

ESTUDIOS SOBRE LA REACTIVIDAD DE PRODUCTOS NATURALES.* II. CINÉTICA DE LA BROMACIÓN DE ALGUNAS CETONAS ESTEROIDALES.**

O. H. Wheeler y J. L. Mateos.

Contribución del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Recientemente se ha reportado (1) la reactividad de algunas cetonas esteroideas en la formación de hemiacetales, pero no se había hecho un estudio cinético de las reacciones en las que interviene la forma enólica de la cetona. La bromación de las cetonas, catalizada con ácido, implica la formación de un enol, como el paso que determina la velocidad de la reacción (2) y por lo tanto, se ha medido la velocidad de bromación de la colestán-3-ona, coprostan-3-ona, 6 y 7-cetocolestanos, ciclopentanona y ciclohexanona (Tabla I), para investigar la influencia del grupo cetónico en la enolización, de la posición de éste, así como de las diferencias en la fusión de los anillos.

Se sabe que los 3-ceto-esteroides de la serie *alo* (anillos A/B trans), ej. la colestán-3-ona, se broma en la posición 2, mientras que las cetonas correspondientes a la serie normal (anillos A/B cis), ej., coprostan-3-ona, da la 4-bromo-cetona (3). También los 6-ceto esteroides forman los derivados 5-bromo (4), pero los 7-cetoesteroides dan el compuesto 6-bromo (5). Según este estudio cinético el orden en velocidad de bromación es colestán-3-ona > coprostan-3-ona > ciclohexanona > ciclopentanona > 6-cetocolestano > 7-cetocolestano. Cualquier mecanismo detallado de la bromación de cetonas cíclicas

* Parte I, *Anal. Chem.*, 29, 538 (1957). Este Boletín IX, 31 (1957).

** Traducido del *J. Org. Chem.*, 22, 605 (1957), con permiso de los editores.

T A B L A I

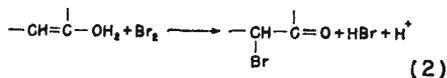
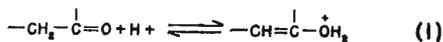
Bromación de cetonas.

	75% Acido acético ^a $k \times 10^5$ ^b	90% Acido acético $k \times 10^5$ ^b	Velocidad ^d
Ciclopentanona	1.91 ± 0.05	4.61 ± 0.04	0.34
Ciclohexanona	6.25 ± 0.11	13.4 ± 0.5	1.0
Colestan-3-ona		29.5 ± 0.6	2.2
Coprostan-3-ona		22.6 ± 0.5	1.7
6-Cetocolestano		1.62 ± 0.02	0.12
7-Cetocolestano		0.910 ± 0.015	0.068

^a Conteniendo 0.10 M. de cloruro de hidrógeno. ^b A 25.0 ± 0.1°. ^c Conteniendo 0.0617 M. de cloruro de hidrógeno. ^d Relación de las velocidades en ácido acético al 90% comparadas con la ciclohexanona = 1.0.

debe de explicar, tanto la diferencia en la posición de ataque como la diferencia en velocidad.

Se ha demostrado que la bromación de las cetonas, catalizada con ácido, es de primer orden con respecto a la cetona (2a), pero independiente de la concentración de bromo (2a), y se han interpretado estos resultados como indicación de una enolización reversible y lenta de la cetona (I) seguida de un ataque rápido con bromo (II) (6). En la enolización de una cetona cíclica se perderá un átomo axial de hidrógeno (7a), puesto que esto permite una mayor conju-



gación en el estado de transición. En la misma forma, el bromo se agregará al enol ya formado, por medio de un ataque axial puesto que esta es la dirección de ataque menos impedida sobre un anillo ciclohexénico. El compuesto inicial de la reacción es siempre un compuesto α -bromo-axial (7).*

La mayor reactividad de la ciclohexanona, comparada con la ciclohexanona, está de acuerdo con la menor formación de enol en esta última (8) y con la generalización según la cual las reacciones proceden en tal forma que favorecen la retención de una doble ligadura exacíclica a un anillo de cinco miembros y evitan retener una doble ligadura exacíclica a un anillo de seis miembros (9). En el caso de la colestán-3-ona, la bromación tiene lugar en la posición 2 (3),** puesto que hay una mayor estabilización hiperconjugativa de la doble ligadura 2,3 con respecto a la doble ligadura 3,4 (10a) y menor aglomeración entre el grupo metilo angular C-10 y los átomos de hidrógeno axiales en C-6 (10c) con la doble ligadura anterior. Además, la formación del enol 2,3 flexiona al átomo de hidrógeno en C-2 alejándolo del grupo metilo angular en C-10 y la enolización reducirá las interacciones no ligadas presentes en esta cetona y la velocidad de bromación será mayor que para la ciclohexanona. Igualmente, la formación de enol en la posición 3,4 de la coprostan-3-ona** reduce la interacción del átomo de hidrógeno ecuatorial no ligada en C-4 con los átomos de hidrógeno axiales en los carbonos 7 y 9 (10a), mientras que la introducción de una doble ligadura Δ^2 , solamente reduce las interacciones en C-3 y C-9. Esta reducción de las interacciones no ligadas, aumenta también la velocidad de la bromación.

Un grupo 6-ceto en los esteroides se puede enolizar, ya sea perdiendo el átomo de hidrógeno terciario axial en C-5, o un átomo de hidrógeno secundario de C-7, pero la rapidez en la pérdida del

* Se ha demostrado también que la cetonzación de los enoles se efectúa agregando un protón al lado menos impedido. H. E. Zimmerman, *J. Org. Chem.*, 20, 549 (1955); *J. Amer. Chem. Soc.*, 78, 1168 (1956).

** La colestán-3-ona también forma acetato de Δ^2 enol y éteres, mientras que la coprostan-3-ona forma los derivados Δ^2 . W. G. Dauben, R. A. Micheli y S. F. Eastham, *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 3852 (1952); M. Ruben y B. H. Ambrecht, *ibid.*, 75, 3513 (1953); H. H. Inhoffen, W. Becker y G. Kolling, *Ann.* 568, 181 (1950); H. H. Inhoffen, G. Kolling, G. Koch e I. Nebel, *Ber.*, 81, 361 (1951).

átomo de hidrógeno terciario será mucho mayor y la bromación tendrá lugar en la posición -5. Sin embargo, la introducción de esta doble ligadura, producirá esfuerzo en los anillos A y B, puesto que todos los ángulos de ligaduras están ligeramente distorcionados (10c) y además el ataque de una molécula de disolvente para eliminar el protón durante la enolización (2b) estará impedido por los átomos axiales de hidrógeno en C-3 y C-7. Por estos motivos la velocidad de bromación observada es mucho menor que la de la ciclohexanona. En contraste con la colestán-3-ona y la coprostan-3-ona, en las cuales la enolización reduce el esfuerzo en la cetona original, en el caso del 6-cetocolestano la enolización aumenta considerablemente el esfuerzo que sufre el sistema.

En la 7-cetona, la enolización puede también llevarse a cabo en dos direcciones, tomando parte, ya sea el átomo de hidrógeno terciario axial en C-8, o un átomo de hidrógeno secundario en C-6. Generalmente se produce la pérdida de un átomo de hidrógeno terciario, pero en este caso el ataque por la parte superior con una molécula de disolvente al átomo de hidrógeno axial en C-8 y el ataque subsiguiente del átomo grande de bromo sobre el enol ya formado, están impedidos por los grupos metilos angulares en C-10 y C-13 y por lo tanto el enol-6,7 tomará parte en la reacción.* En esta forma, la bromación tendrá lugar por razones estéricas, en la posición 6,** y a una velocidad reducida, puesto que existirá un equilibrio entre los dos enoles que favorecerá el isómero Δ^7 . La pequeña diferencia entre la bromación terciaria de la 6-cetona y la bromación secundaria de la 7-cetona, debe ser ocasionada por el hecho de que la doble ligadura Δ^6 en contraste con la doble ligadura Δ^5 , introduce muy poco esfuerzo en el anillo A. La posición 7 es única en su medio estérico. Una cetona -11 produce normalmente un derivado 9-bromo (11a) y un acetato de $\Delta^0(11)$ -enol (11b)***, puesto que el acercamiento a la parte inferior de la molécula no está impedido.

* También se forma el acetato de Δ^0 -enol. R. Hirschmann y N. C. Wendler, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 2361 (1953).

*** Se ha sugerido un efecto estérico similar, para explicar la formación del acetato de enol. A. Crawshaw, H. B. Henbest y Z. R. Jones, *J. Chem. Soc.*, 731 (1954).

PARTE EXPERIMENTAL

Cetonas. Fueron muestras altamente purificadas que habían sido preparadas en una investigación anterior (1).

Disolventes. El ácido acético (Baker Analyzed) se reflujo con trióxido de cromo y anhídrido acético y después se fraccionó de estas sustancias. Se utilizó la fracción que destiló a 107-108°/580 mm. El ácido acético (1.8 l.) fue diluido con agua destilada a 2 l. y el disolvente mostró d_{25}^{25} 1.0487. El cloruro de hidrógeno generado de ácidos clorhídrico y sulfúrico de calidad analítica, fue pasado a una porción de esta solución de ácido acético para producir una solución 0.6171 M. El cloruro de hidrógeno se determinó agregando alícuotas a ácido nítrico diluido que contenía exceso de nitrato de plata y titulando el exceso de nitrato de plata con sulfocianuro de potasio. Se agregó bromo (Baker Analyzed) a la solución de ácidos clorhídrico-acético hasta cerca de 0.05 M. La concentración se determinó antes de cada experimento, tal como se describe en seguida.

Se disolvió una cantidad determinada de cetona (0.2-0.3 g.) en ácido acético al 90% (cerca de 80 ml.) en un matraz volumétrico de 100 ml. y se dejó equilibrar su temperatura en un baño de temperatura constante mantenido a $25.0 \pm 0.1^\circ$. Se agregaron diez mililitros de la solución de bromo y se completó el volumen rápidamente. Se retiraron partes alícuotas a diferentes tiempos y se agregó un exceso de yoduro de potasio en agua (cerca de 20 ml.). El yodo liberado se tituló con tiosulfato de sodio (0.05 M.), usando almidón como indicador (12). Cada experimento fue repetido 3 ó 4 veces y las constantes de velocidad para la reacción de primer orden fueron obtenidas gráficamente. Se obtuvieron gráficas lineares hasta cerca de 60% de la reacción, pero después de este porcentaje mostraron divergencias debidas a la acción catalítica del bromuro de hidrógeno formado en la reacción y a la polibromación.*

AGRADECIMIENTO.—Este trabajo fue auspiciado por la Fundación Rockefeller.

* Se ha demostrado que la colestán-3-ona, absorbe cerca de tres moléculas de bromo en un día, absorbiendo una más en cinco días. D. H. R. Barton, J. F. McGhie, M. K. Pradhan y S. A. Knight. *J. Chem. Soc.*, 876 (1955).

RESUMEN

Las velocidades de bromación de la colestán-3-ona, coprostan-3-ona, 6 y 7-cetocolestano y para comparar, ciclopentanona y ciclohexanona, han sido medidas en ácido acético al 90% conteniendo 0.06 M. de cloruro de hidrógeno. Los resultados muestran que tanto la enolización, determinante de la velocidad, como el acercamiento del bromo son pasos importantes.

BIBLIOGRAFIA

1. O. H. Wheller y J. L. Mateos. *Anal. Chem.*, **29**, 538 (1957). Este Boletín, IX (1957).
2. (a) A. Lapworth, *J. Chem. Soc.*, **85**, 30 (1904); (b) H. M. E. Cardwell y A. E. H. Kilner, *J. Chem. Soc.*, 2430 (1951).
3. A. Butenandt y L. Mamoli, *Ber.*, **68**, 1854 (1935); A. Butenandt y A. Wolff, *ibid.*, **69**, 2091 (1935); A. Butenandt, G. Schramm, A. Wolff y H. Kudzus, *ibid.*, **69**, 2779 (1936); L. Ruzicka, W. Bosshard, W. H. Fischer y H. Wirz, *Helv. Chim. Acta*, **19**, 1147 (1936).
4. I. M. Heilbron, E. R. C. Jones y F. S. Spring, *J. Chem. Soc.*, 801 (1937); I. M. Heilbron, J. Jackson, E. R. H. Jones, y F. S. Spring, *ibid.*, 102 (1938); R. C. Cookson y S. H. Dandegaonker, *ibid.*, 352 (1955).
5. T. Barr, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones y F. S. Spring, *ibid.*, 334 (1938); D. R. James y C. W. Shoppee, *ibid.*, 1064 (1956).
6. Cf. C. K. Ingold, *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, Cornell University Press, Ithaca, N. Y., 1953 p. 536. J. Hine, *Physical Organic Chemistry*, McGraw-Hill Book Company, Inc., New York, N. Y., 1956, p. 198.
7. (a) E. J. Carey, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 175 (1954); (b) D. A. H. Taylor, *Chemistry and Industry*, 250 (1955).
8. G. Schwarzenbach y C. Wittwer, *Helv. Chim. Acta*, **30**, 656, 669 (1947).
9. H. C. Brown, J. H. Brewster y H. Shechter, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 467 (1954).
10. (a) D. A. H. Taylor, *Chemistry and Industry*, 250 (1954); (b) A. S. Dreiding, *Chemistry and Industry* 1419 (1954); (c) E. J. Corey y R. A. Sncen, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 2505 (1955).
11. (a) H. B. Henbest, E. R. H. Jones, A. A. Wagland y T. I. Wrigley, *J. Chem. Soc.*, 2477 (1955); (b) D. H. R. Barton, R. M. Evans, J. C. Hamlet, P. G. Jones y T. Walker, *ibid.*, 747 (1954).
12. Cf. D. P. Evans, *ibid.*, 785 (1936).