

EXPERIMENTOS DE DESULFURACION EN LA SERIE DE LOS 7-CETOPREGNANOS *

*J. Romo, J. Rosenkranz y Carl Djerassi ***

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

Las 7,11-dicetonas de la serie de los esteroides son intermedios importantes en varias síntesis de esteroides oxigenados en 11 a partir de precursores no sustituidos en el anillo C. El penúltimo paso es normalmente la eliminación del grupo 7-ceto. Esto se ha logrado en varios casos (1-3) mediante la formación del ciclotilenmercaptol seguida de una desulfuración con níquel Raney, según el método introducido por Hauptman por primera vez en la serie de los esteroides (4).

Hasta ahora los métodos de introducción de la función oxigenada en C-11 se han aplicado a esteroides no sustituidos en el anillo C, con la configuración *alo* en C-5(α). Puesto que los correspondientes derivados saturados "normales" (5β) y Δ^4 no saturados oxigenados en 11 son de considerable importancia, ya que posiblemente podrían obtenerse a través de las 7,11 dicetonas de la serie *alo*, se han efectuado experimentos modelo con el diacetato de Δ^5 -pregnen- 3β , 20-diol-7-ona, a fin de estudiar posibles soluciones de este problema.

Puesto que la oxidación por el método de Oppenauer de los compuestos esteroidales con el agrupamiento Δ^5 - 3β -ol produce in-

* Traducido del J. Org. Chem., XVII, 1413 (1952), con permiso de los editores.

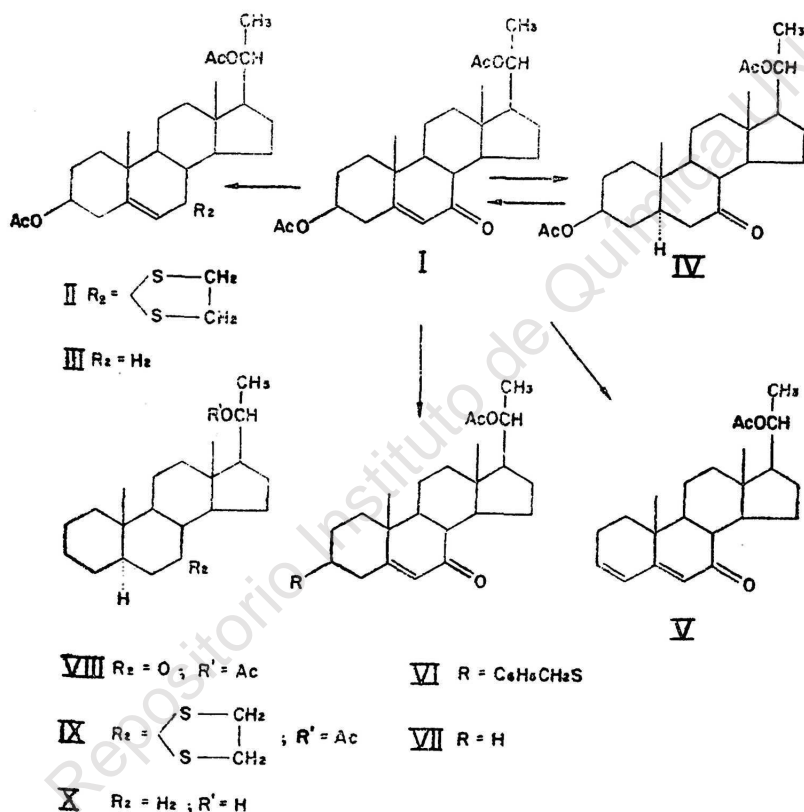
** Actualmente trabajando en el Departamento de Química de la Universidad de Wayne, Detroit, Mich.

variabilmente la correspondiente Δ^4 -3-cetonas (5) y estas últimas son reducibles en varios casos a los derivados 5β saturados, nos pareció importante desarrollar un método satisfactorio para la transformación de los 7-cetoaloesteroides en los análogos Δ^5 -7-desoxi correspondientes, método que podría ser aplicado después a las 7,11-dicetonas. Se ha descrito que bajo ciertas condiciones (6) la bromación del acetato de colestano- 3β -ol-7-ona da un derivado 6-bromo, que puede ser debromhidrado con piridina para dar con rendimiento no especificado acetato de 7-cetocolesterilo. Este último ha sido convertido (7) a través del cicloetilen mercaptol y desulfuración posterior con níquel Raney (rendimiento 16%) en colesterol (aislado como dibromo acetato), demostrándose así que es posible transformar un 7-cetoaloesteroide al correspondiente compuesto no saturado Δ^5 -7-desoxi, aun cuando el rendimiento es muy bajo. Una nueva investigación de este camino, con modificaciones experimentales adecuadas, empleando diacetato de Δ^5 -pregnen- 3β , 20β -diol-7-ona (I) como modelo, ha dado rendimientos mucho más altos. La hidrogenación catalítica de I dió la deseada *alo*-7-cetona saturada IV, y ésta después de una bromación seguida de debromhidración con colidina, produjo cerca de 70% de la Δ^5 -7-cetona I. La conversión de I al cicloetilen mercaptol II fué lograda con rendimiento de 83%, con etanditiol y cloruro de zinc anhidro (en vez de ácido clorhídrico anhidro como en la ref. 7), mientras que la desulfuración al diacetato de Δ^5 -pregnen- 3β , 20β -diol dió un rendimiento de 85% cuando se llevó a cabo durante una hora y media en solución en acetona (en vez de 8 horas en dioxano, ref.7).

Los rendimientos logrados con la 7-monocetona modelo bajo las condiciones experimentales aquí descritas, indican que el proceso: bromación, debromhidración, formación del cicloetilen mercaptol y desulfuración, puede ser utilizada en la importante serie 7,11-diceto.

Como otra alternativa, se estudió la formación de un benciltioenol éter del acetato de Δ^5 -pregnen- 3β , 20β -diol-7-ona (I) de acuerdo con las condiciones utilizadas con tanto éxito para los Δ^4 -3-cetoesteroides (8). Aunque esta formación no se logró, se

obtuvieron varias transformaciones interesantes que se describirán más adelante. En esta forma, el tratamiento de la cetona no saturada I (espectro de absorción en el ultravioleta a $236\text{ m}\mu$) con bencilmercaptano en presencia de ácido *p*-toluenosulfónico condujo a una sustancia $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{S}$ (pérdida de un grupo acetilo) con



una absorción máxima en el ultravioleta a $236\text{ m}\mu$, bandas de carbonilo en el infra rojo correspondientes a acetato y agrupamientos carbonilos α,β -no saturados. Estos resultados indican que el producto fué el acetato de Δ^5 -3-benciltiopregnen-7-ona-20 β -ol (IV) y que resultó de una deshidratación inicial a la $\Delta^{3,5}$ -dien-7-

ona (V) seguida por una adición 1,6 de bencil mercaptano, en una forma análoga a la descrita por Ralles, Dodson y Riegel (7) en la reacción del acetato de 7-cetocolesterilo con etil mercaptano en presencia de ácido clorhídrico. La exactitud de la estructura VI se estableció en la siguiente forma:

Deshidratando de la manera usual (9) el diacetato de Δ^5 -pregnen-3 β ,20 β -diol-7-ona (I) con ácido clorhídrico en etanol, se formó el acetato de $\Delta^{3,5}$ -pregnadien-7-ona-20 β -ol (V) (máximo de absorción en el ultravioleta a 278 m μ), el cual en presencia de ácido *p*-toluensulfónico sufrió una adición 1,6 de bencil mercaptano para dar el acetato de Δ^5 -3-benciltiopregnen-7-ona-20 β -ol (IV), idéntico al producto obtenido directamente de I. Una desulfuración de VI con níquel Raney en solución de acetona eliminó fácilmente el grupo tiobencilo sin afectar el agrupamiento cetónico * no saturado, y la hidrogenación catalítica del acetato de Δ^5 -pregnen-7-ona-20 β -ol (VII) condujo al acetato de alopregnan-7-ona-20 β -ol (VIII) idéntico a una muestra preparada por hidrogenación de la $\Delta^{3,5}$ -dien-7-ona (V). Esta secuencia de reacciones (I \rightarrow V \rightarrow VIII) establece la posición del grupo ceto en C-7 para las cetonas no saturadas VI y VII. La conversión del acetato de alopregnan-7-ona-20 β -ol (VIII) a alopregnan-20 β -ol (X) (15) se logró por medio de una desulfuración reductora del mercaptol IX, seguida de saponificación. La identidad de X fué establecida por oxidación a alopregnan-20-ona y comparación con una muestra auténtica (10).

PARTE EXPERIMENTAL **

Diacetato de Δ^5 -pregnen-3 β ,20 β -diol-7-ona (I).

Esta sustancia se preparó con un rendimiento aproximado de 30%, por medio de la oxidación convencional con trióxido de cro-

* Ralles, Dodson y Riegel (ref. 7) llevaron a cabo la desulfuración del Δ^5 -3-etil-tiocolesten-7-ona en solución de dioxano a 120° durante 24 horas y aislaron el colestén-7-ol.

** Los puntos de fusión no están corregidos. A menos que se advierta lo contrario, las rotaciones fueron determinadas en cloroformo y los espectros de absor-

mo en ácido acético (11,13) del diacetato de Δ^5 -pregnen-3 β ,20 β -diol (III); p.f. 192-193° (capilar), 198-200° (Kofler), $[\alpha]^{20}_D$ —87°, λ máx. (EtOH) 236 m μ , (log. ϵ , 4.24).

Anál. Calc. para C₂₅H₃₈O₅: C, 72.08; H, 8.71

Encontrado: C, 72.15; H, 8.70.

Diacetato de alopregnan-3 β ,20 β -diol-7-ona (IV).

Fué preparado con un rendimiento de 85%, por hidrogenación catalítica de I (paladio en carbón al 5%, en solución en acetato de etilo, una hora y media); después de recrystalizar de metanol, p.f. 154-156°, $[\alpha]^{20}_D$ —150, sin absorción selectiva en el ultravioleta.

Anál. Calc. para C₂₅H₃₈O₅: C, 71.74; H, 9.15

Encontrado: C, 71.93; H, 9.26.

La reducción de IV con hidruro de litio y aluminio en solución etérea, seguida de recrystalización de acetona metanol produjo *alo-pregnan-3 β ,7,20 β -triol* con p.f. 218-220°, $[\alpha]^{20}_D$ +22° (etanol).

Anál. Calc. para C₂₁H₃₀O₃: C, 74.95; H, 10.78

Encontrado: C, 74.94; H, 10.70.

Una oxidación del triol con trióxido de cromo condujo a la *alopregnan-3 β ,7,20 β -triona* con p.f. 207-209°, $[\alpha]^{20}_D$ +25°; reportado (13) p.f. 206-208°, $[\alpha]^{20}_D$ +22.5°.

Anál. Calc. para C₂₁H₃₀O₃: C, 76.32; H, 9.15

Encontrado: C, 76.67; H, 9.39.

Conversión del diacetato de alopregnan-3 β ,20 β -diol-7-ona (IV) a diacetato de Δ^5 -pregnen-3 β ,20 β -diol-7-ona (I).

Una solución de 1.6 g. de la cetona saturada IV en 50 ml. de ácido acético glacial que contenía dos gotas de ácido bromhídrico

ción en el ultravioleta en solución de etanol al 95%. Estamos agradecidos a la Srita. Francisca Revaque por estas medidas y a la Srita. Amparo Barba por los microanálisis.

4N en ácido acético fué bromada con una solución al 5% de 1.05 molécula de bromo en ácido acético glacial. Después de media hora se filtró la solución y se recogió el producto que precipitó cuantitativamente. Por recristalización de una muestra de cloruro de metileno-hexano se obtuvo la muestra analítica del diacetato de 6-bromo alopregnan-3 β ,20 β -diol-7-ona con p.f. 197-198°, $[\alpha]^{20}_D$, +19°.

Anál. Calc. para $C_{25}H_{37}BrO_5$: C, 60.34; H, 7.49
Encontrado: C, 60.23; H, 7.30.

El derivado bromado crudo se reflujo durante una hora con 10 c.c. de colidina, el bromhidrato de colidina se filtró y el producto se extrajo con éter, se lavó hasta reacción neutra, se secó y evaporó. Por trituración con hexano se obtuvo 1.18 g. de cristales incoloros con p.f. 185-188°. Una recristalización de metanol-cloruro de metileno elevó el p.f. a 192-193°, $[\alpha]^{20}_D$ -89°, λ máx. (EtOH) 236 m μ , log. ϵ , 4.22. El espectro en el infra rojo fué idéntico a la muestra de I descrita antes y obtenida a partir del diacetato de Δ^5 -pregnen-3 β ,20 β -diol (III).

La *semicarbazona* mostró p.f. 227-228°, $[\alpha]^{20}_D$ -272°, λ máx. (CHCl $_3$) 276 m μ , (log. ϵ , 4.28).

Anál. Calc. para $C_{26}H_{39}N_3O_3$: C, 65.93; H, 8.30; N, 8.86
Encontrado: C, 66.37; H, 8.59; N, 9.17.

Diacetato de Δ^5 -pregnen-3 β ,20 β -diol-7-cicloetilen mercaptol (II).

Una solución de 1.5 del diacetato I en 20 ml. de dioxano fué tratada con 10 g. de sulfato de sodio anhidro, 10 g. de cloruro de zinc recientemente fundido y 1.5 ml. de etantioil. Se dejó reposar la mezcla durante la noche. Dilución con cloruro de metileno-hexano dió 1.45 g. (83%) del mercaptol con p.f. 215-217°. La muestra analítica fué obtenida por recristalización del mismo solvente, con p.f. 216-217°, $[\alpha]^{20}_D$ -71° (dioxano), sin absorción selectiva en el ultravioleta.

Anál. Calc. para $C_{27}H_{40}O_4S_2$: C, 65.82; H, 8.18; S, 12.99
Encontrado: C, 65.83; H, 8.16; S, 13.20

Diacetato de Δ^5 -pregnen-3 β ,20 β -diol (III).

Se desulfuró el mercaptol mencionado anteriormente (0.8 g.) reflujiéndolo durante una hora y media con 10 g. de catalizador de níquel Raney W-2 en 300 c.c. de acetona. Filtración del catalizador, evaporación hasta sequedad y una recrystalización de metanol produjeron 0.56 g. (85%) de cristales incoloros con p.f. 126-127°, que no da depresión en mezcla con una muestra auténtica (12), $[\alpha]^{20}_D$ -38° ; los espectros en el infra rojo fueron idénticos.

Acetato de $\Delta^{3,5}$ -pregnadien-20 β -ol-7-ona (V).

La desacetilación fué lograda reflujiando durante tres horas 6.0 g. del diacetato 7-ceto (I) con 500 c.c. de metanol y 72 ml. de ácido clorhídrico concentrado. Dilución con agua, filtración y acetilación con anhídrido acético-piridina, produjeron 2.7 g. del dieno V con p.f. 171-172°, $[\alpha]^{20}_D$ -287° , λ máx. (EtOH) 278 $m\mu$, (log. ϵ , 24.48), λ máx. (Nujol) 1724 y 1656 cm^{-1} .

Anál. Calc. para $C_{23}H_{32}O_3$: C, 77.49; H, 9.05

Encontrado: C, 77.54; H, 8.76.

La 2,4-dinitrofenilhidrazona de color rojo oscuro fué preparada en solución de ácido acético y después de una recrystalización de cloroformo-metanol tuvo p.f. 254-257°.

Anál. Calc. para $C_{29}H_{36}N_4O_6$: C, 64.91; H, 6.76; N, 10.43

Encontrado: C, 64.89; H, 6.90; N, 10.75.

Acetato de 3-benciltio- Δ^5 -pregnen-7-ona-20 β -ol (VI). (a) A partir del diacetato de Δ^5 -pregnen-3 β ,20 β -diol-7-ona (I).

Una solución de 4.0 g. de la diacetoxi cetona I en 100 ml. de benceno se secó destilando 20 ml. del solvente; se le agregaron 0.4 g. de ácido *p*-toluensulfónico y 5 c.c. de bencil mercaptano y se reflujió la mezcla durante cinco horas, después de lo cual tomó un color rojo oscuro. Después de diluir con agua, extraer con éter, lavar hasta neutralidad, secar y evaporar el residuo, se se cristalizó tres veces de metanol, produciendo 2.1 g. de agujas

incoloras con p.f. 219-221°, $[\alpha]^{20}_D$ —87° (dioxano), λ máx. (EtOH) 236 m μ , (log. ϵ , 4.29), λ máx. (Nujol) 1724 cm.⁻¹ (acetato) y 1674 cm.⁻¹ (cetona α,β no saturada).

Anál. Calc. para C₃₀H₄₀O₃S: C, 74.96; H, 8.38

Encontrado: C, 74.92; H, 8.08.

(b) *A partir del acetato de $\Delta^{3,5}$ -pregnadien-7-ona-20 β -ol (V).*

Se trató el dieno V (lg.) en solución bencénica con bencil mercaptano y ácido *p*-toluensulfónico como se describió para (a) con excepción de que se redujo el tiempo de reflujo a dos horas; rendimiento 0.6 g., p.f. 219-221°, $[\alpha]^{20}_D$ —91° (dioxano), no dió depresión en el p.f. en mezcla con una muestra preparada según el método (a).

Acetato de Δ^5 -pregnen-7-ona-20 β -ol (VII).

La desulfuración de 0.5 g. del derivado tiobencil VI se llevó a cabo refluendo durante una hora con 10 g. de catalizador níquel Raney W-2 en 300 c.c. de acetona. La elaboración usual, seguida de una recristalización de hexano-acetona produjo 0.28 g. de VII con p.f. 145-147°, $[\alpha]^{20}_D$ —34°, λ máx. (EtOH) 236 m μ , (log. ϵ , 4.24).

Anál. Calc. para C₂₂H₃₄O₃: C, 77.05; H, 9.56

Encontrado: C, 76.68; H, 9.41

La 2,4-dinitrofenilhidrazona mostró p.f. 278-280°, λ máx. (CHCl₃) 387 m μ , (log. ϵ , 4.59).

Anál. Calc. para C₂₀H₃₈N₄O₆: C, 64.66; H, 7.11; N, 10.39

Encontrado: C, 64.65; H, 6.82; N, 10.47.

Acetato de alopregnan-7-ona-20 β -ol (VIII).

Esta sustancia fué aislada con rendimiento de 76%, después de hidrogenar durante dos horas la Δ^5 -7-ona (VII) anterior en solución de acetato de etilo con paladio en carbón al 5%. La muestra analítica fué recristalizada de acetona-metanol y mostró p.f. 202-203°, $[\alpha]^{20}_D$ —33°, λ máx. (EtOH) 286 m μ , (log. ϵ ,

1.60). El mismo producto fué obtenido por medio de la hidrogenación catalítica de la $\Delta^{3,5}$ -dien-7-ona (V).

Anál. Calc. para $C_{23}H_{36}O_3$: C, 76.62; H, 10.07

Encontrado: C, 76.68; H, 10.14.

La *2,4-dinitrofenilhidrazona* de color amarillo mostró p. f. 231-233°, $[\alpha]^{20}_D$ —398°, λ máx. ($CHCl_3$) 370 m μ , (log. ϵ , 4.48), la posición del máximo de absorción coincide con la de las dinitrofenilhidrazonas de 3-cetonas esteroideas saturadas (14).

Anál. Calc. para $C_{20}H_{10}N_4O_8$: C, 64.42; H, 7.46; N, 10.35

Encontrado: C, 64.98; H, 7.89; N, 10.71

Acetato de alopregnan-7-ona-20 β -ol 7-cicloetilen mercaptol (IX).

Una mezcla de 500 mg. de la cetona VIII, 10 c.c. de ácido acético glacial, 0.5 ml. de etanditíol y 10 gotas de ácido bromhídrico 4N en ácido acético se dejó reposar durante una noche y después se diluyó con agua. Se recogió el precipitado y después de una recristalización de cloroformo-metanol, se obtuvieron 480 mg. de agujas incoloras con p.f. 165-167°, $[\alpha]^{20}_D$ +19° (dioxano).

Anál. Calc. para $C_{25}H_{40}O_2S_2$: C, 68.77; H, 9.23; S, 14.65

Encontrado: C, 68.90; H, 9.05; S, 14.18.

Alopregnan-20-ona.

La desulfuración de IX fué llevada a cabo de la manera descrita anteriormente con la diferencia de que se usó etanol en vez de acetona. Se saponificó el producto crudo con hidróxido de potasio alcohólico al 5%, y una recristalización de metanol produjo 72% de alopregnan-20 β -ol (X) con p.f. 139-141°, $[\alpha]^{20}_D$ +4°, reportado (15): p.f. 140°.

Anál. Calc. para $C_{21}H_{30}O$: C, 82.83; H, 11.92

Encontrado: C, 82.64; H, 11.67.

Oxidando X con trióxido de cromo (3 horas) en una solución de ácido acético al 90%, se obtuvo la alopregnan-20-ona, p.f.

134-136°, y fué identificada por el punto de fusión de mezcla y por compración en el infra rojo con una muestra auténtica (10).

RESUMEN

Como experimento modelo para algunas síntesis de hormonas corticales, se estudió la conversión del diacetato de alopregnan-3 β ,20 β -diol-7-ona a Δ^5 -pregnen-3 β ,20 β -diol por monobromación en C-6, debromhidración y eliminación reductora del grupo 7-ceto a través de su cicloetilen-mercaptol. El tratamiento del diacetato de Δ^5 -pregnen-3 β ,20 β -diol-7-ona con benzil mercaptano en presencia de ácido *p*-toluensulfónico produce el acetato de 3-benziltio- Δ^5 -pregnen-7-ona-20 β -ol, que también se produce por adición en 1,6 de benzil mercaptano sobre el acetato de $\Delta^{3,5}$ -pregnadien-7-ona-20 β -ol. El producto de adición se transformó en alopregnan-20-ona por desulfuración, hidrogenación, eliminación reductora del 7-cicloetilen mercaptol y oxidación.

BIBLIOGRAFIA

- (1) FIESER, BABCOCK, HERZ, HUANG y SCHNEIDER. *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 4053 (1951).
- (2) HEUSSER, et al., *Helv. Chim. Acta*, **34**, 2106 (1951); **35**, 295 (1952).
- (3) ROMO, STORK, ROSENKRANZ y DJERASSI, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 2918 (1952).
- (4) HAUPTMANN, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 562 (1947).
- (5) DJERASSI, *Org. Reactions*, **6**, Capítulo V (1951).
- (6) BARR, HEILBRON, JONES y SPRING, *J. Chem. Soc.*, 334 (1938).
- (7) RALLS, DODSON y RIEGEL, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 1528 (1951).
- (8) ROMO, ROMERO, DJERASSI y ROSENKRANZ, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 2226 (1949).

- (9) BUTENANDT, HAUSMANN y PALAND, *Ber.*, 71, 1316 (1938). (1951).
- (10) MANCERA, ROSENKRANZ y DJERASSI, *J. Org. Chem.*, 16, 192 2226 (1949).
- (11) FIESER, FIESER y CHAKRAVARTI, *J. Am. Chem. Soc.*, 71,
- (12) KLYNE y MILLER, *J. Chem. Soc.*, 1972 (1950).
- (13) KLINE, *ibid.*, 3449 (1951).
- (14) DJERASSI y RYAN, *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 1000 (1945).
- (15) MARKER y LAWSON, *ibid.*, Soc. 61, 252 (1939).

Repositorio Instituto de Química UNAM

Bol. inst. quim. univ. nl. autón. Méx. V, pág. 27-37 (1953)

EXPERIMENTOS DE DESULFURACION EN LA SERIE DE LOS 7-CETOPREGNANOS

J. Romo, J. Rosenkranz y Carl Djerassi

RESUMEN

Como experimento modelo para algunas síntesis de hormonas corticales, se estudió la conversión del diacetato de alopregnan- $3\beta,20\beta$ -diol-7-ona a Δ^5 -pregnen- $3\beta,20\beta$ -diol por monobromación en C-6, debromhidración y eliminación reductora del grupo 7-ceto a

través de su ciclostilen-mercaptol. El tratamiento del diacetato de Δ^5 -pregnen- $3\beta,20\beta$ -diol-7-ona con benzil mercaptano en presencia de ácido *p*-toluensulfónico produce el acetato de 3-benziltio- Δ^5 -pregnen-7-ona- 20β -ol, que también se produce por adición en 1,6 de benzil mercaptano sobre el acetato de $\Delta^{3,5}$ pregnadien-7-ona- 20β -ol. El producto de adición se transformó en alopregnan-20-ona por desulfuración, hidrogenación, eliminación reductora del 7-cicloetilen mercaptol y oxidación.

Traducido de una comunicación al editor del *J. Org. Chem.*, XVII, 1413 (1952).
con permiso de los editores.

Bol. inst. quim. univ. nl. autón. Méx. V, pág. 27-37 (1953)

DESULFURIZATION EXPERIMENTS IN THE 7-KETOPREGNANE SERIES

By J. Romo, J. Rosenkranz and Carl Djerassi

SUMMARY

As a model experiment for certain cortical hormone syntheses, there was studied the conversion of allopregnane-3 β ,20 β -diol-7-one diacetate to Δ^5 -pregnene-3 β ,20 β -diol by monobromination at C-6, dehydrobromination, and reductive removal of the 7-keto group

via its cycloethylene mercaptol. Treatment of Δ^5 -pregnene-3 β ,20 β -diol-7-one diacetate with benzyl mercaptan in the presence of *p*-toluenesulfonic acid furnishes 3-benzylthio- Δ^5 -pregnen-7-one-20 β -ol acetate, also produced by 1,6-addition product was transformed by desulfurization, hydrogenation, reductive removal of the 7-cycloethylene mercaptol, and oxidation to allopregnen-20-one.

Translated from the *J. Org. Chem.*, XVII, 1413 (1952), by permission of the editors.