

EL REARREGLO DIENONA-FENOL EN LA SERIE DEL COLESTEROL *

J. Romo, Carl Djerassi y G. Rosenkranz

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

Sobre la base de experimentos modelo llevados a cabo en la serie del naftaleno, Woodward y Singh (1) han demostrado claramente que el rearreglo por catálisis ácida de 1,4-dien-3-onas esteroidales (estudiado primeramente por Inhoffen y sus colaboradores) (2) lleva a la formación de productos de constitución desconocida y no a la de los 1-metil fenoles como se había supuesto anteriormente.

En una publicación anterior (3), se demostró que los auténticos 1-metil-3-hidroxi esteroides (II) pueden ser obtenidos por el rearreglo dienona-fenol de una 1,4,6-trien-3-ona seguido de la hidrogenación del 6-dehidro-1-metil fenol resultante (V). Nuestro estudio inicial estaba limitado a la serie del androstano (IV, R=O, OH) y dio como resultado la primera síntesis de 1-metil estrona y 1-metil estradiol (II, R=O, OH:R=H) auténticos que tienen una actividad estrogénica potente.

Puesto que Inhoffen (2) había descrito la síntesis de un "esterinfenol" por rearreglo dienona-fenol de 1,4-colestadien-3-ona (I, R=C₅H₁₇) al cual le había asignado la estructura II (R=C₅H₁₇) que ahora se sabe es incorrecta (1,3), se consideró necesario preparar el auténtico derivado aromático del coles-

* Traducido del *Journal of Organic Chemistry* 15, 896 (1950) con permiso de los editores.

terol por el procedimiento que ya había demostrado ser eficaz en nuestros trabajos con la serie del androstano (3).

La 1,4,6-colestatrien-3-ona (VI, R=C₈H₁₇), material inicial requerido, se obtuvo previamente (4) en forma de cristales con p. f. 82-83°, máximos en el ultravioleta a 244, 256 y 300 mμ, por dibromación de Δ⁴ colestén-3-ona y debromhidración. Martens (5) ha intentado la preparación de esta substancia por bromación de Wohl-Ziegler de 1,4-colestadien-3-ona (I, R=C₈H₁₇) y subsiguiente tratamiento con colidina del 6-bromo derivado III; sin embargo, la trienona IV fué obtenida solamente como un aceite y fué caracterizada por medio de una semicarbazona impura. La repetición de esta secuencia de reacciones en nuestro laboratorio dio el 6-bromo compuesto III, idéntico al descrito por Martens (5) y la debromhidración dio fácilmente como resultado la 1,4,6-colestatrien-3-ona (IV, R=C₈H₁₇) cristalina, idéntica en todos aspectos a la preparada por el otro procedimiento (4). El rearrreglo dienona-fenol de esta trienona produjo un acetato fenólico (Vb), p. f. 114°, [α]²⁰_D -99.6°, el cual por saponificación condujo al 6-dehidro-1-metil fenol libre (Va), p. f. 146°, [α]²⁰_D -131°, máximos en el ultravioleta (fig. 1) a 228, 266 y 304 mμ, y por metilación dio el correspondiente éter metílico Vc. De esta manera, el fenol V mostró la rotación negativa típica de los 6-dehidrofenoles (6) y el característico espectro de absorción en el ultravioleta de un fenol con una doble ligadura adicional en la posición *meta* (3,4,7). Por hidrogenación catalítica del acetato Vb y posterior saponificación se obtuvo el 1-metil-3-hidroxi-19-nor-1,3,5-colestratieno (IIa) con p. f. 128°, [α]²⁰_D +135° y un espectro fenólico característico mostrado en la figura 1. Como se ha observado ya en varios casos (3,4) la hidrogenación de la doble ligadura 6,7 da como resultado un gran aumento en la rotación y un desplazamiento batocrómico del principal máximo en el ultravioleta (268 mμ) con un abatimiento concomitante del coeficiente de extinción. Las propiedades de este 1-metil fenol (II, R=C₈H₁₇) resultaron ser completamente diferentes de las del llamado "esterinfenol", al cual se le había asignado previamente (2) la constitución II y que tiene

p. f. 145-146° (2,8), $[\alpha]^{20}_D +161^\circ$ (8). El “esterifenol” de Inhoffen debe ser clasificado, por lo tanto, entre los “x-metilheterofenoles” (fig. 3).

La dehidrogenación del 6-dehidro acetato Vb, con bióxido de selenio en solución de ácido acético, dio el análogo naftalénico,

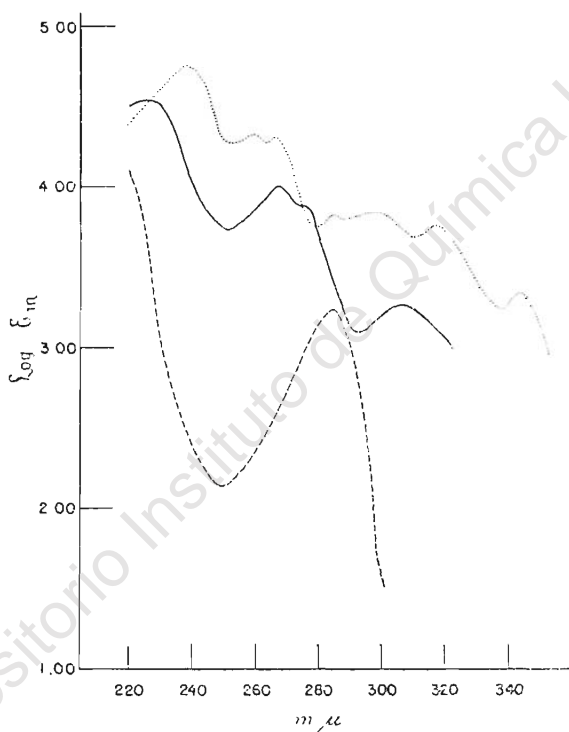


Fig. 1.—Espectros de absorción en el ultravioleta (en solución de etanol al 95%: —Va; ---IIa; VIa).

1-metil-3-hidroxi-19-nor-1,3,5,6,8-colestapentaeno (VIa), el cual se descompuso rápidamente al ser expuesto a la luz y al aire. Aparte del tetradehidroneoergosterol (9), el VIa parece ser el único esteroide naftalénico (cadena lateral de hidrocarburo) conocido. En contraste con los correspondientes derivados del andros-

tano (II,V,VI,R=O,OH), los fenoles de la serie del colesterol que se han descrito aquí, son muy ligeramente solubles en álcali y no dan color con solución alcohólica de cloruro férrico.

PARTE EXPERIMENTAL

6-bromo-1,4-colestadien-3-ona (III).—Una mezcla de 3.0 g. de 1,4-colestadien-3-ona (I,R=C₈H₁₇), 1.41 g. de N-bromosuccinimida, 0.1 g. de peróxido de benzoilo y 80 cc. de tetracloruro de carbono fué refluada en presencia de una luz intensa (lámpara photoflood) hasta que toda la succinimida se elevó a la superficie de la solución (aprox. 40 minutos). Después de filtrar y evaporar al vacío, el residuo fué cristalizado de éter-metanol, obteniéndose 2.2 g. (61%) del 6-bromo derivado III. La muestra analítica fué obtenida por recristalización en éter-metanol en forma de agujas incoloras, p. f. 142-144°, $[\alpha]_D^{25} +30.6$, máximo en el ultravioleta a 250 m μ (log. ϵ 4.24) lit. (5); rendimiento 47%, p. f. 144-145°, máximo en el ultravioleta a 248 m μ .

Anál. calc. para C₂₇H₄₉BrO: C, 70.55; H, 8.55.

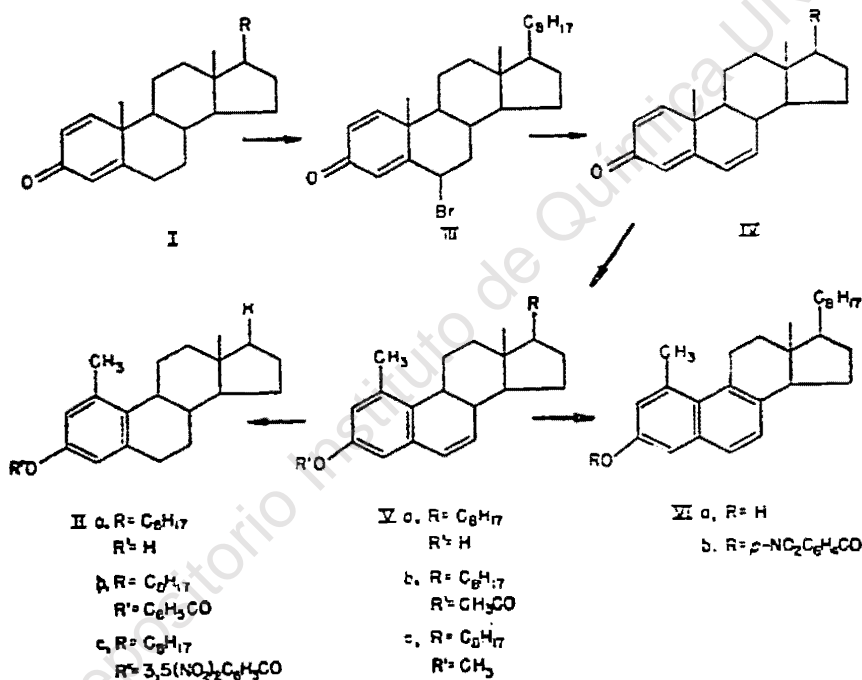
Encontrado: C, 70.62; H, 8.79.

1,4,6-colestatrien-3-ona (IV,R=C₈H₁₇). La debromhidración fué lograda refluando 0.7 g. de el 6-bromo derivado III con 3 cc. de colidina durante 15 min., lo cual dio como resultado la formación de 95% de la cantidad teórica de bromhidrato de colidina. Trabajando en la manera usual se obtuvieron 300 mg.

* Todos los puntos de fusión están corregidos y fueron determinados en el bloque de Koffler. Las rotaciones se hicieron con 60-100 mg. de substancia en 10 cc. de cloroformo en un tubo de 2 dm., y todos los espectros se tomaron en solución de etanol de 95%.

Estamos agradecidos a las señoritas Amparo Barba, Ann Rochmann y Francisca Revaque de nuestro departamento microanalítico, y a Mr. Joseph F. Alicino, Metuchen, New Jersey, por los microanálisis. La alúmina usada en todos los cromatogramas fué obtenida de la Aluminum Company of America, grado F-20, menos 100 mallas.

(52%) de colestatrienona con p. f. 75-78°. Después de varias recrystalizaciones, el punto de fusión se elevó a 80-81°, y no sufrió depresión en mezcla con otro espécimen (4); máximos en el ultravioleta a 224 (log. ϵ 4.09), 256 (log. ϵ 4.03) y 300 m μ (log. ϵ 4.09). Este procedimiento aporta pruebas inequívocas de la estructura de la trienona IV; pero el otro método (4) es preferible para trabajar en grande escala.



Rearreglo dienona-fenol de la 1,4,6-colestatrien-3-ona. Una solución de 5 g. de la citada trienona IV (se pudo usar material crudo de p. f. 70-80°) y 1.5 g. de ácido *p*-toluensulfónico en 200 cc. de anhídrido acético fué calentada en baño de vapor durante 4 horas y después se vertió en agua. Después de 20 minutos, el producto fué extraído con éter, lavado hasta la eliminación del ácido y evaporado a sequedad. El residuo fué purificado filtrando su solución en hexano a través de una columna de alúmina

(50 g.) y recristalizando de éter-hexano; rendimiento: 4.5 g. (81%) p. f. 105-107°. La muestra analítica del *1-metil-3-aceto:i-19-nor-1,3,5,6-colestatetraeno (Vb)* tuvo p. f. 112-114°, $[\alpha]^{20}_D$ —99.6°, máximos en el ultravioleta a 224 (log. ϵ 4.42) y 266 m μ (log. ϵ 3.94).

Anál. calc. para C₂₉H₄₂O₂: C, 82.41; H, 10.01.
Encontrado: C, 82.68; H, 9.91.

El *fenol libre (Va)* se obtuvo por saponificación del acetato, hirviendo con álcali al 1% en metanol y recristalizando varias veces de hexano. P. f 144-146°, $[\alpha]^{20}_D$ -131°, espectro en el ultravioleta (Fig. 1.)

Anál. calc. para C₂₄H₄₀O: C, 85.20; H, 10.59.
Encontrado: C, 85.33; H, 10.22.

El *éter metílico Vc*, fué preparado de la manera usual (8) con sulfato de metilo, obteniéndose en forma de prismas incoloros por recristalización de éter-metanol, p. f. 64-65°, $[\alpha]^{20}_D$ —115.3°.

Anál. calc. para C₂₈H₄₂O: C, 85.21; H, 10.72.
Encontrado: C, 85.01; H, 10.92.

1-metil-3-hidroxi-19-nor-1,3,5-colestatrieno (IIa). 1.5 g. del acetato de 6-dehidro Vb fué hidrogenado en 100 cc. de acetato de etilo con 150 mg. de catalizador de paladio en sulfato de bario (American Platinum Works, Newark, N. J.), a temperatura ambiente y presión atmosférica. El producto oleoso resultante fué saponificado con solución al 2% de hidróxido de potasio en metanol. El fenol *IIa* fué purificado pasándolo a través de una columna corta de alúmina y cristalizándolo de pentano; rendimiento 900 mm. p.f. 126.5-128°, $[\alpha]^{20}_D$ +135.6°, espectro en el ultravioleta (fig. 1). El llamado "esterinfenol", al cual se había asignado previamente esta estructura, funde a 145-145° (2, 8), $[\alpha]^{20}_D$ +161° (8).

Anál. calc. para C₂₇H₄₂O: C, 84.75; H, 11.06.
Encontrado: C, 84.70; H, 11.27.

El *3,5-dinitrobenzoato IIc* mostró p. f. 105-107°, $[\alpha]^{20}_D + 98.9^\circ$, después de recrystalizarlo de metanol-acetato de etilo, mientras que el correspondiente derivado del "esterinfenol" de Inhoffen funde a 179-180° (2).

Anál. calc. para $C_{34}H_{44}N_2O_6$: C, 70.80; H, 7.69.

Encontrado: C, 71.08; H, 7.94.

El *benzoato IIb*, preparado con cloruro de benzoilo y piridina, cristalizó de acetona-metanol en forma de agujas, p. f. 136-138°, $[\alpha]^{20}_D + 117^\circ$.

Anál. calc. para $C_{21}H_{18}O_2$: C, 83.89; H, 9.52.

Encontrado: C, 83.90; H, 9.66.

1-metil-3-hidroxi-19-nor-1.3.5.6.8-colestapentaeno (IVa). Después de reflujar durante 30 minutos una solución de 1.5 g. del acetato Vb en 50 cc. de ácido acético glacial con 0.25 g. de dióxido de selenio recientemente sublimado, se agregó agua y el producto se extrajo con éter, se lavó con solución de carbonato de sodio y se evaporó. El residuo (1.3 g.) fué saponificado hirviéndolo durante 30 minutos con una solución al 1% de hidróxido de potasio en metanol, dando 0.9 g. de un aceite que, cromatografiado sobre 20 g. de alúmina, produjo 0.7 g. de un aceite amarillento. El tratamiento con una solución saturada de ácido picrico en etanol, dió 0.6 g. de un picrato rojo, p. f. 148-149°: 500 mg. del picrato fueron descompuestos por partición entre éter y una solución de hidróxido de amonio y el fenol regenerado en esta forma fué cristalizado de pentano, dando cristales amarillo pálido del fenol VIa (0.3 g.) con p. f. 154-155°, $[\alpha]^{20}_D + 47.7^\circ$. La sustancia tomó rápidamente color café al ser expuesta a la luz y al aire. Su espectro de absorción en el ultravioleta se da en la fig. 1 y aunque demuestra claramente la presencia del núcleo del naftol se diferencia algo de la 1-metilequilenina (3), posiblemente debido a la inestabilidad de la sustancia.

Anál. calc. para $C_{27}H_{38}O$: C, 85.65; H, 10.11

Encontrado: C, 85.34; H, 9.96

El *p*-nitrobenzoato *Vib* fué preparado calentando 100 mg. del fenol (*VIa*) antes citado, durante 15 minutos con 2 cc. de piridina y 500 mg. de cloruro de *p*-nitrobenzoilo recientemente preparado. Después de recristalizar de cloroformo-metanol, se obtuvo en forma de agujas amarillentas con p.f. 146-148°, $[\alpha]^{20}_D +38.7^\circ$.

Anál. calc. para $C_{34}H_{41}NO_4$: C, 77.38; H, 7.83.
Encontrado: C, 77.49; H, 8.03.

RESUMEN

La 1,4,6-colestatrien-3-ona (*IV*), preparada por dos métodos independientes, fué sujeta al rearreglo dienona-fenol para dar un 1-metil-6-dehidrofenol (*V*), que por hidrogenación produjo el auténtico 1-metil-3-hidroxi-1,3,5-trieno (*II*) de la serie del colesterol. Se encontró que este producto es diferente del "esterin-fenol" de Inhoffen obtenido por rearreglo dienona-fenol de la 1,4-colestadien-3-ona (*I*) y en esta forma se obtuvieron más pruebas de que el rearreglo dienona-fenol en la serie de los esterolés procede de una manera diferente en presencia de una doble ligadura conjugada adicional. La dehidrogenación del 6-dehidro derivado *Vb* con bióxido de selenio condujo al primer análogo nalfénico descrito en la serie del colesterol.

BIBLIOGRAFIA

- (1) WOODWARD y SINGH, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 494 (1950).
- (2) INHOFFEN y HUANG-MINLON, *Naturwissenschaften*, 25, 756 (1938); INHOFFEN y ZUEHLSDORFF, *Ber.*, 74, 604 (1941).
- (3) DJERASSI, ROSENKRANZ, ROMO, PATAKI y KAUFFMANN, *Abstracts*, División of Medicinal Chemistr, A. C. S. Philadelphia Meeting, April 11, 1950, p. 10 K.
- (4) DJERASSI, ROSENKRANZ, ROMO, KAUFFMANN y PATAKI, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 4534 (1950).

- (5) MARTENS, *Ann.*, 563, 131 (1949).
- (6) ROSENKRANZ, DJERASSI, KAUFMANN, PATAKI y ROMO, *Nature*, 165, 814 (1950).
- (7) PEARLMAN y WINTERSTEINER, *J. Biol. Chem.*, 132, 605 (1940).
- (8) WILDS y DJERASSI, *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 1712 (1946).
- (9) HONIGMANN, *Ann.*, 511, 292 (1934).

Repositorio Instituto de Química UNAM