

## SINTESIS PARCIAL DE LA GITOGENINA \*

*J. Herrán, G. Rosenkranz y F. Sondheimer*

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

La gitogenina fué obtenida por primera vez en 1913 por Windaus y Schneckenburger (2) por hidrólisis ácida de la gintonina, una saponina amorfa que acompaña generalmente a la digitonina (3). Veintitres años más tarde Tschesche y Hagedorn (4) demostraron que esta saponina es una 2-hidroxitigogenina, no demostrando la estereoquímica del sistema 2,3-diol, (que posteriormente se encontró era 22a-5 $\alpha$ -espirostan-2 $\xi$ ,3 $\xi$ -diol). Recientemente se llevaron a cabo en estos laboratorios (5) síntesis parciales del 22a-5 $\alpha$ -espirostan-2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -diol y del 2 $\beta$ ,3 $\alpha$ -diol correspondiente. Teniendo en cuenta que estos isómeros de la gitogenina no son idénticos con el producto natural y el hecho de que la gitogenina no forma un acetonido, se puede pensar en un *trans*-glicol, sugiriéndose la posibilidad de que la gitogenina posea la estructura 2 $\alpha$ ,3 $\beta$ -diol VIa (6). En este trabajo reportamos la síntesis parcial de este último isómero y la del cuarto isómero posible, el 2 $\beta$ ,3 $\beta$ -diol XIa. Como se esperaba, el compuesto 2 $\alpha$ ,3 $\beta$  VIa resultó idéntico a la gitogenina. La síntesis no sólo establece la estructura 2 $\alpha$ ,3 $\beta$  para la gitogenina, sino también para la camogenina ( $\Delta^5$ -22a-espirosten-2 $\alpha$ ,3 $\beta$ -diol-12-ona), manogenina (22a-5 $\alpha$ -espirostan-2 $\alpha$ ,3 $\beta$ -diol-12-ona), yucagenina ( $\Delta^5$ -22a-espirosten-2 $\alpha$ ,3 $\beta$ -diol) y lilagenina ( $\Delta^5$ -22b-espirosten-2 $\alpha$ ,

\* Traducido del *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 5531 (1954), con permiso de los editores.

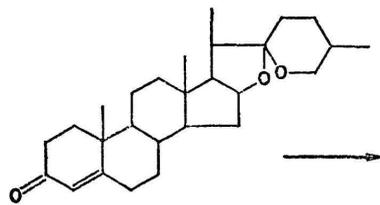
3 $\beta$ -diol) puesto que todas estas sapogeninas han sido relacionadas entre sí por Marker, *et. al.* (Cf. L. F. Fieser y M. Fieser "Natural Products Related to Phenanthrene", Reinhold Publ. Corp. New York, N. Y., 1949, Capítulo VIII. Debe de señalarse que la configuración de los grupos hidroxilo de estas y otras sapogeninas, ha sido asignada tomando como base solamente sus relaciones entre sí, y que no se ha reportado hasta ahora una confirmación independiente de su configuración.)

Para la síntesis del isómero 2 $\alpha$ ,3 $\beta$  VIa se empleó la diosgenina como material inicial. Anteriormente se ha descrito la oxidación de Oppenauer que conduce a la  $\Delta^4$ -22a-espirosten-3-ona (I) (7) y la subsecuente bromación en C-6 con *N*-bromo succinimida (8). La 6-bromo- $\Delta^4$ -22a-espirosten-3-ona (II) así obtenida, fue tratada con acetato de potasio en ácido acético hirviendo. Actualmente se sabe que este tipo de reacción acetolítica produce las 2 $\alpha$ ,acetoxi- $\Delta^4$ -3-cetonas (8) y por lo tanto se le asignó al producto la estructura III. Se encontró que la contribución  $M_D$  del grupo 2 $\alpha$ -acetoxi es  $-44^\circ$ \*, que está de acuerdo con los valores que van de  $-30^\circ$  a  $-53^\circ$  en otras series (8a).

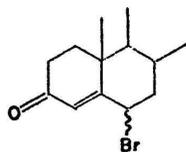
La hidrogenación de la 2 $\alpha$ -acetoxi- $\Delta^4$ -3-cetona III con carbón paladizado, produjo, principalmente, el acetato de 22a-5 $\alpha$ -espirostan-2 $\alpha$ -ol-3-ona (IV). La configuración 5 $\alpha$  (*alo*) de este compuesto\*\* fue demostrada por hidrólisis y oxidación al ácido 22a-5 $\alpha$ -2,3-secoespirostan-2,3-dioico (gitogenoico) (V) (1), transformación que también confirmó el rearrreglo de C-6 a C-2, que había tenido lugar durante la acetolisis. Por último, la reducción de IV con hidruro de litio y aluminio produjo fácilmente un glicol diferente del conocido 2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -diol (4) y que debe por lo tanto poseer la configuración 2 $\alpha$ ,3 $\beta$ -IVa, puesto que la inversión del grupo ecuatorial en C-2 no debe de haberse efectuado. La sustancia resultó idéntica en todo a la gitogenina, incluyendo la típica coloración púrpura con ácido sulfúrico concentrado (4).

\*  $\Delta^4$ -22a-espirosten-3-ona (I):  $[\alpha]_D -10^\circ$ ,  $M_D -41$  (determinado en estos laboratorios).

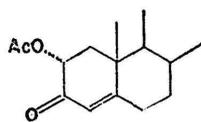
\*\* E. Seebeck y T. Reichstein [Helv. Chim. Acta, 27, 948 (1944)] han reportado la reducción catalítica del 2 $\alpha$ -acetoxi- $\Delta^4$ -3-cetona a un compuesto con la configuración 5 $\alpha$  en las series del colestano.



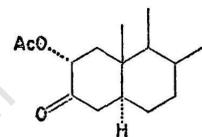
**I**



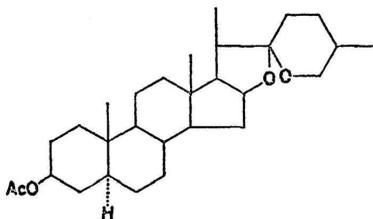
**II**



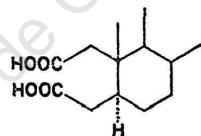
**III**



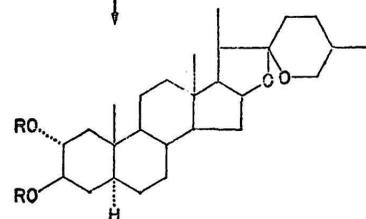
**IV**



**VII**

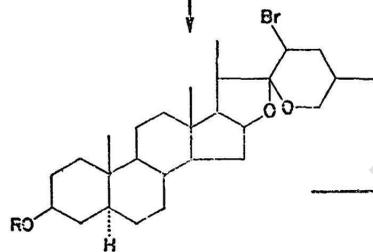


**V**

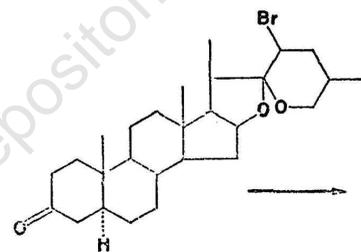


**VI**

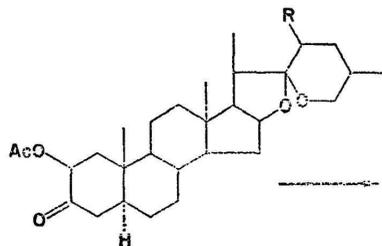
a, R = H  
b, R = Ac



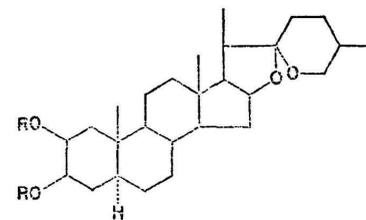
**VIII** a, R = Ac  
b, R = H



**IX**



**X** a, R = Br  
b, R = H



**XI** a, R = H  
b, R = Ac

En la misma forma, el diacetato VIIb fue idéntico al diacetato de gitogenina.

El material inicial para la síntesis del  $2\beta,3\beta$ -diol XIa fue el acetato de tigogenina ( $22a-5\alpha$ -espirostan- $3\beta$ -ol) (VII). La bromación en C-23 (9) seguida de saponificación en C-3, condujo al 23-bromo- $22a,5\alpha$ -espirostan- $3\beta$ -ol (VIIIb), que al oxidarse con ácido crómico, produjo el 23-bromo- $22a,5\alpha$ -espirostan-3-ona (IX). La reacción de este último con tetracetato de plomo (la cadena lateral bromada en 23 no es atacada por este reactivo) y la subsiguiente debromación con zinc produjeron un compuesto, cuyo análisis elemental demostró que se había introducido un grupo acetoxi. En vista de la bien conocida enolización de la cetona C-3, de la configuración  $5\alpha$  (*alo*), a la posición C-2 (10), era de esperarse que la acetoxilación hubiera ocurrido en C-2, y esto fue confirmado por la obtención de ácido gitogénico en una etapa posterior (*vide infra*). El producto, sin embargo, fue diferente de la  $2\alpha$ -acetoxi-3-cetona III, y por lo tanto se le asignó la estructura Xb de  $2\beta$ -acetoxi-3-ceto.

La reducción del acetato de  $22a-5\alpha$ -espirostan- $2\beta$ -ol-3-ona (Xb) por medio de hidruro de litio y aluminio, produjo un diol diferente del  $2\beta,3\alpha$ -diol (4) [diferente también de los  $2\alpha,3\alpha$  y  $2\alpha,3\beta$  dioles, que se podrían haber formado en el caso poco probable de que hubiera ocurrido una inversión en el grupo axial en C-2 (11)] y que por lo tanto creemos es el  $2\beta,3\beta$ -diol XIa restante.

La sustancia produjo el diacetato XIIb por acetilación, y el ácido gitogénico (V) por oxidación con ácido crómico. Es interesante observar que el grupo 3-ceto, tanto en la  $2\alpha$ -acetoxi-3-cetona IV y la  $2\beta$ -acetoxi-3-cetona Xb se reduce con hidruro de litio y aluminio predominantemente al  $3\beta$ -alcohol, existan o no sustituyentes en C-2, los que no tienen una influencia marcada en el curso estérico de la reacción (12).

## PARTE EXPERIMENTAL \*

*Acetato de  $\Delta^4$ -22a-espirosten-2 $\alpha$ -ol-3-ona (III).* El 6-bromo- $\Delta^4$ -22a-espirosten-3-ona [42 g.; p.f. 185-186° (d)] (7) fué refluado durante 24 horas con 96 g. de acetato de potasio anhidro en 500 cc. de ácido acético glacial. Diluyendo con agua y cristalizando el precipitado de acetona, se obtuvieron 10.1 g. (25%) del compuesto 2 $\alpha$ -acetoxi III con p.f. 238-241°. La muestra analítica tuvo un p.f. 245-246°;  $[\alpha]_D$ —18°;  $M_D$ —85°;  $\lambda$  máx. 240 m $\mu$ , log.  $\epsilon$  4.23;  $\nu$  máx. 1736 y 1684 cm<sup>-1</sup> (CHCl<sub>3</sub>).

*Anal.* Calc. para C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>O<sub>5</sub> \*\* C, 74.01; H, 9.00

Encontrado: C, 73.74; H, 9.18

*Acetato de 22a,5 $\alpha$ -espirostan-2 $\alpha$ -ol-3-ona (IV).* El acetato del cetol no saturado III (2.00 g.) disuelto en 150 cc. de acetato de etilo, se hidrogenó con 0.20 g. de carbón paladizado al 5%, a presión atmosférica y temperatura ambiente. Después de una hora, habían sido absorbidas 1.02 moléculas de gas y cesó el consumo de hidrógeno. Se eliminaron el catalizador y el disolvente, y el residuo fue cromatografiado en 80 g. de alúmina neutra. Las fracciones eluidas con benceno-hexano (3:2), se cristalizaron de acetato de etilo-metanol, y produjeron 1.05 g. (52%) del compuesto 5 $\alpha$  IV con p.f. 218-221°. La muestra analítica mostró p.f. 226-228°, sin absorción apreciable en el ultravioleta.  $\nu$  máx. 1736 cm<sup>-1</sup> (CHCl<sub>3</sub>).

\* Los puntos de fusión no están corregidos. A menos que se indique lo contrario, las rotaciones fueron determinadas (a 20°) en cloroformo y los espectros de absorción en el ultravioleta en solución de etanol al 95%. Deseamos agradecer a la señora P. López estas medidas, lo mismo que los espectros en el infrarrojo, que fueron determinados en un espectrofotómetro Perkin Elmer, modelo 12 C de un solo haz con prisma de cloruro de sodio. Agradecemos a la señora A. González los microanálisis.

*Anál.* Calc. para  $C_{29}H_{44}O_5$  \* C, 73.69; H, 9.38  
Encontrado: C, 73.55; H, 9.50

*22a, 5 $\alpha$ -Espirotan-2 $\alpha$ , 3 $\beta$ -diol (gitogenina) (VIa).* A una solución de 250 mg. de hidruro de litio y aluminio en 50 cc. de tetrahydro-furano, se agregaron lentamente 250 mg. del acetato del cetol saturado IV, disueltos en 75 cc. de tetrahydrofurano anhidro. Se reflujo durante 15 minutos la mezcla y se destruyo después el exceso de hidruro con acetato de etilo. Por adición de ácido sulfúrico diluido, extracción con benceno y cristalización también de benceno, se obtuvieron 185 mg. (81%) de gitogenina con p.f. 270-272°;  $[\alpha]_D$  —64°;  $\nu$  máx. (CHCl<sub>3</sub>) solamente banda de oxhidrilo libre. Una muestra auténtica mostró p.f. 272-273°;  $[\alpha]_D$ —63° (4) y la identidad fué establecida por p.f. de la mezcla y comparación en el espectro en el infrarrojo. El compuesto sintético dió el mismo color púrpura intenso que el material natural, al ser humedecido con ácido sulfúrico concentrado (4).

El *diacetato VIIb* (anhídrido acético, piridina, baño de vapor, 1 hora) fué cristalizado de acetona-hexano y tuvo un p.f. 240-42°;  $[\alpha]_D$ —93°. La identidad con una muestra auténtica (p.f. 240-242°;  $[\alpha]_D$ —90° (4) fué demostrada en la forma acostumbrada.

*23-Bromo-22 $\alpha$ -5 $\alpha$ -espirotan-3-ona (IX).* La saponificación de 60 g. de acetato de 23-bromo-tigogenina (VIIIa) [preparada por bromación del acetato de tigogenina (VII) en la forma descrita anteriormente (9)], fué llevada a cabo refluendo durante una hora una solución del compuesto en 12 litros de metanol, con 20 g. de hidróxido de potasio. Cristalizando el producto de acetato de etilo-metanol, se obtuvieron 51.2 g. de 23-bromotigogenina (VIIIb) cruda con p.f. 184-186° (d). Este material disuelto en 1.8 litros de ácido acético glacial, fue oxidado agregando gradualmente 7.2 g. de ácido crómico disueltos en 20 cc. de agua y 200 cc. de ácido acético, manteniéndose la temperatura a 20°C.

\* En nuestra comunicación preliminar (1) dábamos erróneamente la fórmula empírica como  $C_{29}H_{44}O_5$  y  $C_{29}H_{46}O_5$ .

Cuando la adición del ácido crómico se había terminado, la solución fue agitada durante 20 minutos más y después se diluyó con agua. La cristalización de acetona produjo 40.6 g. de 23-bromo-22a-5 $\alpha$ -espirostan-3-ona (IX) con p.f. 214-216°;  $[\alpha]_D^{25}$  -45°;  $\nu$  máx. 1700  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CHCl}_3$ ).

*Anál.* Calc. para  $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{O}_3\text{Br}$ : C, 65.70; H, 8.37; Br, 16.19

Encontrado: C, 65.75; H, 8.42; Br, 16.55

*Acetato de 22a-5 $\alpha$ -espirostan-2 $\beta$ -ol-3-ona (Xb).* Cuarenta gramos de 23-bromo-22a-5 $\alpha$ -espirostan-3-ona disueltos en 1.4 litros de ácido acético glacial fueron calentados durante 5 horas en baño de vapor con 49 g. de tetracetato de plomo. Agregando agua, extrayendo con cloroformo y cristalizando de benceno-hexano, se obtuvieron 20.8 g. de acetato de 23-bromo-22a-5 $\alpha$ -espirostan-2 $\beta$ -ol-3-ona (Xa) con p.f. 215-220° (crudo). Este material fue refluado durante 24 horas en 2 litros de etanol con 200 g. de polvo de zinc. Después de las primeras 10 horas, se agregaron otros 100 g. de zinc. Se filtró el metal, se evaporó la mayor parte del alcohol y se extrajo el producto con cloroformo. Se purificó cromatográficamente en 800 g. de alúmina neutra y las fracciones eluidas con benceno-hexano (3:2) se cristalizaron de acetona-hexano, obteniéndose 5.7 g. de acetato de 22a-5 $\alpha$ -espirostan-2 $\beta$ -ol-3-ona (Xb) con p.f. 225-228°. La muestra analítica fue cristalizada de metanol y mostró p.f. 230-231°,  $\nu$  máx. 1736  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CHCl}_3$ ).

*Anál.* Calc. para  $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_5$ : C, 73.69; H, 9.38

Encontrado: C, 73.96; H, 9.67

La depresión en el p.f. de la mezcla y las diferencias en el espectro infrarrojo muestran que el compuesto es diferente al isómero 2 $\alpha$  IV.

*22a-5 $\alpha$ -Espirostan-2 $\beta$ , 3 $\beta$ -diol (XIa).* El acetato del cetol Xb (1.30 g.) disuelto en 400 cc. de tetrahidrofurano anhidro fue reducido con 1.30 g. de hidruro de litio y aluminio en 100 cc. de

tetrahidrofurano en la forma descrita anteriormente para el isómero  $2\alpha$ . El producto, extraído con benceno, fue purificado cromatográficamente en alúmina y cristalizado de acetona. Con este procedimiento se obtuvieron 0.76 g. del  $2\beta$ ,  $3\beta$ -diol XIa con p.f.  $266-267^\circ$ ,  $\nu$  máx. ( $\text{CHCl}_3$ ), banda de oxhidrilo libre solamente.

*Anál.* Calc. para  $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_4$ : C, 74.95; H, 10.25

Encontrado: C, 75.11; H, 10.45

La depresión en el p.f. mixto y las diferencias en el espectro infrarrojo mostraron que el compuesto es diferente de la gitogenina y también de los correspondientes  $2\beta$ ,  $3\alpha$  y  $2\alpha$ ,  $3\alpha$  dioles descritos anteriormente (4). El diol XIa puro, lo mismo que el producto de la reducción total antes de purificarse, dieron solamente un débil color amarillo con ácido sulfúrico.

El *diacetato XIb* fue cristalizado de acetona y tuvo un p.f.  $237-238^\circ$ ;  $\nu$  máx.  $1736\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{CHCl}_3$ ).

*Anál.* Calc. para  $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{O}_6$ : C, 72.06; H, 9.36

Encontrado: C, 72.11; H, 9.33

*Acido 22a-5a-2:3-secoespirostan-2, 3-dioico (gitogenoico) (V).* (a) *A partir de IV.* Doscientos miligramos del acetato del cetol saturado IV fueron saponificados reflujiéndolos durante 1 hora en una solución de 300 mg. de carbonato de sodio en 40 cc. de metanol. Se extrajo con eter el cetol libre, y sin purificarlo, se oxidó durante 1 hora a temperatura ambiente con 200 mg. de ácido crómico en cloroformo-ácido acético. La fracción ácida se cristalizó de ácido acético diluido, obteniéndose 85 mg. de ácido gitogenoico con p.f.  $240-242^\circ$ ;  $\nu$  máx.  $1700\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{CHCl}_3$ ). No se observó depresión en el p.f. al mezclarlo con una muestra auténtica (p.f.  $241-243^\circ$ ) (4) y los espectros en el infrarrojo fueron idénticos.

(b) *A partir de XIa* Doscientos mg. del  $2\beta$ ,  $3\beta$ -diol XIa fueron oxidados con ácido crómico en la forma descrita en (a). Cristalizando el producto ácido, de ácido acético diluido, se obtuvie-

ron 120 mg. de ácido gitogenoico con p.f. 239-242°, identificado con material auténtico en la forma usual. Oxidando la gitogenina auténtica, en las mismas condiciones, se obtuvo el ácido gitogenoico con un rendimiento comparable:

## RESUMEN

Se sintetizaron el 22a, 5 $\alpha$ -espirostan-2 $\alpha$ , 3 $\beta$ -diol (IVa) y el 22a, 5 $\alpha$ -espirostan-2 $\beta$ , 3 $\beta$ -diol (XIa), siguiendo los pasos que se muestran en el esquema de reacciones. La identidad del primero de estos compuestos con la gitogenina establece firmemente la orientación de los grupos oxhidrilos en esta sapogenina, así como en la camogenina, manogenina, yucagenina y lilagenina.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Parte de este trabajo ha sido publicado como nota preliminar en *Chemistry & Industry*, 824 (1953).
- (2) A. WINDAUS Y A. SCHNECKENBURGER, *Ber.*, 46, 2628 (1913).
- (3) A. WINDAUS Y K. WEIL, *Z. physiol. Chem.*, 121, 62 (1922).
- (4) R. TSCHESCHE Y A. HAGEDORN, *Ber.*, 69, 797 (1936); cf. referencia 3.
- (5) J. PATAKI, G. ROSENKRANZ Y C. DJERASSI, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 5375 (1951).
- (6) Cf. N. L. WENDLER, H. L. SLATES Y M. TISHLER, *ibid.*, 74, 4894 (1952), allí nota 9.
- (7) R. E. MARKER, T. TSUKAMOTO Y D. L. TURNER, *ibid.*, 62, 2525 (1940).
- (8) J. ROMO, H. J. RINGOLD, G. ROSENKRANZ Y C. DJERASSI, *J. Org. Chem.*, 16, 1873 (1951).
- (9) (a) F. SONDHEIMER, S. KAUFMANN, J. ROMO, H. MARTÍNEZ Y G. ROSENKRANZ, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 4712 (1953);  
(b) L. F. FIESER Y M. A. ROMERO, *ibid.*, 75, 4716 (1953).
- (10) R. E. MARKER Y E. ROHRMANN, *ibid.*, 61, 1516 (1939).

- (11) Cf. A. BUTENANDT Y A. WOLFF, *Ber.*, 68, 2091 (1935).
- (12) Cf. D. S. NOYCE Y D. B. DENNEY, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 5743 (1950).
- (13) C. W. SHOPEE Y G. H. R. SUMMERS, *J. Chem. Soc.*, 687 (1950); W. G. DAUBEN, R. A. MICHELI Y J. F. EASTHAM, *J. Am. Chem., Soc.*, 74, 3852 (1952).

Repositorio Instituto de Química UNAM