

EXPERIMENTOS DE AROMATIZACION EN LA SERIE DEL COLESTEROL *

J. Romo, G. Rosenkranz y Carl Djerassi.

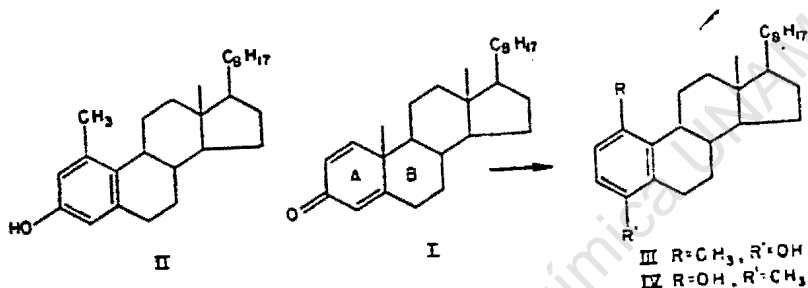
Publicación conjunta de los Laboratorios de Investigación de Syntex, S. A., y del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Se ha intentado varias veces la preparación de esteroides en los que el anillo hidroaromático A, con el grupo metílico angular en C-10, es reemplazado por un anillo fenólico. En 1936 Marker y colaboradores (1) anunciaron en una comunicación preliminar que el dehidroneoergosterol formaba el fenol tetrahidrodehidroneoergosterol al reducirlo con sodio en alcohol amílico. Los detalles experimentales nunca fueron notificados y el hecho no pudo ser comprobado por otros investigadores (2). En 1941 Inhoffen y Zühlsdorff (3) aplicaron el rearrreglo dienona-fenol por catálisis ácida a la 1,4-colestadien-3-ona (I) y adjudicaron la estructura II al producto resultante. Esta reacción constituiría la síntesis parcial de un análogo aromático del colesterol con un grupo metílico en posición 1, pero la reciente síntesis de 1-metil-3-hidroxi-19-nor-1, 3, 5-colestatrieno (II) en este laboratorio (4) demuestra claramente que el producto de Inhoffen (3) pertenece a la serie de los "x-metilheterofenoles" y probablemente tiene la estructura III o IV (5). Los intentos anteriores para preparar el análogo aromático del colesterol (VII) sin el grupo metílico en C-1 por tratamiento térmico de la 1,4-colestadien-3-ona (I), no tuvieron éxito (3, 6).

Recientemente se ha notificado (7, 8) que la aromatización

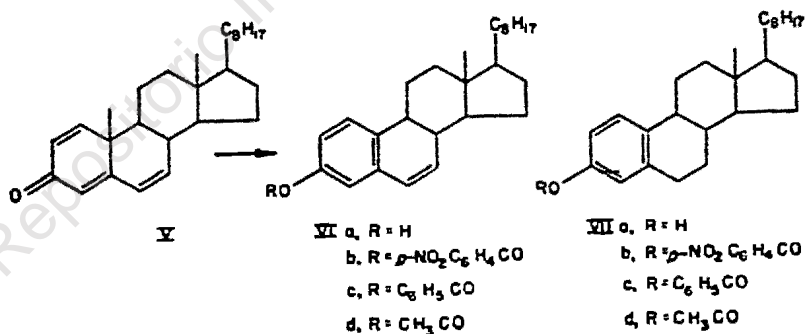
* Traducido del *Journal of Organic Chemistry*, 15, 1289 (1950), con permiso de los editores.

en fase de vapor de 1,4,6-trien-3-onas de la serie del androstano conduce a 6-dehidrofenoles de la serie de los estrógenos, los cuales pueden dar, por hidrogenación, estrógenos naturales con un alto rendimiento. El presente trabajo trata sobre la aplicación



de ese método a la primera síntesis hecha con éxito de un derivado del colesterol, que tiene un anillo aromático A y no posee grupo metílico en C-1.

Los primeros intentos de aromatizar la 1,4,6-colestatrien-3-ona (V) en una solución de aceite mineral (7,8,9) fallaron porque el producto resultante era demasiado soluble para cristali-



zarlo en ese medio. La sustitución de tetralina (10) en lugar del aceite mineral y una temperatura de 670-700°, dió resultados satisfactorios, puesto que la evaporación del disolvente dejó como residuo un aceite, del cual se obtuvo fácilmente un *p*-nitro-

benzoato cristalino (VIb). Saponificando el *p*-nitrobenzoato, se obtuvo el fenol libre, 3-hidroxi-19-nor-1,3,5,6-colestatetraeno (VIa), y la esterificación del fenol produjo el benzoato (VIc) y el acetato (VId). La rotación negativa y el espectro de absorción en el ultravioleta (máximo principal a 266 $m\mu$) están perfectamente de acuerdo con esa formulación (4,8). El fenol VIa absorbió fácilmente una molécula de hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio en carbón al 5% y condujo al deseado análogo aromático del colesterol, el 3-hidroxi-19-nor-1,3,5-colestatrieno (VIIa), que se caracterizó además, por tres derivados (VIIb,c,d). Hay que hacer notar que los derivados correspondientes en las series del tetraeno (VI) y del trieno (VII) poseen puntos de fusión casi idénticos, pero, como ya se ha observado en la serie de los estrógenos (8), la hidrogenación de la doble ligadura 6,7 dió como resultado un gran desplazamiento dextrorrotatorio de la rotación específica y, además, el espectro de absorción en el ultravioleta (máximo a 284 $m\mu$ y mínimo a 250 $m\mu$) fué el típico de un simple fenol. Al igual que los derivados correspondientes que llevan un grupo 1-metilo (4), los fenoles (VIa y VIIa) que se han descrito aquí, son muy ligeramente solubles en álcali acuoso al 5% y no dan color con una solución alcohólica de cloruro férrico. Ambos fenoles son bastante sensibles a la oxidación atmosférica.

PARTE EXPERIMENTAL *

3-Hidroxi-19-nor-1,3,5,6-colestatetraeno (VI). Una solución de 40 g. de 1,4,6-colestatrien-3-ona (V) (4,7,8) en 2.1 de tetralina recientemente destilada, se dejó caer durante un período de 100 minutos a través de un tubo de vidrio vertical (32 x 3.00 cm.),

* Todos los puntos de fusión están corregidos y fueron determinados en el aparato de Kofler. A menos que se indique lo contrario, las rotaciones se determinaron en solución 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 las rotaciones y espectros, y a la señorita Amparo Barba por los análisis efectuados en nuestro Departamento Microanalítico.

lleno de hélices Pyrex y calentado a 670-700°. El condensado fué concentrado al vacío hasta un volumen pequeño y el resto de la tetralina se eliminó por arrastre con vapor. El residuo se extrajo con éter, se secó y evaporó a sequedad, dejando 34 g. de un aceite café, que se disolvió en 200 cc. de piridina. Después de agregar 34 g. de cloruro de *p*-nitrobenzoilo, la mezcla se calentó brevemente en el baño de vapor y se dejó a temperatura ambiente hasta el día siguiente. El *p*-nitrobenzoato (VIb), se aisló diluyéndola mezcla con agua, extrayendo con cloroformo y lavando perfectamente con ácido clorhídrico diluido y solución de carbonato de sodio; la solución clorofórmica seca se concentró y se diluyó con metanol. El precipitado café oscuro (25 g.) se disolvió en una mezcla de 300 cc. de benceno y 100 cc. de hexano y se filtró a través de una columna de 300 g. de alúmina. La evaporación del disolvente y dos recrystalizaciones de una mezcla de cloroformo y metanol dieron 13 g. (25%) de *p*-nitrobenzoato VIIb con p.f. 204-206°, $[\alpha]^{20}_D -53.4^\circ$. Una recrystalización posterior de metanol-acetato de etilo dió la muestra analítica con p.f. 218-220°, $[\alpha]^{20}_D -53^\circ$, máximo en el ultravioleta a 264 m μ , log. ϵ 4.37) (cloroformo).

Anál. calc. para C₃₃H₄₁NO₄: C, 76.86; H, 8.01; N, 2.71.

Encontrado: C, 77.00; H, 8.13; N, 2.95.

Se refluaron 3 g. del *p*-nitrobenzoato VIb durante 30 minutos con 200 cc. de metanol y 3 g. de hidróxido de potasio, se diluyó con agua, se aciduló y se extrajo con éter. Por evaporación del disolvente y trituración con hexano se obtuvieron 2 g. (93%) del fenol VIa p.f. 110-115°. La muestra analítica cristalizó de metanol diluido en forma de agujas incoloras, volviéndose amarillas al calentarlas, p.f. 121-123°, $[\alpha]^{20}_D -59.2^\circ$, máximos en el ultravioleta a 224 m μ (log. ϵ 4.49), 266 m μ (log. ϵ 3.96) y 304 m μ (log. ϵ 3.21).

Anál. calc. para C₂₆H₃₈O: C, 85.18; H, 10.44.

Encontrado: C, 84.92; H, 10.55.

La benzoilación con cloruro de benzoilo a temperatura am-

biente durante un día de 0.5 g. del fenol VIa disueltos en piri-dina, produjo 0.52 g. de benzoato VIc, que cristalizó de metanol-éter en dos formas polimórficas, p.f. 138-140° o p.f. 128-130°, $[\alpha]^{20}_D -43.7^\circ$, máximos en el ultravioleta a 230 $m\mu$ (log. ϵ 4.49) y 262 $m\mu$ (log. ϵ 4.03).

Anál. Calc. para $C_{33}H_{42}O_2$: C, 84.20; H, 8.99.

Encontrado: C, 84.33; H, 9.24.

El acetato VI d cristalizó de metanol-éter en forma de placas incoloras con p.f. 96-98°, $[\alpha]^{20}_D -42^\circ$, máximos en el ultravioleta a 226 $m\mu$ (log. ϵ 4.50) y 264 $m\mu$ (log. ϵ 4.09).

Anál. Calc. para $C_{28}H_{40}O_2$: C, 82.30; H, 9.86.

Encontrado: C, 82.22; H, 10.09.

3-Hidroxi-19-nor-1, 3, 5-colestatrieno (VII). Una solución de 5 g. del tetraeno VIa en acetato de etilo fué agitada con 0.5 g. de catalizador paladio en carbón al 5% (American Platinum Works, Newark, N. J.), en una atmósfera de hidrógeno durante 45 minutos, al cabo de los cuales el consumo de hidrógeno correspondió a una molécula. Filtrando, evaporando el disolvente hasta sequedad y recristalizando de metanol se obtuvieron 4.2 g. (83%) del fenol VIIa en forma de agujas con p. f. 113-114°, $[\alpha]^{20}_D +74.9^\circ$, máximo en el ultravioleta a 284 $m\mu$ (log. ϵ 3.20) y mínimo a 250 $m\mu$ (log. ϵ 2.30).

Anál. Calc. para $C_{26}H_{40}O$: C, 84.71; H, 10.93.

Encontrado: C, 84.59; H, 11.10.

Se prepararon los siguientes derivados del fenol VIIa:
p-nitrobenzoato VII b. (de acetato de etilo-metanol), p. f. 211-213°, $[\alpha]^{20}_D +56.4^\circ$.

Anál. Calc. para $C_{33}H_{43}NO_4$: C, 76.56; H, 8.37.

Encontrado: C, 76.67; H, 8.39.

Benzoato VIIc (de éter-metanol), pequeñas agujas, p.f. 138-140°, $[\alpha]^{20}_D +50.5^\circ$.

Anál. Calc. para $C_{33}H_{44}O_2$: C, 83.84; H, 9.38.

Encontrado: C, 84.01; H, 9.34.

Acetato VIIId (de étre-metanol), p. f. 93.5-95°, $[\alpha]^{20}_D +62^\circ$, máximo en el ultravioleta a 265 m μ (log. ϵ 2.63) y mínimo a 252 m μ (log. ϵ 2.53).

Anál. Calc. para $C_{28}H_{42}O_2$: C, 81.89; H, 10.30.

Encontrado: C, 81.98; H, 10.15.

RESUMEN

La aromatización de 1, 4, 6-colestatrien-3-ona (V) en tetralina a 700° produjo 3-hidroxi-19-nor-1,3,5,6-colestatetraeno (VI), el cual por hidrogenación condujo al fenol VII, un análogo del colesterol que tiene un anillo aromático A. Ambos fenoles se caracterizaron por medio de varios derivados.

BIBLIOGRAFIA

- (1) MARKER, KAMM, OAKWOOD Y LAUCIUS, *J. Am. Chem. Soc.*, 58, 1503 (1936).
- WINDAUS Y DEPPE, *Ber.*, 70, 76 (1937); cf. RUZICKA, MÜLLER Y MÖRGELLI, *Helv. Chim. Acta*, 21, 1394 (1938).
- (3) INHOFFEN Y ZÜHLSORFF, *Ber.*, 74, 604 (1941).
- (4) ROMO, DJERASSI Y ROSENKRANZ, *J. Org. Chem.* 15, 896 (1950).
- (5) WOODWARD Y SINGH, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 494 (1950).
- (6) WILDS Y DJERASSI, *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 2132 (1946).
- (7) ROSENKRANZ, DJERASSI, KAUFMANN, PATAKI Y ROMO, *Nature*, 165, 814 (1950).
- (8) DJERASSI, ROSENKRANZ, ROMO, PATAKI Y KAUFMANN, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 4534 (1950).
- (9) HERSHBERG, RUBIN Y SCHWENK, *J. Org. Chem.*, 15, 292 (1950).
- (10) DJERASSI Y SCHOLZ, *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 3962 (1949) y referencias citadas en ese mismo.