

$\Delta^{4,6}$ -22-ISOESPIROSTADIEN-3 β -OL y $\Delta^{2,4,6}$ -ISOESPIROSTADRIENO. † *

J. Romo, H. J. Ringold, J. Rosenkranz y Carl Djerassi.

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

Durante los últimos veinte años se han desarrollado varias síntesis para los $\Delta^{5,7}$ -dien-3 β -oles, (1) especialmente en la serie del colesterol, porque estos compuestos pueden considerarse como provitaminas D. Estos $\Delta^{5,7}$ -dien-3 β -oles han cobrado mayor importancia aún, recientemente, porque pueden considerarse también como los materiales (2,3) para la síntesis de los esteroides 11-oxigenados, y finalmente de la cortisona a partir de los esteroides con anillo C no sustituidos (4,6). En vista de la fácil degradación de la cadena lateral de las sapogeninas a los derivados del pregnano, el $\Delta^{5,7}$ -22-isoaloespirostadien-3 β -ol (7) tiene un papel especialmente importante y este trabajo trata de la naturaleza de dos de los subproductos obtenidos durante la preparación de este compuesto.

En una síntesis anterior (7) el acetato de Δ^5 -22-isoespirosten-3 β -ol (acetato de diosgenina) era bromado con N-bromo-succinimida y el 7-bromo derivado VI resultante era debrónhidrado con colidina para que diera el deseado acetato de $\Delta^{5,7}$ -dien-3 β -ol. Como ya se ha observado en la serie del colesterol (8) siempre se produce simultáneamente el acetato de $\Delta^{4,6}$ -dien-3 β -ol isómero

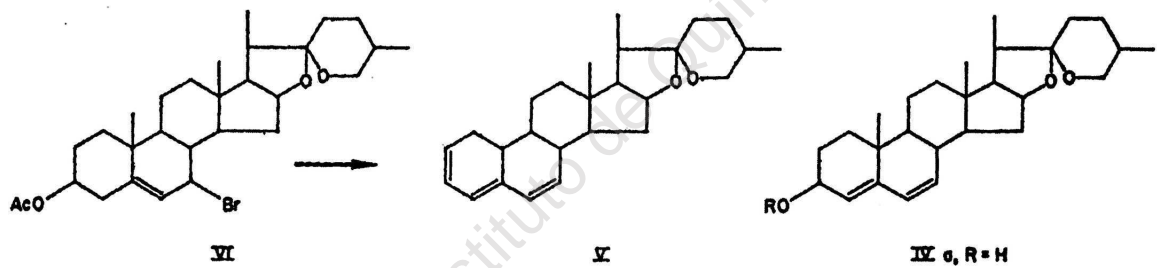
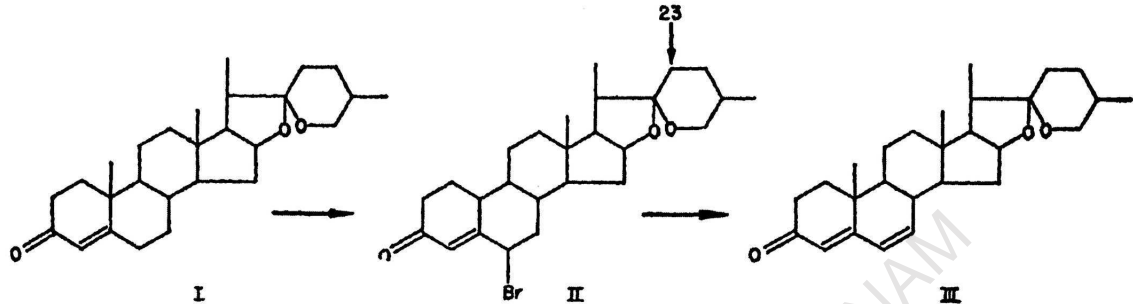
† Para la nomenclatura de las sapogeninas esteroideas, véase Rosenkranz y Djerassi, *Nature*, 166, 104 (1950).

* Traducido del *Journal of Organic Chemistry XVI*, 1873 (1951) con permiso de los editores.

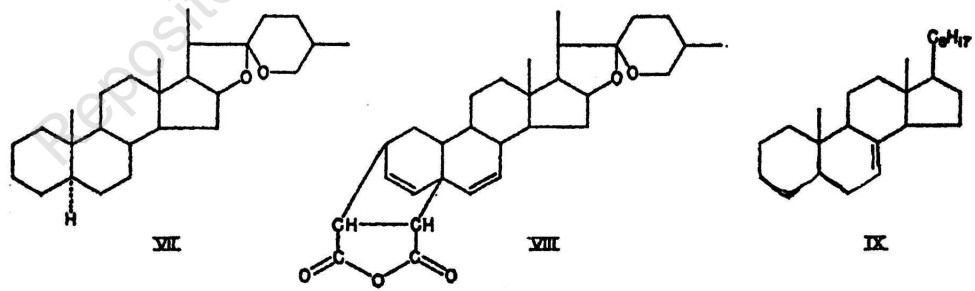
(IV). Este subproducto fué aislado (7) en la síntesis del $\Delta^{5,7}$ -22-isoestirostadien- 3β -ol, pero aunque los resultados espectroscópicos estaban perfectamente de acuerdo con la estructura $\Delta^{4,6}$ -dien- 3β -ol no pasaba lo mismo con los datos de rotación molecular, y se consideró útil una síntesis independientemente de este compuesto. La $\Delta^{4,6}$ -22-Isoestirostadien- 3β -ona III ya ha sido preparada (9) por oxidación de Oppenauer con quinona del Δ^{5} -22-isoestirosten- 3β -ol, pero esta reacción no es práctica cuando se efectúa en gran escala (10). Como método equivalente se llevó a cabo la bromación Wohl-Ziegler (11) de la Δ^4 -22-isoestirosten- 3 -ona (I) (12), que dió el 6-bromo derivado II sin bromación notable en la posición 23, y después de una debromhidración, la dienona III deseada. En contraste con la reducción con hidruro de litio y aluminio de los Δ^4 -3-cetoesteroides tales como la Δ^4 -coleston- 3 -ona (13), que da una mezcla equimolar de los alcoholes epiméricos, un tratamiento semejante de la dienona III dió casi exclusivamente el deseado β -isómero, $\Delta^{4,6}$ -22-isoestirostadien- 3β -ol (IVa), caracterizado además por la formación de un acetato (IVb) y benzoato (IVc). Recientemente se ha observado una reducción estereoespecífica semejante (14) con la $\Delta^{4,6}$ -colestadien- 3 -ona. Las propiedades del $\Delta^{4,6}$ -dien- 3β -ol sintético y los derivados (IVa-c) están bastante de acuerdo con las de los subproductos aislados anteriormente (7) en la debromhidración de VI, y comparando el deslizamiento dextrorrotatorio del dienol IVa sintético con el del $\Delta^{5,7}$ -isómero, coincidieron con los reportados en la literatura para otras series (3,8,14,15). Como ya se ha demostrado con el $\Delta^{4,6}$ -colestadien- 3β -ol (16), la oxidación de Oppenauer del dienol IVa regeneró la dienona III.

El segundo subproducto de la síntesis anterior (7) del $\Delta^{5,7}$ -22-isoestirostadien- 3β -ol resultó ser un trieno, al cual se asigna ahora la estructura de $\Delta^{2,4,6}$ -22-isoestirostatrieno (V). Eckhardt (17) aisló originalmente un trieno como este en la serie del colesterol, y propuso para él la formulación $\Delta^{3,5,7}$ -trieno (IX). † El $\Delta^{3,5,7}$.

† Esta estructura ya había sido puesta en duda anteriormente por Fieser y Fieser (ref. 1 pág. 189), basándose en datos espectroscópicos y por Barton. *J. Chem. Soc.*, 2178 (1949).



IX a, R = H
 b, R = Ac
 c, R = Bz



colestatrieno correcto fué preparado recientemente por Gould, *et al.*, (18) demostrando que un compuesto como este está caracterizado por una rotación fuertemente negativa ($[\alpha]_D -122^\circ$), máximos de absorción en el ultravioleta a 302.5, 315 y 330 $m\mu$ y por el consumo de solamente dos moléculas de hidrógeno durante una hidrogenación catalítica (no reduciéndose la doble ligadura 7, 8). Por otra parte el trieno de Eckhardt (17) ha sido confirmado recientemente por Schmutz, Schaltegger y Sanz (14) exhibiendo una rotación mucho más positiva ($[\alpha]_D -13.5^\circ$), máximos de absorción en el ultravioleta a 295, 305 $m\mu$ y una inflexión a 320 $m\mu$, en completo acuerdo con los máximos observados en nuestro trieno V. Tal como lo señalan los investigadores suizos (14), la estructura $\Delta^{2,4,6}$ -colestatrieno está confirmado por los datos físicos, por el hecho de que el trieno consume tres moléculas de hidrógeno y porque forma un aducto con el anhídrido maleico. Nosotros hemos llegado independientemente a la misma conclusión respecto al trieno aislado en la serie de las sapogeninas, puesto que estos últimos (V) consumen tres moléculas de hidrógeno con formación de 22-isoaloespirostano (VII) (19) y con anhídrido maleico también producen un aducto (VIII) bien cristalizado. Las coincidencias de las diferencias de rotación molecular de las series de las sapogeninas y del colesterol, confirman más aun la presencia de un sistema $\Delta^{2,4,6}$ -trieno idéntico en ambos casos.

La importancia de los $\Delta^{5,7}$ -dien-3 β -oles en general y del $\Delta^{5,7}$ -22-isospirostadien-3 β -ol en particular para la síntesis de hormonas esteroidales 11-oxigenadas, hace ver la necesidad de caracterizar y disminuir en lo posible la formación de subproductos en la síntesis de estos dienos. En una patente reciente, Lowenbein (20), reportó rendimientos sumamente altos de 7-dehidrocolesterol cristalino tratando los ésteres del 7-bromocolesterol con hidróxidos de tierras alcalinas en una mezcla de xileno y nitrobenzeno. Esta operación no pudo ser repetida por Schmutz, Schaltegger, *et al.*, (14) quienes aislaron siempre cantidades apreciables de $\Delta^{2,4,6}$ -colestatrieno además del 7-dehidrocolesterol. Nosotros he-

mos tenido experiencias semejantes al aplicar algunas de las condiciones de Lowenbein al acetato de 7-bromo- $\Delta^{5,22}$ -isoespirosten-3 β -ol (IV) y en nuestra sección experimental reportamos un experimento con óxido de magnesio, en la que el $\Delta^{2,4,6}$ -22-isoespirostatrieno (V) fué el producto principal. Se hizo una observación semejante al tratar de hidrolizar el bromo derivado VI con dióxano-agua a 90° habiéndose formado el trieno con un rendimiento de 60%. En los siguientes trabajos de esta serie se reportarán algunas conversiones que han tenido éxito, del 7-bromo compuesto VI a los correspondientes epimeros 7-hidroxi y de allí al $\Delta^{5,7}$ -22-isoespirostadien-3 β -ol, así como un examen de la estereoquímica de estos compuestos intermediarios.

PARTE EXPERIMENTAL †

$\Delta^{4,6}$ -22-Isoespirostadien-3-ona (III).—Se reflujo durante diez minutos exponiéndose a una luz fuerte (foco G. E. RSP2) una solución de 20 g. de Δ^4 -22-isoespirosten-3-ona (I) (12) en 300 cc. de tetracloruro de carbono seco con 9.4 g. de N-bromosuccinimida. Se filtró la succinimida, se concentró el filtrado bajo presión reducida hasta que estuvo casi seco y se le agregó pentano. El sólido resultante (16 g.) de color ligeramente rosado dió, después de dos recristalizaciones de hexano-acetona, cristales incoloros de 6-bromo derivado II con p.f. 185-187° (d), $[\alpha]^{20}_D$ -26° máximo de absorción en el ultravioleta a 238 m μ (log. ϵ 4.26). En vista de su inestabilidad el compuesto fué pasado directamente por la siguiente etapa reflujiéndose durante 30 minutos con colidina. Después de la elaboración usual (extracción con éter, lavado con ácido diluido y álcali, secado y evaporado) el producto fué cristalizado de acetona metanol dando un rendimiento de

† Los puntos de fusión están sin corregir, con excepción de los marcados "Kofler", los cuales fueron determinados en el bloque de Kofler. Las rotaciones fueron medidas en cloroformo y los espectros de absorción en el ultravioleta en solución de etanol al 95%. Estamos agradecidos a la Srita. Francisca Revaque por estas medidas y a la Srita. Amparo Barba de nuestro departamento microanalítico por los análisis.

7.0 g. (35%) de $\Delta^{4,6}$ -22-isoespirostadien-3 β -ona (III) con p.f. 198-200°. La muestra analítica cristalizó en forma de placas brillantes con p.f. 205-207°, $[\alpha]^{20D} -55^\circ$ máximo de absorción en el ultravioleta a 284 $m\mu$ (log. ϵ 4.48); reportado (9): p.f. 205-207°, pero no se reporta rotación o espectro.

Anál. Calc. para $C_{27}H_{38}O_3$: C, 78.98; H, 9.33.

Encontrado: C, 78.61; H, 9.06.

$\Delta^{4,6}$ -Isoespirostadien-3 β -ol (IVa).—Se agregó gota a gota la dienona III anterior (10 g.) en 40 cc. de tetrahidrofurano seco a una mezcla de 4 g. de hidruro de litio y aluminio en 50 cc. del mismo solvente y en seguida se reflujo durante 15 minutos. Después descomponer el exceso de reactivo con acetona, diluir con agua, y acidular *ligeramente*, el producto fué filtrado y recristalizado dos veces de metanol; rendimiento 7.5 g., p. f. 179-181° (capilar), 171-173° (Kofler), $[\alpha]^{20D} -106^\circ$, máximos en el ultravioleta a 232 (log. ϵ 4.37), 240 (log. ϵ 4.42) y 248 $m\mu$ (log. ϵ 4.23).

Anál. Calc. para $C_{27}H_{40}O_3$: C, 78.59; H, 9.77.

Encontrado: C, 78.16; H, 9.96.

Los espectros en el infrarrojo del alcohol (IVa), acetato (IVb), y benzoato (IVc) resultaron indistinguibles de aquellos de los correspondientes derivados aislados (7) como subproductos en la debromhidración de VI.†

El acetato IVb fué preparado de la manera usual (anhidrido acético-piridina, una hora, baño de vapor) y después de una recristalización de cloruro de metileno-metanol exhibió p.f. 179-181° (Kofler o capilar), $[\alpha]^{20D} -133^\circ$, máximos en el ultravioleta a 232 (log. ϵ 4.37), 238 (log. ϵ 4.41) y 248 $m\mu$ (log. ϵ 4.20).

Anál. Calc. para $C_{29}H_{42}O_4$: C, 76.61; H, 9.31.

Encontrado: C, 76.68; H, 9.44.

† Como se señaló en la ref. 7 (p. 292 nota 3a.), los valores de los puntos de fusión varían considerablemente según el método de determinación y el tiempo de calentamiento.

El *benzoato IVc* mostró p.f. 190-191° [α]²⁰_D —125°.

Anál. Calc. para C₃₄H₄₄O₄: C, 79.02; H, 8.58

Encontrado: C, 78.73; H, 8.42

Oxidación Oppenauer del $\Delta^{4,6}$ -22-isoespirostadien-3 β -ol (IVa).

Se secó una solución de 3.0 g. del dienol IV en 200 cc. de tolueno destilando 70 cc.; se agregaron 50 cc. de ciclohexanona y 4.0 g. de *ter*-butóxido de aluminio y se reflujo la mezcla durante 45 minutos. Después de diluir con agua y lavar con ácido clorhídrico al 5%, la mezcla fué arrastrada en vapor y se filtró el residuo. Una recrystalización de cloroformo-metanol dió 2.05 g. (68%) de la $\Delta^{4,6}$ -22-isoespirostadien-3-ona (III) con p.f. 198-201°, sin depresión al mezclarlo con un espécimen preparado de I, [α]²⁰_D —53°, máximo en el ultravioleta a 284 m μ (log. ϵ 4.43).

$\Delta^{2,4,6}$ -22-isoespirostatrieno (V). (a) *Por debromhidración del acetato de 7-bromo- Δ^5 -22-isoespirosten-3 β -ol (VI).* Como ya se dijo anteriormente (7), los eluatos de hexano del cromatograma de las aguas madres de la debromhidración del 7-bromo acetato VI dió cristales con p.f. 186-188° correspondientes a 7-10% de la mezcla total de la debromhidración. Una recrystalización posterior de acetato de etilo no cambió el p.f. de las placas brillantes, las cuales exhibieron [α]²⁰_D —107°, máximos en el ultravioleta a 296 m μ (log. ϵ 4.27), 306 m μ (log. ϵ 4.33) y una inflexión a 320 m μ (log. ϵ 4.15), y con tetranitrometano dieron un color café.

Anál. Calc. para C₂₇H₃₈O₂: C, 82.18; H, 9.70

Encontrado: C, 82.26; H, 9.91

(b) *Por tratamiento con óxido de magnesio del acetato del 7-bromo- Δ^5 -22-isoespirosten-3 β -ol (VI).* Se agitó durante tres horas a 125° una solución de 25 g. del bromo acetato VI en 140 cc. de xileno con 60 g. de óxido de magnesio. Una vez fría la solución fué filtrada, el precipitado fué lavado perfectamente con benceno y el solvente fué removido por destilación al vapor en presencia de 5 g. de bicarbonato de sodio. El residuo fué extraído con acetato de etilo, secado, evaporado y cristalizado de benceno-

etanol, dando 8.0 g. (44%) del trieno V con p.f. 182-185°, $[\alpha]^{20}_D$ —101°, máximos en el ultravioleta a 296 (log. ϵ 4.28), 306 (log. ϵ 4.33) y una inflexión a 320 $m\mu$ (log. ϵ 4.15).

(c) *Por tratamiento con dioxano-agua del acetato de 7-bromo- Δ^5 -22-isoestirosten-3 β -ol (VI)*. El bromo acetato VI (5.0 g.) fué disuelto en 40 cc. de dioxano y se le agregó agua a 30° hasta que la solución quedó turbia. Después de calentarla durante dos horas en baño de vapor, se le agregó agua y el producto (3.4 g.) fué filtrado y cromatografiado en 85 g. de alúmina lavada con acetato de etilo. Una recrystalización de los eluatos de hexano dió 2.2 g. (60%) del trieno por p.f. 181-183°, $[\alpha]^{20}_D$ —100°, máximos en el ultravioleta a 296 (log. ϵ 4.26), 306 (log. ϵ 4.32) y una inflexión a 320 $m\mu$ (log. ϵ 4.13).

Anál. encontrado: C, 81.96; H, 9.76

Los espectros en el infrarrojo (sulfuro de carbono) de los tres especímenes preparados de acuerdo con (a), (b) y (c), fueron idénticos.

22-Isoaloespirostano (VII) de $\Delta^{2,4,6}$ -22-Isoestirostatrieno (V). Una mezcla de 1.0 g. del trieno V en 100 cc. de acetato de etilo consumió tres moléculas de hidrógeno en dos horas al ser agitada en una atmósfera de hidrógeno con 100 mg. de catalizador de óxido de platino pre-reducido. Después de filtrar el catalizador, concentrar y enfriar, se obtuvieron 0.7 g. de cristales con p.f. 163-168°, los cuales, después de dos recrystalizaciones, dieron la muestra analítica del 22-isoaloespirostano (VII) con p.f. 176-177°, no deprimido al mezclar con un espécimen auténtico (19), $[\alpha]^{20}_D$ —74°; no dió color con tetranitrometano.

Anál. Calc. para $C_{27}H_{44}O_2$: C, 80.94; H, 11.07

Encontrado: C, 81.08; H, 11.29

Aducto de anhídrido maleico del $\Delta^{2,4,6}$ -22-isoestirostatrieno (VIII). Después de reflujar durante cinco horas una solución de 3.0 g. del trieno V y 3.0 g. de anhídrido maleico en 100 cc. de xileno y de remover el solvente por arrastre con vapor, se obtuvo un precipitado cristalino (3.0 g.), el cual, después de una recrystalización de acetona, dió la muestra analítica con p.f. 288-

290°, $[\alpha]^{20}_D -8^\circ$; la sustancia dió un color amarillo con tetra-nitrometano.

Anál. Calc. para $C_{31}H_{40}O_5$: C, 75.57; H, 8.18

Encontrado: C, 75.86; H, 8.39

SUMARIO

La importancia del $\Delta^{5,7}$ -22-isoestirostadien-3 β -ol como materia prima para la preparación de los esteroides 11-oxigenados, ha obligado a una investigación de los subproductos formados en su síntesis. El $\Delta^{2,4,6}$ -22-isoestirostatrieno (V) fué identificado como uno de los contaminantes de la debromhidración con colidina del acetato de 7-bromo- Δ^5 -22-isoaloespirosten-3 β -ol y se describen las condiciones bajo las cuales la formación del trieno es la reacción predominante. Su estructura fué confirmada por los datos físicos, la hidrogenación al 22-isoaloespirostanano (VII) y formación de un aducto con anhídrido maleico. El $\Delta^{4,6}$ -22-isoestirostadien-3 β -ol (IV), un segundo subproducto, ha sido sintetizado ahora por reducción con hidruro doble de litio y aluminio de la $\Delta^{4,6}$ -22-isoestirostadien-3-ona (III), el cual a su vez fué preparado por bromación de Wohl-Ziegler del Δ^4 -22-isoestirosten-3-ona (I), seguida de debromhidración del 6-bromo derivado intermedio (II).

BIBLIOGRAFIA

- (1) FIESER Y FIESER, *Natural Products Related to Phenanthrene*, 3a. edición, Reinhold Publishing Corporation, Nueva York, 1949, págs. 167 a 183.
- (2) ROSENKRANZ, ROMO, BATRES y DJERASSI, *J. Org. Chem.*, 16, 298 (1951).
- (3) DJERASSI, ROMO y ROSENKRANZ, *J. Org. Chem.*, 16, 754 (1951).
- (4) CHAMBERLIN, RUYLE, ERICKSON, CHEMERDA, ALIMINOSA,

- ERICKSON, SITA y TISHLER, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 2397 (1951).
- (5) FIESER, HERZ y HUANG, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 2397 (1951).
- (6) STORK, ROMO, ROSENKRANZ y DJERASSI, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 3546 (1951).
- (7) ROSENKRANZ, ROMO y BERLIN, *J. Org. Chem.*, 16, 290 (1951).
- (8) BIDE, HENBEST, JONES, PEEVERS y WILKINSON, *J. Chem. Soc.*, 1783 (1948); REDEL y GAUTHIER, *Bull. Soc. Chim France*, 607 (1948).
- (9) MARKER y TURNER, *J. Am. Chem. Soc.*, 63, 771 (1941).
- (10) WILDS y DJERASSI, *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 1713 (1946).
- (11) DJERASSI, *Chem. Revs.*, 43, 283 (1948).
- (12) MARKER, TSUKAMOTO y TURNER, *J. Am. Chem. Soc.*, 62, 2529 (1940).
- (13) MCKENNIS y GAFFNEY, *J. Biol. Chem.*, 175, 217 (1948); PLATTNER, HEUSSER y KULKARNI, *Helv. Chim. Acta.*, 32, 265 (1949).
- (14) SCHMUTZ, SCHALTEGGER y SANZ, *Helv. Chim. Acta*, 34, 1111 (1951).
- (15) BERNSTEIN, BINOVI, DORFMAM, SAX y SUBBAROW, *J. Org. Chem.*, 14, 433 (1949).
- (16) PETROW, *J. Chem. Soc.*, 66, (1940).
- (17) ECKHARDT, *Ber.*, 71, 461 (1938).
- (18) GOULD, SCHAAF y RUIGH, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 1263 (1951).
- (19) ROMO, ROMERO, DJERASSI y ROSENKRANZ, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 1528 (1951).
- (20) LOWENBEIN, U. S. Patent 2,476.424 (Julio 19, 1949).