

EL REARREGLO DIENONA-FENOL *

A. Sandoval, L. Miramontes, G. Rosenkranz y Carl Djerassi.

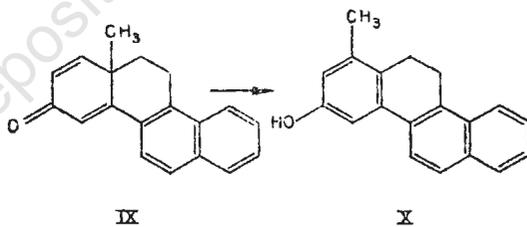
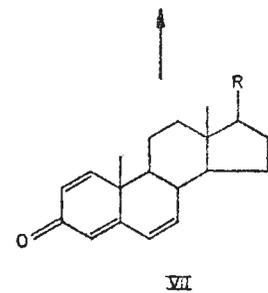
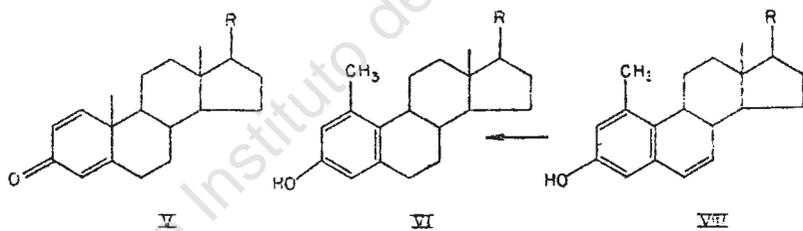
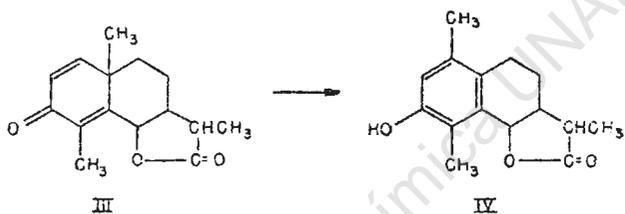
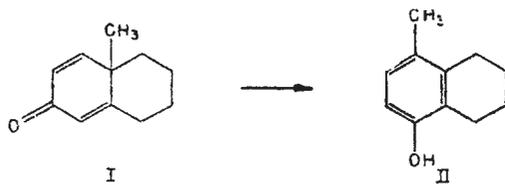
Publicación conjunta del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México y los Laboratorios de Investigación de Syntex, S. A.

Recientemente Woodward y Singh (1) han demostrado que el rearreglo dienona-fenol de la dienona naftalénica I conduce al 1-metil-4-hidroxifenol (II) más bien que al isómero 3-hidroxi XIII, cuya formación podría esperarse por analogía con el rearreglo santonina-desmotroposantonina (III→IV) (2). Esto, a su vez, ha llevado a poner en duda la estructura 1-metil-3-hidroxi VI asignada a un número considerable de productos del rearreglo dienona-fenol de 1,4-dien-3-onas esteroidales (V) (3).

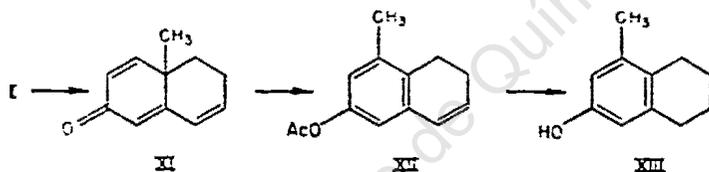
Subsecuentemente se ha demostrado (4, 5) que las 1,4,6-trien-3-onas esteroidales (VII) (6), al sufrir el rearreglo y la hidrogenación posterior de la doble ligadura 6,7 (de VIII) dan fenoles diferentes de los obtenidos por el rearreglo de 1,4-dien-3-onas (V) (3). Se cree que estos fenoles, obtenidos a partir de las trienonas, son los auténticos 1-metil-3-hidroxifenoles (VI) de la serie de los esteroides. Las bases para esta suposición son: a) la analogía con el rearreglo que ha sido plenamente comprobada en la serie del criseno (IX→X) (7); b) consideraciones acerca del mecanismo de la reacción (1, 4); c) propiedades físicas y biológicas de los nuevos fenoles esteroidales (solubilidad en álcali, actividad estrogénica). Ahora ha sido posible comprobar estas suposiciones por medio del estudio de la reacción en la serie del naftaleno.

Como ya se ha demostrado en la serie de los esteroides (8), la bromación con N-bromosuccinimida de una 1,4-dien-3-ona (V)

* Traducido del Journal of the American Chemical Society, 73, 990 (1951), con permiso de los editores.



conduce al correspondiente 6-bromo derivado, el cual puede ser debromhidrado con colidina para dar la correspondiente 1,4,6 trien-3-ona (VIII), que se caracteriza por una absorción típica en el ultravioleta, con máximos a 222, 226 y 298 $m\mu$. La aplicación de este método al 9-metil-3-ceto- $\Delta^{1,2:4,10}$ hexahidronaftaleno (I) (1) (máximo en el ultravioleta (1) a 240 $m\mu$) dió, con un rendimiento de 65%, el 9-metil-3-ceto- $\Delta^{1,2:4,10:5,6}$ tetrahidronaftaleno (XI) con máximos en el ultravioleta a 220, 252 y 298 $m\mu$, que concuerdan bien con los valores obtenidos en la serie de los esteroides (6). De la misma manera, la 2,4-dinitrofenilhidrazona de la trienona naftalénica XI mostró máximos en el ultravioleta a



314 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 4.02) y 410 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 4.76), como era de esperarse basándose en los trabajos anteriores en la serie de los esteroides (9). El calentamiento de la trienona XI con anhídrido acético y ácido *p*-toluensulfónico produjo un acetato aceitoso con máximos en el ultravioleta a 262 y 320 $m\mu$, que están de acuerdo con la expresión XII,* y entonces la hidrogenación catalítica condujo al ya conocido 1-metil-3-hidroxi-5, 6, 7, 8-tetrahidronaftaleno (XIII) (1) **.

Está claro, por lo tanto, que la presencia de una doble ligadura adicional conjugada con el sistema 1,4-dien-3-ona (VII, IX, XI) hace que el rearreglo dienona-fenol proceda por migración del grupo metílico angular (VII, X, XII) en contraste con la migración del sustituto alquílico secundario (1) en el caso de

* Los 6 dehidro esteroides del tipo VIII exhiben los mismos máximos (ref. 4, 5, 6).

** Agradecemos mucho al Prof. R. B. Woodward, de la Universidad de Harvard, el habernos proporcionado una muestra auténtica de este fenol con objeto de hacer comparaciones.

simples 1,4-dien-3-onas tales como la I y la V. El mecanismo de estos cambios ya ha sido discutido (1, 4, 10).

PARTE EXPERIMENTAL‡

9-Metil-3-ceto- $\Delta^{1,2; 4,10; 5,6}$ -tetrahidronaftaleno (XI).

Se reflujo durante 30 minutos, con iluminación de una lámpara Photospot G. E. RSP2, una mezcla de 4.3 g. de 9-metil-3-ceto- $\Delta^{1,2; 4,10}$ hexahidronaftaleno (I) (1), 6.0 g. de N-bromosuccinimida, 0.1 g. de peróxido de benzoilo y 100 cc. de tetracloruro de carbono seco. Ya fría la mezcla, se filtró la succinimida y se eliminó el disolvente rápidamente bajo presión reducida y el residuo se reflujo durante 15 minutos con 25 cc. de γ -colidina. Diluyendo con éter y filtrando el precipitado, se obtuvieron 5.1 g. (95%) de bromhidrato de colidina. El filtrado etéreo se liberó de colidina lavando con ácido clorhídrico diluido; se secó y evaporó. Una destilación fraccionada a través de una columna de Vigreux corta produjo 2.8 g. (65%) de la trienona XI en forma de un aceite amarillo pálido con p.e. 89-90° a 0.02 mm., n_D^{20} 1.5901, máximos en el ultravioleta a 220 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 4.02), 252 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 4.03) y 298 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 4.16).

Anál. Calc. para $C_{11}H_{12}O$: C, 82.47; H, 7.55.
Encontrado: C, 82.28; H, 7.93.

La dinitrofenilhidrazona fué preparada reflujo durante 5 minutos la solución del aceite y de dinitrofenilhidrazina en etanol con unas cuantas gotas de ácido clorhídrico concentrado; una recrystalización de acetato de etilo dió cristales de color bermellón oscuro con p.f. 148-50°, máximos en el ultravioleta (cloroformo) a 265 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 4.18), 314 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 4.02) y 410 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 4.76). La dinitrofenilhidrazona de la dienona I de Woodward (1) tuvo

‡ Agradecemos a la Srta. Amparo Barba los microanálisis y a la Srta. Francisca Revaque las determinaciones espectrofotométricas. A menos que se especifique otra cosa, los espectros en el ultravioleta fueron medidos en solución de etanol de 95%.

máximos en el ultravioleta de 302 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 3.68) y 400 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 4.78) de acuerdo con lo que se esperaba (9).

Anál. Calc. para $C_{17}H_{16}O_4N_4$: C, 59.99; H, 4.74
Encontrado: C, 60.05; H, 5.00

1-Metil-3-hidroxi-5, 6, 7, 8-tetrahidronaftaleno (XIII). — Se calentó en baño de vapor durante 4 horas una solución de 0.5 g. de la trienona XI antes citada y 0.1 g. de ácido *p*-toluensulfónico en 15 cc. de anhídrido acético. Después de hidrolizar con agua el exceso de anhídrido, el acetato aceitoso XII se extrajo con éter, se lavó con carbonato de sodio, se secó y evaporó; rendimiento 0.41 g.; máximos en el ultravioleta a 262 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 3.83) y 302 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 3.55).* El aceite, disuelto en acetato de etilo, se sacudió en una atmósfera de hidrógeno con 100 mg. de catalizador paladio en carbón hasta que cesó el consumo de hidrógeno (1 hora). Se filtró el catalizador, se evaporó el disolvente y el residuo se reflujo durante 8 horas bajo nitrógeno, con 5.0 cc. de ácido clorhídrico concentrado y 60 cc. de etanol. Diluyendo con agua, extrayendo con éter, evaporando el disolvente y sublimando al vacío, se obtuvieron 0.14 g. de un sólido incoloro con p.f. 98-101°. Una recristalización de hexano-éter dió la muestra analítica del 1-metil-3-hidroxitetrahidronaftaleno (XIII) con p.f. 103-104°, que no sufrió depresión en el p.f. en mezcla con un espécimen auténtico de esta sustancia (p.f. 104-105°) (1); el espectro de absorción en el ultravioleta fué el típico de un fenol, con un máximo a 280 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 3.32) y un mínimo a 250 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 2.45).

Anál. Calc. para $C_{11}H_{14}O$: C, 81.36; H, 8.71.
Encontrado: C, 81.32; H, 8.64.

El *p*-nitrobenzoato fué preparado calentando el fenol XIII (tanto el producto del rearreglo como la muestra auténtica dieron el mismo derivado) con dos veces su peso de cloruro de *p*-nitrobenzoilo en piridina durante una hora y recristalizando el producto de metanol; p.f. 116-118°.

* Ver nota ° en la pág. 29.

Anál. Calc. para $C_{18}H_{17}O_4N$: C,69.44; H,5.51.
 Encontrado: C,69.76; H,5.78.

Para comparar los productos, el 1-metil-4-hidroxi-5, 6, 7, 8-tetrahidronaftaleno (II) (1) con p.f. 86-87° fué convertido en su *p*-nitrobenzoato, el cual mostró p.f. 146-148°, después de recristalizarlo de cloroformo-metanol.

Anál. Calc. para $C_{18}H_{17}O_4N$: C,69.44; H,5.51.
 Encontrado: C,69.63; H,5.47.

RESUMEN

El 9-metil-3-ceto- $\Delta^{1,2: 4,10}$ hexahidronaftaleno (I) puede ser convertido en el correspondiente $\Delta^{1,2: 4,10: 5,6}$ tetrahidro derivado (XI) por bromación con N-bromosuccinimida seguido de una debromhidración con colidina. El rearrreglo por catálisis ácida de esta trienona y la hidrogenación catalítica del producto dan el 1-metil-3-hidroxi-5, 6, 7, 8-tetrahidronaftaleno (XIII). Esta secuencia de reacciones no sólo prueba el curso del rearrreglo por catálisis ácida de las 1,4,6-trien-3-onas esteroidales, sino también demuestra que la presencia de una doble ligadura conjugada con el sistema 1,4-dien-3-ona hace que el rearrreglo dienona fenol proceda por migración del grupo metilo angular más bien que por la del grupo alquilo secundario.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) WOODWARD Y SINGH, J. Am. Chem. Soc., 72, 494 (1950). (1950).
- (2) Cf. HUANG-MINLON, LO Y CHU, *ibid.*, 65, 1780 (1943) y las referencias allí citadas.
- (3) Cf. INHOFFEN, ANGEW. Chem., 59, 207 (1947), y DJERASSI Y SCHOLZ, J. Org. Chem. 13, 697 (1948), para referencias.
- (4) DJERASSI, ROSENKRANZ, ROMO, PATAKI Y KAUFMANN, J. Am. Chem. Soc., 72, 4540 (1950).

- (5) ROMO, DJERASSI Y ROSENKRANZ, *J. Org. Chem.*, *15*, 896 (1950).
- (6) DJERASSI, ROSENKRANZ, ROMO, KAUFMANN Y PATAKI, *J. Am. Chem. Soc.*, *72*, 4534 (1950).
- (7) WILDS Y DJERASSI, *ibid.*, *68*, 1715 (1946).
- (8) KAUFMANN, PATAKI, ROSENKRANZ, ROMO Y DJERASSI, *ibid.*, *72*, 4531 (1950).
- (9) DJERASSI Y RYAN, *ibid.*, *71*, 1000 (1949).
- (10) ARNLOD, BUCKLEY Y RICHTER, *ibid.*, *69*, 2322 (1947).