

Bol. inst. quím. nal. auton. Mex. XI, págs. 50-58 (1959).

ESTEREOQUIMICA DE LA REDUCCION DE CETONAS CON HIDRUROS METALICOS COMPLEJOS*

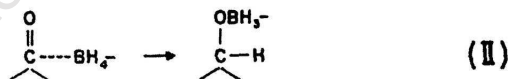
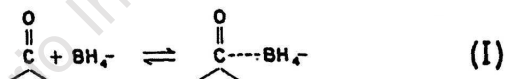
O. H. Wheeler** y J. L. Mateos***

Contribución N° 109 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.

INTRODUCCION

Se ha postulado que la reducción de un grupo carbonilo con un hidruro se realiza a través de cuatro reacciones sucesivas (I), utilizándose en cada una de ellas uno de los átomos de hidrógeno que se encuentran disponibles.

Cada reacción se efectúa probablemente a través de dos pasos, el primero, la formación reversible de un complejo entre el ion hidruro y el átomo de carbono del carbonilo (I) y el segundo, la transferencia irreversible del hidrógeno a este carbono (II).



En el caso de una cetona cíclica hay dos direcciones posibles de ataque, la pseudo ecuatorial y la pseudo axial para dar los alcoho-

* Traducido del Can. J. Chem. 36, 1431 (1958) con permiso de los editores.
** Con una beca de la Fundación Rockefeller. Dirección actual: Departamento de Química. Universidad de Puerto Rico, Mayaguez, P. R.
*** Con un subsidio del Instituto Nacional de la Investigación Científica.

les axial y ecuatorial respectivamente. Dauben y colaboradores (2, 3), han discutido la estereoquímica de la reducción de cetonas cíclicas de acuerdo con dos factores: el primero, el impedimento estérico al aproximarse el ion hidruro (I) y el segundo, determinado por la estabilidad termodinámica relativa de los dos alcoholes formados (II) (lo cual determina la estabilidad relativa de los dos estados de transición posibles). En el caso de un hidruro metálico-sustituido con grupos voluminosos, la aproximación al átomo de carbono del carbonilo en el paso I se verificará por el lado menos impedido. En el paso II, el volumen que ocupa el grupo reductor en el espacio, favorecerá la formación de un estado de transición que origine el más estable de los dos productos, ya que un grupo voluminoso es más estable en la posición ecuatorial.

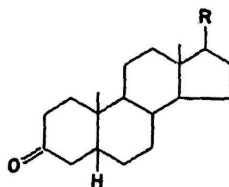
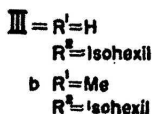
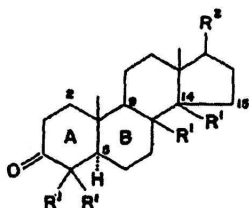
La reducción de una cetona que no esté impedida producirá el alcohol ecuatorial, mientras que en una cetona impedida se obtendrá cualquiera de los isómeros dependiendo de la dirección del impedimento estérico.

Recientemente se han preparado hidruros metálicos complejos, siendo el más simple el trimetoxiborohidruro de sodio. Sin embargo, éste se desproporciona en solución (4) y la reducción de 2-metilciclohexanona con este reactivo, da la misma proporción de isómeros que con el hidruro de boro y sodio (2). Brown y McFarlin (5) prepararon por una técnica sencilla el hidruro de triterbutoxi litio y aluminio y con este reactivo efectuamos la reducción de varias cetonas cíclicas y estudiamos la estereoquímica de los productos obtenidos.

DISCUSION

El grupo cetónico de la colestán-3-ona (IIIa), no se encuentra impedido y el ataque se puede verificar por la dirección axial o por la ecuatorial (3,6). Sin embargo, en el estado de transición el grupo alcóxido no podría ocupar una posición pseudo axial, ya que estaría impedido estéricamente por los átomos de hidrógeno axiales en C-1 y en C-5. Más aún, en esta posición el grupo alcóxido no podría solvotarse y por lo tanto sería menos estable (7). Por lo tanto, el estado de transición preferido es cuando el grupo alcóxido

ocupa la posición pseudo ecuatorial lo cual explica que el producto obtenido sea el β -colestanol.



La coprostan-3-ona (IV), tampoco está sujeta a impedimentos estéricos en ninguna dirección (6) y el isómero ecuatorial (α) es el que se obtiene principalmente.

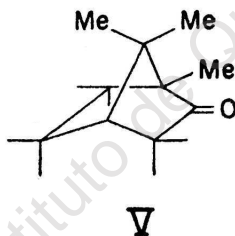
Una doble ligadura en la unión de los anillos A y B, como en el caso de las Δ^4 y Δ^5 colestén-3-onas, produce un aplanamiento de ambos anillos. La repulsión estérica a un grupo 3α es menor, ya que no hay hidrógenos α en C-5 y el aplanamiento de los anillos mueve la posición C-3 lejos del átomo de hidrógeno $1-\alpha$. Sin embargo, las interacciones electrónicas (6) entre la doble ligadura y el grupo alcoxi pseudo ecuatorial, estabiliza considerablemente el estado de transición formándose exclusivamente el alcohol ecuatorial, en estos dos casos.

El ataque al grupo carbonilo de la colestán-7-ona en una dirección axial, está impedido por los átomos de hidrógeno axiales en C-5, C-9 y C-14. Por otro lado, el ataque pseudo ecuatorial está aún más impedido por los grupos metilo axiales en C-10 y C-13 y por el efecto eclipsante del átomo de hidrógeno 15α (6) y sólo se forma 6% de colestán-7 α -ol. El mismo efecto eclipsante tiende a expulsar al grupo alcoxi de la posición β en el complejo de transición, originando la formación de 57% de colestano (6).

En el caso de un 17 ceto esteroide, el ataque por la parte superior de la molécula está impedido por el metilo axial en C-18. En

cambio, el ataque por la parte inferior de la molécula no está impedido y el complejo de transición resultante, pseudo ecuatorial, no interfiere con el grupo metilo C-18 ya que la unión trans entre los anillos C y D, hace que la posición del C-17 quede hacia abajo y lejos de este grupo. Así observamos que la β -acetoxi- Δ^5 -androsteno-17-ona produce exclusivamente Δ^5 -androsteno- β -17 β -diol.

En la Δ^8 -lanosten-3-ona (IIIb), el ataque al grupo carbonilo por la dirección pseudo ecuatorial está impedido por el metilo axial en C-4. En cambio por la parte de abajo no existe este impedimento y el complejo de transición pseudo ecuatorial (II) puede formarse con mayor facilidad. Como resultado de esto el alcohol β es el único producto.



La molécula de alcanfor (V) es un caso interesante ya que uno de los gem-metilos en C-7 está en la parte superior del grupo carbonilo (8). El ataque por la dirección *exo* está impedido y a pesar de que sólo hay un pequeño impedimento en el ataque *endo*, el complejo de transición pseudo *exo* queda altamente impedido. El resultado de estos factores opuestos es que solamente se forma 25% de producto *exo* (isoborneol).

En el estado de transición de la reducción de la 4-metil-ciclohexanona, el grupo metilo puede estar ya sea en posición axial o ecuatorial (9) y el grupo alcóxico, de preferencia en la posición ecuatorial. Como consecuencia, el hidruro de triterbutoxi litio y aluminio produce aproximadamente la misma cantidad de isómeros, que los hidruros de boro y sodio o de litio y aluminio.

El complejo de hidruro de litio y aluminio con cloruro de aluminio, ha sido usado en reducciones por B. R. Brown (10). El hidruro de aluminio se forma como intermediario (11), pero es probable que la especie reductora activa sea AlH_2Cl (12). En el caso de las dos cetonas saturadas, colestán-3-ona y coprostan-3-ona, la reducción fue estereoespecífica, produciendo de una manera predominante, los alcoholes β . Sin embargo, la Δ^4 -colesten-3-ona no produce alcohol al reducirse. Se había reportado previamente que el producto de la reducción de esta cetona era el Δ^4 -colesteno (13), pero en este trabajo se encontró que era una mezcla de 90% de Δ^4 -colesteno y 10% de colestano. A veces se ha observado la hidrogenólisis de otros compuestos con este reactivo (14, 15).

La reducción de Δ^5 -colesten-3-ona, da una mezcla que contiene Δ^4 -colesten-3-ona y alcoholes. Debido a estas observaciones poco favorables y a la incertidumbre sobre la constitución de este agente reductor, no se llevaron a cabo más reducciones con este complejo.

PARTE EXPERIMENTAL

El tetrahidro furano y el ter-butanol, se secaron refluendo y destilando, primero con hidruro de litio y aluminio y después con sodio. El hidruro de litio y aluminio y el cloruro de aluminio fueron muestras comerciales que se pulverizaron finamente. Todas las cetonas usadas fueron muestras analíticamente puras.

Reducción con hidruro de triterbutoxi litio y aluminio.—En un experimento típico se agregaron lentamente 2 ml. de *t*-butanol, a una solución de 400 mg. de hidruro de litio y aluminio en 30 ml. de tetrahidrofurano a 0° (5). Se agregó después 1.0 g. de colestanoña en 30 ml. de tetrahidrofurano y se dejó la mezcla a 0° durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante una hora. Se virtió la mezcla en un exceso de ácido clorhídrico y se extrajo el producto en la forma usual. En este caso se cromatografió el producto crudo en alúmina y se eluyó con hexano-benceno, produciendo 14 mg. de α -colestanol, p. f. 182-185° y 937 mg. de β -coles-

tanol, p. f. 143-146°. Ninguno de los dos alcoholes mostró depresión en el p. f. al mezclarse con muestras auténticas.

Coprostanona.—Del producto de reducción de la coprostanona (200 mg.) se obtuvo un precipitado con 50 mg. de digitonina, del cual se liberaron con piridina 7 mg. de β -coprostanol. Por evaporación de las aguas madres, se recuperaron 185 mg. (6), de α -coprostanol (p. f. 115°).

Δ^4 -*Colesten-3-ona*.—De 1.0 g. de Δ^4 -colestén-3-ona se obtuvo 1.0 g. de producto crudo (p. f. 121°), que al ser cromatografiado usando hexano-benceno como eluyente, produjo solamente Δ^4 -colestén-3 β -ol (p. f. 127-131°), que recristalizado de éter-metanol mostró p. f. 132°, $[\alpha]_D^{25} \text{CHCl}_3 + 44^\circ$.

Δ^5 -*Colesten-3-ona*.—Por reducción se obtuvo únicamente colesterol, p. f. 148° (no mostró abatimiento al mezclarlo con una muestra auténtica); $[\alpha]_D^{25} \text{CHCl}_3 - 42^\circ$ [Lit. p. f. 149; $[\alpha]_D - 39^\circ$ (18)].

Colestan-7-ona.—De 500 mg. se obtuvo un producto que se separó, por cromatografía eluyendo con hexano, una fracción (243 mg.), p. f. 65-70° que se recristalizó de hexano hasta p. f. 80°, $[\alpha]_D + 30^\circ$. El espectro en el infrarrojo no mostró grupos carbonilo, oxhidrilo o dobles ligaduras. Eluyendo con hexano-benceno se obtuvieron 27 mg. de 7 α -colestanol, p. f. 92-98° [lit. p. f. 94-97° (19)] y 168 mg. de 7 β -colestanol, p. f. 103-109° [lit. p. f. 108-112° (19)].

Acetato de Δ^5 -androgen-17-ona-3 β -ol.—Reduciendo en la misma forma el acetato de Δ^5 -androgen-17-ona-3 β -ol, se obtuvo un producto con p. f. 183-184°, $[\alpha]_D - 54^\circ$. Reportado para Δ^5 -androgen-3 β ,17 β -diol p. f. 182-183°, $[\alpha]_D - 55^\circ$ (20).

Δ^8 -*Lanosten-3-ona*.—De la Δ^8 -lanosten-3-ona (500 mg.) se obtuvo un producto con p. f. 142-146° que al recristalizarlo fundió a 146-148° y no mostró depresión al mezclarlo con Δ^8 -lanosten-3 β -ol.

Alcanfor.—De 2 g. de alcanfor se obtuvo un producto (p. f. 85-110°) que no pudo separarse por cromatografía en alúmina (22). Se trató la mezcla (500 mg.) en piridina (2 ml.) con cloruro de *o*-nitrobenzilo y se dejó durante 12 horas a temperatura ambiente. Se eliminó la piridina al vacío y el isóborneol, (que no da *o*-nitrobenzoato) por arrastre con vapor (23) (106 mg., p. f. 210°). El *o*-nitrobenzoato de borneol obtenido (618 mg.) correspondió a 322 mg. de borneol.

4-Metilciclohexanona.—De la 4-metilciclohexanona (10 g.), se obtuvo un producto n_{D}^{20} 1.4560, d_{4}^{30} 0.9061, que mostró en el infrarrojo un pequeño máximo de carbonilo. Después de lavar con solución de bisulfito de sodio, los valores fueron n_{D}^{20} 1.4569 y d_{4}^{30} 0.9063, y el compuesto no mostró absorción de carbonilo en el infrarrojo. El *cis* y el *trans*-1-metilciclohexanol tienen, respectivamente, n_{D}^{20} 1.4614 1.4561 y d_{4}^{30} 0.9173 y 0.9040 (24). Por lo tanto, el producto aislado contiene 15% (de n_{D}^{20}) o 17% (de d_{4}^{30}) del isómero *cis*.

Reducciones con hidruro de litio y aluminio-cloruro de aluminio.—En un experimento típico se agregaron 600 mg. de cloruro de aluminio a 135 mg. de hidruro de litio aluminio disueltos en 50 ml. de éter y esta solución se empleó como reactivo en las siguientes reducciones:

Colestan-3-ona.—Se agregó 1 g. de esta cetona en 20 ml. de éter y se dejó permanecer la mezcla a temperatura ambiente por lo menos 4 horas. Se aisló el producto (p. f. 141-143°) virtiendo la mezcla en ácido clorhídrico diluido. Recristalizando de éter-metanol se obtuvo β -colestanol, p. f. 141-142°, que no mostró depresión al mezclarse con una muestra auténtica.

Coprostan-3-ona.—De 200 mg. de coprostanona, se obtuvo un producto del cual se aisló el β -coprostanol (12 mg.), por separación con digitonina. Se aislaron 180 mg. de α -coprostanol de las aguas madres.

Δ^4 -*Colesten-3-ona.*—De esta substancia se obtuvo un producto, eluido fácilmente de alúmina con hexano, p. f. 65°, $[\alpha]_D^{CHCl_3} + 56^\circ$. Esta rotación corresponde a 78% de Δ^4 -colesteno ($[\alpha]_D + 65^\circ$) y 22% de colestano ($[\alpha]_D + 24^\circ$). Titulando con bromo se observó la presencia de 85% de olefina.

Δ^5 -*Colesten-3-ona.*—De esta sustancia (500 mg.) se obtuvo un producto (450 mg.) que mostró λ máx. 240 $m\mu$; ϵ , 15,700 correspondientes al Δ^4 -colesteno-3-ona (87%). En el infrarrojo se observó la presencia de alcoholes. No se intentó separar la mezcla.

Los autores están agradecidos al Prof. D. H. R. Barton por un donativo de lanosterol.

TABLA I

Porcentaje de isómero ecuatorial^a

	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>	<i>IV</i>
Colestan-3-ona	88 ^b	85 ^e	98.5	100
Coprostan-3-ona	93 ^b	87 ^e	96.5	94
Δ^4 -Colesten-3-ona	74 ^b	95 ^e	100	— ^g
Δ^5 -Colesten-3-ona	87 ^b	83 ^e	100	— ^h
Colestan-7-ona	—	58 ^e	86	—
Acetato de Δ^5 -androstén- 17-ona-3 β -ol	—	—	100	—
Δ^8 -Lanosten-3-ona	100 ^e	—	100	—
Alcanfor	90 ^d	—	25	—
4-Metilciclohexanona	81 ^d	85 ^f	84	—

I—LiAlH₄II—NaBH₄III—LiAlH (t-BuO)₃ ^cIV—LiAlH₄/AlCl₃ ^c

a—Respecto a productos obtenidos.

b—Ref. 16.

c—Este trabajo.

d—Ref. 17.

e—Ref. 6.

f—Ref. 2.

g— Δ^4 -colesteno (80%) + colestano.h— Δ^4 -colestén-3-ona (83%) + alcoholes.

RESUMEN

Se ha determinado la estereoquímica de la reducción de varias cetonas cíclicas por medio de hidruros metálicos complejos. Cuando no hay grandes efectos estéricos en las cetonas, la reducción es esencialmente estereoespecífica y se obtiene el alcohol más estable.

BIBLIOGRAFIA

1. H. C. Brown, O. H. Wheeler y K. Ichikawa, *Tetrahedron* **1**, 214 (1957).
2. W. G. Dauben, G. J. Fonken y D. S. Noyce, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 2579 (1956).
3. W. G. Dauben, E. J. Blanz, J. Jiu y R. H. Micheli, *Ibid.*, **78**, 3752 (1956).
4. H. C. Brown, E. J. Mead y C. J. Shoaf, *Ibid.*, **78**, 3616 (1956).
5. H. C. Brown y R. F. McFarlin, *Ibid.*, **78**, 252 (1956).
6. O. H. Wheeler y J. L. Mateos, *Can. J. Chem.*, **36**, 1049 (1958).
7. C. W. Bird y R. C. Cookson, *Chem. and Ind.* 1479 (1955).
8. O. H. Wheeler, R. Cetina y J. Z. Zabicky, *J. Org. Chem.*, **22**, 1153 (1957).
9. S. Winstein y N. J. Holness, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 5562 (1955).
10. B. R. Brown, *J. Chem. Soc.* 2756 (1952).
11. A. E. Finholt, A. C. Bond y H. I. Schlesinger, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 1199 (1947).
12. E. Wiberg y M. Schmidt, *Z. Naturforsch.*, **6b**, 460 (1951).
13. J. Broome y B. R. Brown, *Chem. and Ind.* 1307 (1956).
14. A. J. Birch y M. Slaytor *Ibid.*, 1524 (1956).
15. B. R. Brown y A. M. S. White, *J. Chem. Soc.* 3755 (1957).
16. W. S. Dauben, R. A. Micheli y J. F. Eastham, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 3852 (1952).
17. D. S. Noyce y D. B. Denney, *Ibid.*, **72**, 5743 (1950).
18. L. F. Fieser y M. Fieser, *Natural Products Related to Phenanthrene*, Reinhold Publishing Corp., New York, 1949, p. 95.
19. R. J. W. Cremlyn y C. W. Shopee, *J. Chem. Soc.* 3515 (1954).
20. L. Ruzicka y H. Kägi, *Helv. Chim. Acta*, **18**, 1481 (1935).
21. L. Ruzicka, R. Dens y O. Jeger, *Ibid.*, **27**, 759. (1944).
22. G. Vavon y B. Gastambide, *Compt. Rend.* 226, 1201 (1948).
23. L. M. Jackman, A. K. Macbeth y J. A. Mills, *J. Am. Chem. Soc.*, 2641 (1949).
24. L. M. Jackman, A. K. Macbeth y J. A. Mills, *Ibid.*, 1717 (1949).