 22° y 592 mm., una solución de 1.5 g. del dieno V en 70 cc. de acetato de etilo. Después de 1 h. se había absorbido cerca de 1 equivalente molar de hidrógeno y la absorción casi había cesado. Se eliminó el catalizador, se evaporó el disolvente y se cristalizó el residuo de acetona-hexano. El diester VIIIa resultante (1.24 g., 82%) mostró p. f. 172-173°;  $[\alpha]_D^{25}$  +32°; sin absorción de alta intensidad en el ultravioleta;  $\nu$  máx. 1740 y 1718  $\text{cm}^{-1}$ .

*Anál. Calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_5$ :* C, 76.61; H, 8.51  
 Encontrado: C, 71.66; H, 8.83.

*21-Acetato de  $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ ,21-diol-20-ona (VIIIb).* Se pasaron cinco veces a través de una columna de 10 g. de alúmina alcalina, 200 mg. del diester no saturado VIIIa disueltos en 30 cc. de benceno. Evaporando el disolvente y cristalizando de acetona-hexano, se obtuvieron 140 mg. (75%) del monoacetato del diol VIIIb, p. f. 183-185°;  $\nu$  máx. 1740, 1718  $\text{cm}^{-1}$  y banda de oxhidrilo libre [Steiger y Reichstein (7) reportan p. f. 184-185°]. No hubo depresión en el p. f. al mezclarlo con una muestra auténtica y los espectros en el infrarrojo fueron idénticos.

*Acetato de  $\Delta^5$ -pregnen-21-ol-3,20-diona (acetato de desoxicorticosterona) (IX).* La oxidación de Oppenauer de 800 mg. del diester no saturado VIIIa en xileno, fue llevada a cabo exactamente en la forma descrita anteriormente para el dieno V correspondiente. Cromatografiando en alúmina y cristalizando de acetona-hexano se obtuvieron 380 mg. (51%) del acetato de desoxicorticosterona, p. f. 155-157°;  $\lambda$  máx. 240  $\mu$ ; log.  $\epsilon$ , 4.19;  $\nu$  máx. 1744, 1718, y 1660  $\text{cm}^{-1}$ . El

material fue identificado comparándolo con una muestra auténtica (p. f. 156-158°) en la forma usual. ...

## R E S U M E N

El acetato de  $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-3 $\beta$ -ol-20-ona (1a), producto de degradación de la diosgenina, ha sido convertido en el acetato de 16-dehidrodesoxicorticosterona (VII) y en el acetato de desoxicorticosterona (IX) por las etapas indicadas en el esquema de reacciones.

## BIBLIOGRAFIA

1. C. Djerassi y C. T. Lenk, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 1722 (1954).
2. R. B. Moffett y D. I. Weisblat, *ibid.*, **74**, 2183 (1952).
3. H. J. Ringold, B. Löken, G. Rosenkranz y F. Sondheimer, *ibid.*, **78**, 816 (1956); H. J. Ringold, G. Rosenkranz y F. Sondheimer, *ibid.*, **78**, 820 (1956).
4. M. E. Wall, H. E. Kenney y E. S. Rothman, *ibid.*, **77**, 5665 (1955).
5. W. Cole y P. L. Julian, *J. Org. Chem.*, **19**, 131 (1954).
6. W. S. Allen y S. Bernstein, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 1028 (1955).
7. M. Steiger y T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta*, **20**, 1164 (1937).