

LA ADICION DE ACIDO CIANHIDRICO A LAS
 Δ^{16} -PREGNEN-20-ONAS.*

J. Romo

Contribución N^o 97 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Se ha reportado recientemente la adición de alcoholes (1,2,3), mercaptanos (4) y aminas (5) a la doble ligadura C-16 de la $\Delta^{5,16}$ - β -hidroxipregnadien-20-ona (I). El objeto de este trabajo es reportar la adición del ácido cianhídrico a las Δ^{16} -pregnen-20-onas con la formación de un grupo 16-nitrilo. Se ha encontrado que calentando a reflujo una solución metanólica de la cetona (Ia) con cianuro de sodio, se efectúa una fácil adición de ácido cianhídrico. El vigoroso medio alcalino cataliza la reacción, produciendo simultáneamente la hidrólisis del grupo β -acetilo para dar un buen rendimiento del derivado ciano (IIa). Se probó que el ácido cianhídrico no reacciona con el grupo 20-ceto para formar una cianhidrina, porque el derivado ciano muestra en el espectro en el infrarrojo bandas a 4.5 μ , correspondientes al nitrilo y a 5.9 μ debidas al grupo 20-ceto. También se puede obtener una oxima. Se asignó al grupo 16-nitrilo la configuración ecuatorial α , que es la más estable, por similitud con otras adiciones a esta doble ligadura (2, 3).

La oxidación de Oppenauer de la Δ^5 - β -hidroxipregnen-20-ona (IIa) produjo la 16 α -cianoprogesterona (III).

La adición de ácido cianhídrico al $\Delta^{1,3,5(10),16}$ - β -acetoxi-17 β -acetil-estratetraeno (IV) (6), produjo el derivado ciano (Va), mientras que

* Traducido de Tetrahedron 3, 37 (1958) con permiso de los editores.

el $\Delta^5,10,3\beta$,21-diacetoxipregnadien-20-ona (Ib) (7) produjo el correspondiente nitrilo, aislado como el 3,21-diacetato (IIc).

La hidrólisis alcalina del derivado ciano (IIa) produjo la $\Delta^5,3\beta$ -hidroxi-16 α -carboxiprogenen-20-ona (VIa). La oxidación de Oppenauer de su ester metílico (VIb) produjo la 16 α -carbometoxiprogesterona (VIIb) por hidrólisis alcalina. Este producto se obtiene también por hidrólisis alcalina de la 16 α -cianoprogesterona (III).

Se preparó hidroximetil progesterona (IXa) para pruebas biológicas. Esto se logró bloqueando los dos grupos ceto de (VIIb) para formar el derivado bisetilenedioxi (VIII), y a continuación reduciendo el grupo ciano con hidruro de litio y aluminio, seguida de hidrólisis ácida. El espectro en el infrarrojo de la hidroximetil-progesterona (IXa) mostró una banda notablemente débil a 5.9 μ , correspondiente al grupo 20-ceto. Por este motivo se supone que el producto mencionado es una mezcla de los tautómeros (IXa) y (IXb), predominando el (IXb).* Este tipo de anillo hemiacetalico en (IXb) es muy parecido al de la aldosterona (8).

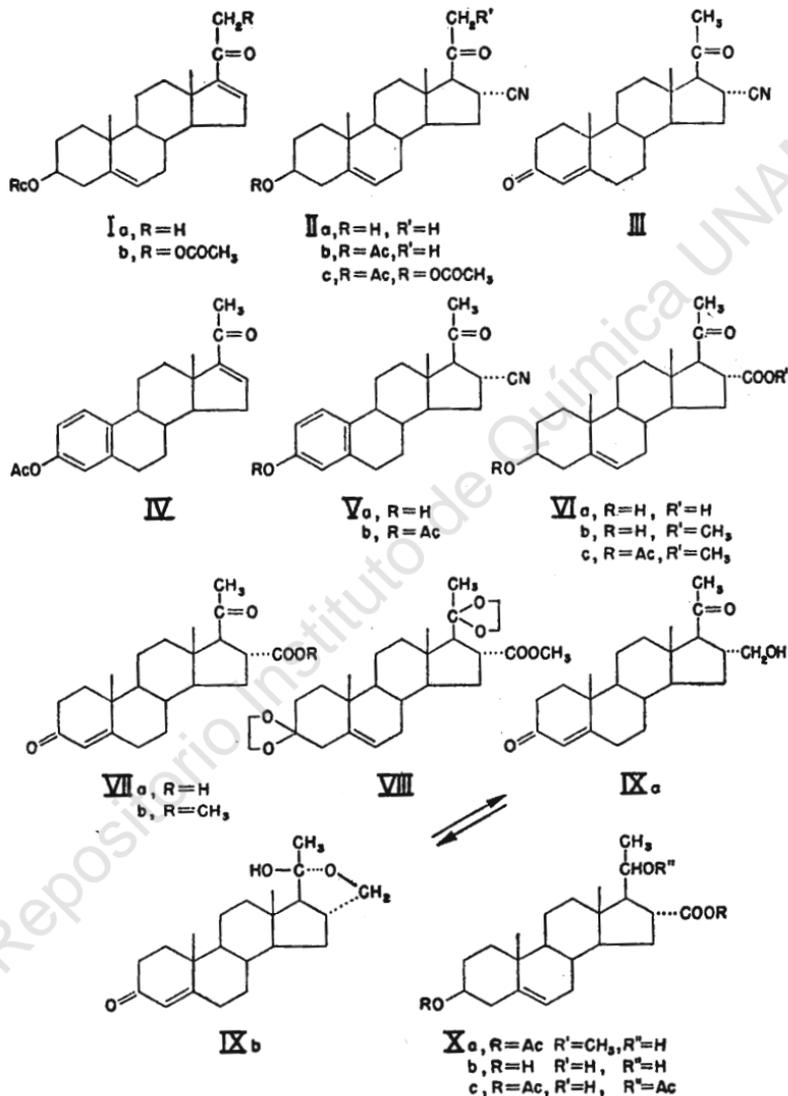
La reducción del ester metílico (VIc) con borohidruro de sodio produjo el derivado hidroxilado (Xa), el cual produjo a su vez el diol libre (Xb) por hidrólisis alcalina. Este producto no forma una lactona entre los grupos 16 α -carboxilo y 20-oxhidrilo aun tratando con agentes deshidratantes como el anhídrido acético, que produjo solamente el diacetato ácido (Xc). Esto prueba que los grupos 16-carboxilo y 20-oxhidrilo son *trans* uno respecto del otro y que en este caso la reducción con borohidruro de sodio ha producido el isomero β .

PARTE EXPERIMENTAL**

$\Delta^5,3\beta$ -Hidroxi-16 α -cianopregnen-20-ona (IIa). Se agregaron a una solución de 3 g. de $\Delta^5,10,3\beta$ -acetoxipregnadien-20-ona (I) en 80 ml. de

* La dispersión de la rotación de esta mezcla (que publicará el Dr. Carl Djerassi) apoya esta hipótesis.

** Los puntos de fusión no están corregidos. Las rotaciones se determinaron en cloroformo a menos que se indique lo contrario. Los espectros de absorción en el ultravioleta se determinaron en solución de etanol al 95% en un espectrofotómetro Beckman DK-2. Los espectros en el infrarrojo fueron medidos en un espectrofotómetro Perkin-Elmer de doble haz en solución de cloroformo, a menos que se indique lo contrario. Los microanálisis fueron hechos por el Dr. Franz Pascher en Bonn, Alemania.



metanol, 8 g. de cianuro de sodio. Se calentó la mezcla refluendo durante 3 h. y se vertió en 400 ml. de agua fría. Se colectó el precipitado y se lavó perfectamente con agua. Cristalizando de metanol se obtuvo el derivado ciano (IIa) (2.17 g.) p. f. 228-232°. La muestra analítica se obtuvo recristalizando de acetona-metanol. pf. 232-234° (prismas gruesos); $[\alpha]_D + 14^\circ$; λ max. 3, 4.5, 5.9 μ .

Anal. calc. para $C_{22}H_{31}O_2N$: C, 77.37; H, 9.15; N, 4.10
 Encontrado: C, 77.57; H, 9.22; N 4.31.

El *acetato* (IIb) (anhidrido acético y piridina en baño de vapor) mostró p. f. 196-198°; $[\alpha]_D + 16^\circ$; λ max. 4.5, 5.8, 5.85 μ .

Anal. calc. para $C_{24}H_{33}O_3N$: C, 75.16; H, 8.67; N, 3.65
 Encontrado: C, 75.01; H, 8.80; N, 3.55.

La oxima (clorhidrato de hidroxilamina, piridina y metanol) mostró p. f. 241-243°.

Anal. calc. para $C_{24}H_{34}O_3N_2$: C, 72.33; H, 8.60; N, 7.03
 Encontrado: C, 72.03; H, 8.46; N, 6.95.

16 α -Cianoprogesterona (III). Se disolvieron 8 g. del derivado ciano (IIa) en 250 ml. de tolueno, se destilaron 20 ml. para eliminar la humedad, se agregaron 90 ml. de ciclohexanona y una solución de 4 g. de isopropilato de aluminio en 20 ml. de tolueno y se calentó la mezcla refluendo durante 1 h. Se eliminaron los componentes volátiles por arrastre con vapor. El residuo, semicristalino, se extrajo con éter, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó hasta sequedad. Cristalizando de acetona-hexano se obtuvieron 6.33 g. de prismas, p. f. 216-218°. Cristalizaciones posteriores de acetona-hexano elevaron el p. f. a 240-242°; $[\alpha]_D + 159^\circ$; λ máx. 240 $m\mu$; log. ϵ 4.23; λ max. 4.5, 5.9, 6.05 μ .

Anal. calc. para $C_{22}H_{20}O_2N$: C, 77.84; H, 8.61; N, 4.13.
 Encontrado: C, 78.46; H, 8.40; N, 4.05.

$\Delta^{1,3,5(10)}$ -3-hidroxi-16 α -ciano-17 β -acetilestratrieno (Va).

Se convirtieron 435 mg. del fenol (IV) en el derivado ciano, como en el caso anterior. Cristalizando de acetona-metanol se obtuvieron 230 mg. de prismas p. f. 240-243°C; $[\alpha]_D + 159^\circ$; λ máx. 280-282 μ ; log. ϵ 3.36; λ máx. 3.05, 4.5, 5.9, 6.2, 6.35 μ .

Anal. Calc. para $C_{21}H_{25}O_2N$: C, 77.98; H, 7.79; N, 4.33
Encontrado: C, 77.95; H, 7.83; N, 4.26.

El *acetato* (Vb) mostró p. f. 175-176°C; $[\alpha]_D + 150^\circ$; λ máx. 268, 276 μ ; log. ϵ , 3.30, 3.22; λ máx. 4.5, 5.75, 5.9, 6.2, 6.35 μ .

Anal. Calc. para $C_{23}H_{27}O_3N$: C, 75.59; H, 7.45; N, 3.83
Encontrado: C, 75.26; H, 7.40; N, 3.71.

Δ^5 -3 β , 21-Diacetoxi-16 α -cianopregnen-20-ona (IIc).—Se calentó refluendo durante 3 hs. una solución de 1.3 g. de Δ^5 ,16-3 β , 21-diacetoxi-16 α -cianopregnen-20-ona (Ib) en 50 ml. de etanol con 2 g. de cianuro de sodio. Se diluyó después con agua y se extrajo con éter. El extracto etéreo se lavó perfectamente con agua, se secó y evaporó hasta sequedad. Se trató el residuo sólido con 4 ml. de anhídrido acético y 4 ml. de piridina, se calentó durante 1 h. en un baño de vapor y se virtó en agua. Se extrajo el precipitado con éter, y se lavó el extracto etéreo con ácido clorhídrico, solución de bicarbonato de sodio y agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El *nitrilo* (IIc) cristalizó de metanol para producir 170 mg. p. f. 191-194°C que al recrystalizar de acetona-metanol mostró p. f. 195-197°C; $[\alpha]_D + 10^\circ$; λ máx. 4.5 hombro a 5.75, 5.8 μ .

Anal. Calc. para $C_{26}H_{35}O_5N$: C, 70.71; H, 7.99; N, 3.17
Encontrado: C, 70.56; H, 8.03; N, 3.38.

Δ^5 -3 β -Hidroxi-16 α -carboxipregnen-20-ona (VIa).—Se agregó a una solución de 770 mg. del derivado ciano (IIa) en 50 ml. de etanol, una solución de 3 g. de hidróxido de potasio en 10 ml. de agua. Se calentó la mezcla refluendo durante 1 h. y se diluyó después con agua. Se aciduló la solución opalescente con ácido clorhídrico al 20%. Se colectó el precipitado y se lavó con agua. Cristalizando el ácido (VIa) de

acetona-éter se obtuvieron 470 mg. p. f. 217-219°. Posteriores recristalizaciones de acetona-éter elevaron el p. f. a 233-235°; $[\alpha]_D -115^\circ$; λ máx. 3,5.9 μ .

Anal. Calc. para $C_{22}H_{32}O_4$: C, 73.30; H, 8.95
Encontrado: C, 73.00; H, 9.03.

Δ^5 - 3β -Hidroxi-16 α -carbometoxipregnen-20-ona (VIb).—Se virtió gota a gota una solución etérea de diazometano (120 ml.) (preparada con 4 g. de N-nitrosometilurea) en el ácido (Xa) (1.3g) disuelto en 30 ml. de metanol. Se dejó la solución a temperatura ambiente durante 12 hs. Se agregaron unas cuantas gotas de ácido acético para destruir el exceso de diazometano, se lavó la solución etérea con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El *ester* (VIb) (890 mg.) mostró p. f. 198-200°. La muestra analítica, en forma de placas brillantes, se obtuvo por medio de recristalizaciones repetidas de acetona-éter con p. f. 206-207°; $[\alpha]_D -116^\circ$; λ máx. 3, 5.8, 5.9 μ .

Anal. Calc. para $C_{23}H_{34}O_4$: C, 73.76; H, 9.15
Encontrado: C, 73.16; H, 9.25.

El *acetato* (VIC), mostró p. f. 159-160° (prismas de acetona-metanol) $[\alpha]_D -110^\circ$; λ máx. 5.8, hombro a 5.9.

Anal. Calc. para $C_{25}H_{36}O_5$: C, 72.08; H, 8.71
Encontrado: C, 71.79; H, 8.67.

16 α -Carbometoxiprogesterona (VIIb).—La oxidación de Oppenauer del *ester* (Xb) (5 g.) fue llevada a cabo en la forma descrita anteriormente. La cristalización de la *dicetona* (VIIb) de acetona-metanol produjo 3 g., p. f. 151-153°. Recristalizando de acetona-metanol se elevó el p. f. a 157-158°; $[\alpha]_D + 31^\circ$; λ máx. 240 $m\mu$; log. ϵ , 4.23; λ máx. 5.8, 5.9, 6.05 μ .

Anal. Calc. para $C_{23}H_{32}O_4$: C, 74.16; H, 8.66
Encontrado: C, 74.59; H, 8.49.

16 α -Carboxiprogesterona (VIIa).—

a) *Por saponificación de 16 α -carbometoxiprogesterona (VIIb).* Se disolvió 1 g. de la dicetona (VIIb) en 30 ml. de metanol y se agregó una solución de 1 g. de hidróxido de potasio en 4 ml. de agua. Se calentó la mezcla refluendo durante 1 h., se diluyó con agua y se aciduló con ácido clorhídrico. Se colectó el precipitado, se lavó bien con agua y cristalizando de acetona-éter se obtuvieron 560 mg. de (VIIa) p. f. 240-244°. La muestra analítica, obtenida de varias recristalizaciones de acetona-éter mostró p. f. 250-254°; $[\alpha]_D + 17^\circ$; λ máx. 240 μ ; log. ϵ , 4.22; λ máx. 5.9, 6.05 μ .

Anál. Calc. para C₂₂H₃₀O₄: C, 73.71; H, 8.44
Encontrado: C, 73.43; H, 8.53.

b) *Por hidrólisis alcalina de la 16 α -cianoprogesterona (III).*—Se agregó a una solución de 500 mg. de la dicetona (III) en 40 ml. de metanol una solución de 1 g. de hidróxido de potasio en 4 ml. de agua. Se continuó el experimento en la misma forma que el anterior.

La 16 α -carboxiprogesterona (170 mg.) mostró p. f. 239-242°; λ máx. 240-242 μ ; log. ϵ 4.22; $[\alpha]_D + 16^\circ$, (la mezcla con el espécimen anterior no mostró depresión en el p. f. y los espectros en el infrarrojo fueron idénticos).

3, *20-Bisetilendioxi-16 α -carbometoxi- Δ^5 -pregneno (VIII).*—Se calentó refluendo durante 20 hs. usando una trampa de Stark para eliminar el agua, una solución de 3 g. de 16-carbometoxi-progesterona (VIIb) y 400 mg. de ácido *p*-toluen-sulfónico en 600 ml. de benceno. Al terminarse la reacción se agregó una solución de bicarbonato de sodio, se lavó la capa de benceno con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó hasta sequedad. El residuo aceitoso cristalizó de metanol, produciendo 1.7 g. de la dicetona (VIII) p. f. 174-176°. Cristalizaciones repetidas elevaron el p. f. a 182-183° (agujas de acetona metanol); $[\alpha]_D - 70^\circ$.

Anál. Calc. para C₂₇H₄₀O₆: C, 70.40; H, 8.75
Encontrado: C, 70.92; H, 8.67.

16 α -Hidroxitimetilprogesterona (IXa, IXb).—Se agregó lentamente una solución de 2 g. del diacetal (VIII) en 25 ml. de tetrahidrofurano

anhidro a una suspensión de 500 mg. de hidruro de litio y aluminio en 80 ml. de éter. Se calentó la mezcla refluendo durante 30 minutos, se agregó agua para destruir el exceso de hidruro de litio y aluminio y se aciduló la mezcla con ácido clorhídrico. Se lavó la capa orgánica con agua, se secó y evaporó y se disolvió el residuo aceitoso en 20 ml. de metanol con 4 gotas de ácido clorhídrico concentrado. Se calentó la solución refluendo durante 15 minutos y después se diluyó con agua y se extrajo con éter. Se lavó el extracto con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. Cristalizando el residuo de acetona-hexano se obtuvieron 380 mg. que mostraron p. f. 159-161°. Por cristalizaciones repetidas se elevó el p. f. a 166-168°. $[\alpha]_D + 77^\circ$; λ máx. 240-242 m μ ; log. ϵ , 4.23; λ máx. 3.19 (débil), 6.05 μ .

Anál. Calc. para $C_{22}H_{32}O_3$: C, 76.70; H, 9.36
Encontrado: C, 76.42; H, 9.49.

Δ^5 - β -Acetoxi-20 β -hidroxi-16 α -carbometoxipregneno (Xa).—Se agregó a una solución de 2.6 g. de Δ^5 - β -acetoxi-16 α -carbometoxipregneno 20-ona (VIc), en 80 ml. de tetrahydrofurano, 1 g. de borohidruro de sodio y 0.3 ml. de agua. Se calentó la mezcla refluendo durante 1 h., se diluyó con agua y se extrajo inmediatamente con éter. Se lavó la capa orgánica con agua, se secó y evaporó. Cristalizando el residuo de acetona-hexano se obtuvieron 1.05 g. de (Xa) en forma de placas brillantes p. f. 147-149°, que al recrystalizar se elevó a 157-158°; $[\alpha]_D - 78^\circ$; λ máx. 3, 5.8 μ .

Anál. Calc. para $C_{26}H_{38}O_5$: C, 71.74; H, 9.15
Encontrado: C, 71.81; H, 9.07.

Δ^5 - β , 20 β -Dihidroxi-16 α -carboxipregneno (Xb).—Se disolvieron 550 mg. del acetato (Xa) en 50 ml. de metanol y se agregó una solución de 800 mg. de hidróxido de potasio en 5 ml. de agua. Se calentó la mezcla refluendo durante 1 h., se diluyó con agua y se aciduló con ácido clorhídrico. Se colectó el precipitado y se lavó con agua. Cristalizando de metanol se obtuvieron 275 mg. de agujas del ácido (Xb), p. f. 273-275°. La muestra analítica mostró p. f. 281-283°; $[\alpha]_D - 84.5^\circ$ (dioxano); λ máx. 3.0, 5.95 μ (Nujol).

Andl. Calc., para $C_{22}H_{34}O_4$: C, 72.89; H, 9.45
Encontrado: C, 72.74; H, 9.45.

Δ^5 - 3β , 20β -*Diacetoxi-16\alpha*-*carboxipregneno* (Xc).—Se disolvieron 200 mg. del diol libre en 1.5 ml. de anhídrido acético y 1.5 ml. de piridina y se dejó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h. Se virtió después en agua, se extrajo el precipitado con cloroformo y se lavó con ácido clorhídrico y agua. Después de concentrar y agregar éter, el *diacetato* (Xc) cristalizó en forma de agujas (210 mg) p. f. 210-212° que al recrystalizar de acetona-éter se elevó a 213-215°; $[\alpha]_D -53.5^\circ$; λ máx. 5.8 hombro a 5.9 μ .

Andl. Calc., para $C_{26}H_{38}O_6$: C, 69.93; H, 8.58
Encontrado: C, 70.15; H, 9.19.

Agradezco al Dr. J. Rosenkranz de Syntex, S. A. el generoso donativo de esteroides utilizados en esta investigación.

RESUMEN

El ácido cianhídrico se adiciona a la doble ligadura 16 del acetato de $\Delta^{5,10}$ -pregnadien- 3β -ol-20-ona para producir 16α -ciano- Δ^5 -pregnen- 3β -ol-20-ona. Se describen adiciones similares de ácido cianhídrico a los Δ^{10} -20-ceto-pregnenos. El ácido correspondiente fue obtenido por hidrólisis alcalina del grupo 16α -nitrilo y se describen varios de sus derivados.

BIBLIOGRAFIA

1. D. K. Fukushima y T. F. Gallagher. *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 2306 (1950).
2. D. K. Fukushima y T. F. Gallagher *ibid.*, **73**, 196 (1951).
3. H. Hirschmann, E. B. Hirschmann y M. A. Daus, *ibid.*, **74**, 539 (1952).
4. J. Romo, M. Romero, C. Djerassi y G. Rosenkranz, *ibid.*, **73**, 1528 (1951).
5. D. Gould, E. L. Shapiro, L. E. Finckenor, F. Gruen y E. B. Hershberg, *ibid.*, **78**, 3158 (1956).
6. C. Djerassi, G. Rosenkranz, J. Iriarte, J. Berlin y J. Romo, *ibid.*, **73**, 1523 (1951).
7. C. Djerassi y C. T. Lenk, *ibid.*, **76**, 1722 (1954).
8. S. A. Simpson, J. F. Tait, A. Wettstein, R. Neher, J. V. Euw, O. Schindler y T. Reichstein, *Experientia* **10**, 132 (1954).