

LA REACCION DE CETONAS α, β -NO SATURADAS ESTEROIDALES CON BENCIL MERCAPTANO. FORMACION DE TIOENOL-ETERES Y ADICION EN 1, 4. *

J. Romo, M. Romero, Carl Djerassi y G. Rosenkranz.

Contribución conjunta del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México y del Laboratorio de Investigación de Syntex, S. A.

Si se exceptúan las hormonas estrogénicas, caracterizadas por tener el anillo A aromático, parece ser que un grupo Δ^4 -3-ceto es esencial para obtener una actividad fisiológica óptima en la serie de las hormonas esteroidales (hormonas androgénicas, corticales y progestacionales). En la síntesis de estas sustancias, la fracción cetónica α, β -no saturada se introduce generalmente en la última etapa, puesto que las reacciones en otras partes de la molécula casi invariablemente afectan este sistema carbonílico que es bastante inestable. Se han desarrollado muy pocos procedimientos para bloquear el agrupamiento Δ^4 -3-ceto y la formación de éteres (o ésteres) de la forma enol, parece ser la más útil. Por este método se desarrolló recientemente (1) una síntesis de la testosterona (I f) a partir de Δ^4 -androstén-3, 17-diona (I e), en la que esta última fué convertida en su tioéter del enol II e, el grupo carbonilo en C-17 fué reducido y el resultante tioéter de enol hidrolizado para obtener la hormona deseada I f. Esta secuencia de reacciones demuestra claramente que los tioéteres de enol son tan útiles como grupos protectores como los correspondientes análogos de oxígeno V. Desde un punto de vista sintético general, los tio-derivados tienen la ventaja adicional de que por hidrogenólisis producen derivados desoxi que en ciertos

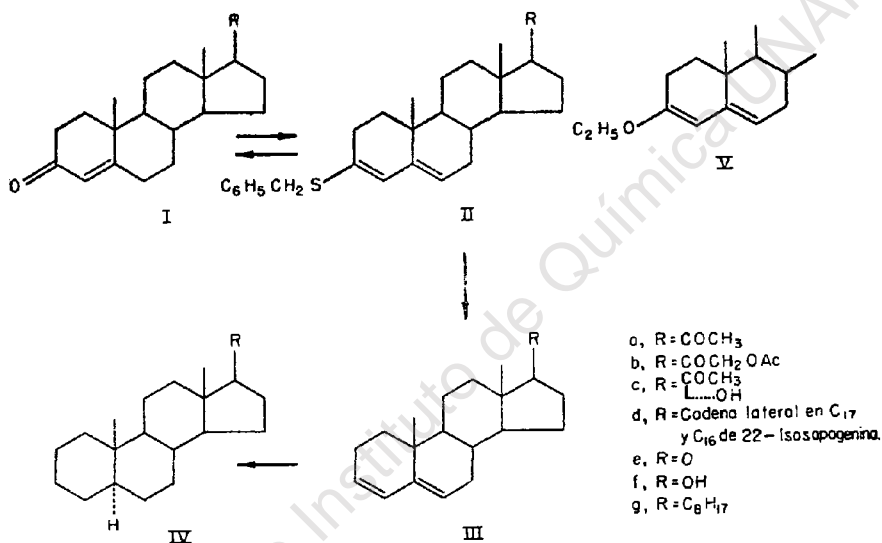
* Traducido del *Journal of the American Chemical Society*, 73, 1528 (1951), con permiso de los editores.

casos son bastante difíciles de preparar por otros procedimientos. Esta investigación tuvo por objeto estudiar detalladamente las posibilidades de la reacción del benzilmercaptano (este tio alcohol es especialmente útil porque sus derivados cristalizan muy bien) con cetonas esteroidales, no sólo en lo que se refiere a las condiciones de cada reacción sino también a la amplitud de su uso en presencia de otros grupos sensibles. Se dedicó especial atención a los derivados del pregnano por su íntima conexión con problemas sintéticos en la serie de los corticoesteroides.

En presencia de catalizadores de tipo ácido, especialmente cloruro de zinc, el mercaptano reacciona tanto con los 3-cetoesteroles saturados como con los Δ^4 -3-cetoesteroles, con formación de mercaptoles. Esto sucede con los grupos carbonilos en C-3 (2, 3, 4), C-7 (3, 3a), C-12 (3), C-17 (3, 5, 6), y C-20 (7). Ocasionalmente y dependiendo de las condiciones de la reacción, también se forman tioéteres de enol en presencia de cloruro de zinc (1, 2, 7) o ácido *p*-toluensulfónico (1, 8). Se ha intentado (3), aunque sin éxito, la adición en 1, 4 (o 3, 4) de benzilmercaptano al sistema Δ^4 -3-ceto. Si se exceptúan los ácidos biliares (2, 3, 4), no se ha investigado ningún otro esteroide en donde otros sustituyentes en la molécula puedan reaccionar con mercaptanos bajo un conjunto dado de condiciones.

Puesto que la mayor parte de los catalizadores ácidos ya estudiados parecen ser demasiado drásticos para ser usados con sustancias que tienen agrupamientos inestables en presencia de ácidos, se buscó un agente condensante más adecuado. El catalizador que demostró dar mejores resultados fué el clorhidrato de piridina en solución bencénica. Este había sido empleado una vez (1) con cierto éxito en la preparación de un 3[β -hidroxietil]-tioéter de enol. Cuando fué ensayado con benzil mercaptano y tres Δ^4 -3-cetoesteroides (Ie, If, Ig), cuyos benzil tioéteres de enol (II) ya son conocidos (2), se lograron excelentes rendimientos de los correspondientes tioéteres de enoles (IIe, IIf, IIg), aún en presencia de un fuerte exceso de mercaptano que probablemente favorecería la formación de mercaptoles (3). Cuando se aplicó a la progesterona (Ia), se obtuvo fácilmente el tioéter de enol

IIa sin observarse ninguna reacción en C-20 (en contraste con el cloruro de zinc (7)). Se comprobó la estructura del tioéter de enol por desulfuración, obteniéndose la $\Delta^{3,5}$ -pregnadien-20-ona (IIIa) no descrita anteriormente, y de ésta por hidrogenación, se obtuvo la conocida alopregnan-20-ona (IVa). Se demostró aun

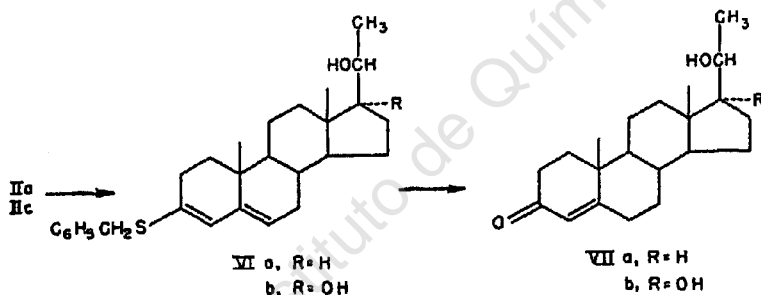


más la suavidad y posibilidad de aplicación general de este agente condensante en la preparación de los bencil tioéteres de enol del acetato de desoxicorticoesterona (IIb) * y de 17α -hidroxiprogesterona (IIc), los cuales tienen sustitutos inestables en C-17. Como era de esperarse, la cadena lateral espirocetálica característica de las sapogeninas no fué atacada, como puede verse por

* El producto de la desulfuración de IIb, 21 acetato de la $\Delta^{3,5}$ -pregnadien-21-ol-20-ona (IIIb), aunque de acuerdo con la estructura que se le asignó basándose en su análisis elemental, su espectro en el ultravioleta y su conversión a la conocida desoxialocetona IVb, mostró una rotación positiva anormalmente alta. Esto sucedió también con una muestra de IIIb preparada por otro método (véase sección experimental) y no puede darse ninguna explicación aceptable puesto que una acción vicinal es poco probable en este caso.

la conversión del Δ^4 -22-isoestirosten-3-ona * (Id) por medio de su tioéter de IId y dieno IIIId en el 22-isoaloespirostano (desoxitigogenina, IVd). En todos los casos (IIa-IIg), los tioéteres de enol fueron convertidos fácilmente por hidrólisis ácida en las correspondientes cetonas α, β -no saturadas originales.

La estabilidad que muestra el benciltioéter de enol en C-3 frente al hidruro de litio y aluminio ** ya ha sido empleada para la reducción de un grupo en C-17 (1). La aplicación de la reducción con hidruro de litio y aluminio a los tioéteres de enol de la progesterona (IIa) y 17 α -hidroxiprogestero (IIc), condujo predominantemente al isómero 20 β -hidroxi VI, y, por hidrólisis, a las



cetonas α, β -no saturada VIIa y VIIb. La Δ^4 -pregnen-17 α -20 β -diol-3-ona (VIIb) es un compuesto nuevo, y mientras que el correspondiente análogo 17 α -desoxi VIIa ha sido descrito (9), el presente método parece ser más adecuado para su obtención.

La reacción del bencilmercaptano con la 16-dehidroprogesterona (VIII), una sustancia con dos funciones carbonilo α, β -no saturadas en la misma molécula, representa un excelente ejemplo de como puede dirigirse la reacción por medio de una selección adecuada de las condiciones. Con clorhidrato de piridina como agente condensante, se puede aislar el 3-benciltioéter de enol (IX)

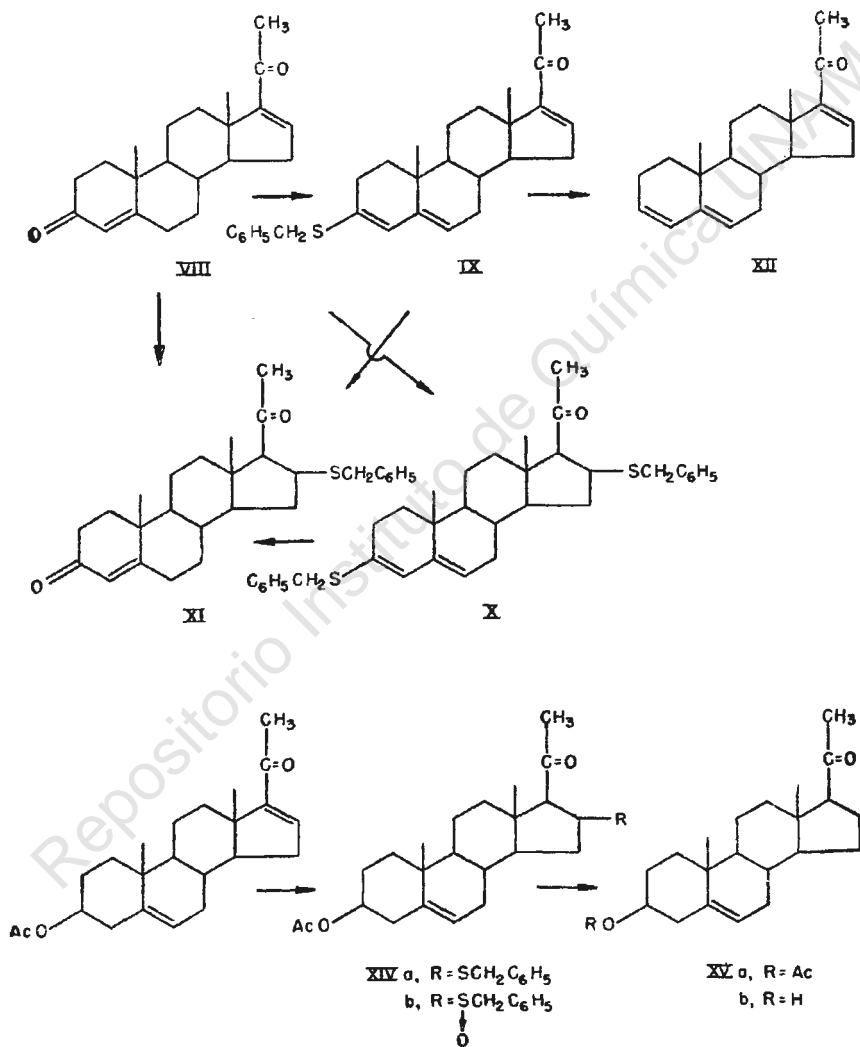
* Para la nomenclatura de las sapogeninas esteroidales, véase Rosenkranz y Djerassi, *Nature*, 166, 104 (1950).

** Los análogos de oxígeno (V) comparten esta propiedad. (Cf. Meystre, et al., *Helv. Chim. Acta*, 32, 1758, 1978 (1949) y Rosenkranz y Kaufmann, solicitud de patente en los E. U. (16886).

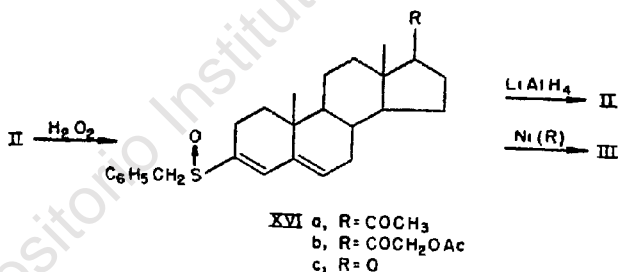
con un rendimiento de 43% y cuya estructura fué comprobada por desulfuración a la $\Delta^{3,5}$ -16-pregnatrien-20-ona (XII) y subsecuente reducción a la alopregnan-20-ona (IVa). El rendimiento comparativamente bajo se debe al hecho de que, aun bajo esas condiciones, cierta cantidad del producto sufre adición al sistema Δ^{16} -20-cetona. Esto quedó demostrado por la formación del 3-acetato de Δ^5 -16-benciltioéter de pregnen-3 β -ol-20-ona (XIVa) a partir del 3-acetato de $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-3 β -ol-20-ona (XIII) con clorhidrato de piridina. En presencia de un catalizador básico (piperidina), la adición en 1, 4 (o en 3, 4) al sistema Δ^{16} -20-cetona de la 16-dehidroprogesterona (VIII) (y también al de XIII) pudo ser lograda con gran facilidad. Este hecho está en contraste notable con la falta total de reactividad del sistema Δ^4 -3-ceto hacia la adición en 1, 4 de bencil mercaptano catalizada con bases,* que sin duda se debe a un impedimento estérico. La fácil adición del bencil mercaptano guarda un paralelismo cercano con la reacción del ion metóxido con los Δ^{16} -20-cetoesteroides (10, 11) bajo condiciones suaves. En esta forma, la 16-dehidroprogesterona condujo con rendimiento de 76% al 16-benciltioéter de progesterona (XI) que también pudo ser obtenido por hidrólisis ácida de su tioéter de enol X, el cual a su vez fué aislado por la condensación más drástica del bencil mercaptano con 16-dehidroprogesterona (VIII) usando ácido *p*-toluensulfónico como catalizador. Como era de esperarse, la desulfuración del 16-benciltioéter-3-benciltioéter de enol (X) dió la $\Delta^{3,5}$ -pregnadien-20-ona (IIIa), idéntica a un especimen sintetizado por hidrogenólisis del 3-benciltioéter de enol de progesterona (IIa). Se demuestra así claramente que mientras la formación de tioéteres de enol ocurre solamente en presencia de catalizadores ácidos, la adición en 1, 4 (o en 3, 4) a un sistema carbonilo α , β -no saturado y sin impedimento estérico, puede ocurrir ya sea con ácido o con base.

* A. Hauptmann (ref. 3) le resultó imposible aislar cualquier producto definido de la reacción en el caso de la Δ^4 -colestán-3-ona (Ig.). En nuestro laboratorio, la progesterona (Ia), la Δ^4 -androstén-3,17-diona (Ie) y la testosterona (If) se recuperaron sin alteración en presencia de piperidina, pero se formaron considerables cantidades de disulfuro de dibencillo.

Finalmente, se investigó la preparación y algunas reacciones de sulfóxidos de esteroides. La oxidación de un benciltioéter de enol (II) con peróxido de hidrogeno en solución alcohólica o



en dioxano, procedió rápidamente para dar un sulfóxido de benciltioéter de enol (XVI), un tipo de compuesto que parece no haber sido investigado antes. Una oxidación similar del 16-benciltioéter de la 20-cetona XIVa condujo al correspondiente sulfóxido XVIIb. Tanto la sulfoxido-cetona XIVb como los sulfóxidos de los tioéteres de enoles XVI se desulfuraron fácilmente con Níquel Raney * para dar la cetona IVa y el dieno III, respectivamente. Es interesante hacer notar que en el caso de la conversión al sulfóxido del tioéter del enol (XVI), el paso del azufre a un estado de oxidación más alto, se tradujo en un desplazamiento hipsocrómico del máximo característico en el ultravioleta de II, de $268 m\mu$ a $258 m\mu$ y en una resistencia notablemente superior hacia la hidrólisis ácida. Un aumento en la carga positiva en el átomo de azufre del sulfóxido, que da como resultado una descarga electrónica más pequeña, es la causa de esta resistencia hacia la hidrólisis ácida y del abatimiento del máximo en el ultravioleta, puesto que implica una mayor energía de estado de transición (cargas positivas adyacentes).



Los sulfóxidos de los tioéteres de enoles (XVI) estables al ácido pudieron ser convertidos en los tioéteres de enoles (II) *inestables* al ácido, como se ve por ejemplo, en la reducción con hidruro doble de litio y aluminio ** del 3-sulfóxido del bencil-

* La hidrogenólisis de los sulfóxidos es muy conocida; cf. *McOmie, Ann. Repts. Prog. Chem.*, 45, 200 (1949).

** La reducción de un sulfóxido a tioéter por medio del hidruro de litio y aluminio ha sido notificado en términos generales en el resumen de una conferencia dada por W. G. Brown en la Spring Lecture Series de 1950 de la North Jersey Section, A. C. S., New Brunswick, N. J. No se citó ningún ejemplo específico.

tioéter del enol de la Δ^4 -andosten-3, 17 diona (XVIc) para formar el 3-bencil tioéter del enol de la testosterona (IIf). En esta forma bajo ciertas condiciones es posible proteger una función Δ^4 -3 ceto en presencia de reactivos ácidos.

Ni el 16-benciltioéter de la progesterona (XI) ni el 3-sulfóxido del benciltioéter de enol de la progesterona (XVIa) mostraron actividad progestacional cuando fueron probados en conejos ovariectomizados con diez veces las dosis esencial de la progesterona.

PARTE EXPERIMENTAL *

3-bencil tioéter de enol de Δ^4 -andosten-3, 17 diona (IIe)
(1). Una solución de 3.0 g. de Δ^4 -andosten-3, 17-diona (Ie) en 150 cc. de benceno se secó destilando 25 cc. del disolvente; se agregaron 0.1 g. de clorhidrato de piridina, 10 cc. de etanol absoluto y 3 g. de bencil mercaptano y la mezcla se reflujo durante 3 horas. Después de diluir con éter, lavar con solución de carbonato de sodio, secar y evaporar, el residuo se cristalizó de metanol, dando 3.3 g. (81%) de tioéter de enol IIe en forma de agujas incoloras con p. f. 175-178°, máximo en el ultravioleta a 268 m μ (log. ϵ 4.39). No se observó depresión en el p.f. de mezcla con un espécimen preparado por el procedimiento de condensación con ácido toluensulfónico (1).

3-bencil tioéter del enol de la testosterona (IIf) (2).

La reacción se llevó a cabo en la misma forma que la anterior, con 1.9 g. de testosterona (If), 1.5 g. de bencil mercaptano, 0.1 g. de clorhidrato de piridina, 10 cc. de etanol y 150 cc. de

* Todos los p.f. han sido corregidos y fueron determinados en el bloque de Kofler. A menos que se advierta lo contrario, las rotaciones fueron llevadas a cabo en cloroformo y los espectros de absorción en el ultravioleta en solución de etanol de 95%. Estamos agradecidos a las señoritas Francisca Revaque y María Eugenia Frontana por estas medidas, a la señorita Amparo Barba de nuestro departamento microanalítico por los análisis de C y H, y a Mr. Joseph F. Alicino, Metuchen, N. J., por las determinaciones de S. El doctor Humberto Estrada contribuyó en ciertas fases del trabajo experimental.

benceno; rendimiento 1.5 g. (57%), p. f. 165-167.5° [α]²⁰D —117° (dioxano), máximo en el ultravioleta a 268 m μ (log. ϵ 4.38).

3-benciltioéter del enol de la Δ^4 -colestén-3-ona (IIg). (1, 8).

Se logró un rendimiento de 79% de tioéter de enol con p. f. 120-121°, máximos en el ultravioleta a 268 m μ (log. ϵ 4.20), cuando se condensaron 3.0 g. de Δ^4 -colestén-3-ona (Ig) con 6.0 g. de bencil mercaptano por el método del clorhidrato de piridina. Con las mismas proporciones de reactivos, en presencia de cloruro de zinc, se obtiene un rendimiento casi cuantitativo de mercaptol (3).

3-bencil tioéter del enol de la Δ^4 -22-isoespirosten-3-ona (IIId) (12).

Una condensación de 8 g. de cetona Id con 8 g. de bencil mercaptano en 150 cc. de benceno, en presencia de 1.5 g. de clorhidrato de piridina y 25 cc. de etanol, dió 6.7 g. del tioéter de enol IIId en forma de agujas pequeñas con p. f. 158-160°. Varias recristalizaciones de acetona elevaron el p. f. a 165-167°, [α]²⁰D —146.9° (dioxano), máximo en el ultravioleta a 268 m μ (log. ϵ 4.31).

Anál. Calc. para C₃₄H₄₆O₂S: C, 78.72; H, 8.93; S, 6.16

Encontrado: C, 78.62; H, 8.85; S, 6.40

La hidrólisis ácida (una hora de reflujo) regeneró la Δ^4 -22-isoespirosten-3-ona (Id).

$\Delta^3, 5$ -22-Isoespirostadieno (IIIId) (12). La desulfuración del tioéter de enol anterior (5 g.) fué llevada a cabo reflujiéndolo durante una hora con 800 cc. de acetona y 70 g. de catalizador de Níquel Raney W-2 (13) y dejando la solución a temperatura ambiente durante 24 horas. Filtrando, evaporando a sequedad y recristalizando de acetona-metanol, se obtuvieron 3.0 g. (78%) del dieno IIIId con p. f. 167-168°, [α]²⁰D-150°, máximos en el ultravioleta a 228 m μ (log. ϵ 4.27) y 234 m μ (log. ϵ 4.30); p. f. reportado (19) 168-169°.

Anál. Calc. para C₂₇H₄₀O₂: C, 81.76; H, 10.16.

Encontrado: C, 81.60; H, 10.31.

22-Isoaloespirostano (desoxitigogenina) (IVd). La hidrogenación de 1.0 g. del dieno IIIId en 100 cc. de acetato de etilo con 1.0 g. de catalizador paladio en carbón al 10%, dió como resultado el consumo de dos moléculas de hidrógeno en 1.5 horas. Una cristalización de metanol-acetato de etilo dió 0.82 g. del 22-isaloespirostano con p. f. 171-174°, prueba negativa con tetra-nitrometano. La muestra analítica tuvo p. f. 176-177.5°, $[\alpha]^{20}_D$ —73.9°; p. f. reportado: 173° (15).

Anál. calc. para C₂₇H₄₄O₂: C, 80.94; H, 11.07.

Encontrado: C, 81.08; H, 11.29.

3-Bencil tioéter del enol de la progesterona (IIa). La condensación de la progesterona (Ia) (8.0 g.) con bencil mercaptano (5.0 g.) en presencia de clorhidrato de piridina (1.0 g.) fué llevada a cabo en la misma manera que la anterior (reflujado 5 horas) y produjo 7.1 g. (65%) del éter de enol IIa con p. f. 142-144°. Cuando el clorhidrato de piridina fué sustituido por 0.2 g. de ácido *p*-toluensulfónico (el etanol también fué omitido) el rendimiento del éter de enol IIa bajó a 34%. Una recrystalización de acetona dió la muestra analítica con p. f. 146-148.5° $[\alpha]^{20}_D$ —50.7° (dioxano), máximo en el ultravioleta a 268 m μ (log. ϵ 4.36).

Anál. calc. para C₂₈H₃₀OS: C, 79.96; H, 8.62; S, 7.62

Encontrado: C, 79.89; H, 8.74; S, 7.50

Reflujado durante una hora 0.2 g. del tioéter de enol IIa con 0.5% de ácido clorhídrico en etanol se obtuvieron 0.11 g. (73%) de progesterona (Ia) p. f. 127-129°, que no sufrió depresión en mezcla con la hormona auténtica.

Δ^3 -*5-Pregnadien-20-ona (IIIa)*. Se desulfuraron 1.5 g. del tioéter del enol IIa reflujiéndolos con 200 cc. de acetona y 15 g. de Níquel Raney W-2 (13) durante cuatro horas: rendimiento: 0.7 g. (69%), p. f. 139-142° (después de recrystalizar de acetona-metanol), $[\alpha]^{20}_D$ —52.4°, máximos en el ultravioleta a 228 m μ (log. ϵ 4.27) y 234 m μ (log. ϵ 4.30).

Anál. Calc. para $C_{21}H_{30}O$: C, 84.50; H, 10.13
 Encontrado: C, 84.35; H, 9.87.

La *semicarbazona*, preparada por el método del acetato de sodio, fué recristalizada de metanol-cloroformo y mostró p. f. 248-250°, $[\alpha]^{20}_D -31.1^\circ$, máximo en el ultravioleta a 232 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 4.49).

Anál. Calc. para $C_{22}H_{33}ON_2$: C, 74.32; H, 9.35.
 Encontrado C, 74.18; H, 9.24.

La *oxima* dió un p. f. de 148-149°, $[\alpha]^{20}_D -25.6^\circ$, después de recristalizarla de metanol.

Anál. Calc. para $C_{21}H_{31}ON$: C, 80.46; H, 9.96.
 Encontrado: C, 80.78; H, 10.19.

Alopregnan-20-ona (IVa). La hidrogenación del dieno IIIa (paladio en carbón, en acetato de etilo) dió un rendimiento de 85% de alopregnan-20-ona con p. f. 136-137°, $[\alpha]^{20}_D +100^\circ$, el p. f. no sufrió depresión en mezcla con una muestra preparada a partir de 22-isoaloespiroetano (12) (IVa) (14); punto de fusión reportado (15), 128-130° a 136-139° $[\alpha]^{20}_D +102^\circ$.

Reducción con hidruro doble de litio y aluminio de 3-bencil tioéter del enol de progesterona (IIa).

Una solución de 3.0 g. del tioéter del enol IIa en 300 g. de éter se agregó durante un período de 10 minutos a una mezcla de 0.3 g. de hidruro doble de litio y aluminio en 100 cc. de éter y la mezcla se reflujó durante 15 minutos. Después de descomponer con agua (sin agregar ácido), se extrajo el producto con éter, se lavó y se evaporó a sequedad. Por cristalización en metanol se obtuvieron 1.82 g. (60%) de 3-bencil tioéter del enol de la Δ^4 -pregnen-20 β -ol-3-ona (VIa) con p.f. 138-140, $[\alpha]^{20}_D -128.4^\circ$ (dioxano), máximo en el ultravioleta a 268 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 4.41).

Anál. Calc. para $C_{25}H_{38}OS$: C, 79.57; H, 9.06; S, 7.57.
 Encontrado: C, 79.46; H, 9.13; S, 7.71.

Δ^4 -Pregnen-20 β -ol-3-ona (VIIa). El producto de la anterior reducción con hidruro doble de litio aluminio (1.0 g.) fué hidrolizado reflujándolo durante hora y media con 90 cc. de metanol, 10 cc. de agua y 0.5 cc. de ácido clorhídrico concentrado. Por dilución con agua, seguida de una extracción con éter, evaporación y recristalización de metanol diluido se obtuvieron 0.4 g. (60%) de la cetona VII, con p. f. 169-170°, $[\alpha]^{20}_D +83^\circ$, máximo en el ultravioleta a 242 m μ (log. ϵ 4.31); p. f. reportado (9): 171-172°, $[\alpha]^{20}_D +84 \pm 3^\circ$.

Anál. Calc. para C₂₁H₃₂O₂: C, 79.70; H, 10.19.

Encontrado: C, 79.43; H, 10.09.

El acetato, después de una recristalización de éter-pentano, mostró p. f. 159-161°, $[\alpha]^{20}_D +137^\circ$; punto de fusión reportado (9); 159-159.5°, $[\alpha]^{20}_D +140 \pm 4^\circ$.

3-Bencil tiéter del enol de la 17 α -hidroxiprogesterona (IIc). La 17 α -hidroxiprogesterona (Ic) (16) fué convertida con un rendimiento de 60% en su tioéter de enol IIc por el método del clorhidrato de piridina descrito anteriormente. La muestra analítica cristalizó de acetona-metanol en forma de agujas pequeñas con p. f. 182-183°, $[\alpha]^{20}_D -101.7^\circ$, máximo en el ultravioleta a 268 m μ (log. ϵ 4.38).

Anál. Calc. para C₂₈H₃₆O₂S: C, 77.02; H, 8.31; S, 7.33.

Encontrado: C, 77.17; H, 8.31; S, 7.60.

La hidrólisis ácida de 100 mg. del tioéter del enol IIc dió 40 mg. de 17 α -hidroxiprogesterona (Ic) pura, p. f. 217-219°.

Reducción con hidruro doble de litio y aluminio del 3-bencil tioéter del enol de la 17 α -hidroxiprogesterona (IIc).

La reducción de 1.0 g. de éter de enol IIc en 300 cc. de éter fué llevada a cabo con 0.2 g. de hidruro doble de litio y aluminio exactamente como se ha descrito para el derivado de la progesterona IIa. Una recristalización de metanol-acetona dió cristales incoloros (rendimiento de 60%) del 3-bencil tioéter del enol de la Δ^4 -pregnen-17 α , 20 β -diol-3-ona (VIb) con p. f. 194-196 $[\alpha]^{20}_D$

—135.2° (dioxano), máximo en el ultravioleta a 268 m μ (log. ϵ 4.40).

Anál. Calc. para C₂₈H₃₈O₂S: C, 76.67; H, 8.73; S, 7.29
Encontrado: C, 76.70; H, 8.91; S, 7.49

Δ^4 -Pregnen-17 α , 20 β -diol-3-ona (VIIb). La hidrólisis ácida del éter del enol (VIb) llevada a cabo en la manera usual, condujo con un rendimiento de 60% a la Δ^4 -pregnen-17 α , 20 β -diol-3-ona (VIIb), la cual, después de ser recrystalizada de acetona-hexano mostró p. f. 201-204° (cuando fué introducida a 190°), $[\alpha]^{20}_D +68.2^\circ$, máximo en el ultravioleta a 240 m μ (log. ϵ 4.29).

Anál.-Calc. para C₂₁H₃₂O₃: C, 75.86; H, 9.70.
Encontrado: C, 75.49; H, 9.53.

3-Bencil tioéter del enol del acetato de desoxicorticosterona (IIb). El método del clorhidrato de piridina aplicado a 3.0 g. de acetato de desoxicorticosterona (Ib) y 2 g. de bencil mercaptano (reflujando 2.5 horas) produjo 2.3 g. (60%) de agujas con p. f. 156-159°. La muestra analítica se obtuvo de metanol-acetona, con p. f. 162-164°, $[\alpha]^{20}_D -23.7^\circ$ (dioxano), máximo en el ultravioleta a 268 m μ (log. ϵ 4.30).

Anál. Calc. para C₃₀H₃₈O₃S: C, 75.28; H, 8.00; S, 6.68

Encontrado: C, 75.39; H, 8.29; S, 6.77

Acetato de $\Delta^3, 5$ -pregnadien-21-ol-20-ona (IIIb). Ver nota * en la pág. 3. (a) Por deshidratación del 21 acetato de Δ^5 -pregnen-3, 21-diol-20-ona. Se reflujó durante 3 horas una solución de 2.0 g. de 21-acetato de Δ^5 -pregnen-3 β , 21-diol-20-ona con 4.0 g. de pentóxido de fósforo (17) y 125 cc. de benceno. El producto fué aislado por dilución con éter, lavado con agua, evaporación y cromatografía del residuo aceitoso. Una recrystalización de acetona dió 0.6 g. (32%) de agujas incoloras con p. f. 153-155°, $[\alpha]^{20}_D +46.5$, máximo en el ultravioleta a 232 m μ (log. ϵ 4.30).

Anál. Calc. para C₂₃H₃₂O₃: C, 77.48; H, 9.04
Encontrado: C, 77.09; H, 8.93

(b) *Por desulfuración del 3-bencil tioéter de enol del acetato de desoxicorticosterona (IIb)*. Ver nota * en la pág. 3. Sin que influyeran las condiciones de la reacción, aparentemente siempre ocurrió algo de reducción en el sistema diénico y el dieno no pudo ser aislado libre de contaminaciones. Los mejores resultados se obtuvieron al reflujar durante dos horas una solución en acetona de 0.5 g. del tioéter de enol IIb con 4 g. de Níquel Raney W-2; rendimiento: 0.3 g. (78%) p. f. 166-168°, $[\alpha]^{20} +70.6^\circ$, máximos en el ultravioleta a 228 $m\mu$ (log. ϵ 4.01) y 234 $m\mu$ (log. ϵ 4.03).

Anál. Encontrado: C, 77.11; H, 9.22

21-acetato de alopregnan-21-ol-20-ona (IVb). La hidrogenación del dieno anterior (procedimiento b) dió 83% del acetato de alopregnan-21-ol-20-ona (IVb) con p. f. 202-203°, $[\alpha]^{20D} +101.8^\circ$. La prueba con tetranitrometano fué negativa y el producto no dió depresión en el p. f. de la mezcla con un espécimen auténtico (14) preparado a partir de alopregnan-20-ona.

Anál. Calc. para $C_{23}H_{36}O_3$: C, 76.62; H, 10.06
Encontrado: C, 76.79; H, 10.29

3-bencil tioéter del enol de $\Delta^{4,16}$ -Pregnadien-3, 20-diona (IX). Se reflujaron durante 4 horas 3.0 g. de 16-dehidroprogesterona (VIII) con 2.0 g. de bencil mercaptano, 0.2 g. de clorhidrato de piridina, 10 cc. de etanol absoluto y 150 cc. de benceno. La elaboración usual condujo a 1.7 g. (43%) de tioéter del enol (IX) con p. f. 171-173°, $[\alpha]^{20D} -99.2^\circ$ (dioxano), máximos en el ultravioleta a 242 $m\mu$ (log. ϵ 4.27) (debido al agrupamiento Δ^{16} -20-ceto) y 268 $m\mu$ (log. ϵ 4.36).

Anál. Calc. para $C_{28}H_{34}OS$: C, 80.33; H, 8.18; S, 7.65
Encontrado: C, 80.58; H, 8.35; S, 7.72

$\Delta^{3,5,16}$ -Pregnatrien-20-ona (XII). La desulfuración del tioéter de enol IX (0.8) fué lograda reflujándolo durante 3 horas en acetona con 8.0 g. de Níquel Raney W-2. El trieno (0.4 g.; 70%) cristalizó de metanol-acetona en forma de agujas blancas

con p. f. 149-150°, $[\alpha]^{20}_D$ —114.9°, máximos en el ultravioleta a 234 m μ (log. ϵ 4.48) y 318 m μ (log. ϵ 1.75). Shoppee y Prins (18) obtuvieron lo que probablemente es el mismo compuesto en estado algo impuro (p. f. 142-143°, $[\alpha]^{20}_D$ —106°), como sub-producto de la pirólisis de 3-acetoxi-17-benzoiloxi- Δ^5 -pregnen-20-ona.

Anál. Calc. para C₂₁H₂₈O: C, 85.08; H, 9.51
Encontrado: C, 85.31; H, 9.61

La *oxima*, obtenida por el método de la piridina, fué recristalizada de metanol-cloroformo, p. f. 172-174°, $[\alpha]^{20}_D$ —121.7°.

Anál. Calc. para C₂₁H₂₈ON: C, 80.98; H, 9.38
Encontrado: C, 81.14; H, 9.41

La hidrogenación del trieno XII procedió rápidamente en solución de acetato de étilo con catalizador de paladio en carbón, consumiendo 3 moléculas de hidrógeno y condujo, con un rendimiento de 78%, a la alopregnan-20-ona (IVa) con p. f. 134-135°, $[\alpha]^{20}_D$ +100°.

3-Bencil tioéter del enol de 16-tio bencil éter de la progesterona (X). Se reflujo durante 4 horas una solución de 8.0 g. de 16-dehidroprogesterona (VIII) en 250 cc. de benceno con 5.5 g. de bencil mercaptano y 0.3 g. de ácido *p*-toluensulfónico. La elaboración usual, seguida de recristalización, dió 7.1 g. (51%) de cristales ligeramente amarillentos con p. f. 126-128°, $[\alpha]^{20}_D$ —92.8° (dioxano), máximo a 268 m μ (log. ϵ 4.37); nótese la ausencia de máximo a 242 m μ , en comparación con IX.

Anál. Calc. para C₃₅H₄₂OS₂: C, 77.43; H, 7.80; S, 11.81
Encontrado: C, 77.03; H, 7.88; S, 12.08

La *semicarbazona* (método de la piridina) fué obtenida en forma de un polvo blanco microcristalino, después de recristalizarlo de metanol-cloroformo: p. f. 147-149°, máximo en el ultravioleta a 268 m μ (log. ϵ 4.37).

Anál. Calc. para $C_{39}H_{45}ON_3S_2$: C, 72.06; H, 7.56; N, 7.00; S, 10.69

Encontrado: C, 71.98; H, 7.66; N, 7.16; S, 10.44

La desulfuración con Níquel Raney del 16-tiobencil éter de 3-bencil tioéter de enol X, produjo 73% de $\Delta^3,^5$ -pregnadien-20-ona (IIIa) (véase lo anterior) con p. f. 139-141°, $[\alpha]^{20}_D -53.8^\circ$.

16-Tiobencil éter de progesterona (XI). a) Por adición de bencilmercaptano a la $\Delta^4,^16$ -pregnadien-3, 20-diona (VII). Una solución de 3.0 g. de $\Delta^4,^16$ -pregnadien-3, 20-diona (VIII), 2.0 cc. de bencilmercaptano y 3 cc. de piperdina en 150 cc. de benceno, fué concentrada ligeramente por destilación para eliminar completamente la humedad, y después refluada durante 3 horas. Después de la elaboración usual, el 16-tiobencil éter de la progesterona (3.2 g., 76%) cristalizó de hexano-acetona, con p. f. 143-145°, $[\alpha]^{20}_D +61.5^\circ$ (dioxano), máximo en el ultravioleta a 240 $m\mu$ (log. ϵ 4.29).

Anál. Calc. para $C_{28}H_{36}O_2S$: C, 77.01; H, 8.31; S, 7.34

Encontrado: C, 76.91; H, 8.44; S, 7.40

3-semicarbazona (método del acetato de sodio) mostró p. f. 202-204°, máximo en el ultravioleta a 268 $m\mu$ (log. ϵ 4.68).

Anál. Calc. para $C_{29}H_{39}O_2N_3S$: C, 70.56; H, 7.96; N, 8.50; S, 6.48

Encontrado: C, 70.42; H, 7.97; N, 8.80; S, 6.35

(b) *por hidrólisis ácida del 3-bencil tioéter del enol de $\Delta^4,^16$ -pregnadien-3, 20-diona (IX)*. Se refluó durante 3 horas 0.5 g. de bencil tioéter de enol IX con 100 cc. de ácido clorhídrico concentrado. Por el procedimiento usual, se aislaron 0.4 g. de 16-tiobencil éter de la progesterona (XI) con p. f. 142-145°, que no dió depresión al mezclarla con un especimen preparado de acuerdo con (a); la rotación y el espectro también fueron idénticos. Para probar que el desarrollo de esta reacción implica hidrólisis inicial para formar 16-dehidroprogesterona (VIII) segun-

da por una adición del bencilmercaptano liberado a la doble ligadura Δ^{16} , * se reflujaron durante tres horas 1.0 g. de la 16-dehidroporgesterona (VIII) con 0.6 cc. de bencilmercaptano, 1 cc. de ácido clorhídrico concentrado y 150 cc. de metanol. El 16-tiobencil éter de la progesterona (1.05 g.) aislado en esta forma (p. f. 142-144°) resultó idéntico en todos respectos (rotación, espectro) con el material sintetizado de acuerdo con (a).

(c) *Por hidrólisis ácida del 3-bencil tioéter del enol de 16-tiobencil éter de la progesterona (X)*. Empleando las condiciones descritas en (b), el tioéter de enol X fué convertido al 16-tiobencil éter de la progesterona con un rendimiento de casi 90%.

3-Acetato de Δ^5 -16-tiobencil éter de la pregnen-3 β -ol-20-ona (XIV). Se conservó a temperatura ambiente durante cuatro días una solución de 2.0 g. de 3-acetato de $\Delta^5, 16$ -pregnadien-3 β -ol-20-ona (XIII) en 70 cc. de benceno con 3.0 g. de bencil mercaptano y 4.0 cc. de piperidina. Después de lavar con ácido clorhídrico diluído, con solución de carbonato y con agua, se evaporó y se recrystalizó de hexano, obteniéndose 2.05 g. (74%) de cristales incoloros con p. f. 124-125°, $[\alpha]^{20D} -40.2^\circ$ (dioxano); no mostró máximo en el ultravioleta a 240 $m\mu$.

Anal. Calc. para $C_{30}H_{40}O_3S$: C, 74.96; H, 8.38; S, 6.65

Encontrado: C, 74.83; H, 8.41; S, 6.98

Cuando la reacción fué llevada a cabo por el método del clorhidrato de piridina (reflujando 5 horas), se aisló con rendimiento de 71, % una forma polimórfica de XIVa, p. f. 78-80°, $[\alpha]^{20D} -39.8^\circ$ (dioxano). Por hidrogenólisis y oxidación con peróxido de hidrógeno se obtuvieron los mismos productos (véase después) que con la forma polimórfica que funde a 125°.

La desulfuración de ambos productos (p. f. 80° y 125°) en la forma usual, condujo, con un rendimiento de 90%, al 3-acetato de Δ^5 -pregnen-3- β -ol-20-ona (XV), p. f. 147-148°, $[\alpha]^{20D} +16^\circ$, y por saponificación se obtuvo la pregnolona libre (XVb), p. f. 188-190°, $[\alpha]^{20D} +25^\circ$; no hubo depresión en p. f. cuando se mezclaron con especímenes auténticos.

Sulfóxido del acetato de $\Delta^5, 16$ -tioéter de bencil pregnen-3 -ol-

20-ona. Una mezcla de 2.5 g. de acetato de 16-bencil tioéter de la pregnenolona (XIVa), 150 cc. de etanol, 5 cc. de solución saturada de carbonato de sodio y 15 cc. de peróxido de hidrógeno al 30% se calentó durante 5 minutos en el baño de vapor. Después de aislar el producto en la forma usual y de recrystalización de hexano-acetona, se obtuvieron 1.5 g. (58%) del sulfóxido (XIVb), con p. f. 141-143.5°, $[\alpha]^{20}_D -35.3^\circ$ (dioxano).

Anál. Calc. para $C_{30}H_{40}O_4S$: C, 72.55; H, 8.11; S, 6.44
Encontrado: C, 72.30; H, 8.22; S, 6.51

La desulfuración con Níquel Raney W-2 dió 75% del 3-acetato de Δ^5 -pregnen-3 β -ol-20-ona (XVa).

Sulfóxido de 3-bencil tioéter del enol de Δ^4 -androsen-3, 17-diona (XVIc). Una solución caliente de 1.0 g. del tioéter del enol IIc en 150 cc. de dioxano fué tratado con 10 cc. de solución de peróxido de hidrógeno al 30%, calentada 5 minutos en el baño de vapor y después vertida en agua. Extrayendo con éter, evaporando y recrystalizando el residuo sólido de una mezcla de metanol y cloruro de metileno, se obtuvieron 0.7 g. (67%) del correspondiente sulfóxidoéter de enol XVIc con p. f. 217-219° (descomposición), $[\alpha]^{20}_D -113^\circ$ (dioxano), máximo en el ultravioleta a 258 $m\mu$ (log. ϵ 4.35).

Anál. Calc. para $C_{26}H_{32}O_2S$: C, 76.43; H, 7.89; S, 7.83
Encontrado: C, 76.60; H, 7.87; S, 7.56

Una hidrólisis ácida llevada a cabo en la forma descrita anteriormente para la ruptura de los tioéteres de enol, pero refluyendo durante 2 horas, dió como resultado el que se recuperara 63% del sulfóxido. La hidrogenólisis dió 58% de la $\Delta^3, 5$ -androstadien-17-ona (IIIe) con p. f. 80-82°, máximos en el ultravioleta a 228 $m\mu$ (log. ϵ 4.29) y 234 $m\mu$ (log. ϵ 4.31).

Reducción con hidruro doble de litio y aluminio del sulfóxido del 3-bencil tioéter del enol de Δ^4 -androsen-3, 17-diona (XVIc). Durante un período de 15 minutos se agregó una solución de 2.0 g. del sulfóxido XVIc en 350 cc. de tetrahidrofurano seco a una solución de 0.8 g. de hidruro de litio y aluminio en 50 cc.

de tetrahidrofurano y se refujó la mezcla durante 15 minutos adicionales. Después de agregar agua, el producto fué aislado extrayéndolo con éter, lavando con agua, secando y evaporando a sequedad. Una cristalización de metanol dió 1.1 g. (57%) del 3-bencil tioéter del enol de la testosterona (II f) con p. f. 164-166°, $[\alpha]^{20}_D$ -114° (dioxano), máximo en el ultravioleta a 268 $m\mu$ (log. ϵ 4.31). La hidrólisis ácida produjo 82% de testosterona (I f) con p. f. 152-154°, $[\alpha]^{20}_D$ $+109.2^\circ$, máximos en el ultravioleta a 242 $m\mu$ (log. ϵ 4.25).

Sulfóxido de 3-bencil tioéter del enol de la progesterona (XVIa). La oxidación del tioéter de enol IIa (3.0 g.) fué llevada a cabo calentándolo durante 15 minutos en baño de vapor con 350 cc. de dioxano, 20 cc. de peróxido de hidrógeno al 30% y 5 cc. de solución de carbonato de sodio. Después de diluir con agua, se extrajo el sulfóxido con una mezcla de cloruro de metileno y éter y se recrystalizó de cloruro de metileno-metanol; rendimiento 1.7 g. (48%), p. f. 200-201°, $[\alpha]^{20}_D$ -94.3° (dioxano), máximo en el ultravioleta a 258 $m\mu$ (log. ϵ 4.32).

Anál. Calc. para $C_{28}H_{36}O_2S$: C, 77.02; H, 8.31; S, 7.33
Encontrado: C, 77.45; H, 8.51; S, 7.30

Sulfóxido del 3-bencil tioéter de enol del acetato de la desoxicorticosterona (XVIb). Se conservó a temperatura ambiente durante 48 horas una solución de 5.0 g. del 3-bencil tienol éter del acetato de desoxicorticosterona (VIb) en 300 cc. de dioxano y 20 cc. de peróxido de hidrógeno al 30%. La elaboración usual seguida de una recrystalización de acetona-metanol produjo 2.6 g. (50%) del sulfóxido del 3-bencil tioéter del enol del acetato de desoxicorticosterona (XVIb) con p. f. 171-173° (desc.), $[\alpha]^{20}_D$ -82.8° (dioxano), máximo en el ultravioleta a 258 $m\mu$ (log. ϵ 4.32).

Anál. Calc. para $C_{30}H_{38}O_4S$: C, 72.84; H, 7.74; S, 6.46
Encontrado: C, 72.89; H, 8.10; S, 6.40

RESUMEN

Se ha comprobado que el clorhidrato de piridina es un catalizador excelente para la reacción de Δ^4 -3-ceto esteroides (I) con bencil mercaptano para formar los correspondientes 3-bencil tioéteres de enol (II), especialmente cuando existen en la molécula grupos carbonilo sensibles, tales como la cadena lateral cetol, el agrupamiento 17 α -hidroxi-20-cetona característico de los corticosteroides adrenales y el sistema espirocetálico de las sapogeninas. Todos los tioéteres de enol fueron desulfurados para dar los $\Delta^{3,6}$ -dienos (III) y después se hidrogenaron para obtener los 3-desoxialoesteroides (IV). Se ha demostrado que la reducción con hidruro doble de litio y aluminio de los 3-bencil tioéteres de enol que contienen un grupo 20-ceto, conduce primordialmente a la formación del isómero 20 β -hidroxi. Es posible la adición en 1, 4 de bencil mercaptano a un sistema cetónico α, β no saturado, cuando no existen impedimentos estéricos. En el caso de la 16-dehidroprogesterona (VIII) fué posible la preparación del bencil tioéter de enol y la adición en 1, 4, tanto en forma aislada como concurrente, dependiendo de las condiciones en que se efectúa la reacción. Por oxidación de los correspondientes tioderivados, se prepararon tanto los 3-bencil sulfóxidoéteres de enol como los 16-bencil sulfóxido esteroides. Se encontró que el sulfóxidoéter de enol (XVI) mostró ser resistente a la hidrólisis ácida, pero se le pudo convertir, por medio de la reducción con hidruro doble de litio y aluminio, en el tioéter de enol (II) inestable a los ácidos.

BIBLIOGRAFIA

- (1) ROSENKRANZ, KAUFMANN Y ROMO, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 3689 (1949).
- (2) BERNSTEIN Y DORFMAN, *ibid.*, **68**, 1152 (1946).
- (3) HAUPTMANN, *ibid.*, **69**, 562 (1947).
- (3a) RALLS, DODSON Y RIEGEL, *ibid.*, **71**, 3320 (1949).

- (4) JONES, WEBB Y SMITH, *J. Chem. Soc.*, 2764 (1949).
- (5) NORIMBERSKA, NORIMBERSKY Y OLALDE, *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 1256 (1948).
- (6) LEVIN Y THOMPSON, *ibid.*, 70, 3140 (1948).
- (7) JEANLOZ, *ibid.*, 72, 2281 (1950).
- (8) Patente húngara 135, 687, *C. A.*, 44, 4047 (1949). (1949).
- (9) WIELAND Y MIESCHER, *Helv. Chim. Acta*, 32, 1922
- (10) DJERASSI, ROSENKRANZ, IRIARTE, BERLÍN Y ROMO, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 1523 (1951).
- (11) FUKUSHIMA Y GALLAGHER, *ibid.*, 72, 2306 (1950); 73, 196 (1951).
- (12) ROSENKRANZ Y DJERASSI, *Nature*, 166, 104 (1950).
- (13) ADKINS Y PAVLIC, *J. Am. Chem. Soc.*, 69 3039 (1947).
- (14) MANCERA, ROSENKRANZ Y DJERASSI, *J. Org. Chem.* 16, 192, (1951).
- (15) MARKER Y LAWSON, *J. Am. Chem. Soc.*, 61, 852 (1939); MEYSTRE Y MIESCHER, *Helv. Chim. Acta* 28, 1497 (1945).
- (16) ROSENKRANZ, PATAKI, KAUFMANN, BERLÍN Y DJERASSI, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 4081 (1950).
- (17) Cf. BURROWS, COOK, ROE Y WARREN, *Biochem. J.* 31, 950 (1937).
- (18) SHOPPEE Y PRINS, *Helv. Chim. Acta*, 26, 1004 (1943).
- (19) MARKER Y TURNER, *J. Am. Chem. Soc.*, 36, 767 (1914).