

SINTESIS DE 17 α -HIDROXI-1,4,9(11)-PREGNATRIEN-3,20-DIONA 21-ACETATO

M. Castro Nodal y J. A. Ruíz.*

Centro de Química Farmacéutica, Calle 200 y Avenida 21, Atabey, Playa; *Empresa Laboratorio Farmacéutico "Dr. Mario Muñoz", Hacendados No. 1, Habana Vieja, Ciudad de La Habana, Cuba.

Recibido: 1ro. de noviembre de 1994.

RESUMEN. Se describe un procedimiento para la obtención del 17 α -hidroxi-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona-21-acetato, por síntesis química a partir de 3 β -acetoxi-9(11),16-pregnadien-20-ona en siete pasos de reacción con un rendimiento total de 9,0-11,0 %.

ABSTRACT. Proceeding for the obtainment of 17 α -hydroxy-1,4,9(11)-pregnatriene-3,20-dione 21-acetate by chemical synthesis from 3 β -acetoxy-9(11),16-pregnadiene-20-one in a seven-step reaction with a total yield of 9,0-11,0 % is described.

INTRODUCCION

Con el descubrimiento de la cortisona en 1949 por Hench y Kendall, el interés por la síntesis de nuevos intermediarios para la obtención de corticosteroides creció de forma acelerada. Entre ellos se conoce el 17 α -hidroxi-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona 21-acetato, el cual constituye un precursor importante en la síntesis de diferentes tipos de fluorocorticosteroides y otros derivados ampliamente utilizados en el tratamiento de los procesos inflamatorios.¹⁻⁴

Varios procedimientos de obtención de este producto han sido descritos, tanto por vía fermentativa⁵ como por vía sintética,^{6,7} partiendo de compuestos esteroideos de mayor o menor complejidad. Sin embargo, no se ha encontrado reporte alguno acerca del empleo de la 3 β -acetoxi-9(11),16-pregnadien-20-ona (dieno) como precursora del compuesto de interés, siendo factible la obtención de este dienio a partir de un recurso natural cubano (henequén).

En el presente trabajo se establece el procedimiento de obtención del intermediario 17 α -hidroxi-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona 21-acetato a partir de la 3 β -acetoxi-9(11),16-pregnadien-20-ona, por síntesis química a través de siete etapas de reacción (Fig. 1).

MATERIALES Y METODOS

El material de partida, 3 β -acetoxi-9(11),16-pregnadien-20-ona (dieno) (I), fue obtenido a partir de hecogenina de acuerdo con el procedimiento de Ruíz y col.⁸

El control del proceso y la caracterización del producto se realizó por cromatografía en capa delgada (CCD). Para ello, la muestra de análisis se aplicó contra patrón de referencia en placas de gel de sílice 60F 254 (Merck), con un espesor de 0,25 mm, utilizando como fase móvil en las cuatro primeras etapas, el sistema de disolventes tolueno-acetato de etilo 9:1 (v/v) y en el resto, cloroformo-acetona 9,5:0,5 (v/v).

El revelador utilizado fue ácido sulfúrico/etanol al 50 % (v/v). La mancha se visualizó a 105 °C.

En las tapanas y en las cuales se presenta la conjugación, la placa se observó bajo la lámpara de luz ultravioleta a 254 nm. La aparición o no de las manchas correspondientes al producto aplicado indicó la terminación de la reacción.

La temperatura de fusión se determinó en tubo capilar, en equipo de calentamiento Electrothermal (Gallenkamp).

La rotación específica se determinó en polarímetro Polartronic D (Schmidt and Haensch). Las disoluciones fueron preparadas en volumétricos de 10 mL. La medición se realizó en cubetas de 1 cm.

El coeficiente de extinción molar, se determinó en disolución de etanol, calidad espectroscópica, empleando un espectrofotómetro Pye Unicam SP 500-1. La determinación del espectro ultravioleta se efectuó en el equipo Specord UV Vis. La muestra fue diluida en etanol de calidad espectroscópica y se empleó de referencia una curva patrón.

Los espectros infrarrojos se registraron en un equipo Pye Unicam en el intervalo de 400-4 000 cm⁻¹ sobre KBr, tomando como referencia el aire.

3 β -acetoxi-16,17 α -epoxi-9(11)-pregnen-20-ona (II)

La 3 β -acetoxi-9(11),16-pregnadien-20-ona (I, 10 g) purificada fue disuelta en una mezcla de MeOH-CH₂Cl₂ (4:1) (250 mL) y tratada con una disolución de NaOH 4 mol/L (20 mL) y H₂O₂ al 30 % (40 mL) a 10 °C. Se agitó en estas condiciones durante 8 h y se dejó en reposo 16 h. La precipitación se llevó a cabo sobre agua helada a la cual se adicionó HCl 1 mol/L hasta neutralidad. Al sólido seco obtenido se le añadió una mezcla de anhídrido acético-piridina (2:1) (60 mL) y se mantuvo a temperatura de reflujo durante 30 min. Posteriormente, se precipitó sobre agua/hielo y se agitó una hora más. El producto [epoxi acetato (II)] se cristalizó a partir de la mezcla CH₂Cl₂-MeOH (1:1) con el empleo de 0,5 g de carbón activado. [7,53 g; PF: 204-208 °C; [α]_D = +82,1° (C:1, CHCl₃); IR (1 240; 10 31; 16 91; 17 25; 8 98 cm⁻¹).

3 β -acetoxi-16 β -bromo-17 α -hidroxi-9(11)-pregnen-20-ona (III)

El compuesto II (10 g) fue agitado en AcH glacial (100 mL). Después, se enfrió la suspensión hasta 15 °C y se añadieron por goteo 6 mL de HBr/AcH al 45 % durante 25 min. La reacción fue controlada por cromatografía de capa delgada (CCD). Una vez concluida, se precipitó el sólido (bromohidrina correspondiente) por adición de agua (300 mL). La temperatura se mantuvo entre 20 y 25 °C. Se lavó hasta pH neutro. [12,0 g; PF: 168-174 °C; [α]_D = +9,0° (C:1, CHCl₃); IR (3 454; 12 52; 17 20; 16 96; 8 94 cm⁻¹).

3β-acetoxi-17α-hidroxi-9(11)-pregnen-20-ona (IV)

Seis gramos del producto III fueron disueltos completamente en una mezcla CH₂Cl₂ - MeOH (1:1) (40 mL) y se trataron con carbón activado (0,4 g). Se agitó durante 15 min y se filtró a través de celite. Al filtrado se le añadió AcH glacial (0,6 mL) y Pd-C 5 % (1,5 g) y se trabajó bajo una atmósfera de hidrógeno. En la mezcla de reacción se goteó lentamente una disolución de AcONH₄ / MeOH al 4% (p/v) (30 mL) y se agitó durante una hora bajo estas condiciones. El curso de la reacción fue controlado mediante CCD. Terminada la reacción, se diluyó con CH₂Cl₂ (60 mL) y se filtró a través de un medio filtrante. Se precipitó el producto (sólido de aspecto aceptable (IV)) con agua (30 mL) y se dejó en reposo a baja temperatura. [4,0 g; PF: 196-200 °C; IR (3 450; 1 276; 1 700; 16 95; 8 96 cm⁻¹)].

3β,17α-hidroxi-9(11)-pregnen-20-ona (V)

El producto IV (4 g) en MeOH (136 mL), se mantuvo a temperatura de reflujo hasta disolución total. Después de disminuir la temperatura, se le adicionó una disolución de KHCO₃ por goteo durante 15 min. A continuación se calentó hasta alcanzar las condiciones iniciales bajo las cuales permaneció durante 2,5 h.

Posteriormente, se eliminaron por evaporación bajo presión reducida 70 mL de MeOH y se dejó en reposo a baja temperatura. El sólido formado (V) se filtró y lavó con MeOH frío. [3,0 g; PF: 246-250 °C; [α]_D = -13,2° (C:0,35; CHCl₃); IR (3 352; 1 680; 895 cm⁻¹)].

3β-17α-hidroxi-9(11)-pregnen-20-ona 21-bromo (VI)

A una disolución (325 mL) de HBr(g) en MeOH 0,3 mol/L se añadieron 8 g del producto anterior (V). Cuando la temperatura alcanzó valores entre 25-30 °C, se goteó lentamente 1,3 mL de bromo. Terminada la adición, se continuó la agitación, controlándose la reacción por CCD. Una vez completa, se añadió una disolución de Na₂SO₂ y posteriormente, NaOAc (4 g/40 mL). La precipitación del producto (VI) se logró en agua (320 mL). Finalmente, se dejó en reposo durante 16 h a temperatura (0-5 °C). [8,73 g].

3β,17α-hidroxi-9(11)-pregnen-20-ona 21-acetato (VII)

El bromoderivado (VI) 8,7 g, se mezcló con acetona seca (220 mL), AcH glacial (3,5 mL), AcOK (14 g) y se agitó a temperatura de reflujo durante 3 h. Se precipitó en agua a 50 °C y después de alcanzar la temperatura ambiente, se colocó en condiciones de refrigeración durante 8 h. Finalmente, se filtró y secó el producto (VII). [7,8 g; PF: 240-244 °C; [α]_D = +40,0° (C:1, CHCl₃); IR (3 386; 1 225; 1 039; 1 714; 1 632; 893 cm⁻¹)].

17α-hidroxi-9(11)-pregnen-3,20-diona 21-acetato (VIII)

Se añadieron 3 g del producto VII a una mezcla de acetona-diclorometano (1:1) 300 mL y se mantuvo a temperatura de reflujo hasta disolución total del producto. Seguidamente, se adicionó en caliente, mediante goteo, la disolución oxidante (Reactivo de Jones: CrO₃ · H₂SO₄ y H₂O), 7 mL durante 30 min, aproximadamente. Se retiró la fuente de calor y se mantuvo la agitación. El curso de la reacción fue seguido por CCD. Una vez concluida, se eliminó el CH₂Cl₂ por evaporación a presión reducida, se añadieron 150 mL de agua y se conservó a temperatura ambiente durante 4 h. El precipitado (VIII), se filtró y secó. [2,78 g; PF: 250-253 °C; [α]_D = +62,0° (C:1, CHCl₃); IR (3 435; 1 261; 1 043; 1 703; 1 623; 893 cm⁻¹)].

2,4-dibromo-17α-hidroxi-9(11)-pregnen-3,20-diona 21-acetato (IX)

Au na mezclad eC H₂Cl₂ (42 mL) y AcH glacial (12 mL), se añadieron 4 g de VIII y se calentó hasta 40 °C. Después de enfriar hasta 5 °C se adicionó un exceso de AcH glacial y una disolución de HBr/AcH 4 mol/L (5,4 mL). Durante 2,5 a 3,0 h se goteó una disolución de Br/AcOH glacial (1,1 mL en 13 mL), después de 5 min se elevó la temperatura hasta 17 °C y se neutralizó la mezcla con una disolución de NaOAc (indicador Rojo Congo). Se vertió la mezcla sobre agua y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (60,3 y 30 mL). El conjunto de extractos orgánicos fue lavado con agua (130 mL) hasta neutralidad y secado sobre Na₂SO₄ anhidro. Posteriormente, se trató con carbón activado (0,28 g) y después de filtrar se concentró a presión reducida hasta un volumen de 8 mL aproximadamente, purgando con dioxano anhidro hasta eliminación total del diclorometano. La disolución se enfrió hasta 20 °C y acidificó con AcH glacial (13 mL). La precipitación de un sólido característico (IX), se realizó sobre agua con hielo (200 mL) [(5,3 g)].

17α-hidroxi-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona 21-acetato (X)

Bajo atmósfera de nitrógeno se mezcló producto dibromado (IX) (5,3 g), DMF (407 mL), CaCO₃ (9,6 g) y LiBr (4,8 g) y se mantuvo a temperatura de reflujo durante aproximadamente 3,5 h. Después se enfrió hasta 80 °C y se eliminó el CaCO₃ por filtración. Se concentró a presión reducida hasta obtener un residuo de 100 mL. Después de enfriar hasta 20 °C, se realizó la precipitación sobre agua con hielo (1 L). El sólido obtenido (X), se purificó por cristalización a partir de CH₂Cl₂-MeOH (1:1) 40 mL. [0,97 g; PF: 218-221 °C; [α]_D = +51,8° (C:1, CHCl₃); IR (3 462; 1 235; 1 038; 1 718; 1 740; 16 51; 16 10; 18 99 cm⁻¹); UV (EtOH) λ_{238 nm} (ε = 17 625)].

RESULTADOS Y DISCUSION

Introduciendo algunas variaciones en el procedimiento de oxidación de los 16-en-20-ceto pregnanos reportados,⁹⁻¹¹ relacionadas con la concentración del álcali y el tiempo de reacción fundamentalmente, se obtuvo el 16,17α-epoxi-3β-acetoxi-9(11)-pregnen-20-ona, de calidad aceptable y con un rendimiento del 70 a 75 %. La apertura diaxial del ciclo epoxídico con adición de bromo al núcleo carbonado para formar el 17α-hidroxi-16β-bromoderivado se efectuó con HBr/AcH al 45 %, lo cual fue reproducible, siendo el rendimiento de bromohidrina el esperado para este tipo de reacción. Las características químico-físicas se correspondieron con las establecidas para este tipo de compuesto.^{12,13}

La eliminación del átomo de bromo en la posición 16 de la molécula se ha realizado de forma general, empleando el Ni-Raney como catalizador en el proceso de hidrogenación,¹⁰ aunque también se ha llevado a cabo empleando Pd-C 5 % sobre compuestos de estructuras similares (dobles enlaces 5-6 y 11-oxo pregnanos).^{14,15}

Se comprobó que la utilización de la bromohidrina purificada *in situ*, previo al proceso de hidrogenación, así como el empleo del acetato de amonio al 4 % en metanol incrementa de forma significativa los rendimientos en la reducción del intermediario 16β-halogenado, lográndose un 80 % de conversión. El empleo del cocatalizador en disolución mejoró el proceso, tal vez por proporcionar las condiciones de polarización adecuadas para la salida del átomo de bromo por la presencia del ión amonio.

En la hidrólisis del grupo acetilo en el carbono 3 del compuesto en estudio (IV) se empleó bicarbonato de potasio en

metanol acuoso. Los resultados fueron satisfactorios y el rendimiento del producto resultó el 84%. Las características químicas físicas del producto correspondieron a las asignadas a esta estructura.¹⁶

La acetoxilación en C₂₁ de los 17 α -hidroxi-9(11)-en-20-ona, se ha descrito por diferentes métodos de halogenación¹⁷ como paso primario, aunque la obtención del iododerivado en el caso de este trabajo, resultó ineficiente. Sin embargo, se han logrado resultados satisfactorios halogenando con bromo en metanol,¹⁸ lo que mejora notablemente los rendimientos del bromoderivado con el empleo del bromuro de hidrógeno como catalizador en concentraciones diferentes a las reportadas por estos autores.

Mientras que el desplazamiento del bromo en el C₂₁ por un grupo hidroxilo ha sido realizado satisfactoriamente bajo condiciones controladas de reacción, se ha dado preferencia al uso del ión acetato en el medio de reacción, en este sentido, el acetato de potasio en acetona bajo condiciones de reflujo constituye el método más empleado.⁹

Por esta vía, se obtuvo un producto cuyo rendimiento estuvo entre el 89 y el 91 %, con características similares a las establecidas para este compuesto.¹⁹

La oxidación en el C₃ por medio del reactivo de Jones a temperatura ambiente, en este caso, no fue reproducible.

Una adecuada oxidación en el C₃, sólo se logró bajo condiciones de reacción drásticas, utilizando como agente oxidante el reactivo de Jones y temperaturas de reflujo durante su adición, lo que produjo rendimientos satisfactorios (92 %). Este método resulta eficiente para la obtención del 3-ceto derivado, siendo sus características comparables a las referidas para esta estructura.¹⁸

Las bromocetonas son de gran valor práctico como productos intermedios en la formación de cetonas α,β insaturadas. Se conocen métodos para la introducción de dobles enlaces por bromación en posición α a cetonas en C₃, siendo estas reacciones de importancia en la formación de los sistemas 4-en-3-ona de las hormonas corticales.²⁰ Se plantea por diferentes autores la introducción del doble enlace en C₂ y C₄ en etapas separadas y en una sola etapa.^{21,22}

Se obtuvo el 2,4-bromo derivado y seguidamente el producto dehidrobromado después de aplicar algunas modificaciones y reajustes a los procedimientos referidos para moléculas similares que consideraron la temperatura y el tiempo de adición del bromo y la disminución del tiempo de reacción en el proceso de eliminación de los halógenos, lo que permitió mejorar los rendimientos, (78 % aproximadamente) para el producto crudo, aunque este resultado se redujo notablemente en la cristalización del sólido color amarillo pálido (35 %).

Las características fundamentales del compuesto finalmente obtenido fueron corroboradas con las encontradas por otras vías de síntesis, o como intermediario en la síntesis de diferentes glucocorticosteroides.^{5,23} Las diferencias obser-

vadas en su caracterización por absorción ultravioleta pudieran ser debidas a la presencia de alguna impureza que se comportó como un grupo cromóforo.

CONCLUSIONES

Se estableció un procedimiento de síntesis del 17 α -hidroxi-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona 21-acetato que constituye un intermediario importante para la obtención de esteroides de alto valor terapéutico, a partir del dieno 3 β -acetoxi-9(11),16-pregnadien-20-ona mediante una ruta sintética no descrita anteriormente, que posibilita su obtención con características y textura aceptables.

BIBLIOGRAFIA

1. Salomons T.W.G. Química Orgánica. Ed. Limusa. S.A. de C.V. 4ta Edición, España, 948, 1982.
2. Kakai J. and Schering A.G. Jpn. 9 α , 9 β -dihalogenado steroids. J.P. 57, 114, 600 (Cl.CO 7 J 9100), Jul., 1982.
3. Fred J., Florey K. and Sabo E.F. **J. Am. Chem. Soc.**, **77**, 4181, 1955.
4. Langbein G., Hans J. and Elfrieds A. Preparation of 9 α -halo-11 β -(formiloxy) pregnane derivatives as intermediates for antiinflammatories. Ger (East) OD 268, 954 (Cl.CO 7 J 5100) Jun., 1989.
5. Charney W., Huntugton D., Herzog H.L. and Norbile A. 1,4-pregnadienes. Ger 1, 059, 906 (cl 12 O). Appl. Aug., 1955.
6. Reimam H., Smith R.S. and Oliveto E.P. **J. Org. Chem.**, **26**, 866, 1961.
7. Chamberlin E.M. and Otue T. 9(11)-anhydro steroids. U.S. 2, 946, 811. July, 1960.
8. Ruíz J.A. Protocolo de obtención de 3 β -acetoxi-9(11),16-pregnadien-20-ona a partir de hecogenina. Laboratorios Técnicos de Medicamentos, Ciudad de La Habana, 1989.
9. Fried and Edwards Organic Reactions in Steroid Chemistry. Vol. II by Littion Educational Publishing, New York, 10, 1972.
10. Callow R.K. and James V.H. Steroid intermediates for the preparation of adrenocortical hormones. Brit. Pat. 805, 497, Dec. 1958
11. Rosenkrouz G., Pataki J. and Djerassi C. Allopregnane 3 β ,17 α -diol-11, 20-dione and esters. U.S. 2, 733, 240, Jan., 1956.
12. Julian P.L., Meyer E.W., Karpel W.J. and Waller I.R. **J. Am. Chem. Soc.**, **72**, 5145, 1950.
13. Rothman E.S. and Wall M.E. **J. Am. Chem. Soc.**, **81**, 411, 1959.
14. Graham Wm., Ritchie A.C. and Wetherill L.A. 17 α -hydroxy steroids Brit 858, 427, (Cl Co7c), Jan., 1961.
15. Ringold H.J., Loken B., Rosenkrouz G., Soudheimer F. **J. Am. Chem. Soc.**, **78**, 816, 1956.
16. Elks J., Philipps G.H. and Wall W.F. **J. Chem. Soc.**, 4001, 1958.
17. Halpin O., Djerassi C. **J. Am. Chem. Soc.**, **81**, 439, 1959.
18. Joly R., Warnant J., Jolly J. and Guillemette A. 21-bromo Steroids. French Patent, 1, 273, 890, Feb., 1962.19.
19. Evans R.M., Green G.F. and Hunt J.S. **J. Chem. Soc.**, 1529, 1958.
20. Klyne W. Química de los esteroides. Compañía editorial Continental S.A.M.A.D. SC PH.O., España, 1975.
21. Graber R.P., Haven A.C. and Wendler N.L. **J. Am. Chem. Soc.**, **75**, 4722, 1953.
22. Joseph E. 17 α -hydroxy-pregna-1,4,9(11)-triene-3,20-dione. Ger. Offen 2, 026, 392 (Cl Co7c) 1970. Brit. Appl. May, 1969.
23. Joseph E. 17 α -hydroxy-pregna-1,4,9(11)-triene-3,20-dione. U.S. 3, 715, 376, (Cl 260/397, 45 Co7c). Feb., 1973.