

## INTRODUCCION QUIMICA DEL GRUPO $6\beta$ -HIDROXI EN LAS $\Delta^4$ -3-CETONAS ESTEROIDALES, EN UNA SECUENCIA DE DOS PASOS \*

*J. Romo, G. Rosenkranz, Carl Djerassi \*\*  
y Franz Sondheimer.*

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

Recientemente se señaló en un trabajo (1) de estos laboratorios la conveniencia de hacer asequibles los análogos de hormonas esteroideas oxhidriladas en C-6. Todos los métodos previos a que nos referimos en esa comunicación para preparar las 6-hidroxi- $\Delta^4$ -3-cetonas, así como el nuevo método descrito allí, emplean como material inicial los correspondientes  $\Delta^5$ - $3\beta$ -oles. Sin embargo, estos últimos compuestos son difíciles de obtener en algunos casos, como ocurre en las series 11-oxigenadas. Por este motivo hemos intentado encontrar una manera de preparar las 6-hidroxi- $\Delta^4$ -3-cetonas a partir de las correspondientes  $\Delta^4$ -3-cetonas, puesto que estas últimas se obtienen fácilmente en todos los casos. En este trabajo se comunica como llegamos a ese objetivo por medio de una simple secuencia de dos pasos.

Se ha demostrado que un grupo  $11\alpha$ -hidroxi puede ser introducido en las  $\Delta^8$ -7-cetonas esteroideas por conversión a acetato de enol, seguida de oxidación con un per-ácido (2), y esperá-

---

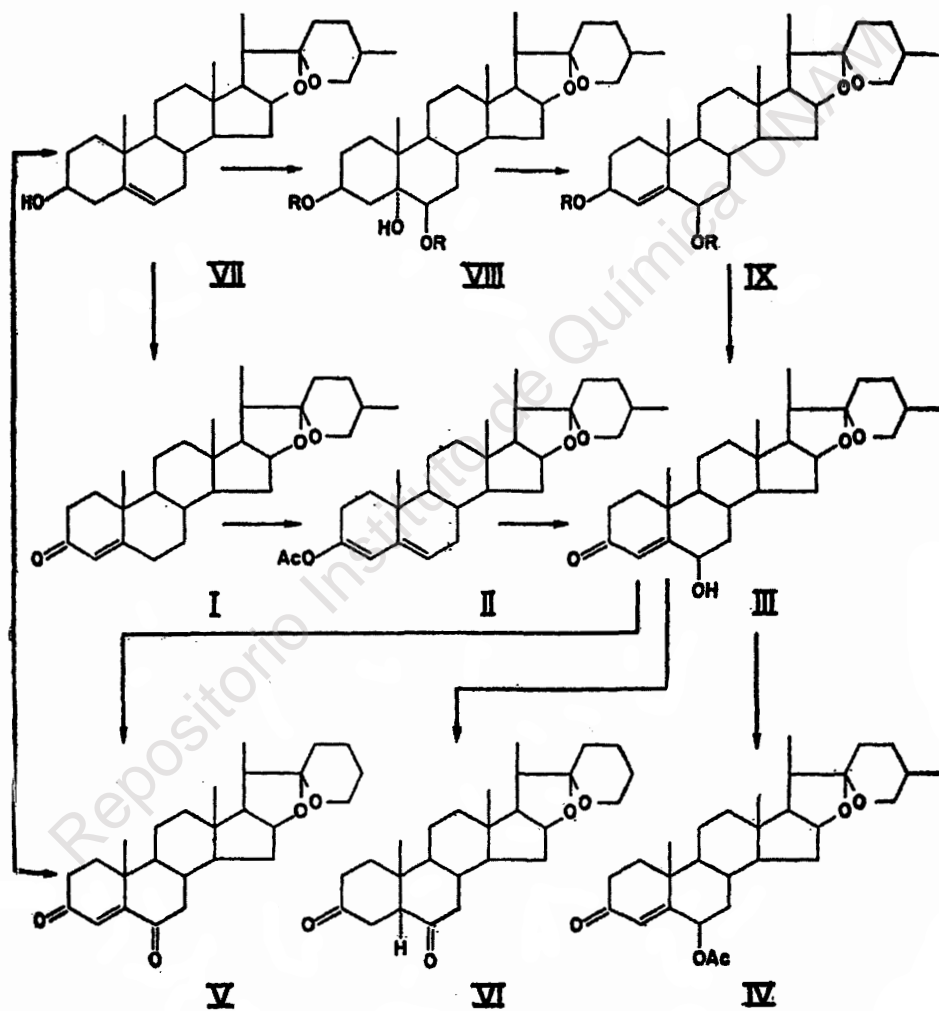
\* Traducido del Journal of Organic Chemistry, 19, 1509 (1954), con permiso de los editores.

\*\* Departamento de Química, Universidad de Wayne, Detroit 1, Michigan.

bamos poder transformar las  $\Delta^4$ -3-cetonas a los correspondientes compuestos 6-hidroxi por un camino similar. En la práctica, cuando una  $\Delta^4$ -3-cetona típica como la  $\Delta^4$ -22a-espirosten-3-ona (I) (3) fué convertida al acetato de enol (II) con acetato de isopropenilo y ácido *p*-toluensulfónico, en solución de benceno (cf. 2)\* y después oxidada con ácido monoperftálico, se obtuvo un compuesto (rendimiento 25%) que contenía un átomo de oxígeno más, que la cetona inicial (I). El espectro infrarrojo y la formación de un monoacetato revelaron la presencia de una función oxhidrilo. La posición del mismo en C-6, se demostró por oxidación con ácido crómico a la conocida  $\Delta^4$ -22a-espirosten-3,6-diona (V) (4) y por isomerización con una base a la 22a-5 $\alpha$ -espirosten-3,6diona (VI) (4), también conocida. Por otra parte el espectro en el ultravioleta del compuesto original ( $\lambda$  máx. 236 m $\mu$ , log.  $\epsilon$  4.14) con un deslizamiento hipsocrómico de ca. 4 m $\mu$ , que era de esperarse al pasar de una  $\Delta^4$ -3-cetona al análogo 6( $\beta$ )-hidroxi (cf. 5) confirma los datos anteriores. El compuesto fué identificado finalmente como el  $\Delta^4$ -22a-espirosten-3-ona-6 $\beta$ -ol (III) por comparación directa con una muestra preparada (I) oxidando con ácido perftómico la diosgenina (VII) al 3 $\beta$ , 5 $\alpha$ , 6 $\beta$ -triol (VIII R=H) (4a), seguida de acetilación a (VIII, R=Ac) (4a), deshidratación a el  $\Delta^4$ -3 $\beta$ , 6 $\beta$ -diacetato (IX, R=Ac), saponificación y oxidación selectiva con dióxido de manganeso en C-3 a temperatura ambiente.

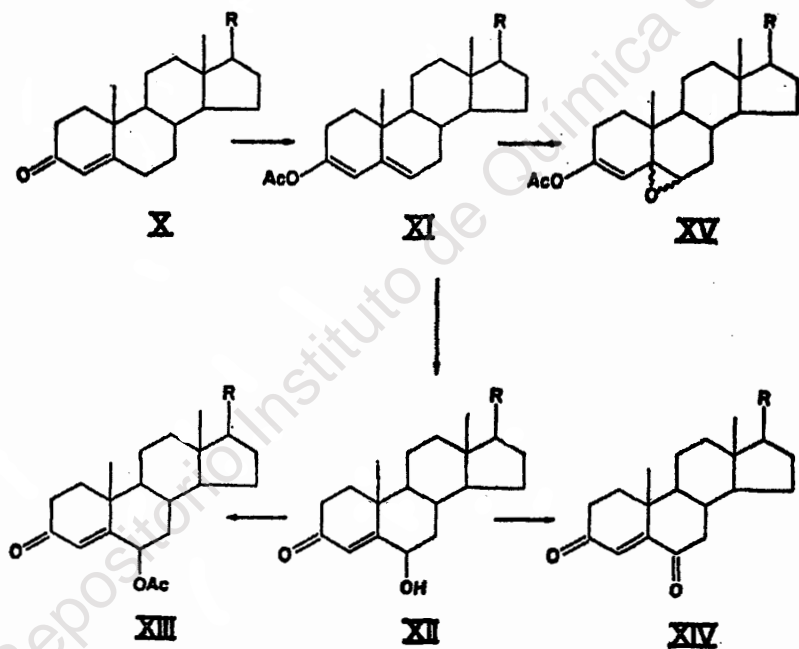
El método descrito anteriormente para introducir un grupo 6 $\beta$ -hidroxi en las  $\Delta^4$ -3-cetonas fué demostrado por su aplicación a la síntesis de 6 $\beta$ -hidroxi- $\Delta^4$ -colestén-3-ona (XII, R=C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>), 6 $\beta$ -hidroxitestosterona 17-acetato (XII, R=OAc), 6 $\beta$ -hidroxiprogesterona (XII, R=COCH<sub>3</sub>), y 6 $\beta$ -hidroxidesoxicorticosterona 21-acetato (XII, R=COCH<sub>2</sub>OAc) por la secuencia (X)  $\rightarrow$  (XI)  $\rightarrow$  (XII). Estas sustancias fueron identificadas por comparación directa con muestras auténticas cuando fué posible, y se caracteriza-

\* El método del anhídrido acético-ácido *p*-toluensulfónico [Bedoukian, *J. Am. Chem. Soc.*, 67, 1430 (1945)] no es adecuado, puesto que la cadena lateral espironetalítica resulta atacada en esas condiciones [Gould, Staeudle y Herschberg, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 3685 (1952), y observaciones independientes de estos laboratorios].



ron además por acetilación a las  $6\beta$ -acetoxi- $\Delta^4$ -3-cetonas (XIII); por oxidación con ácido crómico a las  $\Delta^4$ -3,6-dionas (XIV) y por isomerización básica a las  $(5\alpha)$ -3,6 dionas saturadas.

Es interesante que en todas las muestras anteriores, las  $6$ -hidroxi- $\Delta^4$ -3-cetonas fueron obtenidas directamente de la oxidación con per-ácido, como lo habían sido las  $11$ -hidroxi- $\Delta^8$ -7-cetonas por oxidación del acetato de enol de las  $\Delta^8$ -7-cetonas esteroidea-



les (2). Solamente en un caso ( $R=C_6H_{17}$ ) se aisló una pequeña cantidad de un producto secundario, que puede ser el  $3$ -acetoxi- $\Delta^8$ - $5\beta$ , $6\beta$ -óxido (tipo XV) según el análisis elemental y la ausencia de un máximo en el ultravioleta. Esto tiene analogía con la formación del  $7$ -acetoxi- $\Delta^7$ - $9\alpha$ , $11\alpha$ -óxido por oxidación con ácido perftálico del acetato de enol de la  $\Delta^8$ -7-cetona en la serie del lanosterol (6).

En la oxidación de los 7-acetoxi- $\Delta^{7,9(11)}$ -dienos con per-ácidos, el ataque ocurre por la parte posterior de la molécula con la consiguiente introducción del grupo 11-hidroxi de configuración  $\alpha$  (ecuatorial). Por otra parte en la oxidación de los 3-acetoxi- $\Delta^{3,5}$ -dienos (XI) que describimos aquí, el ataque aparentemente tiene lugar principalmente desde arriba, explicándose en esta forma la formación de las 6 $\beta$ -(axial) \*-hidroxi- $\Delta^4$ -3-cetonas \*\*. Esto resulta un hecho afortunado, ya que la isomerización de este último tipo de sustancias con ácido clorhídrico en cloroformo conteniendo metanol, ha sido descrita recientemente como un método para producir los isómeros 6 $\alpha$ -hidroxi, que son termodinámicamente más estables (7). Esto permite, por lo tanto, la preparación de hormonas con el agrupamiento 6-hidroxi en  $\alpha$  o en  $\beta$ .

### PARTE EXPERIMENTAL \* \* \*

$\Delta^4$ -22 $\alpha$ -Espiropsten-3-ona-6 $\beta$ -ol (III) a partir de la  $\Delta^4$ -22 $\alpha$ -espiropsten-3-ona (I). Se destiló lentamente durante el curso de cuatro horas, una solución de 10 g. de  $\Delta^4$ -22 $\alpha$ -espiropsten-3-ona (I) (3) en 200 cc. de benceno seco y 40 cc. de acetato de isopropenilo conteniendo 1.2 g. de ácido *p*-toluensulfónico. Después de

\* Hemos adaptado la sugerión hecha por BARTON, HASSEL, PITZER y PRELOC [*Nature*, 172, 1096 (1953); *Science*, 119, 49 (1954)] de substituir "polar" por "axial".

\*\* Aunque solamente se aislan las 6 $\beta$ -hidroxi- $\Delta^4$ -3-cetonas en todos los ejemplos estudiados, no se excluye la formación de algo de las 6 $\alpha$ -hidroxi- $\Delta^4$ -3-cetonas (o 3-acetoxi- $\Delta^{3,5,6\alpha}$ -óxidos). En realidad la presencia de estas sustancias puede ser la causa de que en algunos casos las 6 $\beta$ -hidroxi- $\Delta^4$ -3-cetonas se obtuvieron solamente después de una cuidadosa cromatografía y repetidas cristalizaciones. La formación del compuesto axial (6 $\beta$ )-hidroxi puede ser explicada sobre la misma base como la producción inicial del epimero axial en la bromación de las cetonas [Corey, *Experientia*, 9, 329 (1953)]. El aislamiento del derivado 11 $\alpha$ -hidroxi ecuatorial (ref. 2) puede deberse a dos causas: la influencia del mayor impedimento estérico que produce un ataque orientado hacia el lado  $\alpha$ , o puede deberse a la isomerización del derivado axial formado inicialmente.

\* \* \* Los puntos de fusión no están corregidos. Los espectros de absorción en el ultravioleta fueron medidos en solución de etanol al 95%, y los espectros en

dos horas de iniciada la reacción, se le agregaron otros 20 cc. de acetato de isopropenilo. Al final de la reacción (se obtuvieron 120 cc. de destilado), se vertió la solución ya fría en agua helada y se extrajo con éter. Después de lavar con solución de bicarbonato de sodio y agua, se secó y evaporó, y el residuo se cristalizó de acetona-hexano. Se obtuvieron 6.9 g. del acetato de enol crudo (II), p.f. 172-175°;  $\lambda$  máx. 236  $m\mu$  (log.  $\epsilon$  4.20).

Este acetato de enol (6.5 g.) fué oxidado durante 16 horas en la oscuridad con 1.05 equivalentes de ácido monoperftálico en un litro de éter. La fracción ácida se eliminó lavando con solución de bicarbonato de sodio, y el extracto etéreo se secó y evaporó, cristalizándose el residuo de acetona-hexano varias veces. En esta forma se obtuvieron 2.4 g. (25% en total) de la 6 $\beta$ -hidroxi- $\Delta^4$ -3-cetona (III) con p.f. 215-218°. La muestra analítica tuvo p.f. 231-233°;  $[\alpha]_D$ —64°;  $\lambda$  máx. 236  $m\mu$  (log.  $\epsilon$  4.14);  $\nu$  máx. 1670  $cm^{-1}$  y banda de oxhidrilo libre.

*Anál. Calc. para*  $C_{27}H_{40}O_4$ : C, 75.66; H, 9.41.

Encontrado: C, 75.41; H, 9.41.

El *acetato* (IV) fué preparado en la forma usual (con anhídrido acético-piridina, en baño de vapor, durante una hora) y después de cristalizar de acetona-hexano, tuvo un p. f. 209-211°;  $[\alpha]_D$ —48°;  $\lambda$  máx. 236  $m\mu$  (log.  $\epsilon$  4.13);  $\nu$  máx. 1736 y 1674  $cm^{-1}$ , sin banda de oxhidrilo libre.

*Anál. Calc. para*  $C_{29}H_{42}O_5$ : C, 74.01; H, 9.00.

Encontrado: C, 74.11; H, 9.15.

el infrarrojo en solución de cloroformo (a menos que se indique lo contrario) con un espectrofotómetro Perkin Elmer modelo 12C de un solo haz con prisma de cloruro de sodio. Las rotaciones fueron determinadas a 20° en solución de cloroformo. Estamos agradecidos a la Sra. P. López por estas medidas y a la Sra. A. González, por los microanálisis. Agradecemos también a la señorita Rosa Yashin su valiosa ayuda técnica.



$\Delta^4$ -22 $\alpha$ -Espirosen-3, 6-diona (V). Se oxidaron con 250 mg. de trióxido de cromo disueltos en 1 cc. de agua a temperatura ambiente durante 15 minutos, 500 mg. de la 6 $\beta$ -hidroxi- $\Delta^4$ -3-ona (III) disueltos en 15 cc. de ácido acético. Se virtió en agua, se extrajo con éter y se cristalizó de acetona-pentano. Se obtuvieron 420 mg. de la  $\Delta^4$ -3, 6-diona V, p. f. 188-190°. Por recristalización se obtuvo la muestra analítica, con p. f. 194-195°;  $[\alpha]_D$  —115°;  $\lambda$  máx. 250 m $\mu$ . (log.  $\epsilon$  4.03),  $\nu$  máx. 1686 cm $^{-1}$ , sin grupo oxhidrilo [reportado: p. f. 197° (4a); p. f. 192-195° (4b)].

Anál. Calc. para C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>: C, 76.02; H, 8.98.

Encontrado: C, 75.68; H, 8.65.

Se estableció la igualdad con una muestra auténtica obtenida por oxidación de la diosgenina (VII) (4b) con trióxido de cromo, por p.f. de la mezcla y comparación en el infrarrojo.

22 $\alpha$ -5 $\alpha$ -Espirosan-3, 6-diona (VI). Una solución conteniendo 500 mg. de la 6 $\beta$ -hidroxi- $\Delta^4$ -3-cetona (III) y 3 g. de hidróxido de sodio en 50 cc. de metanol y 5 cc. de agua, se reflujo durante 75 minutos, se vertió en agua y el producto fué extraído con éter. La cristalización de cloroformo-metanol produjo 340 mg. de la diona saturada, p. f. 232-233°, sin absorción perceptible en el ultravioleta,  $\nu$  máx. 1710 cm $^{-1}$ , sin banda de oxhidrilo libre [reportado: p. f. 233-234° (4a); p. f. 235-237° (4b)].

Anál. Calc. para C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub>: C, 75.66; H, 9.41.

Encontrado: C, 75.95; H, 9.60.

La identidad con una muestra auténtica, obtenida por la reducción con zinc de la  $\Delta^4$ -3,6-diona (V) (4b), fué establecida por el p. f. de la mezcla y comparación en el infrarrojo.

22 $\alpha$ -Espirosan-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ , 6 $\beta$ -triol (VIII, R=H) (cf. 8). Una solución de 20 g. de diosgenina (VII) en 250 cc. de tetrahydro-

furano fué calentada durante 5 minutos en un baño de vapor con 180 cc. de ácido fórmico al 90%. Después de enfriar a temperatura ambiente se trató en sucesivas adiciones con 40 cc. de peróxido de hidrógeno al 30%, conservándose la temperatura a *ca.* 40° C. Después de dejarla a temperatura ambiente durante 12 horas, se agregó agua y el precipitado sólido fué recogido y lavado con agua. A continuación se reflujo durante 15 minutos con 15 g. de hidróxido de potasio en 500 cc. de metanol con 25 cc. de agua. Evaporado el disolvente hasta dejar un pequeño volumen, se agregó agua, se filtró y cristalizó de metanol, obteniéndose 17.1 g. (79%) del 3 $\beta$ , 5 $\alpha$ , 6 $\beta$ -triol; p. f. 281-283°;  $[\alpha]_D -74^\circ$  (dioxano) [reportado para el hemihidrato (4a); p. f. 283-284°,  $[\alpha]_D -83^\circ$  (etanol)].

*Anál.* Calc. para C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>O<sub>8</sub>: C, 72.28; H, 9.89.

Encontrado: C, 72.38; H, 9.75.

El 3, 6-diacetato (VIII, R = Ac) fué preparado calentando durante una hora en el baño de vapor 41.5 g. del 3 $\beta$ , 5 $\alpha$ , 6 $\beta$ -triol (VIII, R = H) con 200 cc. de anhídrido acético y 200 cc. de piridina. Después de agregar agua, extrayendo con éter y cristalizando de éter-hexano, se obtuvieron 39.5 g. (80%) del diacetato, p. f. 192-194°;  $[\alpha]_D -105^\circ$ ,  $\nu$  máx. 1736 cm<sup>-1</sup> y banda de oxhidrilo libre [reportado (4a): p. f. 186-188°,  $[\alpha]_D -107^\circ$  (etanol)].

*Anál.* Calc. para C<sub>31</sub>H<sub>48</sub>O<sub>7</sub>: C, 69.89; H, 9.08.

Encontrado: C, 70.21; H, 9.31.

*Diacetato de  $\Delta^4$ -22 $\alpha$ -espirosten-3 $\beta$ , 6 $\beta$ -diol (IX, R = Ac) (cf. 9).*

Se agregaron 14 cc. de cloruro de tionilo a una solución helada de 39 g. del diacetato de triol (VIII, R = Ac) en 150 cc. de piridina anhidra. Después de 5 minutos a 0°, el producto fué precipitado por adición de agua, lavado bien con agua, se



cado y cristalizado de acetona-metanol. En esta forma se obtuvieron 28.1 g. (75%) de diacetato no saturado (IX, R = Ac), p. f. 133-136°. Posteriores cristalizaciones produjeron la muestra analítica, p. f. 145-147°;  $[\alpha]_D -87^\circ$ .

*Anál.* Calc. para C<sub>31</sub>H<sub>46</sub>O<sub>6</sub>: C, 72.34; H, 9.01.

Encontrado: C, 72.09; H, 9.11.

$\Delta^4$ -22 $\alpha$ -Espiros $\sigma$ ten-3 $\beta$ , 6 $\beta$ -diol (IX, R = H). El diacetato no saturado (IX, R = Ac) (25.5 g., p. f. 133-136°), disuelto en un litro de metanol, fué saponificado reflujiéndolo durante 75 minutos con 25.5 g. de hidróxido de potasio en 50 cc. de agua. La solución fué concentrada hasta cerca de 500 cc. bajo presión reducida, se agregó agua, se extrajo el producto con cloroformo y la capa orgánica fué secada y evaporada hasta cristalización incipiente. El diol no saturado resultante (19.2 g.; 90%) tuvo un p. f. 272-275°; cristalizaciones posteriores de cloroformo produjeron la muestra analítica, p.f. 286-288°  $[\alpha]_D -69^\circ$ ,  $\nu$  máx. (mull) banda de oxhidrilo libre solamente.

*Anál.* Calc. para C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub>: C, 75.30; H, 9.83.

Encontrado: C, 75.71; H, 9.99.

$\Delta^4$ -22 $\alpha$ -Espiros $\sigma$ ten-3-ona-6 $\beta$ -ol (III) a partir de  $\Delta^4$ -3 $\beta$ , 6 $\beta$ -diol (IX, R = H). Se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente una mezcla de 18.5 g. del  $\Delta^4$ -3 $\beta$ , 6 $\beta$ -diol (IX, R = H) con 185 g. de dióxido de manganeso [preparado en la forma descrita anteriormente (10)] en 2 litros de cloroformo. Se filtró el dióxido y se lavó bien con cloroformo caliente. Evaporando el filtrado y cristalizando de cloroformo-hexano, se obtuvieron 15.4 g. (84%) de la 6 $\beta$ -hidroxi- $\Delta^4$ -3-cetona (III), p. f. 215-217°. El rendimiento total a partir de la diosgenina fué 36%. Cristalizaciones posteriores produjeron 11.8 g. del compuesto puro, p. f. 232-234°;  $[\alpha]_D -65^\circ$ ,  $\lambda$  máx. 236 m $\mu$  (log.  $\epsilon$  4.15);  $\nu$  máx. 1670 cm<sup>-1</sup> y banda de oxhidrilo libre.

*Anál.* Calc. para  $C_{27}H_{40}O_4$ : C, 75.66; H, 9.41.

Encontrado: C, 75.77; H, 9.40.

El compuesto fué idéntico (p.f. de mezcla, comparación en el infrarrojo) al derivado del acetato de enol (II).

El *acetato* (IV) tuvo un p. f. 211-212°;  $[\alpha]_D -46^\circ$ ,  $\lambda$  máx. 236  $m\mu$  (log.  $\epsilon$  4.14) y su identidad con el compuesto anteriormente descrito fué establecido en la forma usual.

$\Delta^4$ -*Colesten-3-ona-6 $\beta$ -ol* (XII,  $R = C_8H_{17}$ ) a partir de  $\Delta^4$ -*colestén-3-ona* (X,  $R = C_8H_{17}$ ).

El  $\Delta^4$ -*colestén-3-ona* (4 g.) fué convertido al acetato de enol (11) por el método del acetato de isopropenilo y ácido *p*-toluen-sulfónico, como se describió anteriormente para II. El total del acetato de enol (XI,  $R = C_8H_{17}$ ) (4.2 g.;  $\lambda$  máx. 236  $m\mu$ , log.  $\epsilon$  4.22) fué tratado durante 20 horas en la obscuridad con 1.3 equivalentes de ácido monoperftálico en 300 cc. de éter. Eliminando la fracción ácida y el éter, quedó un residuo ( $\lambda$  máx. 236  $m\mu$ , log.  $\epsilon$  4.10) que fué cromatografiado en 160 g. de alúmina neutra. Las fracciones eluidas con hexano-benceno se cristalizaron de acetona-metanol, obteniéndose 0.13 g. (3%) de una sustancia p.f. 118-119°;  $[\alpha]_D +42^\circ$ , sin absorción apreciable en el ultravioleta,  $\nu$  máx. 1746  $cm^{-1}$ , sin banda de oxhidrilo libre, que puede ser el acetato de 5 $\xi$ , 6 $\xi$ -óxido- $\Delta^3$ -*colestén-3-ol* (XV,  $R = C_8H_{17}$ ). No se continuó la investigación de este compuesto.

*Anál.* Calc. para  $C_{29}H_{46}O_3$ : C, 78.68; H, 10.48.

Encontrado: C, 78.75; H, 10.35.

La elución continuada del cromatograma con benceno y benceno-éter dió un producto cristalino, que después de varias cristalizaciones de acetona-hexano, pesaron 1.3 g. (31%) de  $\Delta^4$ -*colestén-3-ona-6 $\beta$ -ol* (XII,  $R = C_8H_{17}$ ), p. f. 187-190°. Una muestra purificada tuvo p.f. 192-194°,  $\lambda$  máx. 236  $m\mu$  (log.  $\epsilon$  4.13),  $\nu$  máx. 1670  $cm^{-1}$  y banda de oxhidrilo libre.

*Anál.* Calc. para C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>O<sub>2</sub>: C, 80.94; H, 11.07.

Encontrado: C, 81.21; H, 11.36.

Por p. f. de la mezcla y comparación en el infrarrojo, se estableció la identidad con una muestra auténtica (p. f. 194-195°) preparada (1) por oxidación con bióxido de manganeso del  $\Delta^4$ -colestén-3 $\beta$ , 6 $\beta$ -diol.

El *acetato* (XIII, R = C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>), preparado de la manera usual, fué cristalizado de metanol y tuvo p.f. 101-103°,  $\nu$  máx. 1736 y 1672 cm<sup>-1</sup>. Fué identificado con una muestra auténtica (p. f. 103-104°) (1) en la forma usual.

El 6 $\beta$ -hidroxi- $\Delta^4$ -3-cetona (XII, R = C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>) fué caracterizado más claramente por oxidación con trióxido de cromo al  $\Delta^4$ -colestén-3, 6-diona (12) (XIV, R = C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>), p. f. 120-122°; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -35°,  $\lambda$  máx. 250 m $\mu$  (log.  $\epsilon$  4.03) y por rearrreglo alcalino al colestán-3, 6-diona (p. f. 170-171°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +9°), sin absorción apreciable en el ultravioleta. Estos productos de transformación fueron idénticos a las muestras auténticas.

*17-Acetato de 6 $\beta$ -hidroxitestosterona (XII, R = OAc) a partir de acetato de testosterona (X, R = OAc).*

El acetato de testosterona fué transformado al acetato de enol (11) por el método del acetato de isopropenilo-ácido *p*-toluensulfónico. El diacetato resultante (XI, R = OAc) [1.0 g.; p. f. 150-153°,  $\lambda$  máx. 234 m $\mu$  (log.  $\epsilon$  4.22)], fué oxidado durante 72 horas en la obscuridad con 1.2 equivalentes de ácido monoperftálico en 100 cc. de éter. Aislando en la forma anteriormente descrita y cristalizando el producto ( $\lambda$  máx. 236 m $\mu$ , log.  $\epsilon$  4.03), de éter-pentano se obtuvieron 245 mg. (26%) del 17-monacetato 6 $\beta$ -hidroxitestosterona (XII, R=OAc); p.f. 211-212; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>+27°,  $\lambda$  máx. 236 m $\mu$  (log.  $\epsilon$  4.14),  $\nu$  máx. 1718 y 1674 cm<sup>-1</sup> y banda de oxhidrilo libre.

*Anál.* Calc. para C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>: C, 72.80; H, 8.73.

Encontrado: C, 72.78; H, 9.04.

El 6, 17-diacetato (XIII,  $R = \text{OAc}$ ) fué cristalizado de éter-pentano y tuvo p. f. 137-138°; fué identificado con una muestra auténtica (1) (p. f. 134-135°) por p. f. de la mezcla y comparación en el infrarrojo.

El tratamiento básico de (XII,  $R = \text{OAc}$ ), como se ha descrito anteriormente (1) para el diol libre (XII,  $R = \text{OH}$ ) correspondiente, produjo el androstan-3, 6-diona 17 $\beta$ -ol con p. f. 234-236°,  $[\alpha]_D +7^\circ$ . Fué identificado con una muestra auténtica (1) (p. f. 235-236°,  $[\alpha]_D +9^\circ$ ) en la forma usual.

6 $\beta$ -Hidroxiprogesterona (XII,  $R = \text{COCH}_3$ ) a partir de progesterona (X,  $R = \text{COCH}_3$ ). La progesterona (4.0 g.) con acetato de isopropenilo y ácido *p*-toluensulfónico en benceno [como se ha descrito anteriormente para (II)] produjo 2.8 g. del acetato de enol en 3 (XI,  $R = \text{COCH}_3$ )\*, p. f. 120-125° después de cristalizar de éter-pentano. Una muestra pura tuvo p. f. 134-136°,  $\lambda$  máx. 234  $m\mu$  (log.  $\epsilon$  4.21) [reportado (11) p. f. 138°].

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

Encontrado: C, 77.25; H, 9.23.

El acetato de enol crudo (1.9 g.; p. f. 120-125°) fué oxidado (72 horas) con 1.3 equivalentes de ácido monoperftálico en la forma descrita anteriormente. La cristalización del producto de acetona-hexano produjo 0.80 g. (28% rendimiento total) de la 6 $\beta$ -hidroxiprogesterona XII, ( $R = \text{COCH}_3$ ) con p. f. 163-165°, que después de cristalizaciones posteriores, se elevó a p. f. 175-177°,  $[\alpha]_D +107^\circ$ ,  $\lambda$  máx. 236  $m\mu$  (log.  $\epsilon$  4.14). Se estableció la igualdad con una muestra auténtica (1) (p. f. 179-180°,  $[\alpha]_D +105^\circ$ ) por p. f. de la mezcla.

Por oxidación con trióxido de cromo del compuesto, se obtuvo XIV, ( $R = \text{COCH}_3$ ) con p. f. 194-196°,  $[\alpha]_D +33^\circ$ ,  $\lambda$  máx. 250  $m\mu$  (log.  $\epsilon$  4.02), identificado con una muestra auténtica (1) (p. f. 193-194°,  $[\alpha]_D +30^\circ$ ) por comparación en el infrarrojo y p. f. de la mezcla.

\* Se sabe que en estas condiciones el grupo 20-ceto saturado no resulta atacado.

21-Acetato 6 $\beta$ -hidroxidesoxicorticosterona (XII, R=COCH<sub>2</sub>OAc) a partir de acetato de desoxicorticosterona (X, R=COCH<sub>2</sub>OAc). El acetato de desoxicorticosterona (4.0 g.) fué transformado al acetato de enol en 3 (XI, R=COCH<sub>2</sub>OAc) por el procedimiento del acetato de isopropenilo-ácido *p*-toluensulfónico-benceno. El producto crudo total [4.1 g.;  $\lambda$  máx. 234 m $\mu$  (log.  $\epsilon$  4.18)] fué oxidado durante 72 horas con 1.3 equivalente de ácido monoperftálico en 400 cc. de éter. La purificación cromatográfica del producto en 160 g. de alúmina neutra y la cristalización, de acetona-éter, de las fracciones eluídas con benceno y benceno éter produjeron 0.57 g. del 21-acetato 6-hidroxidesoxicorticosterona, p.f. 196-198°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>+108°,  $\lambda$  máx. 236 m $\mu$  (log.  $\epsilon$  4.12)  $\nu$  máx. 1740, 1718 y 1670 cm<sup>-1</sup> y banda de oxhidrilo libre; fué identificado con una muestra auténtica (1) (p.f. 198-199°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>+105°) en la forma usual.

*Anál.* Calc. para C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub>: C, 71.10; H, 8.30

Encontrado: C, 70.81; H, 8.36

El 6,21-diacetato (XIII, R=COCH<sub>2</sub>OAc) cristalizó de éter-pentano, p.f. 130-132°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>+104°,  $\lambda$  máx. 236 m $\mu$  (log.  $\epsilon$  4.13) y fué identificado con una muestra auténtica (1) (p.f. 130-131°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>+102°) por p.f. de la mezcla y comparación en el infrarrojo.

Los autores están agradecidos al Prof. Gilberto Stork de la Universidad de Columbia por sus valiosos consejos.

#### RESUMEN

Se obtuvo el derivado 6 $\beta$ -hidroxi (III) a partir del  $\Delta^4$ -22 $\alpha$ -espirosten-3-ona (I) por conversión de este último al acetato enol correspondiente (II), seguida de una oxidación con ácido monoperftálico. La estructura de los derivados 6- $\beta$ -hidroxi fué confirmada por una síntesis independiente a partir de diosgenina (VII). De manera similar fueron preparados a partir de sus



correspondientes  $\Delta^4$ -3-cetonas (X): la 6- $\beta$ -hidroxi- $\Delta^4$ -colesteno-3-ona (XII, R=C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>); 17-acetato de 6 $\beta$ -hidroxitestosterona (XII, R=OAc); 6 $\beta$ -hidroxi progesterona (XII, R=COCH<sub>3</sub>) y 21-acetato de 6 $\beta$ -hidroxi desoxicorticosterona (XII, R=COCH<sub>2</sub>-OAc).

## BIBLIOGRAFIA

- (1) AMENDOLLA, ROSENKRANZ y SONDHEIMER, *J. Chem. Soc.*, 1226 (1954).
- (2) DJERASSI, MANCERA, VELASCO, STORK y ROSENKRANZ, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 3321 (1952).
- (3) MARKER, TSUKAMOTO y TURNER, *ibid.*, 62, 2525 (1940).
- (4) (a) TSUKAMOTO, UENO y OTA, *J. Pharm. Soc., Japan*, 57, 985 (1937); (b) MARKER, JONES y TURNER, *J. Am. Chem. Soc.*, 62, 2537 (1940).
- (5) DORFMAN, *Chem. Revs.*, 53, 47 (1953), Tabla 12.
- (6) MIJOVIC, VOSER, HEUSSER y JEGER, *Helv. Chim. Acta*, 35, 964 (1952).
- (7) HERZIG y EHRENSTEIN, *J. Org. Chem.*, 16, 1050 (1951); BALANT y EHRENSTEIN, *ibid.*, 17, 1587 (1952).
- (8) FIESER y RAJAGOPALAN, *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 3938 (1949).
- (9) PETROW, ROSENHEIM y STARLING, *J. Chem. Soc.*, 677 (1938); MANCERA, ROSENKRANZ y DJERASSI, *J. Org. Chem.*, 16, 192 (1951).
- (10) MANCERA, ROSENKRANZ, y SONDHEIMER, *J. Chem. Soc.*, 2189 (1953).
- (11) *Inter al.*, WESTPHAL, *Ber.*, 70, 2128 (1937).
- (12) ELLIS y PETROW, *J. Chem. Soc.*, 1078 (1939).