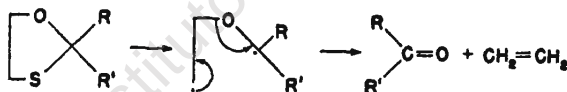


## EXPERIMENTOS DE DESULFURACION CON OXATIOLAN-1,3-ONAS-5.\*

A. Romo de Vivar y J. Romo.

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

Se ha demostrado (1) que los oxatíolanos, formados por condensación de  $\beta$ -mercaptoetanol con cetonas esteroideas al desulfurarse, regeneran el compuesto carbonílico original y la fracción  $\beta$ -mercaptoetanol se convierte en etileno o en sus derivados, por el siguiente mecanismo:



Por otra parte no se obtiene el éter etílico correspondiente.

Posteriormente, Djerassi y colaboradores (2, 3) estudiaron esta reacción más detalladamente, condensando derivados del  $\beta$ -mercaptoetanol con varias cetonas. Después de desulfurar, aislaron las fracciones correspondientes al compuesto carbonílico original y al derivado del  $\beta$ -mercaptoetanol. En disolventes polares, encontraron una introducción de oxígeno en la fracción del  $\beta$ -mercaptoetanol (2, 3) mientras que usando benceno como disolvente, se obtienen los correspondientes etilenos y etanos por fisión y rearrreglo del biradical-1,4 intermediario (1). Por su parte, Jaeger y Smith (4) han descrito

\* Traducido del *J. Org. Chem.*, 24, 1490 (1959), con permiso de los editores.

una saturación del birradical-1,4 que produce el eter etílico cuando hay un grupo que atrae electrones en la posición  $\alpha$  del anillo del oxiatolano.

Los resultados anteriores nos impulsaron a estudiar la influencia de un grupo carbonilo en el anillo del oxatiolano en el curso de la desulfuración.

Las oxatiolanonas substituidas con dos radicales fenilos pueden prepararse convenientemente condensando ácido mercaptodifenil-acético (I) con compuestos carbonílicos (5). Bistrzycki y Brenken (6) han preparado en esta forma varias 1,3-oxatiolan-5-onas. Nosotros hemos preparado la 2,4,4 trifeniloxatiolan-5-ona (IIa), reportada anteriormente (6), usando ácido *p*-toluensulfónico como agente condensante. El 9-antraldehido (7) produjo 2 (9-antril)-4,4-difenil-1,3-oxatiolan-5-ona (IIb). Esta substancia amarilla tiene la interesante propiedad de adquirir un color verde azulado al ser expuestos sus cristales a la luz del sol, para cambiar de nuevo al amarillo al ser regresados a la penumbra. Este fenómeno se puede repetir varias veces, pero la intensidad del cambio disminuye hasta que la substancia conserva su color amarillo bajo la luz directa. Este cambio se observa solamente en el estado sólido de la sustancia y no en soluciones expuestas ya sea a la luz del sol o a la ultravioleta. La substancia no es termocrómica o piezocrómica. El 2 (2,3-tetrametileno-9-antril),4,4-difenil, 1,3-oxatiolan-5-ona (IIc) preparado condensando 2,3-tetrametilen-antraceno-9-aldehido (III) con ácido mercaptodifenil-acético (I), no muestra este cambio de color. El aldehido (III) se obtuvo aplicando el método de Fieser, Hartwell y Jones (7) al 2,3-tetrametilenantraceno.

También se prepararon las 1,3-oxatiolan-5-onas de la ciclohexanona (IVa), ciclohexanodiona (IVb), isatina (V) y el acetato de dihidrotosterona (VI).

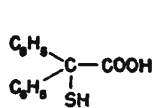
Desulfuraciones\*: La desulfuración del ácido mercaptodifenil acético (I) en etanol produjo ácido difenilacético. Los resultados de las desulfuraciones de las 1,3-oxatiolan-5-onas se dan en la tabla I.

Los resultados de nuestra investigación indican que las desulfu-

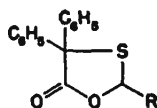
---

\* El níquel Raney se preparó según el método de Mazingo [R. Mazingo, *Org. Syntheses*, 21, 15 (1941)] y se usó meses después de haber sido preparado.

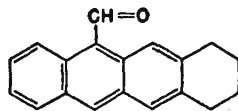
raciones se efectúan por la formación de un birradical 1,4 (B)\* que se reorganiza a un biradical 1,2 (D) y el compuesto carbonílico original (C).



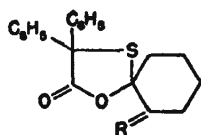
I



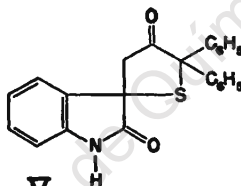
II a. R = Phenyl  
b. R = 9-Anthryl  
c. R = 2,3-Tetramethylene-9-anthryl



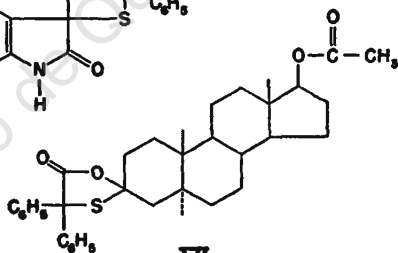
III



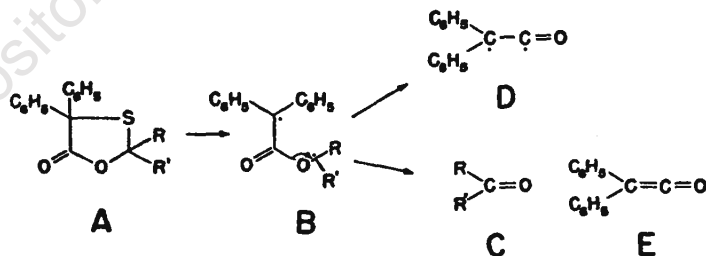
IV a. R = H<sub>2</sub>  
b. R = O



V



VI



\* Respecto al mecanismo del radical libre en la desulfuración, véase W. A. Bonner, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 1034 (1952) y H. Hauptmann, B. Wladislaw, L. L. Nazario y W. F. Walter, *Ann*, 576, 45 (1952).

T A B L A I

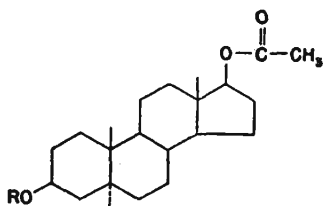
<i>Oxatiolanona (g.)</i>	<i>Disolvente (ml.)</i>	<i>Tiempo de re- acción (h.)</i>	<i>Productos de desulfuración y rendimientos en (mg.)</i>
IIa (3)	Etanol (150)	5	Acido difenilacético (40) Difenilacetato de etilo (255)
IIa (.580)	Acetona (50)	4	Acido difenilacético (67) benzaldehido <sup>a</sup> (10)
IIa (1.5)	Benceno (100)	5	Acido difenilacético (35) benzaldehido <sup>a</sup> (180) Difeniletanol (40)
IVa (2)	Etanol (70)	4	Difenilacetato de etilo (518) Difeniletanol (60)
IVa (2)	Acetona (100)	4	Acido difenilacético (180) ciclohexanona <sup>a</sup> (600)
IVa (3)	Benceno (100)	5	Acido difenilacético (3) Difeniletanol (255) ciclohexanona <sup>a</sup> (390)
IVa (1)	Benceno (150) Anilina (5)	5	Difenilacetanilida (385) ciclohexanona <sup>a</sup> (65)
IVb (3.525)	Etanol (170)	5	Difenilacetato de ciclohexanodiol (1.195)
V (2)	Etanol (250)	10	Acido difenilacético (320) oxindol (65)
VI (1.85)	Etanol (300)	8	Difenilacetato de etilo (50) acetato de androstan- 17 $\beta$ -ol (65) 17 monoacetato de androstan 3 $\beta$ ,17 $\beta$ diol (535)

<sup>a</sup>Aislado y pesado como la dinitrofenilhidrazona.

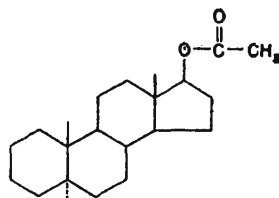
El birradical (D) puede eventualmente rearrreglarse aún más produciendo el difenil ceteno (E). Los productos obtenidos en las desulfuraciones de las oxatiolanonas (IIa), (IVa), (V) y (VI) pueden formarse por medio del birradical (D) o del difenil ceteno (E). El disolvente no parece tener una influencia decisiva en el mecanismo de la reacción. Es posible que cualquiera de las especies activas (D) o (E), en presencia de un disolvente adecuado como etanol, formen difenilacetato de etilo o, con agua, ácido difenilacético; la formación de este último puede atribuirse a la presencia de agua, que es extremadamente difícil eliminar completamente del níquel Raney. Además, D y E pueden saturarse por el hidrógeno adsorbido en el níquel Raney, produciendo difeniletanol. Cuando se usó benceno en la desulfuración, el níquel Raney se suspendió en el disolvente, antes de que se agregara la oxatiolanona y se destiló el benceno hasta que no se encontró humedad en el destilado. A pesar de esas precauciones, se obtuvieron pequeñas cantidades de ácido difenilacético; sin embargo, en el último caso, el difeniletanol es el producto principal porque el benceno es inerte respecto a D y E y solamente el hidrógeno adsorbido en el níquel reacciona formando difeniletanol. Cuando se agrega a la mezcla reaccionante, ésta se adiciona al birradical (D) o al difenilceteno (E) produciendo difenilacetanilida. El hecho de que no existe un ataque anterior de la anilina a la oxatiolanona (IVa) quedó demostrado refluendo una solución bencénica con anilina, con lo cual se recobró la oxatiolanona (IVa). La desulfuración en acetona o benceno de las oxatiolanonas mencionadas anteriormente produjo el compuesto carbonílico original. Por otra parte es sabido que en etanol el grupo carbonilo se puede reducir para producir el correspondiente alcohol (3,10) y esto mismo sucede en la desulfuración de la oxatiolanona (VI) que produjo el 17-acetato de androstan-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol (VIIa).

En las desulfuraciones de las oxatiolanonas (IIa) y (IVa), no fue posible aislar los alcoholes correspondientes.

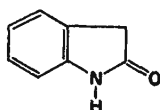
Es interesante el aislamiento del androstan-17 $\beta$ -ol (VIII) junto con el producto principal (VIIa). Es muy poco probable que este derivado 3-desoxi (VIII) se haya producido por saturación de una doble ligadura formada por la deshidratación del grupo 3-oxhidrilo de VIIa. En la desulfuración de la oxatiolanona (V), hay también eli-



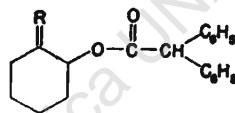
VII a. R = H  
b. R = Ac



VIII



IX



X a. R =  $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{matrix}$   
b. R = O

minación del grupo cetónico, puesto que se obtuvo oxindol (IX) en lugar de isatina. La desulfuración de la oxatiolanona (IVb) produjo el difenilacetato de ciclohexandiol (Xa). Por lo tanto el birradical B se redujo por hidrógeno y según parece, el carbonilo en la posición  $\alpha$  estabiliza el biradical permitiendo el ataque del hidrógeno adsorbido por el catalizador. Durante la desulfuración de (IVb), la función carbonilo se reduce a un grupo oxhidrilo (véase ref. 4). El éster resultante (Xa) se oxidó después con trióxido de cromo, produciendo la cetona (Xb) idéntica a una muestra preparada por esterificación de la 2-hidroxiciclohexanona con cloruro de difenilacetilo.

#### PARTE EXPERIMENTAL.\*

*Acido mercaptodifenilacético (I).* Este compuesto se preparó según el método de H. Becker y A. Bistrzycki (5), p. f. 152-153° (prismas obtenidos de acetona hexano).

\* Los puntos de fusión no están corregidos; las rotaciones se determinaron en cloroformo, los espectros en el infrarrojo se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer de doble haz, en solución clorofórmica. Los microanálisis fueron hechos por el Dr. Franz Pascher, Bonn, Alemania.

*2,2,4-Trifenil-1,3-oxatiolan-5-ona (IIa)*. Se reflujaaron en 125 ml. de benceno, 7 g. de ácido mercaptodifenilacético, 3 g. de benzaldehído y 0.5 g. de ácido *p*-toluensulfónico durante 5 horas. Se lavó la solución bencénica primero con solución de carbonato de sodio para eliminar el ácido mercaptodifenilacético que no reaccionó y después con agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó hasta sequedad. Cristalizando el residuo de éter-hexano se obtuvieron pequeños prismas (8.05 g.), p. f. 94-95° [reportado (6) p. f. 94-96°].

Mostró una banda a 5.7  $\mu$  en el infrarrojo, característica de las lactonas de cinco miembros (las oxatiolanonas siguientes también mostraron esa banda).

*4,4-Difenil-2-(9-antril)-1,3-oxatiolan-5-ona (IIb)*. Se reflujoó en 40 ml. de benceno una mezcla de 1 g. de antraldehído (7), 1.5 g. de ácido mercaptodifenilacético y 0.1 g. de ácido *p*-toluensulfónico. Se aisló la oxatiolanona (IIb) en la misma forma que la anterior. Por cristalización de éter-metanol se obtuvieron 2.1 g. de prismas amarillos, p. f. 157-159°.

<i>Anal. Calc.</i> para $C_{29}H_{20}O_2S$ :	C, 80.53; H, 4.66; S, 7.39
<i>Encontrado:</i>	C, 80.81; H, 4.51; S, 7.38.

*2,3-Tetrametilenantraceno-9-aldehído (III)*. Siguiendo el procedimiento para la preparación del 9-antraldehído, (7) una mezcla de 2,3-tetrametilenantraceno (12) (2.5 g.), N-metil-formanilida (3 g.), oxícloruro de fósforo (3 g.) y clorobenceno (5 ml.) se calentó al baño de vapor durante 80 minutos enfriando exteriormente con hielo; se agregó, agitando mecánicamente, una solución de 14 g. de acetato de sodio en 25 ml. de agua. Los componentes volátiles de la mezcla se destilaron con vapor, el residuo sólido, se filtró, secó a temperatura ambiente y se cristalizó de acetona-hexano, p. f. 125-128° (2.05 g.). Cristalizaciones posteriores de acetona-hexano, elevaron el p. f. a 130-132°.

<i>Anal. Calc.</i> para $C_{19}H_{16}O$ :	C, 87.16; H, 6.44
<i>Encontrado:</i>	C, 87.46; H, 6.40.

*4,4-Difenil-2-(2,3-tetrametileno-9-antril)-1,3-oxatiolan-5-ona (IIc).*  
Se preparó por el mismo método que IIb. Cristalizando de cloroformo-hexano se obtuvieron 1.2 g., p. f. 159-160°.

*Anal.* Calc. para  $C_{33}H_{20}O_2S$ : C, 81.46; H, 5.28; S, 6.57  
Encontrado: C, 81.77; H, 5.17; S, 6.28.

*Espiro (4,4-difenil-1,3-oxatiolan-5-ona-2,1'-ciclohexanona) (IVa),*  
p. f. 80-82° (prismas de éter-hexano; rendimiento 68% basado en la cetona).

*Anal.* Calc. para  $C_{20}H_{20}O_2S$ : C, 74.02; H, 6.21; S, 9.88  
Encontrado: C, 74.06; H, 6.69; S, 9.63.

*Espiro (4,4-difenil-1,3-oxatiolan-5-ona-2,1'-cicloheptano),* p. f. 112-113° (prismas obtenidos de éter-hexano, rendimiento 21%).

*Anal.* Calc. para  $C_{21}H_{22}O_2S$ : C, 74.50; H, 6.55; S, 9.47  
Encontrado: C, 73.96; H, 6.60; S, 9.53.

*Espiro (4,4-difenil-1,3-oxatiolan-5-ona-2,1'-ciclohexano 2'ona) (IVb),* p. f. 108-110° (prismas de acetona-hexano, rendimiento 37%).

*Anal.* Calc. para  $C_{20}H_{18}O_3S$ : C, 70.99; H, 5.36; S, 9.46  
Encontrado: C, 70.93; H, 5.52; S, 9.60.

*Espiro (4,4-difenil-1,3-oxatiolan-5-ona-2,3'-oxindol) (V).* Para la preparación de este compuesto se reflujo la mezcla durante 8 horas porque la isatina es poco soluble en benceno. El producto (V) mostró p. f. 210-211° (agujas blancas obtenidas de éter-hexano, rendimiento 35%).

*Anal.* Calc. para  $C_{22}H_{15}O_3NS$ : C, 70.76; H, 4.04; N, 3.74;  
S, 8.50  
Encontrado: C, 70.61; H, 4.12; N, 3.30;  
S, 8.74



*Espiro (4,4-difenil-1,3-oxatiolan-5-ona-2,3'-17β-acetoxiandrostando)* (VI). Solamente se obtuvo un estereoisómero, p. f. 179-181°,  $[\alpha]_{D}^{20} +7.5^{\circ}$  (en  $\text{CHCl}_3$ ) (pequeños prismas obtenidos de acetona-metanol, rendimiento: 73%).

*Anal.* Calc. para  $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{S}$ : C, 75.24; H, 7.58; S, 5.72  
Encontrado: C, 75.01; H, 7.67; S, 5.73.

La tabla I muestra los resultados de las desulfuraciones. En todos los casos la cantidad de níquel Raney fue seis veces el peso de la oxatiolanona. En seguida se dan ejemplos de las operaciones.

*Desulfuración del ácido mercaptodifenilacético (I).* Se disolvieron 4 g. de ácido (I) en 50 ml. de etanol y se agregaron 24 g. de níquel Raney. Se reflujo la mezcla durante 90 min, se eliminó el níquel por filtración, se lavó con etanol y se concentró la solución, con lo cual cristalizaron 3.1 g. de ácido difenil acético, p. f. 142-144° (no mostró depresión en el p. f. al mezclarse con muestra auténtica).

*Desulfuración de la oxatiolanona (IVa) (a) En etanol.* Se disolvieron 2 g. de oxatiolanona (IVa) en etanol y se agregaron 12 g. de níquel Raney. Se reflujo la suspensión durante 4 horas, se filtró el níquel, se lavó con metanol y se evaporó hasta sequedad, la solución etanólica. El residuo aceitoso se disolvió en éter y se extrajo con 8 ml. de una solución de carbonato de sodio al 5%. Después de acidular con ácido clorhídrico diluido y extraer con éter, el ácido difenilacético (40 mg.) cristalizó de éter-hexano, p. f. 145-147°. El extracto etéreo neutro se evaporó hasta sequedad y el residuo aceitoso (760 mg.) se cromatografió en 15 g. de alúmina (lavada con acetato de etilo). Las fracciones cristalinas obtenidas eluyendo con hexano, se combinaron y recrystalaron de metanol, produciendo 518 mg. de difenilacetato de etilo, p. f. 56-58° (no mostró depresión en p. f. al mezclarse con una muestra auténtica). Las fracciones cristalinas obtenidas por elución con benceno, se combinaron y recrystalaron de éter-hexano, produciendo difeniletanol, p. f. 53-55° (60 mg.) (no mostró depresión al mezclarse con una muestra auténtica).

El *feniluretano* del difenil etanol mostró p. f. 135-137° (10).

*Anal.* Calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}$ : N, 4.41  
Encontrado: N, 4.40.

(b) *En acetona*. El procedimiento fue idéntico al anterior, excepto que el níquel Raney se lavó tres veces con 80 ml. de acetona para eliminar el etanol. La solución etérea se evaporó, después de eliminar el ácido difenilacético y se agitó el residuo aceitoso con 15 ml. de una solución saturada de bisulfito de sodio. Se colectó el aducto cristalino de la ciclohexanona y después de lavar con éter pesó 565 mg. Se regeneró la ciclohexanona con ácido y se extrajo con éter. Se evaporó la solución etérea y la ciclohexanona se convirtió a dinitrofenilhidrazona, p. f. 158-160° (600 mg.).

(c) *En benceno*. El níquel Raney se lavó tres veces con 80 ml. de benceno, después se suspendió en benceno y se destiló el disolvente hasta que el destilado quedó libre de agua. Se purificó la ciclohexanona por medio de su aducto con bisulfito de sodio. Cuando esta desulfuración se efectuó en presencia de anilina, se lavó antes el extracto etéreo con ácido clorhídrico diluido. La difenilacetanilida mostró el p. f. correcto, 181-182°.

Desulfuración de la oxatiolanona (IV). El difenilacetato de ciclohexano-1,2-diol (Xa) se cristalizó varias veces de acetona-hexano, mostró p. f. 97-100°.

<i>Anal.</i> Calc. para $C_{20}H_{22}O_3$ :	C, 77.39; H, 7.15
Encontrado:	C, 77.55; H, 7.17.

*Difenilacetato de 2-hidroxiciclohexanona (Xb)*. Se disolvieron 100 mg. del ester (Xa) en 5 ml. de ácido acético, se agregó una solución de trióxido de cromo (50 mg.) en agua (0.5 ml.) y ácido acético (0.5 ml.) y se dejó la mezcla 30 min. a 15°. Se diluyó después con agua, se extrajo con éter; el extracto etéreo se lavó con agua, con solución diluida de hidróxido de sodio y de nuevo con agua. A continuación se evaporó el disolvente y el residuo se cristalizó primero de metanol y después de acetona-hexano, p. f. 106-107°.

<i>Anal.</i> Calc. para $C_{20}H_{20}O_3$ :	C, 77.90; H, 6.54
Encontrado:	C, 77.82; H, 6.52.

La 2-hidroxiciclohexanona (80 mg.) se esterificó con cloruro de difenilacetilo (400 mg.) calentándola con piridina anhidra (1 ml.)

en un baño de vapor durante 45 min. Cristalizando de éter-hexano se obtuvo el éster (Xb) (140 mg.), p. f. 95-97°. No mostró depresión al mezclarse con el producto anterior y los espectros en el infrarrojo de las dos muestras fueron idénticos.

*Desulfuración de la oxatiolanona (V).* El oxindol (IX) obtenido en la desulfuración mostró p. f. 123-125°. Se obtuvo también una pequeña cantidad (50 mg.) de un producto con p. f. 159-160°, pero no se prosiguió la caracterización.

*Desulfuración de la oxatiolanona (VI).* Se cromatografió el residuo aceitoso de la desulfuración (820 mg.) en alúmina (30 g.). Se eluyeron dos compuestos con hexano. Las primeras fracciones produjeron difenilacetato de etilo, p. f. 53-55° y las posteriores, acetato de androstan-17 $\beta$ -ol, p. f. 71-74°,  $[\alpha]^{20}_D +6^\circ$  en  $\text{CHCl}_3$  (agujas obtenidas de metanol identificadas por p. f. de la mezcla y comparación en el infrarrojo (8). Las fracciones cristalinas combinadas, eluidas con benceno, produjeron al cristalizar de metanol, prismas de 17-acetato de androstan-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol (VIIa), p. f. 150-151°,  $[\alpha]^{20}_D +5^\circ$  en  $\text{CHCl}_3$ ,  $\lambda$  máx. 2.9 y 5.75  $\mu$ .

<i>Anal.</i> Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_3$ :	C, 75.40; H, 10.25
Encontrado:	C, 75.12; H, 10.13.

El diacetato (VIIb) (anhídrido acético y piridina) mostró p. f. 128-129° [identificado por p. f. de la mezcla y comparación en el infrarrojo con una muestra auténtica (11,12)].

Le estamos agradecidos al Dr. J. Rosenkranz de Syntex, S. A., por un generoso donativo de acetato de dihidrotestosterona.

## RESUMEN

Se prepararon 1,2-oxatiolan-5-onas, por condensación del ácido mercaptodifenilacético con varios aldehidos y cetonas y se regeneraron los compuestos carbonílicos originales por desulfuración con níquel Raney. Cuando un grupo que atrae electrones está en la posición  $\alpha$  del anillo de la oxatiolanona, se forma el éster difenilacético. Se considera que el difenilceteno o el birradical correspondiente es el intermediario probable en el mecanismo de desulfuración.

## BIBLIOGRAFIA

1. J. Romo, G. Rosenkranz y C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 4961 (1951).
2. C. Djerassi, M. Gorman y J. A. Henry, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 4647 (1955).
3. C. Djerassi, M. Shamma y T. Y. Kan, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 4723 (1958).
4. R. A. Jaeger y H. Smith, *J. Chem. Soc.*, 160 (1955).
5. H. Becker y A. Bistrzycki, *Ber.*, **47**, 3149 (1914).
6. A. Bistrzycki y B. Brenken, *Helv. Chim. Acta*, **3**, 447 (1920).
7. L. F. Fieser, J. L. Hartwell y J. E. Jones, *Org. Syntheses*, **11**, 20 (1940).
8. G. Rosenkranz, y St. Kaufmann *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 3689 (1949).
9. J. von Braun, O. Bayer y L. F. Fieser, *Ann.*, **459**, 287 (1927).
10. Ramart, *Amagat Comt. Rend.*, 179, 901.
11. L. Ruzicka, M. W. Goldberg y H. R. Rosenberg, *Helv. Chim. Acta*, **18**, 1487 (1935).
12. C. W. Shoppee, *Helv. Chim. Acta*, **23**, 740 (1940).

Repositorio Instituto de Química UNAM