

Bol. inst. univ. nal. auton. Méx. X, págs. 20-29 (1958).

## CONSTANTES DE DISOCIACION DE LAS CIANHIDRINAS DE ALGUNAS CETONAS ESTEROIDALES.\*

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

Contribución N° 100 del Instituto de Química de la Universidad Nacional  
Autónoma de México.

Aunque se han hecho estudios cuantitativos sobre la reactividad de ésteres y alcoholes esterooidales (1, 2), se han publicado pocos datos sobre la reactividad relativa de las reacciones de adición de un grupo ceto, colocado en varias posiciones de la molécula. Las únicas investigaciones de este tipo son estudios acerca de las velocidades de formación de las oximas en los 3-, 4-, 6- y 7-cetocolestanos (3) y sobre la reducción con borohidruro de las 3- y 20-cetopregnanonas (4). Se sabe que ciertas posiciones, por ejemplo, la 11 y las 12, no reaccionan en comparación con un grupo 3-ceto, pero no se ha hecho un estudio sistemático de la reactividad de los grupos en los anillos A y B donde se pueden esperar diferencias pequeñas en la reactividad. La determinación del equilibrio entre cetona y cianhidrina ofrece un método conveniente para estudiar la reactividad de las cetonas hacia las reacciones de adición (5). Por lo tanto, hemos medido en 80% de dioxano-agua a 25.0° las constantes de disociación de las cianhidrinas de 3-ceto-colestano y -coprostano, 6- y 7-cetocolestano y 3-ceto esteroides con dobles ligaduras en las posiciones 4, 5, 7, 8 (9), 8 (14) y 14, con objeto de estudiar la influencia de la sustitución en varias posiciones, de la fusión *cis-trans* en los anillos A/B y de las dobles ligaduras. (Tabla I).

---

\* Traducido del *Can. J. Chem.* 36, 712 (1958), con permiso de los editores.

La colestan-3-ona y la coprostan-3-ona difieren solamente en la naturaleza de la fusión A/B del anillo. La fusión *trans* en la primera produce en la molécula una forma de zigzag continua, mientras que la fusión *cis*, en la segunda, produce una estructura en forma de L (6, 7). En el colestano el grupo metilo en C-10 y la ligadura 9-10 son *axiales* y *ecuatoriales*, respectivamente (con relación al anillo A), y en el segundo caso están invertidos, pero en ambos casos el átomo de hidrógeno en C-5 (un átomo de carbono más cerca), es axial y la ligadura 5-6 es ecuatorial y por lo tanto no debe esperarse que el efecto estérico que contribuye a la formación de cianhidrina por la "aglomeración axial" (5) sea muy grande y ambas cetonas tienen esencialmente la misma constante de disociación que la ciclohexanona. El pequeño aumento de reactividad de la colestanona respecto a la ciclohexanona, puede deberse a un efecto de "aglomeración ecua-

TABLA I

Constantes de disociación de las cianhidrinan.<sup>a</sup>

	K × 10 <sup>2</sup>	Relación. <sup>b</sup>
Ciclopentanona	56.0 ± 1.0	9.3
Ciclohexanona	6.00 ± 0.10	1.0
Colestan-3-ona	5.42 ± 0.05	0.90
Coprostan-3-ona	5.97 ± 0.09	1.0
Colestan-6-ona	7.22 ± 0.13	1.2
Colestan-7-ona	1.25 ± 0.01	0.21
Δ <sup>4</sup> -Colesten-3-ona	38.4 ± 0.60	6.4
Δ <sup>5</sup> -Colesten-3-ona	7.94 ± 0.15	1.3
Δ <sup>7</sup> -Ergosten-3-ona	4.09 ± 0.14	0.68
Δ <sup>8(9)</sup> -Ergosten-3-ona	3.97 ± 0.12	0.66
Δ <sup>8(14)</sup> -Ergosten-3-ona	4.50 ± 0.02	0.75
Δ <sup>14</sup> -Ergosten-3ona	5.43 ± 0.02	0.90

<sup>a</sup> En dioxano al 80% a 25.0° ± 0.1°.

<sup>b</sup> Relación de la constante de disociación con la ciclohexanona=1.0.

torial" (15) similar al observado en las aquil ciclohexanonas, donde el amplio ángulo interno del carbonilo de la cetona distorsiona a los anillos A y B. La distorsión disminuye al formarse un producto de la adición facilitándola por lo tanto.

Los 6- y 7-cetocolestanos tienen un sustituyente alquilo extra en la posición  $\alpha$ , el cual ejerce un efecto inductivo que aumentará la constante de disociación (5). Sin embargo, la 6-cetona muestra solamente un pequeño aumento mientras que la 7-cetona muestra una gran disminución en la constante de disociación, por lo que debe de existir la influencia de algún otro efecto. Construyendo modelos se observa que en el caso de la 7-cetona la geometría estérica de la molécula esteroidal es tal que un átomo de hidrógeno  $\alpha$  en C-15 queda muy cerca del grupo carbonílico. La adición al grupo ceto produce una estructura no eclipsada y reduce la interacción desfavorable oxígeno-hidrógeno, y por lo tanto es favorecida (8). Se ha observado anteriormente que este efecto protector o "eclipsante" afecta las estabildades de la  $\alpha$ -decalona y de los 1,4-cetoperhidrofenantrenos (9). En el caso de la 6-cetona, el pequeño efecto "eclipsante" de los átomos de hidrógeno en C-4 tiende a aumentar la formación de cianhidrina, pero habrá un efecto de "aglomeración axial" (5) en la cianhidrina, entre el grupo metilo en C-10 (2) y el grupo ciano (u oxhidrilo). El resultado neto de estos efectos opuestos, es una pequeña disminución de reactividad con respecto a la colestano-3-ona.

Las  $\Delta^4$  y  $\Delta^5$ -colesteno-3-onas son menos reactivas a la formación de cianhidrina que la 3-colestano. En el primer caso la adición al agrupamiento cetónico destruye la resonancia de conjugación del sistema cetónico  $\alpha,\beta$ -no saturado y por lo tanto la formación de cianhidrina será difícil (no se determinó si al adición es 1-4 ó 1-2. Sin embargo, la reacción fue unimolecular en la cetona y en el cianuro). Se ha señalado anteriormente la disminución de reactividad de los esteroides  $\Delta^4$ -3-ceto, en comparación con los esteroides 3-ceto, a la formación de dioxolano (10), formaciones cetálicas (11) y reducción con borohidruro. En el compuesto  $\Delta^5$  existe una donación inductiva (o hiperconjugativa) de electrones de la doble ligadura al grupo cetónico [análoga a la participación de la doble ligadura en la solvolisis del *p*-toluen sulfonato de colestero (13)] y esto dismi-

nuye la polaridad al grupo cetónico y reduce le ataque nucleofílico del ion cianuro.

TABLA II

Espectros de absorción de las cetonas.

	I. R., cm. <sup>-1</sup>	U. V., <sup>c</sup> mμ	
Colestan-3-ona	1716 <sup>a</sup>	280	(73)
Coprostan-3-ona	1714 <sup>a</sup>	280	(73)
Δ <sup>4</sup> -Colesten-3-ona	1627, 1675 <sup>a</sup>	240.5	(18,000) <sup>d</sup>
		312	(100)
Δ <sup>5</sup> -Colesten-3-ona	1683, 1724 <sup>a</sup>	285	(100)
Δ <sup>7</sup> -Ergosten-3-ona	1712 <sup>b</sup>	280	(59)
Δ <sup>8(9)</sup> -Ergosten-3-ona	1715 <sup>b</sup>	280	(57)
Δ <sup>8(14)</sup> -Ergosten-3-ona	1718 <sup>b</sup>	280	(56)
Δ <sup>14</sup> -Ergosten-3-ona	1715 <sup>b</sup>	280	(62)

<sup>a</sup> En solución de tetracloruro de carbono, K. Dobriner, E. R. Katzenellenbogen y R. N. Jones. Infrared absorption spectra of steroids —An atlas. Interscience Publishers, Inc., New York, N. Y. 1953.

<sup>b</sup> Esta investigación, como mulls en nujol.

<sup>c</sup> Como soluciones etanólicas. Esta investigación, a menos que se indique lo contrario.

<sup>d</sup> Ref. 40.

En contraste con el comportamiento de los compuestos Δ<sup>4</sup>- y Δ<sup>5</sup>-, las cuatro ergosten-3-onas [Δ<sup>7</sup>, Δ<sup>8(9)</sup>, Δ<sup>8(14)</sup>, Δ<sup>14</sup>] muestran un aumento de reactividad pero en orden decreciente según la distancia que hay de la doble ligadura al agrupamiento cetónico, hasta que no hay efecto aparente en el compuesto Δ<sup>14</sup>. Probablemente el efecto no es electrónico, puesto que las dobles ligaduras están demasiado alejadas del grupo ceto y aunque la Δ<sup>4</sup> y Δ<sup>5</sup> cetonas muestran desplazamientos de absorción cetónica tanto en los espectros en el ultravioleta como en el infrarrojo (Tabla II) debidos a efectos electrónicos, las ergostenonas no son diferentes de la colestanona.

El ciclohexeno existe en una conformación preferida de "media silla" (14, 15), en la cual todos los ángulos están ligeramente distorsionados (16) y la introducción de una doble ligadura en el núcleo esteroidal produce un aplanamiento general de los anillos. Esto distorsionará ligeramente al anillo A e introducirá pequeñas interacciones no ligadas. La ciclohexanona misma tiene una estructura ligeramente deformada y su reactividad se debe parcialmente a la tendencia a formar un producto de adición no distorsionado (8). La presencia de un grupo ceto en el anillo A introduce interacciones no ligadas en este anillo, las cuales aumentarán por las distorsiones de conformación producidas por una doble ligadura en un anillo vecino. Así es que la adición al grupo ceto, que disminuirá parcialmente las interacciones desfavorables, se efectuará más fácilmente que en el caso de las cetonas saturadas. El efecto de las dobles ligaduras  $\Delta^7$  y  $\Delta^{8(9)}$ , que están a los lados del eje C-3 a C-8 de los anillos A y B, es el mismo. Una doble ligadura  $\Delta^{8(11)}$ , que es exocíclica a estos dos anillos, tiene un efecto menor y una doble ligadura  $\Delta^{14}$ , que está un átomo de carbono más lejos y en otro anillo, no tiene efecto apreciable. Barton y sus colaboradores (17, 18) han señalado recientemente efectos de largo alcance en la mutarotación de los 5,6-dibromuros esteroidales y en la condensación de los  $\beta$ -ceto triterpenos con benzaldehído y ha propuesto el término "transmisión conformacional" para la transmisión de distorsiones a través de una molécula por la flexión de los ángulos de valencia y la alteración de las coordenadas de los átomos. Ya que no existen interacciones electrónicas implicadas y el efecto es puramente estérico, se manifestará en el término de entropía y Barton y Head no observaron diferencias en la energía de activación de los dibromuros estudiados, pero encontraron pequeñas diferencias en el factor de frecuencia. En esta investigación, la diferencia máxima entre la  $\Delta^{8(9)}$ -ergosten-3-ona y la colestán-3-ona corresponden a una diferencia de energía libre de 0.18 k cal. solamente.

Las cetonas se prepararon generalmente por los métodos usuales (véase la parte experimental) pero durante la investigación se hicieron algunas observaciones interesantes. El acetato de ergosterilo se hidrogena con acetato de etilo en condiciones ordinarias para producir acetato de  $\Delta^7$ -ergostenilo, pero con níquel Raney, a alta temperatura y a presión el producto que se formó fue el acetato de

$\Delta^{8(14)}$ -ergostenilo. Esta isomerización se había observado anteriormente produciéndose con óxido de platino en ácido acético (19). Como una alternativa a la oxidación con trióxido de cromo en ácido acético y benceno (20), u oxidación de Oppenauer (21), se investigó la oxidación con trióxido de cromo en piridina de algunos de los alcoholes no saturados [reactivo de Sarett (22)]. El colesterol mismo produjo una mezcla que consistió en gran parte de  $\Delta^4$ -colesteno, pero la oxidación del  $\Delta^7$ -ergostenol se efectuó sin rearrreglo. Este reactivo ha sido usado recientemente para la oxidación del ursa 9 (11), 12-dien-3-ol (23) sin rearrreglo de la doble ligadura. Sin embargo, se encontró que usando solamente un pequeño exceso de trióxido de cromo en ácido acético y benceno produjo mejores rendimientos y generalmente éste fue el método empleado. La isomerización de la  $\Delta^{8(14)}$ -ergostenona a la  $\Delta^{14}$ -ergostenona con cloruro de hidrógeno en cloroformo (24,25) resultó incompleta (26, 27). Se intentaron varias condiciones de tiempo y temperatura, pero el mejor rendimiento obtenido fue una conversión de solamente 20%. Las isomerizaciones del alcohol o del acetato correspondientes dieron rendimientos más bajos.

### PARTE EXPERIMENTAL

*Cetonas.* La ciclopentanona y la ciclohexanona fueron muestras preparadas anteriormente en este laboratorio (5).

La colestano, p.f. 129-130° se preparó por oxidación de colestanol (28) y la coprostenona p.f. 61-63°;  $[\alpha]_D^{25} + 36^\circ$ , por reducción de colesteno con paladio/carbón en acetato de etilo agregando dos gotas de piridina (21). La  $\Delta^5$ -colesteno se preparó por oxidación y subsiguiente reducción con polvo de zinc de dibromo colesterol (29).

*Colestan-6-ona.* Se convirtió el colesterol en bromuro de colestero, p.f. 97-98°,  $[\alpha]_D^{20}$  [lit. p.f. 97-99°,  $[\alpha]_D^{21.6^\circ}$  (30)] usando tribromuro de fósforo en benceno (31) y se nitró el bromuro con ácido nítrico fumante y nitrito de sodio para producir 3-bromo-6-nitrocolest-5-eno, p.f. 153-155°;  $\lambda$  max. 262  $\mu$ ,  $\epsilon$ , 2200. Reduciendo con polvo de zinc (32) se obtuvo la cetona requerida.

*Colestan-7-ona.* Se oxidó acetato de colestero con cromato de *ter*butilo (33) para producir acetato de 7-cetocolesterilo, p.f. 157-160°,

$[\alpha]_D^{25}$ -86°, el cual, reflujiéndolo con ácido clorhídrico concentrado, se convirtió en  $\Delta^{3,5}$ -colestadien-7-ona, p.f. 112-113° [lit. p.f. 112 (34)]. Reduciendo este compuesto con óxido de platino en acetato de etilo se obtuvo la cetona requerida, p.f. 116-118°;  $[\alpha]_D^{25}$ -28°;  $\lambda$  max. 292 m $\mu$ ,  $\epsilon$  70 [lit. p.f. 116-118° (35)].

$\Delta^7$ -Ergosten-3-ona. Hidrogenando el ergosterol en acetato de etilo y éter a 30 lb. de presión con óxido de platino como catalizador se obtuvo el  $\Delta^7$ -ergosten-3-ol. La oxidación de Oppenauer con trióxido de cromo (1.2 equiv.) en ácido acético y benceno, o por el método de Sarett, produjo la cetona, p.f. 159-160°,  $[\alpha]_D^{25}$  +22° [lit. p.f. 159°;  $[\alpha]_D^{25}$  +22° (36)], con un rendimiento de cerca de 50% en cada caso. La hidrogenación con paladio al 5% en carbón del acetato de ergosterilo en acetato de etilo y ácido acético a 30 lb. de presión, o en acetato de etilo a 1000 lb. de presión y 100° usando níquel Rancy como catalizador, produjo el acetato de  $\Delta^{8(14)}$ -ergostenilo.

$\Delta^{8(14)}$ -Ergosten-3-ona. Oxidando el  $\Delta^{8(14)}$ -ergostenol con trióxido de cromo en ácido acético y benceno, se obtuvo la cetona, con un rendimiento de 70%. p.f. 128-129°,  $[\alpha]_D^{25}$  +31.5° [lit. p.f. 129-130°;  $[\alpha]_D^{25}$  +30° (36)]. La oxidación de Oppenauer produjo un rendimiento de 50%.

$\Delta^{8(9)}$ -Ergosten-3-ona. Se preparó por oxidación del  $\Delta^{8(9)}$ -ergostenol (37) con trióxido de cromo en benceno y ácido acético y mostró p.f. 118-120°;  $[\alpha]_D^{25}$  +70°.

$\Delta^{14}$ -ergosten-3-ona. Se preparó por isomerización de la  $\Delta^{8(14)}$ -ergosten-3-ona con cloruro de hidrógeno en cloroformo. El método produce solamente una conversión parcial, pero cromatografiando cuidadosamente en alúmina neutra y eluyendo con hexano fue posible separar los dos isómeros. La conversión más alta (20%) se obtuvo saturando con cloruro de hidrógeno a 0° y dejando la mezcla de 3 a 4 días en un refrigerador a cerca de 5°. Las conversiones obtenidas con el alcohol o el acetato fueron más pobres. La cetona pura mostró p.f. 149-150°;  $[\alpha]_D^{25}$  +40° [lit. p.f. 149-151°  $[\alpha]_D^{25}$  +36.4° (26)].

Disolventes. El dioxano (Matheson, Coleman y Bell) se reflujió con hidróxido de potasio y se fraccionó de una porción fresca. El dioxano (80 vol.) se mezcló con agua destilada (20 vol.) y el disolvente resultante mostró  $d_{25}^{25}$  1.0345.

*Formación de cianhidrina.* Se hicieron algunos experimentos preliminares para encontrar un disolvente adecuado. Los esteroides no fueron suficientemente solubles en etanol. Las constantes de disociación de la cianhidrina de ciclopentanona en dioxano anhidro a 95% y 25° fueron cerca de  $700 \times 10^{-2}$  y  $200 \times 10^{-2}$ , respectivamente. Por lo tanto se eligió dioxano de 80% como un disolvente en el cual los esteroides son suficientemente solubles y que producen constantes de disociación convenientes. El procedimiento adoptado consiste en disolver la cetona (0.2-0.4 g.) en dioxano a 80% en un matraz volumetrico de 100 ml. y agregar una solución de cianuro de hidrógeno (10 ml. *circa* 0.15 N) preparada con cianuro de sodio y ácido sulfúrico disueltos en dioxano a 80%. Se agregó una solución catalizadora (1 ml.) de tri-*n*-propilamina al 2% en dioxano al 80%, se llenó el frasco hasta la marca y se dejó equilibrar durante 6 h. en un baño a  $25^\circ \pm 0.1^\circ$ . Se sacaron alícuotas (10 ml.) de la solución, se agregaron a nitrato de plata 0.1 N en exceso conteniendo 0.5% de ácido nítrico y se tituló el exceso de nitrato de plata con sulfocianuro de potasio (0.05N), usando sulfato de amonio férrico como indicador (38,39). Cada experimento se repitió tres o más veces y los resultados, así como el promedio de errores se da en la tabla I.

## RESUMEN

Se han medido en dioxano al 80%, a 25.0°, las constantes de disociación de las cianhidrinas de las 3-, 6- y 7-cetocolestanos, 3-cetocoprostanos,  $\Delta^4$ - y  $\Delta^5$ -colestemonas y  $\Delta^7$ ,  $\Delta^{8(9)}$ -,  $\Delta^{8(14)}$  y  $\Delta^{(14)}$ -ergosten-3-onas. La colestemon-3-ona y la coprostan-3-ona tienen esencialmente la misma reactividad. Los 6- y 7-cetocolestanos muestran efectos "eclipsantes" de los átomos de hidrógeno vecinos. Las  $\Delta^4$ - y  $\Delta^5$ -colestemonas son menos reactivas que la colestemonona debido al efecto electrónico de la doble ligadura, pero las  $\Delta^7$ -,  $\Delta^{8(9)}$ - y  $\Delta^{14}$ -ergostenonas son más reactivas, aunque el efecto disminuye con la distancia de la doble ligadura al grupo 3-ceto.

## BIBLIOGRAFIA

1. L. Ruzicka, M. Furter y M. W. Golberg, *Helv. Chim. Acta*, 21, 498 (1938).
2. J. Schreiber y A. Eschenmoser, *Ibid.*, 38, 1529 (1955).
3. J. Décombe, R. Jacqueman y J. Rabinovitch, *Bull. soc. chim. France*, 447 (1948).
4. E. R. Garrett y D. A. Lyttle, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 6051 (1953).
5. O. H. Wheeler y J. Z. Zabicky, *Chemistry and Industry*, 1388 (1956); *Can. J. Chem.*, 36, 656 (1958).
6. R. Turner. *En Natural products related to phenanthrene*. Por L. Fieser y M. Fieser. Reinhold Publishing Corp. New York, N. Y., 1949, p. 620.
7. C. W. Shoppee y E. Shoppee. *En Chemistry of Carbon Compounds*. Vol. IIB, *Editado por E. H. Rodd*. Elsevier Pub. Co., Inc., Amsterdam, 1953, p. 775.
8. H. C. Brown, J. H. Brewster y H. Shechter, *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 467 (1954).
9. P. A. Robins y J. Walker, *J. Chem. Soc.*, 1789 (1955); *Chemistry and Industry* 772 (1955).
10. H. J. Dauben, B. Löcken y H. J. Ringold, *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 1359 (1954).
11. E. P. Oliveti, C. Gerold, G. E. B. Hershberg, *Ibid.*, 76, 6113 (1954). *Chem. Soc.*, 3426 (1955).
12. J. K. Normyberski y G. F. Woods, *Chemistry and Industry*, 518 (1954); *J. Chem. Soc.*, 3426 (1955).
13. S. Winstein y R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 838 (1948).
14. R. A. Raphael y J. B. Stenlake, *Chemistry and Industry*, 1286 (1953).
15. D. H. R. Barton, R. C. Cookson, W. Klyne y C. Shoppee, *Ibid.*, 21 (1954).
16. E. J. Corey y R. A. Sncen, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 2505 (1955).
17. D. H. R. Barton y A. H. Head, *J. Chem. Soc.*, 932 (1956).
18. D. H. R. Barton, A. H. Head y P. J. May, *Ibid.*, 935 (1957).
19. A. L. Morrison y J. C. E. Simpson, *Ibid.*, 1710 (1932).
20. W.F. Bruce, *Organic Syntheses, Collective Vol. II*, p. 139.
21. R. V. Oppenauer. *Org. Syntheses*, 21, 18 (1941).
22. G. I. Poos, G. E. Arth, R. E. Beyler y L. H. Sarett, *J. Am. Chem. Soc.* 75, 422 (1953).
23. J. I. Shaw, F. S. Spring y R. Stevenson, *J. Chem. Soc.*, 465 (1956).
24. F. Reindel, E. Walter y H. Rauch, *Ann.*, 452, 34 (1927).
25. F. Reindel y E. Walter, *Ibid.*, 460, 212 (1928).
26. M. C. Hart y H. Emerson, *J. Am. Chem. Soc.*, 54, 1070 (1932).
27. I. M. Heilbron y D. G. Wilkinson, *J. Chem. Soc.* 1708 (1932).
28. W. F. Bruce, *Organic Syntheses. Collective Vol. II*, p. 191.
29. L. F. Fieser, *J. Am. Chem. Soc.* 75, 5421 (1953).
30. A. E. Bide, H. B. Henbest, E. R. H. Jones, R. W. Peever y P. A. Wilkinson, *J. Chem. Soc.*, 1783 (1948).
31. R. E. Marker, F. W. Whitmore, O. Kamm, T. S. Oakwood y J. M. Blatterman, *J. Am. Chem. Soc.*, 58, 338 (1936).

32. C. W. Shoppee y G. H. R. Summers, *J. Chem. Soc.*, 3361 (1952).
33. K. Heusler y A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta*, 35, 284 (1952).
34. P. Karrer y A. R. Naik, *Ibid.*, 31, 1617 (1948).
35. R. J. W. Cremlyn y C. W. Shoppee, *J. Chem. Soc.*, 3515 (1954).
36. D. H. R. Barton y J. D. Cox, *Ibid.*, 783 (1948).
37. D. H. R. Barton y J. D. Cox, *Ibid.*, 214 (1949).
38. A. Lapworth y R. H. F. Manske, *Ibid.*, 2533 (1928).
39. D. P. Evans y J. R. Young, *Ibid.*, 1310 (1954).
40. E. R. H. Jones, P. A. Wilkinson y R. H. Kerlogue, *Ibid.*, 392 (1942).

Repositorio Instituto de Química UNAM