

Bol. inst. quím. univ. nal. autón. Méx. X págs. 72-79 (1958).

VELOCIDAD DE REDUCCION DE ALGUNAS CETONAS EN LOS ANILLOS A y B ESTEROIDALES CON BOROHIDRURO DE SODIO.*

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

Contribución N° 106 del Instituto de Química de la Universidad Nacional
Autónoma de México.

Se ha usado borohidruro de sodio como agente reductor selectivo en la química de los esteroides y se han reportado reducciones de una agrupamiento 3-ceto en esteroides alo y normales en presencia de grupos cetónicos en 11- (1), 12- (2), 17- (3) y 20- (4,5); de un grupo 3-ceto en presencia de grupos ceto en 11- y 20- (5) y de un grupo 20-ceto en presencia de un grupo 11-ceto (6) y del sistema Δ^4 -3-ceto (7). En un estudio cinético, Garrett y Lyttle (8) encontraron que, bajo las condiciones de su experimento, el grupo 3-ceto de la pregnan-3,20-diona, se reduce instantaneamente y el grupo 20-ceto a una velocidad medible. Todos estos ejemplos de reducción selectiva implican posiciones de la molécula esteroideal, que se encuentran en medios estéricos muy diferentes. En esta investigación se han medido las reactividades de algunos cetoesteroides en los anillos A y B (Tabla I) en los cuales podría esperarse que las diferencias fueran más pequeñas.

Garrett y Lyttle usaron dioxano acuoso como disolvente, pero con muestras cetonas que son muy reactivas esta sustancia produjo resultados demasiado rápidos e imposibles de repetir. Brown y sus

* Traducido del *Can. J. Chem.* 36, 1049 (1958). con permiso de los editores.

** con una beca de la Fundación Rockefeller. Dirección actual Universidad de Puerto Rico, Mayaguez, P. R.

*** Con una beca del Instituto Nacional de la Investigación Científica.

TABLA I

Cinética de la reducción con borohidruro de sodio^a

	k x10 ⁴	Velocidad ^b
Ciclohexanona	565 ± 3	1.4
Colestan-3-ona	397 ± 7	1.0
Coprostan-3-ona	434 ± 6	1.1
Colestan-6-ona	241 ± 6	0.60
Colestan-7-ona	111 ± 2	0.28
Δ ⁴ -Colesten-3-ona	54.8 ± 1.2	0.14
Δ ⁵ -Colesten-3-ona	1320 ± 18	3.3
Δ ⁸⁽¹⁴⁾ -Ergosten-3-ona	610 ± 11	1.5

^a En isopropanol a 25.0°. Constantes de velocidad en litros molécula⁻¹. sec.⁻¹^b Relación de constantes de velocidad tomando a la colestán-3-ona = 1.0.

colaboradores (9,10) han usado recientemente isopropanol para estudios cinéticos, el cual resultó adecuado para nosotros por la estabilidad del borohidruro en este disolvente, la solubilidad de los esteroides y su velocidad de reducción que es razonablemente lenta. Aunque la colestán-3-ona y la coprostan-3-ona se broman a velocidades diferentes (II) sus velocidades de reducción son muy parecidas y solamente un poco menores que la de la ciclohexanona, lo cual es de esperarse puesto que no hay grandes efectos estéricos o deformantes influenciando la adición a la doble ligadura exocíclica. Sin embargo, las 6- y 7- colestanonas se reducen a una velocidad más lenta. El principal efecto que disminuye la velocidad de reducción de la 6-cetona es el impedimento estérico del grupo metilo axial en C-10 (12) y la 7-cetona está protegida del ataque del ion de borohidruro por el "efecto eclipsante" del átomo de hidrógeno α en C-15 (12). Además, los grupos cetónicos de estos dos compuestos están sujetos al efecto inductivo del grupo alquilo del anillo adyacente que despolariza y desactiva aún más el grupo carbonilo (13), en comparación con el de la colestán-3-ona. La reducción selectiva de la 3, 7-dicetona debe de ser posible, puesto que, su-

poniendo que la interacción no sea mutua, un equivalente de borohidruro reduce solamente 22% del grupo 7-ceto.

En el caso de la Δ^4 -colestén-3-ona, la resonancia en el sistema de la cetona α , β -no saturada reducirá la carga en el grupo cetónico y reducirá también su reactividad (12). Sin embargo, en el caso de la Δ^5 -colestén-3-ona, no hay pérdida de energía de resonancia en la reducción, pero la interacción hiperconjugativa estabilizará el intermediario de la reducción con borohidruro y producirá un aumento en la velocidad de reducción. La Δ^8 ⁽¹⁴⁾-ergosten-3-ona muestra también un aumento en la reactividad comparado con la colestán-3-ona, pero parece poco probable que el origen de esto sea electrónico puesto que la doble ligadura está muy lejos del grupo ceto. La doble ligadura en el anillo C produce pequeñas deformaciones en los anillos, que se transmiten al anillo A que también está deformado por el grupo ceto (11). La reducción disminuye algunas de estas deformaciones, y, por lo tanto, es favorecida.

Los porcentajes de los alcoholes α y β que se formaron se determinaron en cinco cetonas (Tabla II) y las velocidades totales de reducción se dividieron en las velocidades de formación de estos isómeros α y β (Tabla III) que resultan del ataque *quasi*-ecuatorial y *quasi*-axial (14). [También llamados ataque "exo" y "endo" (15)]. El porcentaje de isómeros ecuatoriales formados de colestán-3-ona y coprostan-3-ona es semejante al porcentaje formado de la 4-metilciclohexanona (14), lo cual está de acuerdo con la sugerencia anterior de que los 3-cetoesteroides no están sujetos a efectos estéricos muy grandes.

La reducción de colestán-7-ona produce colestano en gran cantidad y aunque la velocidad de la reducción "ecuatorial" es considerablemente menor que la de la colestán-3-ona, la velocidad de la reducción "axial" es solamente un poco menor. Esto sugiere que la reducción del grupo 7-ceto por ataque por la parte inferior de la molécula no está muy impedida, mientras que la reducción en el plano ecuatorial de la molécula sí está muy impedida. El factor principal parece consistir en el "efecto eclipsante" del átomo de hidrógeno 15 α (11), pero el escudo que forman los grupos metilo sobre los carbonos 10 y 13 disminuye también la velocidad del ataque por la parte superior de la molécula. Probablemente el colestano se produce por la repulsión estérica, desde la posición 7 β , del complejo de reducción

carbonilo borohidruro voluminoso. También se ha observado (16), la aceleración estérica en la oxidación del 7 α -colestanol con trióxido de cromo que, como es sabido, implica el ataque de un ester cromico sobre el átomo de hidrógeno β .

TABLA II

Porcentaje de isómero- β^a .

	REACTIVOS LiAlH ₄	NaBH ₄	
		En i-PrOH ^b	En aq. MeOH ^c
Colestan-3-ona	88 ^d	85	87
Coprostan-3-ona	7 ^e	13	17
Colestan-7-ona	69 ^e	58 ^f	27 ^g
Δ^4 -Colestén-3-ona	74 ^e	95	74
Δ^5 -Colestén-3-ona	87 ^e	83	76

^a Normalizada a 100%.

^b Este trabajo.

^c Ref. 19.

^d Ref. 22.

^e Ref. 23.

^f También se formó colestano (39%).

^g Para el 3-acetoxi-7-cetocolestano. Ref. 14.

La introducción de una doble ligadura en un anillo de ciclohexanona producirá un aplanamiento del anillo (17). En la reducción de la Δ^4 -colestén-3-ona el estado de transición preferido para la reducción será el que conduzca a la formación del alcohol ecuatorial, puesto que esto permite la interacción máxima entre los electrones π de la doble ligadura y el radical del borohidruro. El Δ^4 -colestén-3 β -ol es el producto principal y por lo tanto la velocidad es menor para la formación del alcohol α .

La doble ligadura en la Δ^5 -colestén-3-ona también distorciona la

molécula y el anillo A se dobla hacia abajo con respecto a los planos ecuatoriales de los otros anillos (18). Sin embargo, no se introducen grandes efectos estéricos y puesto que la interacción electrónica es mucho menor que en la Δ^4 -colestén-3-ona, las velocidades relativas de las reducciones ecuatorial y axial aumentan por igual.

En un estudio anterior se reportó que en la reducción de la Δ^4 -colestén-3-ona con borohidruro de sodio en metanol acuoso se forma 74% del isómero β (19). Sin embargo en esta investigación se aisló 95% del isómero β , lo cual está de acuerdo con la observación de que la $\Delta^{4,6}$ -colestadién-3-ona (20) y la Δ^1 -colestén-3-ona (21) producen esencialmente el isómero β . En esta investigación se formó 58% del colestán-7 β -ol en la reducción de la colestán-7-ona. Sin embargo se ha reportado que la reducción de la 3 β -acetoxicolestán-7-ona con borohidruro de sodio en metanol acuoso produce solamente 27% del colestán-3 β -7 β -diol (14). El análisis se basa en la hipótesis de que la mezcla inseparable de dioles que se forma contiene solamente colestán dioles. Probablemente se formó también colestán-3 β -ol.

PARTE EXPERIMENTAL

Las cetonas usadas fueron preparadas en una investigación anterior (12).

Cinética: Se disolvió la cetona (aproximadamente 0.6 g.) en un matraz con 90 ml. de isopropanol anhidro cuya temperatura se dejó equilibrar en un baño de temperatura constante mantenido a $25.0 \pm 0.1^\circ$. Se agregó una solución (10 ml.) de borohidruro de sodio (pureza 98%, 0.3 N) en isopropanol y se agitó el matraz rápidamente. Se tomó la mitad del tiempo de la adición como tiempo cero, se retiraron alícuotas a periodos definidos y se les agregó yodato de potasio en exceso (0.1N) conteniendo yoduro de potasio. Se tomó como tiempo de muestreo la mitad del tiempo de descarga de la pipeta. Se agregó ácido sulfúrico (10 ml., 2N) y se tituló el yodo liberado con tiosulfato de sodio (0.1 N), usando almidón como indicador (9). Se calcularon las constantes de velocidad en una gráfica de segundo orden, obteniéndose líneas rectas hasta 90% de las reacciones. Se repitió tres o cuatro veces cada experimento y el promedio de resultados y de errores se dan en la Tabla I.

TABLA III

Velocidades de reducción "axial" y "ecuatorial".

	$k^a \times 10^4$	Velocidad*	$k^e \times 10^4$	Velocidad**
Colestan-3-ona	60	1.0	340	1.0
Coprostan-3-ona	57	1.0	380	1.1
Colestan-7-ona	48	0.8	64	0.2
Δ^4 -Colesten-3-ona	2.7	0.05	52	0.15
Δ^5 -Colesten-3-ona	230	3.9	1100	3.2

* Relación de reducción "axial" a reducción "axial" en la colestán-3-ona = 1.0.

** Relación de reducción "ecuatorial" a reducción "ecuatorial" de la colestán-3-ona = 1.0.

Aislamiento de los Productos. Todas las rotaciones se hicieron en soluciones de cloroformo a 25°.

Colestan-3-ona. Se mezcló una solución de 1.0 g. de esta cetona en 75 ml. de isopropanol con borohidruro de sodio en isopropanol (75 ml., 0.3N). Después de 24 h. a temperatura ambiente se diluyó la solución con agua y se extrajeron los colestanoles con éter (1.0 g. p. f. 114-117°). Cromatografiando en alúmina, se separó la mezcla en α -colestanol (140 mg.) p. f. 180-182° eluido con benceno y β -colestanol (840 mg.) p. f. 135-138°, eluido con benceno éter.

Coprostan-3-ona. Reduciendo en la misma forma 300 mg. de coprostanona se produjo una mezcla de coprostanoles (205 mg.) p. f. 82-85° que no pudieron ser separados por cromatografía. Tratando con digitonina en etanol se obtuvo un precipitado (110 mg.) correspondiendo a β -coprostanol (26.3 mg.) y la evaporación de las aguas madres produjeron α -coprostanol, p. f. 118°.

Colestan-7-ona. Se redujeron 500 mg. de esta cetona en la misma forma y se cromatografió el producto aceitoso en alumina sin lavar usando una proporción de 80:1. Se eluyó el colestano (150 mg.), p. f. 77-79°, con hexano. Se eluyeron sucesivamente con mezcla de hexano-benceno: colestán-7 α -ol (110 mg.) p. f. 74-77° y colestán 7 β -ol (130 mg.) p. f. 114-115°.

Δ^4 -colestén-3-ona: El producto crudo mostró $[\alpha]_D -47.0^\circ$ correspondiente al Δ^4 -colestén-3 β -ol, $[\alpha]_D 44^\circ$, 96%, y Δ^4 -colestén-3 α -ol, $[\alpha]_D 121^\circ$, 4%. El producto crudo se pudo separar cromatografiando en alúmina y eluyendo con hexano-benceno (4/1), obteniéndose al alcohol α (5%), p. f. 84° y el isómero β (95%), p. f. $130-132^\circ$.

Δ^5 -Colestén-3-ona. Los dos alcoholes isoméricos que se formaron no pudieron separarse cromatografiando pero si se separaron tratando con digitonina, en colesterol (83%) p. f. $148-149^\circ$ y epicolesterol (17%), p. f. $140-141^\circ$ que se recuperó de las aguas madres.

Los autores están agradecidos al Prof. H. C. Brown por sus sugerencias sobre el procedimiento para determinar la cinética de la reducción con borohidruro.

RESUMEN

Se han medido las velocidades de reducción de la 3-, 6- y 7- colestanonas, coprostan-3-ona, Δ^4 y Δ^5 -colestén-3-onas, y $\Delta^{8(14)}$ -ergosten-3-ona con borohidruro de sodio en isopropanol. Se han determinado, en la mayor parte de los casos, las proporciones de los isómeros α y β que se formaron y se obtuvieron las correspondientes velocidades de reducción axial y ecuatorial. La Δ^4 -colestén-3-ona y las 6- y 7- colestanonas se reducen a menor velocidad y la Δ^5 -colestén-3-ona y la $\Delta^{8(14)}$ -ergosten-3-ona a mayor velocidad que los 3-cetoesteroides saturados.

BIBLIOGRAFIA

1. H. Heymann y L. F. Fieser, *J. Am. Chem. Soc.* 73, 5252 (1951).
2. C. Djerassi, A. J. Lemin, H. Martínez, G. Rosenkranz y F. Sondheimer, *Ibid.*, 75, 4885 (1953).
3. E. Elisberg, H. Vanderhaeghe y T. F. Gallagher, *Ibid.*, 74, 2814 (1952).
4. O. Mancera, H. J. Ringold, C. Djerassi, G. Rosenkranz y F. Sondheimer, *Ibid.*, 75, 1286 (1953).
5. A. H. Soloway, A. S. Deutsch y T. F. Gallagher, *Ibid.*, 75, 2356 (1953).
6. E. P. Oliveto y E. B. Hershberg, *Ibid.*, 75, 488 (1953).
7. J. K. Norymberski y G. F. Woods, *J. Chem. Soc.*, 3426 (1955).
8. E. R. Garret y D. A. Lytle, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 6051 (1953).
9. H. C. Brown, O. H. Wheeler y K. Ichikawa, *Tetrahedron* 1, 214 (1957).
10. H. C. Brown y K. Ichikawa, *Ibid.*, 1, 221 (1957).
11. O. H. Wheeler y J. L. Mateos, *J. Org. Chem.*, 22, 605 (1957).
12. O. H. Wheeler y J. L. Mateos, *Can. J. Chem.* 36, 712 (1958).

13. O. H. Wheeler y J. Z. Zabicky, *Ibid.*, 36, 656 (1958).
14. W. G. Dauben, E. J. Blanz, J. Jiu y R. A. Micheli, *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 3752 (1956).
15. H. E. Zimmerman, *J. Org. Chem.*, 20, 549 (1955).
16. J. Schreiber y A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta*, 28, 1529 (1955).
17. D. H. R. Barton y R. C. Cookson, *Quart. Rev.* 10, 44 (1956).
18. D. D. Evans y C. W. Shoppee, *J. Chem. Soc.*, 540 (1953).
19. W. G. Dauben, R. A. Micheli y J. F. Eastham, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 3852 (1952).
20. J. Schmutz, H. Schaltegger y M. Sanz, *Helv. Chim. Acta*, 34, 1111 (1951).
21. W. Bergman, M. Kita y D. J. Giancalà, *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 4974 (1954).
22. H. R. Nace y G. L. O'Connor, *Ibid.*, 73, 5824 (1954).
23. R. J. W. Cremlyn y C. W. Shoppee, *J. Chem. Soc.*, 3515 (1954).

Repositorio Instituto de Química UNM