

OXIDACIONES CATALITICAS CON NIQUEL RANEY

Por J. Romo.

Contribución del Instituto de Química de la Universidad Nacional
Autónoma de México.

Recibido, agosto 5, 1952.

Las aplicaciones que tiene el níquel Raney como catalizador en diferentes tipos de hidrogenaciones, reducciones y desulfuraciones son ampliamente conocidas. Recientemente se ha encontrado que el níquel Raney es también capaz de actuar como catalizador en oxidaciones de diferentes compuestos orgánicos cuando se encuentra presente un aceptor de hidrógeno conveniente. Kleiderer y Kornfeld (1) han descrito varias oxidaciones de sustancias que poseen grupos alcohólicos secundarios, que en presencia de níquel Raney y utilizando ciclohexanona como aceptor de hidrógeno, producen las cetonas correspondientes.

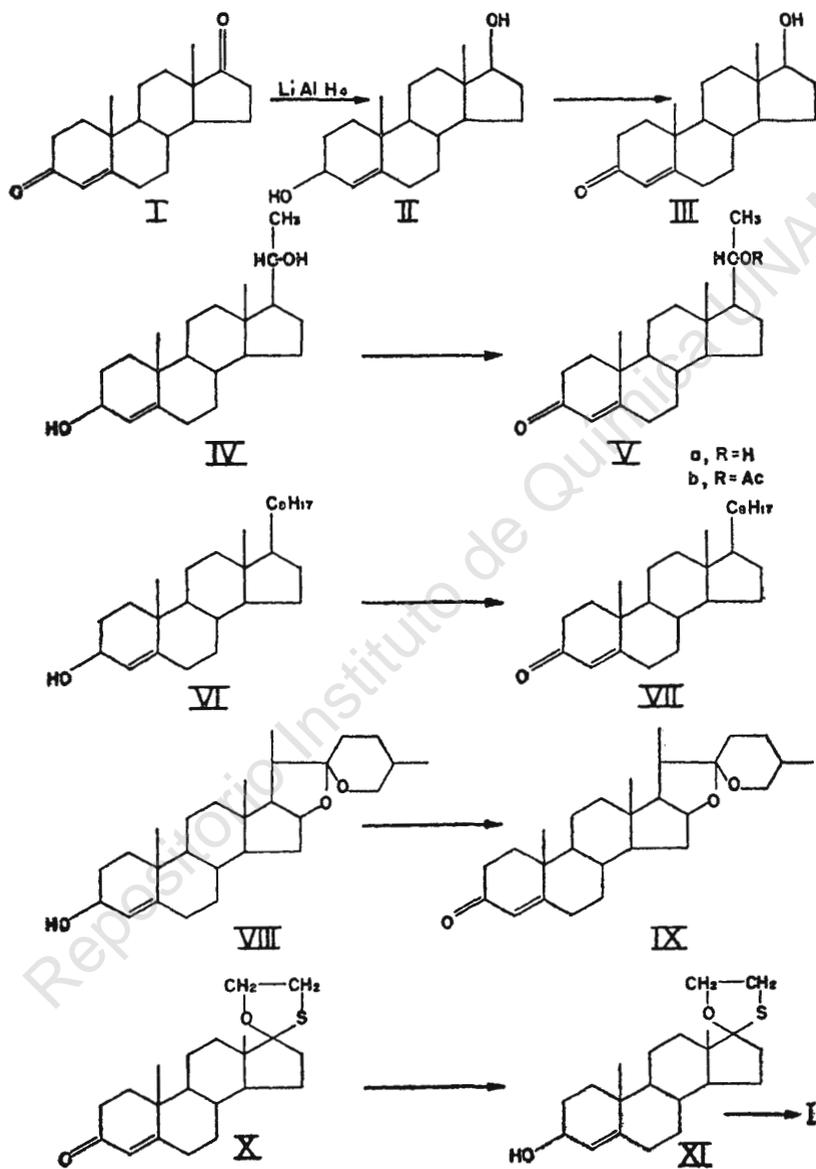
En el presente trabajo se dan a conocer algunas oxidaciones de este tipo que se efectúan en condiciones más suaves que las empleadas por los autores citados anteriormente. En lugar de ciclohexanona que usaron Kleiderer y Kornfeld (1) como aceptor de hidrógeno, se emplearon la acetona o la metil etil cetona, y las condiciones de las reacciones fueron más suaves ya que las oxidaciones se efectuaron a las temperaturas de ebullición de estos disolventes, más bajas que las de la mezcla de tolueno y ciclohexanona empleada por esos autores.

Utilizando el método que se describe en la parte experimental, se lograron oxidar varias sustancias esteroideas que poseían un

grupo oxhidrilo en la posición 3 con una doble ligadura en Δ^4 , obteniéndose los productos correspondientes con el agrupamiento 3-ceto- α,β -no-saturado. Esta reacción es específica, ya que cuando hay otros radicales oxhidrilo en la molécula, éstos no sufren ningún cambio. Igualmente, si el grupo OH en la posición 3, en vez de tener una doble ligadura en la posición α, β , la tiene en la posición β, γ (Δ^5), también permanece inalterado.

Se encontró que el método descrito en el presente trabajo se presta para una síntesis muy eficiente de testosterona a partir de la androstendiona (I) que por reducción con hidruro doble de litio y aluminio da el androstendiol (II), el cual, por oxidación selectiva con níquel Raney produce la testosterona (III). Aplicando el mismo método se pudo obtener a partir de la Δ^4 -pregnen-3,20 β -diol (IV), la Δ^4 -pregnen-20 β -ol-3-ona (Va). Del Δ^4 -colestén-3-ol (VI), se obtuvo la colestanona (VII) y por oxidación del Δ^4 -22-espirosten-3-ol (VIII) se obtuvo la Δ^4 -22a-espirosten-3-ona (IX). Cuando se reduce con hidruro doble de litio y aluminio el 17-etilen-hemitiocetal de Δ^4 -androstén-3,17-diona (X), se obtiene el 17-etilen-hemitiocetal de Δ^4 -androstén-3-ol-17-ona (XI). Pero cuando se oxidó este producto con níquel Raney no se regeneró el compuesto X, sino que se obtuvo directamente Δ^4 -androstén-3,17-diona (I). Esto implica oxidación del grupo OH de la posición 3 y eliminación simultánea del grupo hemitiocetal. La regeneración del grupo 17-ceto por acción del níquel Raney sobre los hemitiocetales, ya ha sido descrita en una publicación anterior (2).

Es muy probable que en todos los casos en los que se empleó el hidruro doble de litio y aluminio para reducir los grupos cetónicos en la posición 3, se produjeran mezclas de los isómeros α y β , ya que McKennis y Gaffney (3) al reducir la Δ^4 -colesténona obtuvieron una mezcla de aproximadamente partes iguales de ambos epímeros. Sin embargo, para las oxidaciones que se describen en el presente trabajo, se emplearon las mezclas de epímeros sin mayor purificación, aun cuando al preparar muestras analíticas se pudieron aislar algunos de los isómeros α , ya que no precipitaron con digitonina como es característico de los oxhidrilos que tienen la configuración β en la posición 3.



La Δ^5 -pregnen-3 β -ol-20-ona y el Δ^5 -androstén-3 β ,17 β -diol no sufren oxidación, lo que permite generalizar que los 3-alcoholes beta-gama no saturados no son susceptibles de oxidación por este método.

El Δ^4 -androstén-3,17 β -diol y el Δ^4 -pregnen-3,20 β -diol sometidos a la oxidación en las condiciones establecidas por Kleiderer y Kornfeld (1) produjeron, aunque con rendimiento más bajo, testosterona y Δ^4 -pregnen-20 β -ol-3-ona, respectivamente. También se puede obtener la Δ^4 -pregnen-20 β -ol-3-ona por oxidación mediante el método de Oppenauer, partiendo de Δ^5 -pregnen-3 β ,20 β -diol.

Agradezco a los Laboratorios Syntex, S. A., y especialmente a los Dres. J. Rosenkranz y C. Djerassi la ayuda que prestaron para desarrollar el presente trabajo.

PARTE EXPERIMENTAL *

En el desarrollo del presente trabajo se emplearon fundamentalmente dos tipos de reacciones: la reducción con hidruro doble de litio y aluminio y la oxidación con níquel Raney. Para evitar tener que repertir la descripción de los métodos empleados, en cada caso se han denominado Método A y Método B, respectivamente. En los experimentos subsecuentes, solamente se indican las pequeñas variaciones que se hayan hecho.

Δ^4 -Androstén-3,17-diol (II). (Método general A).

A una solución de 2 g. de hidruro doble de litio y aluminio en 40 ml. de tetrahidrofurano anhidro se le agregaron lentamente 4 g. de Δ^4 -androstén-3,17-diona (I) disueltos en 50 ml. del mismo disolvente. La mezcla se reflujo durante 15 minutos, al cabo de los cuales se agregó agua para descomponer el exceso de reactivo y los alcoholatos formados en la reacción. Se aciduló con ácido

* Todas las rotaciones se determinaron en cloroformo, y los espectros de absorción en el ultravioleta en solución de etanol al 95%. Los puntos de fusión son sin corregir y fueron determinados en el aparato de Kofler. Agradezco estas determinaciones a la Srta. Francisca Revaque y a la Srta. Amparo Barba los microanálisis.

clorhídrico diluido y frío y el precipitado se filtró, lavó y cristalizó de acetona-metanol. Se obtuvieron 3 g. del producto II con p.f. 150-153°. La muestra analítica se obtuvo cristalizando el producto varias veces de acetona-metanol y mostró p.f. 162-165°, $[\alpha]^{20}_D$, +54°. No dió precipitado con solución alcohólica de digitonina aun después de 24 horas.

Anal. Calc. para $C_{19}H_{30}O_2$: C, 78.57; H, 10.41
Encontrado: C, 78.65; H, 10.56

Testosterona (IIIa).

(a).—(Método general B). Una mezcla de 2 g. de Δ^4 -andros-ten-3,17 β -diol (II), 700 ml. de acetona y 20 g. de níquel Raney, ** se reflujo durante 6 horas al cabo de las cuales se filtró el catalizador y la solución se evaporó a sequedad. El residuo se trató con reactivo de Girard para separar la fracción cetónica del producto inicial inalterado, siguiendo el método ordinario para esta clase de separaciones. La fracción cetónica por cristalización de éter-hexano dió 1 g. de cristales con p.f. 135-138°. Después de recristalizar de éter-hexano, el p.f. fué de 148-152° y no dió depresión en mezcla con una muestra auténtica de testosterona. $[\alpha]^{20}_D$, +120; λ máx. 240 m μ , log. ϵ , 4.31.

(b).—Por el método de Kleiderer y Kornfeld (1).—1 g. de (II) en 40 ml. de tolueno, 20 ml. de ciclohexanona y 8 g. de níquel en 40 ml. de tolueno, 20 ml. de ciclohexanona y 8 g. de níquel Raney se reflujo durante 24 horas. Se filtró el catalizador y se eliminaron los disolventes por arrastre con vapor. El residuo aceitoso se extrajo con éter y se evaporó a sequedad. Después de separar la fracción cetónica por el método de Girard y cristalizar

** El níquel Raney empleado se preparó por el método de Mazingo [Org. Syntheses 21, 15 (1941)] al cual en la clasificación de Adkins y Pavlic [J. Am. Chem. Soc. 69, 3039 (1947)] se le da el nombre de catalizador W-2. Este catalizador se había conservado durante 6 meses bajo etanol. Un níquel Raney recientemente preparado según el método de Pavlic [A. Pavlic y H. Adkins, J. Am. Chem. Soc. 68, 1471 (1946)], dió aproximadamente los mismos rendimientos al oxidar Δ^4 -andros-ten-3,17 β -diol y Δ^4 -pregnen-3,20 β -diol.

de acetona-hexano, se obtuvieron 300 mg. de producto con p.f. 140-144°. Una recrystalización de acetona-hexano, dió 230 mg. con p.f. 149-151°, $[\alpha]^{20}_D$, +110°, λ máx. 240 m μ , log. ϵ 4.17. No dió depresión en su p. f. al mezclarlo con una muestra auténtica de testosterona.

El acetato de testosterona (IIIb) se obtuvo por el procedimiento usual (anhidrido acético-piridina) mostrando p.f. 138-140°, $[\alpha]^{20}_D$, +96°; λ máx. 240 m μ , log. ϵ , 4.31.

Δ^4 -Pregnen-3,20 β -diol (IV).

(a).—Según el método A, se trataron 5 g. de progesterona en 50 ml. de tetrahidrofurano anhidro con 2 g. de hidruro doble de litio y aluminio disueltos en 25 ml. de tetrahidrofurano. Se obtuvieron 5 g. de producto crudo con p.f. 159-161°. La muestra analítica de Δ^4 -pregnen-3,20 β -diol (IV) se obtuvo recrystalizando varias veces de acetona-hexano. P.f. 177-178°, $[\alpha]^{20}_D$, +38°. No precipitó con solución de digitonina aun después de 24 horas.

Anal. Calc. para C₂₁H₃₄O₂: C, 79.19; H, 10.76
Encontrado: C, 79.05; H, 10.58

Δ^4 -Pregnen-20 β -ol-3-ona (Va).

(a).—Según el método B, para 3 g. de IV se emplearon 400 ml. de acetona y 40 g. de níquel Raney. La fracción cetónica se cristalizó de metanol-agua y se obtuvieron 1.53 g. de Δ^4 -pregnen-20 β -ol-3-ona, con p.f. 162-164°. Por recrystalización de metanol-agua el p.f. subió a 167-168° [reportado, 171-172° (4) 169-171° (5)]; $[\alpha]^{20}_D$, +92°; λ máx. 240 m μ log. ϵ , 4.34.

(b).—Aplicando el mismo procedimiento, pero utilizando metil etil cetona como aceptor de hidrógeno. Para 1.5 g. de (IV) se emplearon 300 ml. de metil etil cetona y 30 g. de níquel Raney. Se obtuvieron 850 mg. después de cristalizar de metanol-agua. p.f. 165-167°; λ máx. 240 m μ , log. ϵ , 432.

(c).—Por el método de Kleiderer y Kornfeld (1), tratando 2 g. de (IV) con 70 ml. de tolueno, 50 ml. de ciclohexanona y 20

g. de níquel Raney en igual forma que el método (b) para testosterona, se obtuvieron, después de cristalizar de acetona-hexano, 510 mg. con p.f. 157-160°. Después de 2 recristalizaciones el p.f. subió a 168-170° y no dió depresión en mezcla con una muestra auténtica de (V).

(d).—Por oxidación de Oppenauer de Δ^5 -pregnen-3 β ,20 β -diol. 4 g. de este producto se disolvieron en 80 ml. de tolueno y se destilaron 30 ml. para eliminar la humedad. Se añadieron 40 ml. de ciclohexanona y 5 g. de terbutilato de aluminio disueltos en 30 ml. de tolueno y se reflujo la mezcla durante 35 minutos. Se extrajo con éter y se lavó con ácido clorhídrico diluido y después con agua. Los disolventes se eliminaron por arrastre con vapor y el residuo se extrajo con éter y se evaporó a sequedad. Por cristalización de acetona-hexano se obtuvieron 1.8 g. de (V) con p.f. 155-160°. Después de dos cristalizaciones se obtuvieron 1.5 g. con p.f. 169-171°, $[\alpha]^{20}_D$, +85°, λ máx. 240 m μ , log. ϵ , 4.30.

El acetato de Δ^4 -pregnen-20 β -ol-3-ona (Vb) se obtuvo tratando 500 mg. de (Va) en la forma usual. Se obtuvieron 470 mg. con p.f. 158-160°, $[\alpha]^{20}_D$, +144°.

Δ^4 -Colecten-3-ol (VI).

Método A. A 2 g. de LiAlH₄ disueltos en 40 ml. de éter anhidro se les dejó gotear una solución de 4 g. de colesteno (VII) disueltos en 80 ml. de éter anhidro. El producto se cristalizó de éter-metanol, obteniéndose 3.5 g. de producto con p.f. 130°, $[\alpha]^{20}_D$, +58°. [Estos datos corresponden a una mezcla de epímeros. McKennis y Gaffney (3), reportan un p.f. de 141° y $[\alpha]^{20}_D$, +86.3° (en cloroformo) para una mezcla equimolecular de los dos epímeros].

Δ^4 -Colecten-3-ona (VII).

Método B. 2 g. de VI en 500 ml. de acetona con 20 g. de níquel Raney. El residuo se cristalizó de acetona-metanol y se obtuvieron 1.3 g. de producto con p.f. 72-73°, que por recristalización de éter-metanol, dieron p.f. 78-80° y en mezcla con una

muestra auténtica de Δ^4 -colestén-3-ona no abatió el punto de fusión. $[\alpha]^{20}_D, +93^\circ$.

Δ^4 -22a-Espirosten-3-ol (VIII).

Utilizando el método A, 5 g. de diosgenona (IX) en 50 ml. de tetrahidrofurano se redujeron con 2 g. de hidruro de litio y aluminio en 20 ml. del mismo disolvente. Después de cristalizar de cloroformo-metanol, se obtuvieron 3 g. de cristales con p.f. 160-163°. La muestra analítica se obtuvo por recrystalizaciones de acetona-metanol. p.f. 177-181°, $[\alpha]^{20}_D, -32^\circ$.

Anal. Calc. para $C_{27}H_{42}O_3$: C, 78.21; H, 10.21

Encontrado: C, 78.16; H, 10.19.

Δ^4 -22a-Espirosten-3-ona (IX).

1.5 g. de (VIII) se oxidaron por el método B con 700 ml. de acetona y 25 g. de níquel Raney. La fracción cetónica, después de cristalizar de acetona-hexano, pesó 700 mg., p.f. 159-160°, $[\alpha]^{20}_D, -8^\circ$. Después de cristalizar varias veces de acetona-hexano, el p.f. subió a 171-173° y no dió depresión con una muestra auténtica de diosgenona. Rendimiento, 350 mg.

17-Etilen-hemitiocetal de Δ^4 -androstén-3-ol-17-ona (XI).

Por el método A. A 1.3 g. de hidruro de litio y aluminio en 40 ml. de tetrahidrofurano se le goteó una solución de 4 g. de 17-etilen-hemitiocetal de Δ^4 -androstén-3,17-diona. El producto se cristalizó de acetona-metanol, obteniéndose 2.8 g. de (XI) con p.f. 153-155°. La muestra analítica se obtuvo por recrystalización de acetona-metanol y mostró p.f. 153-155°, $[\alpha]^{20}_D, \pm 0^\circ$.

Anal. Calc. para $C_{21}H_{32}O_2S$: C, 72.36; H, 9.25; S, 9.18

Encontrado: C, 72.36; H, 9.30; S, 9.26.

Δ^4 -Androstén-17-diona (I).

Por el método B. Se trataron 2.5 g. de (XI) en 500 ml. de acetona con 30 g. de níquel Raney. Se obtuvieron 1.5 g. de cris-

tales con p.f. 170-172°, $[\alpha]^{20}_D, +200^\circ$, λ máx. 240 m μ , log. ϵ , 4.35. El punto de fusión de esta sustancia en mezcla con una muestra auténtica de Δ^4 -androstén-3,17-diona no sufrió depresión.

Cuando se aplicó el método B a la Δ^5 -pregnen-3 β -ol-20-ona (para 2 g. de producto se emplearon 400 ml. de acetona y 30 g. de níquel Raney), se recuperaron 1.7 g. con p.f. 188-190°, que en p.f. de mezcla con una muestra auténtica de Δ^5 -pregnen-3 β -ol-20-ona no sufrió depresión.

En igual forma se recuperó la sustancia inicial cuando se trataron 2 g. de Δ^5 -androstén-3 β ,17 β -diol con 30 g. de níquel Raney en 400 ml. de acetona siguiendo el método B. Se obtuvieron 1.9 g. con p.f. 183-185° que no se deprimió en mezcla con una muestra auténtica del producto inicial.

RESUMEN

Se ha estudiado la acción catalítica oxidante del níquel Raney cuando se encuentra en presencia de aceptores de hidrógeno como la acetona o la metil etil cetona, sobre algunas sustancias esteroideas que contenían el agrupamiento 3-hidroxi- Δ^4 . Se encontró que la acción oxidante es específica para este agrupamiento ya que cuando se encontraban otros grupos oxhidrilos en la molécula éstos no sufrieron ningún cambio. Igualmente, cuando la doble ligadura se encontraba en la posición Δ^5 , el grupo OH en 3 no se oxidó. Este método se presta para una síntesis muy eficiente de testosterona a partir del Δ^4 -androstén-3,17-diol. Se estudió también la oxidación de Δ^4 -pregnen-3,20-diol, Δ^4 -colestén-3-ol, Δ^4 -22a-espirosten-3-ol y del 17-etilen-hemitiocetal de Δ^4 -androstén-3-ol-17-ona. En este último caso, además de oxidarse el grupo OH en 3 para dar el grupo cetónico como en todos los demás casos, se produjo la desulfuración del agrupamiento etilen-hemitiocetal, con regeneración del agrupamiento cetónico en 17.

SUMMARY

The catalytic oxidation of some Δ^4 -3-hydroxy-steroids with Raney nickel was studied, acetone or methyl ethyl ketone being

used as hydrogen acceptor. It was found that oxidation occurred only with this type of alcohol; when the double bond was in the Δ^5 position, or when other hydroxyl groups were present in the molecule, no reaction was observed. This catalytic oxidation affords an efficient synthesis of testosterone starting from Δ^4 -androstene-3,17-diol. It was also studied in the following cases: Δ^4 -pregnene-3,20-diol; Δ^4 -cholesten-3-ol; Δ^4 -22a-spirosten-3-ol and the 17-ethylenethiohemiacetal of Δ^4 -androstene-3-ol-17-one. In all cases the Δ^4 -3-keto grouping was formed, but in the last one the oxidation was accompanied by desulphurization of the ethylenethiohemiacetal radical with regeneration of the 17-keto group.

BIBLIOGRAFIA

- (1) E. C. KLEIDERER y E. C. KORNFELD, *J. Org. Chem.*, 13, 455 (1948).
- (2) J. ROMO, J. ROSENKRANZ y CARL DJERASSI, *J. Am. Chem. Soc.* 73, 4961 (1951).
- (3) MCKENNIS y GAFFNEY, *J. Biol. Chem.*, 175, 217 (1948).
- (4) WIELAND y MIESCHER, *Helv. Chim. Acta*, 32, 1922 (1949).
- (5) J. ROMO, M. ROMERO, CARL DJERASSI y J. ROSENKRANZ, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 1528 (1951).

Bol. inst. quim. univ. n. autón. Méx. IV, pág. 91-100 (1952)

OXIDACIONES CATALITICAS CON NIQUEL RANEY

Por J. Romo.

RESUMEN

Se ha estudiado la acción catalítica oxidante del níquel Raney cuando se encuentra en presencia de aceptores de hidrógeno como la acetona o la metil etil cetona, sobre algunas sustancias esteroidales que contenían el agrupamiento 3-hidroxi- Δ^4 . Se encontró que la acción oxidante es específica para este agrupamiento ya que cuando se encontraban otros grupos oxhidrilos en la molécula éstos no sufrieron ningún cambio. Igualmente, cuando la doble ligadura se en-

contraba en la posición Δ^5 , el grupo OH en 3 no se oxidó. Este método se presta para una síntesis muy eficiente de testosterona a partir del Δ^4 -androstén-3,17-diol. Se estudió también la oxidación de Δ^4 -pregnen-3,20-diol, Δ^4 -colestén-3-ol, Δ^4 -22a-espirosten-3-ol y del 17-etilen-hemitiocetal de Δ^4 -androstén-3-ol-17-ona. En este último caso, además de oxidarse el grupo OH en 3 para dar el grupo cetónico como en todos los demás casos, se produjo la desulfuración del agrupamiento etilen-hemitiocetal, con regeneración del agrupamiento cetónico en 17.

Bol. inst. quim. univ. n. autón. Méx. IV, pág. 91-100 (1952)

CATALYTIC OXIDATIONS WITH RANEY NICKEL.

By J. Romo.

SUMMARY

The catalytic oxidation of some Δ^4 -3-hydroxy-steroids with Raney nickel was studied, acetone or methyl ethyl ketone being used as hydrogen acceptor. It was found that oxidation occurred only with this type of alcohol; when the double bond was in the Δ^5 position, or when hydroxyl groups were present in the molecule, no reaction was observed. This catalytic oxidation affords an efficient synthesis of testosterone starting from Δ^4 -androstene-3,17-diol. It

was also studied in the following cases: Δ^4 -pregnene-3,20-diol; Δ^4 -cholesten-3-ol; Δ^4 -22a-Spirosten-3-ol and the 17-ethylene hemithio-ketal of Δ^4 -androgen-3-ol-17-one. In all cases the Δ^4 -3-keto group-
ing was formed, but in the last one the oxidation was accompanied by desulphurization of the ethylenehemithio-ketal radical with re-
generation of the 17-keto group.