

## HEMITIOACETALES DE ESTEROIDES CICLICOS \*

*J. Romo, G. Rosenkranz y Carl Djerassi*

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

En un artículo anterior (1) se describió la reacción de algunas cetonas esteroidales con bencil mercaptano. Bajo las condiciones de reacción empleadas, un grupo cetónico saturado no reaccionó, mientras que un sistema carbonílico  $\alpha, \beta$ -no saturado sufrió ya sea una adición en 1,4, o se convirtió en un tioéter de enol. Usando la  $\Delta^{4,16}$ -pregnadien-3,20-diona (XI) como ejemplo, fué posible agregar bencil mercaptano en la posición C-16 (piperidina o ácido clorhídrico como catalizadores), efectuar la formación de tioéter de enol en C-3 (clorhidrato de piridina como catalizador) o llevar a cabo ambas reacciones simultáneamente en C-3 y C-16 (en presencia de ácido *p*-toluen sulfónico); el grupo cetónico en 20 permaneció inalterado en todos los casos. Resultó posible, en esta forma, proteger un sistema  $\Delta^4$ -3-ceto en presencia de otro grupo carbonílico saturado, puesto que la hidrólisis ácida del 3-bencilmercapto- $\Delta^{3,5}$ -dieno regeneró la fracción  $\Delta^4$ -ceto original. Por otra parte, la desulfuración con níquel Raney dió el  $\Delta^{3,5}$ -dieno.

Cuando se extendió esta investigación al  $\beta$ -mercaptoetanol, se obtuvieron resultados muy diferentes. A diferencia del bencilmercaptano, el  $\beta$ -mercaptoetanol reaccionó fácilmente en presen-

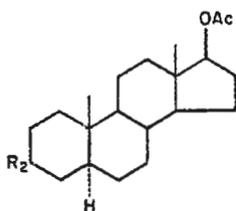
\* Presentado en parte en el XIIth International Congress of Pure and Applied Chemistry, New York, September, 1951. Traducido del *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 4961 (1951), con permiso de los editores.

cia de cloruro de zinc † con grupos carbonilos no conjugados con dobles ligaduras para dar los correspondientes etilen-hemitiocetales cíclicos. Esto sucede con los 3-cetoesteroides saturados sin tener en cuenta la configuración en C-5 [17-acetato de androstan 17- $\beta$ -ol-3-ona (Ia), 17 acetato de etiocolan-17- $\beta$ -ol-3-ona (IIa)], con los 17-cetoesteroides [acetato de estrona (III), 3-acetato de  $\Delta^5$ -androstén-3 $\beta$ -ol-17-ona (VIIa)], así como con los 20-cetoesteroides [3-acetato de alopregnan-3 $\beta$ -ol-20-ona (IVa), 3-acetato de  $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ -ol-20-ona (Va)].

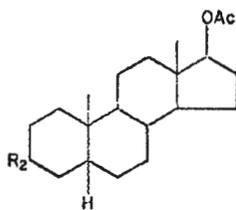
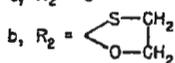
Se pudo atacar selectivamente bajo condiciones apropiadas un carbonilo saturado en presencia de la fracción  $\Delta^4$ -3-ceto. Empleando de nuevo cloruro de zinc como agente condensador, la  $\Delta^4$ -androstén-3,17-diona (VIIIa) dió el correspondiente 17-etilen-hemitiocetal (VIIIb), cuya estructura quedó probada \* por su máximo de absorción en el ultravioleta a 240 m $\mu$  (log.  $\epsilon$  4.29) banda de grupo carbonilo en el infrarrojo a 1674 cm.<sup>-1</sup>, típica de los  $\Delta^4$ -3-cetoesteroides (2). Además se probó la estructura por medio de una síntesis independiente que implicó una oxidación de Oppenauer del 17-etilen hemitiocetal (VIIc) de  $\Delta^5$ -androstén-3 $\beta$ -ol-17-ona. La condensación más drástica catalizada con ácido *p*-toluen sulfónico de VIIIa condujo, con un rendimiento bajo, al 3,17-bisetilen-hemitiocetal (IXa) de  $\Delta^4$ -androstén-3,17-diona, que no mostró absorción selectiva en el ultravioleta ni exhibió banda de carbonilo en el infrarrojo. Igualmente, la testosterona o su acetato fueron convertidos en los 3-etilenhemitiocetales IXb y IXc con un rendimiento de menos de 20%. De acuerdo con los

† G. Rosenkranz, St. Kaufmann y J. Romo, *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 3689 (1949), demostraron que la  $\Delta^4$ -androstén-3,17-diona (VIIa) reacciona con bencil mercaptano en presencia de cloruro de zinc con formación del 3 bencil tioéter del enol, permaneciendo sin alterar el grupo cetónico en 17, aislado.

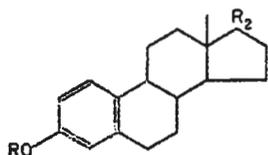
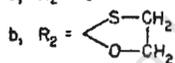
\* Se creía antes (cf. ref. anterior) que la condensación había ocurrido en C-3 más bien que en C-17.



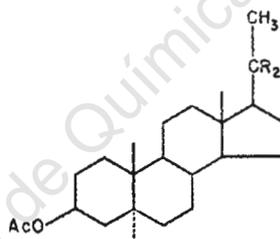
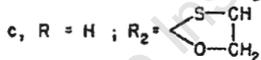
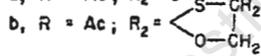
I a,  $R_2 = O$



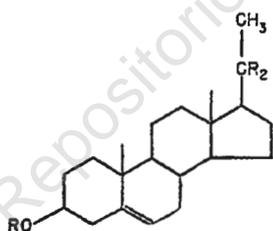
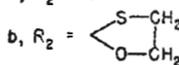
II a,  $R_2 = O$



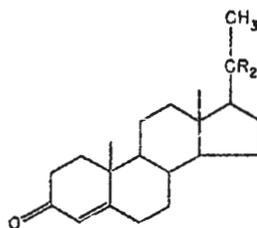
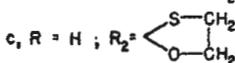
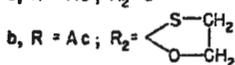
III a,  $R = \text{Ac}$ ;  $R_2 = O$



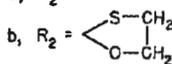
IV a,  $R_2 = O$

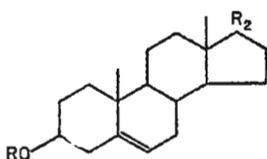


V a,  $R = \text{Ac}$ ;  $R_2 = O$

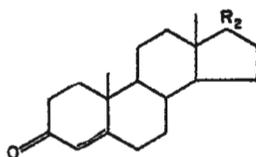
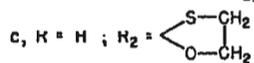
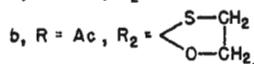


VI a,  $R_2 = O$

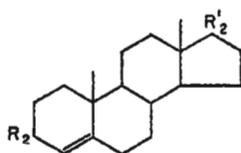
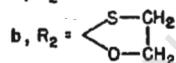




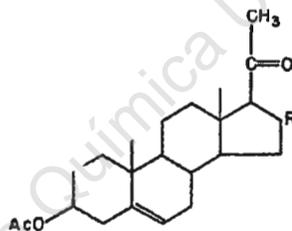
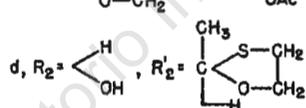
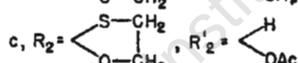
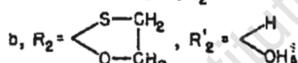
VII a, R = Ac ; R<sub>2</sub> = O



VIII a, R<sub>2</sub> = O

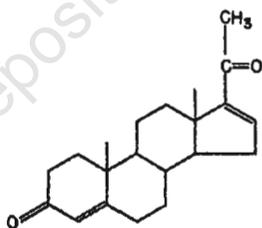


IX a, R<sub>2</sub> = R'2 =  $\begin{matrix} \text{S}-\text{CH}_2 \\ | \\ \text{O}-\text{CH}_2 \end{matrix}$

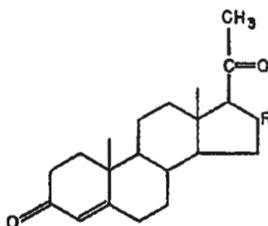


X a, R = -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH

b, R = -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>



XI

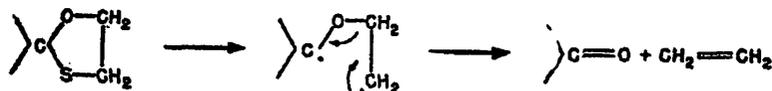


XII a, R = -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH

b, R = -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

resultados en la serie del androstano, la oxidación de Oppenauer del  $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ -ol-20-ona 20-etilenhemitioacetal (Vc) produjo el etilenhemitioacetal en 20 de la progesterona (VIb).

El agrupamiento hemitioacetal permanece inalterado por tratamiento con una base diluida (*cf.* la saponificación de IIIb, Vb y VIIb) y es resistente a la reducción con hidruro de litio y aluminio como se puede ver por la conversión del 20-etilenhemitioacetal de la progesterona (VIb) al 20-etilenemitioacetal de  $\Delta^4$ -pregnen-3-ol-20-ona (IXd). Aunque requiere condiciones algo más drásticas que los bencil tioéteres de enol, la hidrólisis ácida de los varios hemitioacetales descritos en este trabajo regeneró fácilmente la cetona inicial, lo cual es una prueba adicional de las estructuras asignadas arriba. Es posible, por lo tanto, lograr bajo ciertas condiciones la protección selectiva de un grupo carbonílico no conjugado en presencia de una fracción  $\Delta^4$ -3-ceto usando  $\beta$ -mercaptoetanol, a diferencia de la reacción con bencil mercaptano (1) con la que se logró el objetivo opuesto. Es interesante hacer notar que mientras que el tratamiento de los bencil tioéteres de enoles (1) (*cf.* nota pág. 116) o etilenmercaptos cíclicos (3) con níquel Raney tiene como resultado la desulfuración y por lo tanto la conversión del grupo carbonilo original en metileno, una reacción similar efectuada con los hemitioacetales antes mencionados regeneró la cetona inicial con buen rendimiento. Aunque no es el único posible, el mecanismo siguiente parece ser razonable.\*



\* De acuerdo con este mecanismo los hemitioacetales no cíclicos no deberían regenerar la cetona inicial, lo cual está de acuerdo con las investigaciones de L. Fieser, Heymann y S. Rajagopalan, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 3206 (1950).

El  $\beta$ -mercaptoetanol se parece al bencil mercaptano por su capacidad para adicionarse, en presencia de piperidina, a un sistema de cetonas  $\alpha, \beta$ -no saturadas sin impedimento estérico. La  $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-3 $\beta$ -ol-20-ona y la  $\Delta^{4,14}$ -pregnadien-3,20-diona (XI) produjeron, con excelente rendimiento, los correspondientes derivados 16- $\beta$ -hidroxietilmercapto (X y XII). La desulfuración con níquel Raney de estos últimos condujo a la  $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ -ol-20-ona y a la progesterona, respectivamente.

El 17-etilhemioacetil de estrona (IIIc) tuvo, aplicado en ratas, cerca de un décimo de la actividad estrogénica de la estrona. Se continúan las investigaciones biológicas, puesto que una sustancia de actividad estrogénica débil, pero que posee otras propiedades de los estrógenos fisiológicamente deseables, es de una importancia clínica evidente.

#### PARTE EXPERIMENTAL \*

*Procedimiento general para la preparación de los etilhemioacetales de cetonas no conjugadas.* Se trataron 8 g. de una solución de la cetona esteroideal en aproximadamente 20 cc. de dioxano puro con 8 g. de  $\beta$ -mercaptoetanol y se agregaron en seguida 10 g. de cloruro de zinc recientemente fundido y 10 g. de sulfato de sodio anhidro. Al principio la solución fué enfriada con hielo para contrarrestar la reacción exotérmica producida al agregar el cloruro de zinc y después se la dejó reposar a temperatura ambiente, aproximadamente durante 20 horas. Después de diluir

\* Los puntos de fusión no están corregidos. Las rotaciones se midieron en dioxano (a menos que se indique lo contrario), los espectros de absorción en el ultravioleta en 95% de etanol y los espectros en el infrarrojo, en solución de bisulfuro de carbono (espectómetro Perkin-Elmer, modelo 12C con prisma de cloruro de sodio). Estamos agradecidos a la señorita Francisca Revaque y a su personal por estas medidas, y a las señoritas Amparo Barba y Raquel Cervera por los microanálisis.

con agua, el producto fué extraído con cloroformo, este último fué lavado con agua hasta que quedó neutro, secado y evaporado. El residuo solidó fué recrystalizado de un solvente adecuado.

*17-acetato de 3-etilhemitioacetal de androstan-17-ol-3-ona* (Ib). Preparado con un rendimiento de 72% de 17-acetato de androstan 17 $\beta$ -ol-3-ona (Ia) ( $[\alpha]^{20}_D +33^\circ$ ). Después de recrystalizar de acetona-metanol, el producto dió p.f. 164-167°,  $[\alpha]^{20} +20^\circ$ .

*Anál.* Calc. para  $C_{23}H_{36}O_3S$ : C, 70.37; H, 9.24; S, 8.15  
Encontrado: C, 70.57; H, 9.05; S, 8.35

*17-acetato de 3-etilhemitioacetal de etiocolan-17 $\beta$ -ol-3-ona.* Obtenido en forma de placas brillantes con rendimiento de 60% después de una recrystalización de acetona-metanol, p.f. 163-165,  $[\alpha]^{20}_D +24.5^\circ$ . Se observó una depresión notable en el punto de fusión al mezclar con una muestra del isómero Ib.

*Anál.* Calc. para  $C_{23}H_{36}O_3S$ : C, 70.37; H, 9.24; S, 8.15  
Encontrado: C, 70.50; H, 8.96; S, 8.05

Cuando 1 g. del hemitioacetal IIb fué refluado durante 3 horas, con 4 cc. de ácido clorhídrico concentrado, 10 cc. de agua y 200 cc. de etanol seguido por la acetilación del producto crudo, se obtuvo 52% del 17-acetato etiocolan-17 $\beta$ -ol-3-ona (IIa) con p.f. 144-146°,  $[\alpha]^{20}_D +30^\circ$ .

*17-etilhemitioacetal del acetato de estrona IIIb.* Se obtuvieron agujas largas (rendimiento 79%) después de recrystalizar de cloroformo-metanol; p.f. 124-126°,  $[\alpha]^{20}_D -4^\circ$ .

*Anál.* Calc. para  $C_{22}H_{28}O_3S$ : C, 70.94; H, 7.57; S, 8.59  
Encontrado: C, 70.96; H, 7.86; S, 8.49

Una solución de 1.5 g. del acetato IIIb citado anteriormente en 200 cc. de etanol fué refluada durante dos horas con 3 g. de

bicarbonato de potasio y 30 cc. de agua. Se precipitó vertiendo en agua. Por recristalización de hexano-acetona dió, con un rendimiento de 83%, el 17-etilhenemioacetal de estrona IIIc) con p.f. 160-162°.  $[\alpha]^{20}_D \pm 0^\circ$ , máximo en el ultravioleta a 282 m $\mu$  (log.  $\epsilon$  3.29) y mínimo a 248 m $\mu$  (log.  $\epsilon$  2.32).

*Anal.* Calc. para C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>O<sub>2</sub>S: C, 72.69; H, 7.92; S, 9.68  
Encontrado: C, 72.59; H, 8.19; S, 9.33

La hidrólisis ácida en la forma descrita anteriormente para el IIb dió la estrona, con un rendimiento de 67%, p.f. 257-259°,  $[\alpha]^{20}_D + 164.3^\circ$ .

*3-acetato de 17-etilhenemioacetal de  $\Delta^5$ -androstén-3 $\beta$ -ol-17-ona (VIIb).* \* Placas brillantes (rendimiento 90% de cloroformo-metanol, p.f. 174-176°,  $[\alpha]^{20}_D - 86.7^\circ$ .

*Anal.* Calc. para C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>O<sub>3</sub>S: C, 70.73; H, 8.77; S, 8.19  
Encontrado: C, 70.88; H, 8.93; S, 8.08

La desulfuración del hemioacetal fué lograda refluendo durante tres horas 2.0 g. del VIIb en 400 cc. de acetona con 20 g. de catalizador de níquel Raney W-2 (4); filtrando el catalizador y evaporando hasta sequedad. Una recristalización de acetona-hexano dió 1.35 g. del 3-acetato de  $\Delta^5$ -androstén-3 $\beta$ -ol-17-ona (VIIa) con p.f. 171-172°,  $[\alpha]^{20}_D + 8.5^\circ$  (cloroformo); el p.f. no varió al mezclar con un espécimen auténtico de VIIa.

*Anal.* Calc. para C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>: C, 76.32; H, 9.15  
Encontrado: C, 76.65; H, 9.41

La saponificación con bicarbonato del acetato VIIb produjo

\* Este experimento fué llevado a cabo por primera vez por J. Norymberski en los Laboratorios Syntex, S. A.

17-etilenhemitioacetal de  $\Delta^5$ -androstén-3 $\beta$ -ol-17-ona (VIIc), con un rendimiento de 78%, p.f. 151-153°,  $[\alpha]^{20}_D -90.3^\circ$ .\*

Anál. Calc. para  $C_{21}H_{32}O_2S$ : C, 72.37; H, 9.25; S, 9.18

Encontrado: C, 72.63; H, 9.48; S, 8.78

17-etilenhemitioacetal de  $\Delta^4$ -androstén-3,17-diona (VIIIb).

(a) Por oxidación de Oppenauer del 17-etilenhemitioacetal de  $\Delta^5$ -androstén-3 $\beta$ -ol-17-ona (VIIc).

Una mezcla de 10 g. del alcohol VIIc, 8 g. de terbutilato de aluminio, 100 cc. de ciclohexanona y 200 cc. de tolueno fué reflujada durante 40 minutos y la solución fué lavada con una solución diluida de Sal de Rochelle y después con agua. La eliminación de los componentes volátiles por arrastre con vapor y la extracción del producto con éter, seguida de lavado, secado, evaporación y recristalización de metanol, dió 7.1 g. de 17-hemitioacetal de  $\Delta^4$ -androstén-3,17-diona (VIIIb) con p.f. 192-193°,  $[\alpha]^{20}_D +46^\circ$ , máximo de absorción en el ultravioleta a 240 m $\mu$  (log.  $\epsilon$  4.29) y banda en el infrarrojo de grupo carbonilo a 1674 cm.<sup>-1</sup>. El producto resultó idéntico en todos respectos a un espécimen preparado según el procedimiento (b).

(b) Por condensación del  $\Delta^4$ -androstén-3,17-diona con  $\beta$ -mercaptoetanol.

Ya hemos descrito la preparación de la muestra analítica del 17-monoetilenhemitioacetal VIIIb (cf. nota pág. ). La repetición de este experimento, pero empleando un peso igual de  $\beta$ -mercaptaetanol tal como se ha descrito en este trabajo, dió como resultado un producto que no necesitó purificación por cro-

\* Este cambio levorotatorio notablemente grande al pasar de la cetona al etilenhemitioacetal, parece ser característico de los 17-cetoesteroides (III, VII, VIII). Los 3-cetoesteroides (I, II) producen solamente un cambio ligero en la rotación, mientras que los compuestos 20-cetónicos (IV, V, VI) parecen estar en una zona intermedia.

matografía. La hidrólisis con ácido clorhídrico y carbonato de cadmio del hemitioacetal VIII b para obtener la  $\Delta^4$ -androstén-3,17-diona (VIIIa) ya a sido descrita (cf. nota pág. ).

Tratando durante tres horas 3 g. del 17-hemitioacetal VIIIb con 30 g. de catalizador de níquel Raney W-2 (4) en 400 cc. de acetona, se obtuvieron 1.6 g. de la  $\Delta^4$ -androstén-3,17-diona (VIIIa) con p.f. 171-173°,  $[\alpha]^{20}_D +197^\circ$  (cloroformo).

*3-acetato de 20-etilenhemitioacetal de alopregnen-3 $\beta$ -ol-20-ona (IVb).*

Placas brillantes (rendimiento 86%) después de recrystalizar de acetato de etilo-metanol, p.f. 207-209°,  $[\alpha]^{20}_D +3^\circ$ .

*Anál.* Calc. para  $C_{25}H_{40}O_3S$ : C, 71.39; H, 9.58; S, 7.60  
Encontrado: C, 71.15; H, 9.83; S, 7.26

Una hidrólisis ácida, seguida de acetilación o desulfuración con níquel Raney del hemitioacetal IVb, condujo al 3-acetato de alopregnan-3 $\beta$ -ol-20-ona (IVa), p.f. 145-146°,  $[\alpha]^{20}_D +72^\circ$  (cloroformo),  $+76^\circ$  (dioxano) con rendimiento de 92 y 67%, respectivamente.

*3-acetato de 20-etilenhemitioacetal  $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ -ol-20-ona (Vb).*

Placas brillantes (rendimiento 72%) después de una recrystalización de cloroformo-metanol, p.f. 186-188°,  $[\alpha]^{20}_D -34^\circ$ .

*Anál.* Calc. para  $C_{25}H_{38}O_3S$ : C, 71.73; H, 9.15; S, 7.64  
Encontrado: C, 71.76; H, 9.45; S, 7.55

Una solución en etanol de 8 g. del acetato Vb citado anteriormente fué refluada durante una hora y media con 8 g. de hidróxido de sodio y 30 cc. de agua, el producto fué precipitado con agua y recrystalizado de metanol-cloroformo; rendimiento 5.6 g., p.f. 148-150°. Una recrystalización posterior dió la muestra ana-

lítica del 20-etilenhemitioacetal de  $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ -ol-20-ona (Vc) con p.f. 153-155°,  $[\alpha]^{20}_D$  -28.3°.

*Anál.* Calc. para  $C_{23}H_{36}O_2S$ : S, 8.49

Encontrado: S, 8.14

*20-etilenhemitioacetal de progesterona (VIb).*

La oxidación de Oppenauer del alcohol Vc (5 g.), fué llevada a cabo en la forma acostumbrada hirviéndolo durante hora y media con 5 g. de terbutilato de aluminio, 50 cc. de ciclohexanona y 125 cc. de tolueno. Siguiendo las operaciones usuales (véase VIIIb) seguidas de una recristalización de cloroformo-metanol, se obtuvieron 3.1 g. del hemitioacetal deseado con p.f. 190-192.5°,  $[\alpha]^{20}_D$  +77.4°, máximo en el ultravioleta a 242  $m\mu$  (log.  $\epsilon$  4.31).

*Anál.* Calc. para  $C_{23}H_{34}O_2S$ : C, 73.75; H, 9.15; S, 8.54

Encontrado: C, 73.70; H, 8.97; S, 8.45

La hidrólisis ácida dió progesterona pura (VIa), con un rendimiento de 48%, p.f. 126-127°,  $[\alpha]^{20}_D$  +189° (cloroformo), máximo en el ultravioleta a 240  $m\mu$  (log.  $\epsilon$  4.30).

*Procedimiento general para la preparación de los etilenhemitioacetales de las cetonas- $\alpha,\beta$ -no saturadas.* Se reflujo durante seis o siete horas una solución de 8 g. de la cetona esteroideal en 100 cc. de benceno con 12-15 g. de  $\beta$ -mercaptoetanol y 1.5 g. de ácido *p*-toluensulfónico. \* Después de lavar con solución de carbonato de sodio y agua, el benceno fué secado y evaporado. El producto fué purificado por cristalización.

\* Se ha reportado anteriormente (cf. nota en la pág. † 116) que en una condensación similar con  $\Delta^4$ -androstén-3,17-diona en la cual se usó solamente un ligero exceso de  $\beta$ -mercaptoetanol, se logró aislar el 17-monoetilenhemitioacetal (VIIIb) (cf. nota \* pág. 116). Por un error no se especificó el catalizador (ácido *p*-toluensulfónico).

*3,17-Bisetilenhemitioacetal de la  $\Delta^4$ -androstén-3,17-diona. (IXa).* Una cristalización directa de acetona-metanol dió 1.0 g. del bis-hemitioacetal IXa y 3.0 g. de un sólido impuro, que se trató por una separación de Girard. De la fracción no cetónica se aislaron 1.6 g. de bis-hemitioacetal, elevado el rendimiento total de IXa a 23%, mientras que de la fracción cetónica se obtuvieron 0.9 g. (9%) del 17-monoetilenhemitioacetal VIIIb. La muestra analítica del bis-etilenhemitioacetal IXa fué cristalizada de acetona-etanol, después de lo cual dió p.f. 202-204°,  $[\alpha]^{20D} -60^\circ$ . No hubo absorción selectiva en el ultravioleta ni banda carbonílica en el infrarrojo.

*Anál.* Calc. para  $C_{23}H_{34}O_2S_2$ : C, 67.95; H, 8.43; S, 15.74  
Encontrado: C, 68.24; H, 8.62; S, 15.70

La desulfuración con níquel Raney en solución de acetona dió un rendimiento notablemente más pobre (22%) y la  $\Delta^4$ -androstén-3,17-diona VIIIa resultante se purificó por cromatografía. Por otra parte, la hidrólisis ácida durante cinco horas se efectuó de la manera usual y produjo 60% de  $\Delta^4$ -androstén-3,17-diona (VIIIa).

*3-etilenhemitioacetal de la testosterona (IXb).* Prismas incoloros de metanol (18%) p.f. 192-193°,  $[\alpha]^{20D} -19^\circ$ , no hubo absorción selectiva en el ultravioleta.

*Anál.* Calc. para  $C_{21}H_{32}O_2S$ : C, 72.36; H, 9.25; S, 9.19  
Encontrado: C, 72.59; H, 9.22; S, 9.18

*3-etilenhemitioacetal del acetato de testosterona (IXc).*

Hubo un rendimiento de 15% después de una recrystalización de metanol con p.f. 200-202°,  $[\alpha]^{20D} -15^\circ$ , no hubo absorción selectiva en el ultravioleta.

*Anál.* Calc. para  $C_{23}H_{34}O_3S$ : C, 70.73; H, 8.77; S, 8.19  
Encontrado: C, 71.23; H, 8.69; S, 7.79

*20-etilnehemitioacetal de la  $\Delta^4$ -pregnen-3 $\beta$ -ol-ona (IXd).*

Se agregó gota a gota una solución de 4.0 g. del 20-etilnehemitioacetal de progesterona (VIb) en 60 cc. de tetrahidrofurano seco a una mezcla de 3.0 g. de hidruro de litio y aluminio en 25 cc. del mismo disolvente. Después de reflujar durante 15 minutos y descomponer con agua helada la solución fué ajustada a pH6 y el producto fué extraído con cloroformo. Lavando, secando, evaporando y recrystalizando de metanol-cloroformo, se obtuvieron 3.1 g. (78%) del alcohol no saturado IXd con p.f. 156-158°,  $[\alpha]^{20}_D +36^\circ$ ; no hubo absorción selectiva en el ultravioleta.

*Anál.* Calc. para  $C_{23}H_{36}O_2S$ : C, 73.36; H, 9.63; S, 8.49

Encontrado: C, 73.87; H, 9.77; S, 8.21

*3-acetato de 16- $\beta$ -hidroxietilmercapto- $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ -ol-20-ona (Xa).*

Se reflujó durante 5 horas una solución de 5 g. de 3-acetato de  $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-3 $\beta$ -ol-20-ona en 150 cc. de benceno con 5 g. de  $\beta$ -mercaptoetanol y 6 cc. de piperidina y se dejó reposar durante 20 horas a temperatura ambiente. Después de lavar con ácido diluido y agua, la solución fué secada y evaporada. Una recrystalización del residuo de éter-pentano dió el derivado 16 $\beta$ -hidroxietilmercapto Xa con más de 90% de rendimiento, p.f. 91-93°,  $[\alpha]^{20}_D -24.5^\circ$ , no hubo absorción selectiva en el ultravioleta.

*Anál.* Calc. para  $C_{25}H_{38}O_4S$ : C, 69.06; H, 8.81; S, 7.36

Encontrado: C, 69.08; H, 8.93; S, 7.11

La desulfuración con níquel Raney en solución de acetona dió 52% del 3-acetato de  $\Delta^5$ -pregnen-3 $\beta$ -ol-20-ona (Va) con p.f. 147-148°,  $[\alpha]^{20}_D -14^\circ$  (cloroformo).

*3-acetato de 16-β-benzoiloxietilmercapto Δ<sup>4</sup>-pregnen-3β-ol-20-ona (Xb).*

Fué obtenido con rendimiento casi cuantitativo al hacer una benzoilación (cloruro de benzoilo-piridina) de Xa y recristalizando de metanol; p.f. 123-125°,  $[\alpha]^{20}_D -12^\circ$ , máximo de absorción en el ultravioleta (debido al radical benzoilo a 230 m $\mu$  (log.  $\epsilon$  4.18).

*Anál.* Calc. para C<sub>32</sub>H<sub>42</sub>O<sub>5</sub>S: C, 71.34; H, 7.85; S, 5.94

Encontrado: C, 71.32; H, 7.88; S, 5.86

*16-(β-hidroxietilmercapto)-progesterona (XIIa).*

La adición de β-mercaptoetanol a la Δ<sup>4,16</sup>-pregnadien-β,20-diona (XI) se llevó a cabo en la misma forma que el experimento precedente; rendimiento 92%, p.f. 72-74° (después de recristalizar de metanol diluido),  $[\alpha]^{20}_D +84^\circ$ , máximo de absorción en el ultravioleta a 240 m $\mu$  (log.  $\epsilon$  4.31).

*Anál.* Calc. para C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>S: S, 8.19

Encontrado: S, 8.35

*16-(β-hidroxietilmercapto)-progesterona (XIIb).*

Después de recristalizar de acetona-hexano dió p.f. 129-130°,  $[\alpha]^{20}_D +72^\circ$ , máximo de absorción en el ultravioleta a 234 m $\mu$  (log.  $\epsilon$  4.58). El alto coeficiente de extinción se debe al efecto cumulativo de la absorción del Δ<sup>4</sup>-3-ceto y del benzoato.

*Anál.* Calc. para C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>S: C, 72.84; H, 7.74; S, 6.46

Encontrado: C, 73.05; H, 7.75; S, 5.99

#### RESUMEN

Los esteroides con grupos carbonilos no conjugados en C-3, C-17 y C-20 reaccionan con β-mercaptoetanol para formar etilen-

hemitioacetales cíclicos. Estas sustancias son estables ante bases o hidruro de litio aluminio, pero por hidrólisis ácida regeneran la cetona inicial. En contraste con los tioéteres de enol o los mercaptoles, los etilenhemitioacetales que aquí se describen dan la cetona original en vez del correspondiente agrupamiento metileno al ser tratados con níquel Raney. Puesto que las cetonas  $\alpha$ - $\beta$  no saturadas no reaccionan con  $\beta$ -mercaptoetanol' bajo estas condiciones, es posible proteger en ciertos casos un grupo carbonilo saturado en presencia de una fracción  $\Delta^4$ -3-ceto. Se puede preparar los etilenhemitioacetales cíclicos de los  $\Delta^4$ -3-ceto esteroides por medio de la condensación drástica producida por el ácido *p*-toluensulfónico como catalizador, pero los rendimientos son pobres.

En presencia de piperidina, una cetona  $\alpha$ , $\beta$ -no saturada sin impedimento estérico puede sufrir adición en 1,4 de  $\beta$ -mercaptoetanol, como lo ilustran los ejemplos con la  $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-3 $\beta$ -ol-20-ona y con la 16-dehidro progesterona (XI).

## BIBLIOGRAFIA

- (1) J. ROMO, M. ROMERO, C. DJERASSI Y G. ROSENKRANZ, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 1528 (1951).
- (2) R. N. JONES, P. HUMPHRIES Y K. DOBRINER, *ibid.*, 72, 956 (1950).
- (3) Cf. A. RUFF Y T. REICHSTEIN, *Helv. Chim. Acta* 34, 70 (1951) y referencias allí citadas.
- (4) H. ADKINS Y A. PAVLIC. *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 3039 (1947).