

EL EFECTO DE LA SUSTITUCION POR BROMO EN EL  
ESPECTRO DE ABSORCION ULTRAVIOLETA  
DE CETONAS  $\alpha,\beta$ -NO SATURADAS \*

‡ *A. L. Nussbaum* <sup>(a)</sup>, *O. Mancera* <sup>(a)</sup>, *Ralph Daniels* <sup>(b)</sup>, *G. Rosenkranz* <sup>(c)</sup> y *Carl Djerassi* <sup>(c)</sup>.

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

Algunas investigaciones previas, especialmente las de Woodward (1) y de Gillam (2), han hecho que sea posible correlacionar con bastante precisión los espectros de absorción ultravioleta con la constitución de las cetonas  $\alpha,\beta$ -no saturadas. Las medidas y análisis de estos investigadores que indican un deslizamiento batocrómico de cerca de 10  $m\mu$  para cada sustituto alquilo y de 5  $m\mu$  para una doble ligadura exocíclica, han sido sumamente valiosas para asignar estructuras a muchos productos naturales, incluyendo los esteroides.

En esa época se sugirió (1) que un sustituto de bromo tiene casi el mismo efecto que un grupo alquilo en el desplazamiento del máximo. Fieser y Fieser (3), tomando en cuenta esta hipótesis, investigaron la correlación de la absorción ultravioleta con la estructura en el campo de los cetoesteroides  $\alpha,\beta$ -no saturados, y se vieron obligados a poner en duda la corrección de las estruc-

\* Traducido del Journal of the American Chemical Society, 73, 3263 (1950), con permiso de los editores.

Presentado en el Congreso Científico Mexicano celebrado en la ciudad de México en septiembre de 1951.

‡ Instituciones en las que colaboran actualmente: (a) Instituto de Química, Tabaca, D. F.; (b) Department of Chemistry, University of Wisconsin, Madison 6, Wisconsin; (c) Syntex, S. A., Laguna Mayran 413, México, D. F.

turas asignadas previamente a los  $\Delta^1$ -2--bromo-3-cetoesteroides (II) (4,5), puesto que éstos muestran máximos en las cercanías de  $255\text{ m}\mu$ , comparados con los  $230\text{ m}\mu$  de los  $\Delta^1$ -3-cetoesteroides (I) no sustituidos. En nuestra opinión, la estructura de las bromo cetonas II queda definitivamente establecida por el método seguido para su síntesis (dehidrobromación de una *gem*-2,2-dibromo-3-cetona o bromación de una  $\Delta^1$ -3-cetona (5 c) y por sus reacciones, especialmente la reducción (por zinc en etanol) a las  $\Delta^1$ -3-cetonas I. Según estas observaciones, el efecto batocrómico en el espectro producido por un sustituto de bromo, debe ser de cerca de  $25\text{ m}\mu$  \* en vez de  $10\text{ m}\mu$  como se creía antes (3). Esto ha hecho a su vez insostenibles las estructuras asignadas



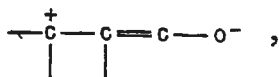
Fig. 1.

(6) a una serie de productos de bromación de los  $\Delta^4$ -3-cetoesteroides y ha conducido subsecuentemente a una revisión ‡ de su constitución.

\* R. Adams y W. Herz *Journal of the American Chemical Society*, 71, 2546 (1949), describen un desplazamiento de  $25\text{ m}\mu$  en la conversión de la helenalina a bromo helenalina lo cual está perfectamente de acuerdo con los valores observados en la serie de los esteroides (ref. 4 y 5).

‡ C. Djerassi, G. Rosenkranz, J. Romo, St. Kaufmann y J. Pataki, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 4534 (1950). También se señaló en este trabajo que un átomo de bromo en la posición  $\gamma$  tiene una influencia variable según la configuración. En la serie de los esteroides, un sustituto  $6\alpha$  mostró un desplazamiento batocrómico muy ligero, mientras que el isómero  $6\beta$  mostró un desplazamiento batocrómico de casi  $8\text{ m}\mu$ . Esto ha sido confirmado después por D. H. R. Barton, Universidad de Londres (comunicación privada).

Considerando la manera en que se supone que la luz de longitud de onda cercana a la región ultravioleta es absorbida por las cetonas  $\alpha$ ,  $\beta$ -no saturadas como



comparando el medio electrónico de un átomo de bromo con el de un grupo alquilo, no es de esperarse, *a priori*, que éstos tengan el mismo efecto cuantitativo en el deslizamiento del máximo. Podría esperarse que el bromo tuviera un efecto intermedio entre un grupo alquilo y un grupo alcoxilo o hidroxilo y a este respecto es pertinente mencionar que investigaciones recientes han indicado un desplazamiento batocrómico de 35  $m\mu$  para un grupo  $\alpha$ -hidroxilo (7) y uno de casi 50  $m\mu$  para un sustituto  $\beta$ -hidroxilo (8). La principal evidencia en que descansa la hipótesis de Fieser y Fieser (3) acerca de que el efecto es el mismo para un grupo alquilo que para un átomo de bromo, descansa en datos de tres compuestos, cuyas estructuras casi seguramente son incorrectas.\*

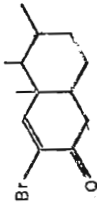
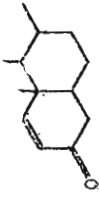
\* De los tres compuestos (Nos. 43-45 en ref. 3), la  $\Delta^4$ -4-bromo-colesten-3-ona (No. 43) es el más importante y demostraremos en seguida el error en la asignación de su estructura. Los Fieser (ref. 3) obtuvieron el espectro de la monografía de Danenberg, el cual a su vez cita a Barkow [Dissertation, Danzig, 1936 (publ. 1940)]. Examinando esta tesis (se obtuvo una copia de la Biblioteca de la Universidad de Basle), tenemos la siguiente información: la  $\Delta^4$ -colesten-3-ona fué tetra o hexabromada durante 24 horas, la solución resultante fué refluada hasta que la pérdida espontánea de ácido bromhídrico fué completa y el derivado dibromo poliinsaturado fué refluado durante ocho horas en alcohol amílico en una atmósfera de hidrógeno con catalizador de paladio-sulfato de bario. El producto, aislado con rendimiento pobre, fué caracterizado por un análisis de bromo (2.4% demasiado alto) y un máximo en el ultravioleta a 250  $m\mu$ , y teniendo como base este máximo, se le asignó la estructura  $\Delta^4$ -4-bromocolesten-3-ona. De acuerdo con nuestros presentes resultados tal sustancia debería exhibir un máximo a cerca de 265  $m\mu$ . Véase pág.

Para aclarar esta situación, nos pareció deseable examinar la influencia de la sustitución del bromo en el espectro de absorción ultravioleta de una serie de cetonas  $\alpha, \beta$ -no saturadas *simples*. Este trabajo, que trata de este estudio sistemático, prueba claramente que nuestras anteriores asignaciones de estructura (5) en la serie de los esteroides son correctas y que la sustitución por bromo da como resultado un gran desplazamiento batocrómico de cerca de 23  $m\mu$ . Los resultados han sido expuestos en dos tablas. Con una excepción, la tabla I contiene derivados carbonílicos  $\alpha, \beta$ -no saturados alifáticos y sus análogos  $\alpha$ -bromo sustituidos. Los resultados están de acuerdo con los observados en la serie de los esteroides (4,5) e indican un deslizamiento batocrómico de 21-25  $m\mu$  para un sustituto  $\alpha$ -bromo, con un efecto algo variable en el coeficiente de extinción. Un ejemplo (Nos. 9 y 10) indica que se puede esperar el mismo orden de magnitudes con ácidos  $\alpha, \beta$ -no saturados. A juzgar por un ejemplo (Nos. 12 y 13), una sustitución por bromo en el átomo de carbono  $\beta$  produce un deslizamiento aún mayor hacia el rojo (30  $m\mu$ ). Es notable el efecto aditivo de dos átomos de bromo en el acetil butadieno (Nos. 7 y 8).

La tabla II consiste de ejemplos en los cuales un anillo bencénico está situado junto a un grupo carbonilo como en los Nos. 16-21, donde el efecto batocrómico de la sustitución por bromo, se reduce a 12-14  $m\mu$ , o en los Nos. 22-25, que dieron como resultado una reducción aún mayor, hasta 8  $m\mu$ .

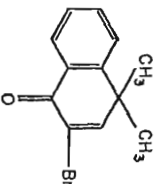
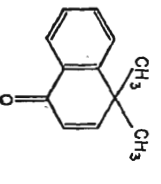
Ya se ha señalado en el caso de cetonas  $\alpha, \beta$ -no saturadas sustituidas con amino (9,10), alcoxi (10) y halógeno (10), que además de tales especies como III (ej.  $R=Br$ ) asociadas con cetonas  $\alpha, \beta$ -no saturadas simples (III,  $R=H$ ), las formas iónicas en las cuales los grupos amino, alcoxi o halógeno toman una carga positiva parcial, deben ser la causa principal del des-

T A B L A I  
 ESPECTRO DE ABSORCIÓN ULTRAVIOLETA DE COMPUESTOS ALIFÁTICOS CARBONÍLICOS  
 $\alpha$  - BROMO -  $\alpha$ ,  $\beta$  - NO SATURADOS.

N <sup>o</sup>	COMPUESTO	MAXIMO EN EL ULTRAVIOLETA (m $\mu$ ) EN 95% DE ETANOL	LOG $\epsilon$	$\Delta\lambda$ (m $\mu$ )
1	CH <sub>3</sub> CO—CBr=CH <sub>2</sub>	240	3.73	21-30
2	CH <sub>3</sub> CO—CH=CH <sub>2</sub>	210-219 <sup>a, b</sup>	3.81	
3	CH <sub>3</sub> CO—CBr=CHCH <sub>3</sub>	244	4.03	20
4	CH <sub>3</sub> CO—CH=CHCH <sub>3</sub>	224 <sup>a, b</sup>	3.99	
5	CH <sub>3</sub> CO—CBr=CCH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	(218), 260	(3.47) 3.73	24
6	CH <sub>3</sub> COCH=CCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	236	3.95	
7	CH <sub>3</sub> COCBr=CH—CH=CBrCOCH <sub>3</sub>	319	4.36	21/atomo de bromo
8	CH <sub>3</sub> COCH=CH—CH=CHCOCH <sub>3</sub>	278	4.54	
9	CH <sub>3</sub> CH=CBr—COOH	228 <sup>c</sup>	3.85	24
10	CH <sub>3</sub> CH=CH—COOH	204 <sup>c</sup>	4.00	
11	BrCH=CBr—CO—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	259 <sup>c</sup> (hexano)	3.85	22
12	BrCH=CH—CO—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	237 <sup>c</sup> (hexano)	3.70	30 ( $\beta$ - subst.)
13	CH <sub>2</sub> =CH—CO—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	207 <sup>c</sup> (hexano)	3.90	
14		254 - 256 (6 ejemplos) <sup>5, 6</sup>		
15		230 (6 ejemplos) <sup>5, 6</sup>		

## T A B L A II

ESPECTRO DE ABSORCIÓN ULTRAVIOLETA DE CETONAS AROMÁTICAS  
 $\alpha$  - BROMO -  $\alpha$ ,  $\beta$  - NO SATURADAS

Nº	COMPUESTO	MAXIMO EN EL ULTRAVIOLETA ( $m\mu$ )	LOG. $\epsilon$	$\Delta\lambda$ ( $m\mu$ )
16	$C_6H_5CO-CH=CH_2$	254	3.92	12
17	$C_6H_5CO-CH=CH_2$	242'	4.32	
18	$p-(CH_3O)C_6H_4CO-CH=CH_2$	(224) 286	(4.08) 4.23	12
19	$p-(CH_3O)C_6H_4COCH=CH_2$	(218) 274	(4.21) 4.28	
20		256	4.20	14
21		242	4.09	
22	$CH_3CO-CH=CH-C_6H_5$	(222) 294	(4.00) 4.38	8
23	$CH_3CO-CH=CH-C_6H_5$	(220) 286 <sup>17</sup>	(4.08) 4.57	
24	$CH_3CO-CH=CH-C_6H_4(OCH_3)-p$	(236) 326	(3.99) 4.45	8
25	$CH_3COCH=CHC_6H_4(OCH_3)-p$	(232) 318 <sup>17</sup>	(4.02) 4.39	

plazamiento batocrómico relativamente grande observado con estos derivados. Tomando como ejemplos específicos los compuestos mostrados en la Tabla I, resulta bastante difícil asignar estructuras formales a estas especies. Los iones de bromonio de los tipos IV y V parecen atractivos, pero sólo en contraste con el “estado base” y III ( $R=Br,H$ ) donde todos los seis áto-

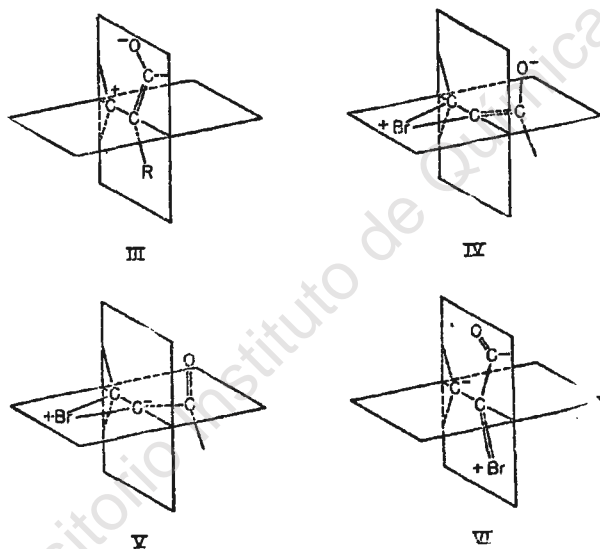


Fig. 3.

mos son coplanares. Esto no sucedería con el IV y el V, donde existiría una distorsión de los ángulos de valencia y una torsión de  $90^\circ$  \* de la doble ligadura  $C=C$ . Puesto que dos de los requisitos esenciales para la resonancia son: núcleos atómicos relativamente fijos y, en este caso, “coplanaridad” de todas las

\* Sería muy difícil sostener esta hipótesis en el caso de las cetonas cíclicas (I).

ligaduras, debería esperarse que la estabilización de la resonancia en el estado de excitación provocado por las formas IV y V fuera bajo. De la misma manera es probable que las especies del tipo VI sean de menor importancia puesto que representan sistemas de conjugación cruzada.

El desplazamiento del máximo de las  $\beta$ -bromocetonas (VII) comparado con el del  $\alpha$ -isómero, puede ser explicado tomando como base una contribución de la estructura VIII.

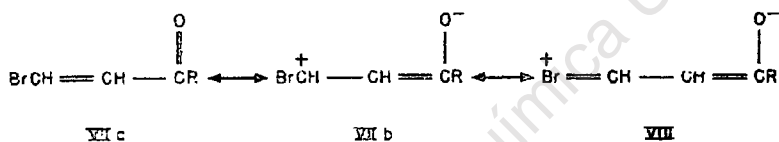


Fig. 4.

Los derivados sustituidos con grupos fenilo (Tabla II) pueden ser divididos en dos clases. Con respecto a los que tienen el anillo fenilo en el átomo de carbono carbonílico (IX), la estabilización resulta principalmente de especies como IXa, puesto que las acilfenonas absorben a la misma longitud de onda que la fenil vinil cetona.\* En vista de esto, las formas análogas a III-V en el caso alifático, pero sin ninguna carga positiva en el anillo (ej. IXb), son claramente de menor importancia y debería esperarse que la contribución del átomo de bromo que se relaciona con estas formas fuera menor (12-14  $m\mu$ ) que en la serie alifática.

Cuando el grupo fenilo se encuentra como sustituyente en la posición  $\beta$ -(X) se puede suponer de nuevo que las estructuras

\* Por ejemplo, la acetofenona absorbe a 241  $m\mu$  (T. W. Campbell, S. Linde, S. Godshalk y W. G. Young, *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 880 (1947)), la propiofenona a 244  $m\mu$ , la butirofenona a 243  $m\mu$  y la valerofenona a 241  $m\mu$  (D. Biquard, *Bull. Soc. Chim.*, 8, 55 (1941)).



en las que interviene el anillo aromático son de gran importancia, puesto que el efecto de un grupo *p*-metoxilo es el mismo aquí que en el caso IX (cf. Nos. 16,17 vs. 18,19 y 22,23 vs. 24,25.)\*\*

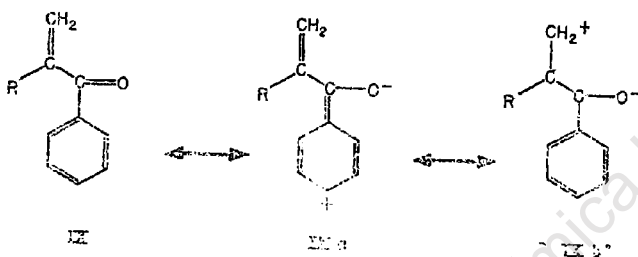


Fig. 5.

Como en IX, la fracción alifática contribuiría poco, pero ahora Xb sería más estable † (secundario, ion de benzil carbonio) de modo que las especies en las que el bromo lleva una carga positiva parcial contribuirían aún menos en el caso X, explicándose de esta manera el efecto batocrómico menor observado en esta serie.

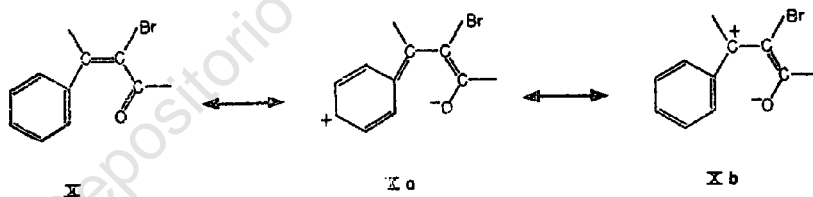


Fig. 6.

\*\* El efecto de un grupo *p*-metoxilo (Nos. 16 y 18, 22 y 24) en las sustancias bromo-sustituídas es de la misma magnitud (30-32  $m\mu$ ) que la reportada para los correspondientes compuestos libres de halógeno. A. L. Wilds, L. W. Beck, W. J. Close, C. Djerassi, J. A. Johnson, T. L. Johnson y C. H. Shunb, *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 1985 (1947).

† Estamos agradecidos al supervisor del *J. Am. Chem. Soc.*, por esta sugerión.

## PARTE EXPERIMENTAL

*Medidas de absorción en el espectro ultravioleta.*

Todos los espectros fueron medidos en un espectrofotómetro fotoeléctrico Becman de cuarzo (modelo DU) en la región de  $216 \text{ m}\mu$  a  $360 \text{ m}\mu$ ;  $\epsilon = (1/c.) \log. I_0/I$ , donde  $c$  es la concentración en moléculas por litro. Como la mayor parte de los compuestos eran líquidos bastante inestables, se usaron por lo menos tres fracciones de destilado de punto de ebullición e índice de refracción semejante, y las determinaciones espectrales se hicieron por triplicado (en etanol de 95%) inmediatamente después de la destilación.

*Preparación de los compuestos.*

A pesar de que la mayor parte de las sustancias son conocidas, se comprobó su pureza por medio de análisis elementales además del índice de refracción y punto de ebullición. Los compuestos 1,3,16 y 22, se prepararon según Nield (11), el número 5 según Pauly y Lieck (12), los números 17 y 19 por descomposición de las correspondientes bases de Mannich (13), mientras que los números 20 y 21 fueron donados por el doctor Jay S. Buckley de la Universidad de Minnesota (14). La síntesis del diacetilbutadieno (No. 8) (15) será publicada posteriormente (16). Los siguientes compuestos son nuevos:

*3,6-dibromo-3,5-octadien-2,7-diona (No. 7).* Este compuesto fué obtenido con un rendimiento de 56% a partir de la correspondiente dilactona (16) siguiendo el método general descrito por Nield (11). Dos recrystalizaciones de etanol al 95% dieron el compuesto deseado en forma de rosetas de agujas amarillas, p.f.  $102.103^\circ$ .

*Anal.* Calc. para  $C_{10}H_8O_2Br_2$ : C, 32.46; H, 2.72  
Encontrado: C, 32.60; H, 2.79

*3-Bromo-4-(p-metoxifenil)-3-buten-2-ona (No. 24).* La  $\alpha$ -ceto- $\beta$ -acetil- $\gamma$ -(*p*-metoxifenil)-butirolactona fué sintetizada con un rendimiento de 32% exactamente con el mismo procedimiento empleado por Nield (11) para el correspondiente derivado  $\gamma$ -fenil; p.f. 157-158°.

*Anal.* Calc. para  $C_{13}H_{12}O_5$ : C, 62.90; H, 4.88  
Encontrado: C, 63.17; H, 5.29

La bromación y la formación del derivado de la butirolactona fué llevada a cabo de acuerdo con el método de Nield (11) a 5° en una solución de metanol al 85%; rendimiento 45%, p.e. 153-155° (0.01 mm.)  $n^{19}_D$  1.6579.

*Anal.* Calc. para  $C_{11}H_{11}O_2Br$ : C, 51.79; H, 4.35  
Encontrado: C, 51.56; H, 4.62

*$\alpha$ -Bromovinil-*p*-metoxifenil cetona (No. 18).* La síntesis de la  $\alpha$ -ceto- $\beta$ -(*p*-metoxibenzoil)-butirolactona fué llevada a cabo siguiendo como modelo la del correspondiente derivado benzoilo (11); rendimiento 34%, p.f. 153-154°.

*Anal.* Calc. para  $C_{12}H_{10}O_5$ : C, 61.64; H, 4.30  
Encontrado: C, 61.66; H, 4.69

El derivado bromado fué preparado a partir de la lactona anterior en la manera usual (11) con un rendimiento de 41%, p.e. 130-131° (0.005 mm.)  $n^{19}_D$  1.6028.

*Anal.* Calc. para  $C_{10}H_9O_2Br$ : C, 49.82; H, 3.76  
Encontrado: C, 49.71; H, 3.99

## BIBLIOGRAFIA

- (1) R. B. WOODWARD, *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 1123 (1941);  
**64**, 76 (1942).
- (2) L. K. EVANS Y A. E. GILLAM, *J. Chem. Soc.*, 815 (1941);  
A. E. GILLAM Y T. F. WEST, *ibid.*, 486 (1942).
- (3) L. F. FIESER Y M. FIESER, "Natural Products Related to  
Phenanthrene", Reinhold Publ. Corp., New York, N. Y.,  
1949, pp. 196-197.
- (4) (a) H. H. INHOFFEN Y G. ZUEHLSORFF, *Ber.*, **76**, 233  
(1943);  
(b) B. ELLIS Y V. PETROW, *J. Chem. Soc.*, 2194 (1950).
- (5) (a) A. L. WILDS Y C. DJERASSI, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**,  
2125 (1946);  
(b) C. DJERASSI Y C. R. SCHOLZ, *ibid.*, **69**, 2404 (1947);  
(c) **70**, 1911 (1948);  
(d) *J. Org. Chem.* **13**, 697 (1948);  
(e) C. DJERASSI Y G. ROSENKRANZ, *Experientia*, **7**, 93  
(1951).
- (6) A. BUTENANDT, G. SCHRAMM Y H. KUDSZUS, *Ann.*, **531**, 176  
(1937);  
H. H. INHOFFEN, *Angew Chem.*, **53**, 473 (1940).
- (7) L. F. FIESER, M. FIESER Y S. RAJAGOPALAN, *J. Org. Chem.*,  
**13**, 800 (1948).
- (8) C. H. SHUNK Y A. L. WILDS, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 3947  
(1949). Ref. 6.
- (9) K. BOWDEN, E. A. BRAUDE, E. R. H. JONES Y B. C. L.  
WEEDON, *J. Chem. Soc.*, 49 (1946); N. H. CROMWELL Y  
W. R. WATSON, *J. Org. Chem.*, **14** 411 (1949).
- (10) K. BOWDEN, E. A. BRAUDE Y E. R. H. JONES' *J. Chem. Soc.*,  
952 (1946).

- (11) C. H. NIELD, *J. Am. Chem. Soc.*, 67, 1145 (1945).
- (12) H. PAULY Y H. LIECK, *Ber.*, 33, 500 (1900).
- (13) K. MANNICH Y G. HEILNER, *ibid*, 55, 356 (1922);  
K. MANNICH Y D. LAMMESING, *ibid*, 55, 3510 (1922).
- (14) R. T. ARNOLD, J. S. BUCKLEY Y J. RICHTER, *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 2322 (1942).
- (15) P. KARRER, C. H. ENGSTER Y S. PERL, *Helv. Chim. Acta*, 32, 1013, 1934 (1949);  
F. SONDHEIMER Y B. C. L. WEEDEN, *Nature*, 165, 482 (1950).
- (16) R. B. WOODWARD Y R. DANIELS; cf. R. DANIELS, Tesis. Universidad de Harvard, 1950.