

LA ESTRUCTURA DEL PRODUCTO OBTENIDO POR
REARREGLO DE LA $\Delta^{1,3,5}$ -COLESTATRIEN-7-ONA.
UNA REINVESTIGACION *

Por F. Walls A., H. J. Flores y A. Sandoval

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

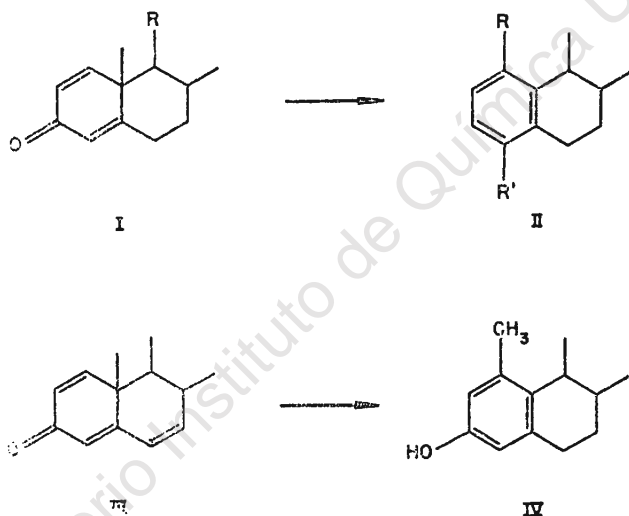
Recibido, Mayo 15, 1952

El rearreglo producido por catálisis ácida de las $\Delta^{1,4}$ -dien-3-onas (I) esteroidales para dar los correspondientes 1-metil-4-hidroxifenoles (II; R = —CH₃, R' = —OH) conocido ahora como el rearreglo dienona-fenol es en la actualidad una reacción bien estudiada. (1) El rearreglo análogo de las $\Delta^{1,4,6}$ -trien-3-onas esteroidales (III) sigue un camino diferente y produce los Δ^6 -1-metil-3-hidroxifenoles (IV) correspondientes (2).

Recientemente Karrer y Naik (3) prepararon por bromación de $\Delta^{3,5}$ -colestadien-7-ona con N-bromo-succinimida seguida de una debromhidración, una trienona amarilla que se consideró como la $\Delta^{1,3,5}$ -colestatrien-7-ona (VIII). Además encontraron que este compuesto sufría un rearreglo al sujetarlo a un calentamiento a 160° y que se obtenía un isómero incoloro al cual le asignaron la estructura bencénica XI. Nosotros decidimos reinvestigar este rearreglo en vista de la relación obvia que pudiera tener con los rearreglos mencionados anteriormente. Esta reinvestigación era especialmente necesaria, en vista de la poca evidencia presentada por los investigadores suizos en apoyo de la estructura sugerida por ellos.

* Tomado de parte de una tesis que presentará Fernando Walls a la Escuela Nacional de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional Autónoma de México como uno de los requisitos para obtener el título de Químico.

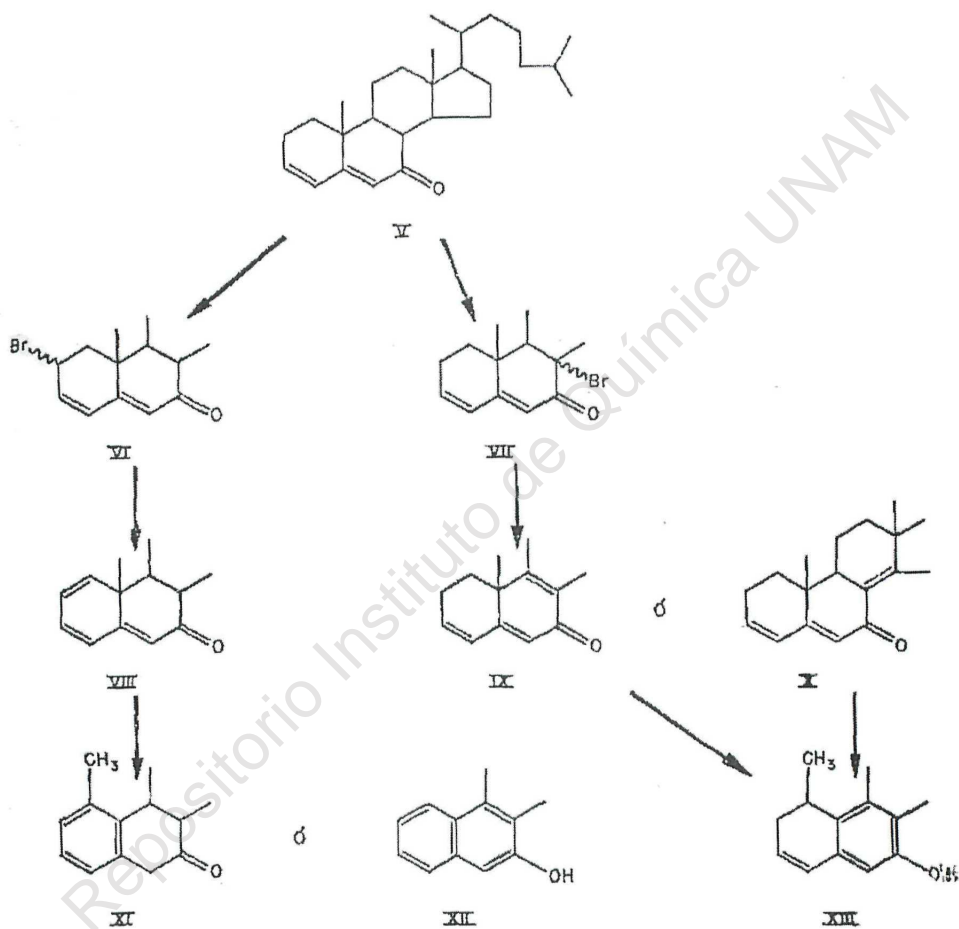
Karrer y Naik (3) hicieron notar que antes del rearrreglo, la trienona podría tener cualquiera de las estructuras VIII, IX o X, dependiendo de que el derivado bromado tuviera la estructura VI o VII. Estos autores consideraron que VIII, al rearrreglarse térmicamente daría lugar a los derivados bencénicos XI o XII, mientras que IX o X darían lugar a la formación de XIII. Debido a que encontraron que el producto del rearrreglo tenía un grupo cetónico y no mostraba la presencia de hidrógenos activos, y como de las estructuras consideradas para este producto solamente XI estaba de acuerdo con los datos observados, propu-



sieron por lo tanto, la estructura VIII para la trienona antes del rearrreglo.

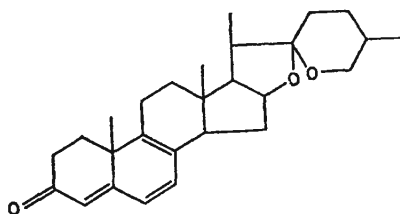
Nosotros hemos encontrado que a la cetona obtenida por rearrreglo se le había asignado una fórmula equivocada y esto hizo necesario el confirmar independientemente la estructura de la trienona VIII antes del rearrreglo. Esta última fue preparada prácticamente por el mismo método utilizado por los investigadores suizos y las propiedades físicas concuerdan bien con las descritas por ellos (Tabla 1). Se demostró que en la formación

de la trienona no había habido ningún rearrreglo en el esqueleto de la molécula, por medio de una hidrogenación catalítica que produjo colestan-7-ona, que se identificó por comparación con una



muestra obtenida por hidrogenación de V. La trienona mostró máximos de absorción en el ultravioleta a 230, 280 y 350 $\text{m}\mu$. Estos máximos concuerdan perfectamente con los que se podrían esperar de una trienona conjugada linealmente como VIII, pues-

to que la trienona XIV, que contiene el mismo sistema cromóforo, muestra máximos a 244, 284 y 388 $m\mu$ (4). El deslizamiento batocrómico que exhibe este último compuesto puede ser atribuido a la sustitución alquímica adicional. Por otro lado, no se podría esperar que los compuestos como IX o X, que contie-



XIV

nen sistemas de conjugación cruzada tuvieran máximos de absorción en longitudes de onda considerablemente mayores que los de la dienona inicial V, es decir, a más de 278 $m\mu$. Como una prueba más de la constitución de la trienona, se preparó la

TABLA 1

$\Delta 1,3,5$ -Colestatrien-7-ona VIII	Encontrado por nosotros	Encontrado por Karrer y Naik (3)
p.f. [α] $^{16}_D$ (en $CHCl_3$)	121-122° (a) -731.4°	121° -784°
Espectro en el ultravioleta (en etanol)	λ max., 230,280,350 $m\mu$ log ϵ 4.27,3.57,4.04	λ max. 230.250 $m\mu$ log. ϵ —
Cetona rearrugada		
p.f. [α] $^{16}_D$ (en $CHCl_3$)	203° (b) -433°	203° -442°
Espectro en el ultravioleta (en etanol)	λ max. 284 $m\mu$ log. ϵ , 4.15	λ max., 285 $m\mu$ log. ϵ —

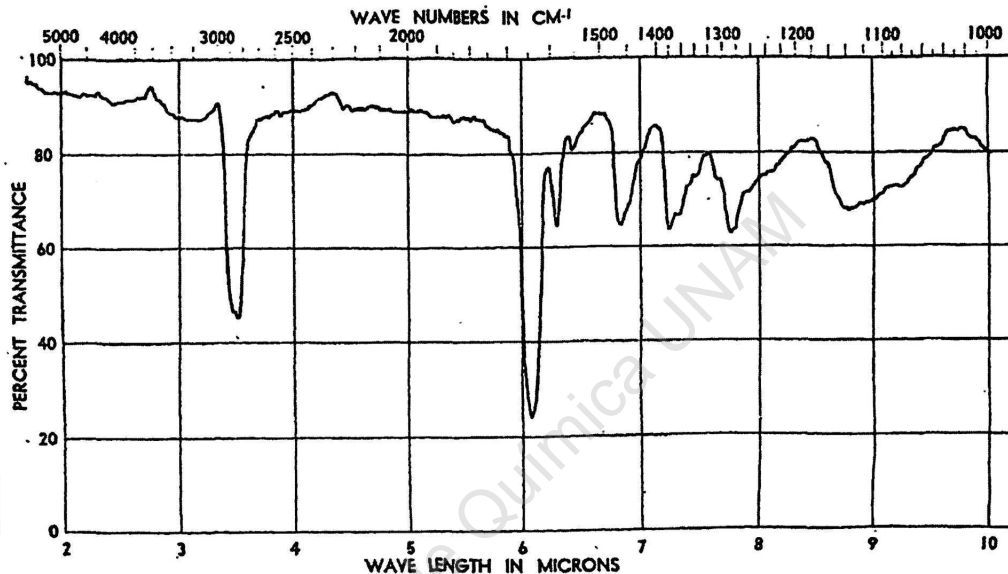
(a) Determinado en tubo de Thiele.

(b) Determinado en un bloque de Berl calentado eléctricamente.

I. R. SPECTROPHOTOMETER
NaCl PRISM

NO.				
DATE		INDEX		
SAMPLE				
$\Delta^{1,3,5}$ colestatrien - 7 - ona				
FROM				
SAMP. CELL=		MM	CMS.	
REF. CELL		MM	CMS.	
CHEM.	MG.	MG.		
SOLV.	CH ₂ Cl ₂			
VOL.	C.C.	%	C.C.	%
F.S. SOLID	C.	GAS	MM	

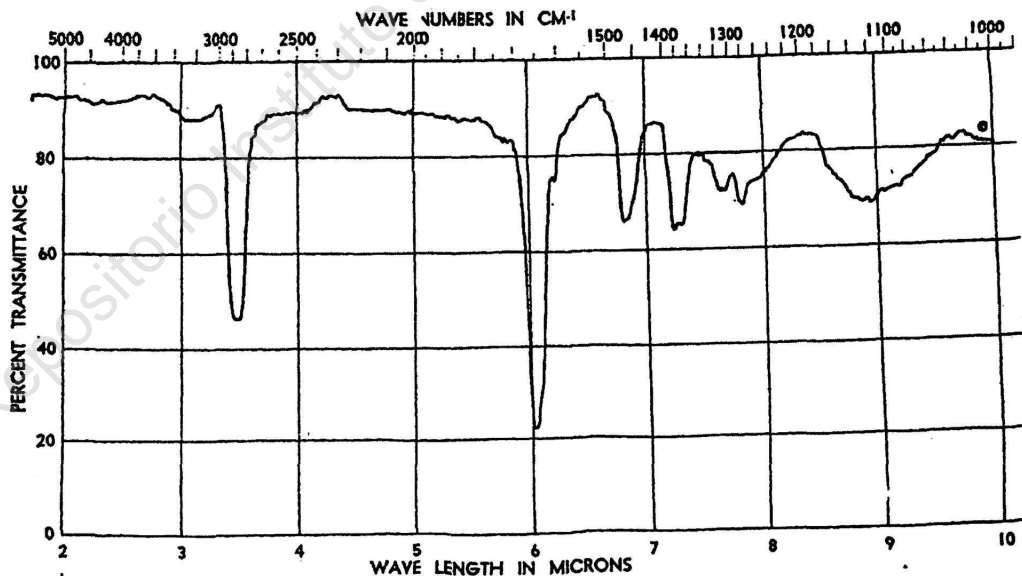
BAIRD ASSOCIATES, INC.
CAMBRIDGE, MASS., U.S.A.
1029-9



I. R. SPECTROPHOTOMETER
NaCl PRISM

NO.				
DATE		INDEX		
I. Q. 249				
SAMPLE				
Cetona Rearreglada (Producto de Karrer)				
FROM				
SAMP. CELL=		MM	CMS.	
REF. CELL		MM	CMS.	
CHEM.	MG.	MG.		
SOLV.	CH ₂ Cl ₂			
VOL.	C.C.	%	C.C.	%
F.S. SOLID	C.	GAS	MM	

BAIRD ASSOCIATES, INC.
CAMBRIDGE, MASS., U.S.A.
1029-9



2,4-dinitro-fenilhidrazona cuyo espectro en el ultravioleta [λ max. 420 $m\mu$ (log. ϵ 4.61)] está de acuerdo con el del sistema de una trienona conjugada linealmente. [cf. la 2,4-dinitro-fenilhidrazona de $\text{CH}_3(\text{CH}=\text{CH})_3\text{-CHO}$ tiene λ max. 409 $m\mu$ (log. ϵ , 4.68) (5)]. Por lo tanto, la constitución de la trienona antes del rearreglo queda definitivamente establecida como lo muestra la fórmula VIII.

Una vez definida esta constitución, se puede pasar a considerar el producto del rearreglo. Se pudieron reproducir exactamente las observaciones de Karrer con respecto a la formación del isómero. Al calentar la trienona a 160° , el color amarillo de VIII baja de intensidad y se forma el isómero incoloro (Tabla 1). Este compuesto mostró un solo máximo en el ultravioleta a 284 $m\mu$ (log. ϵ , 4.15) y el espectro en el infrarrojo mostró una banda pronunciada a 6.03μ , típica de un sistema carbonílico conjugado. Estas observaciones espectrométricas no solamente excluyen la estructura de β -tetralona XI propuesta por los investigadores suizos, sino también cualquier estructura bencénica que se pueda escribir, a no ser que se considera un rearreglo extremadamente anómalo. El que no se produjo aromatización queda confirmado por el espectro en el infrarrojo (Fig. 1). En la región de 6 a 7μ muestra la banda antes mencionada a 6.03μ (cetona no saturada) y bandas a 6.21 (doble ligadura) y 6.82 (ligadura C- CH_2 -), pero en cambio no mostró ninguna de las bandas características de un agrupamiento bencénico (6). Además, la gran semejanza con el espectro en el infrarrojo de VIII indica que no se ha introducido un nuevo agrupamiento en la molécula. La naturaleza cetónica conjugada de la cetona rearreglada fue confirmada por la formación de la 2,4-dinitro-fenilhidrazona que mostró un máximo en el ultravioleta a 398 $m\mu$.

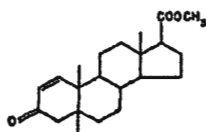
A diferencia de la $\Delta^{1,3,5}$ -colestatrien-7-ona (VIII) original, la cetona rearreglada no pudo ser hidrogenada con platino en acetato de etilo. Sin embargo, se puede hidrogenar con platino en ácido acético o con níquel Raney en este disolvente a presión y temperatura elevadas. Los productos obtenidos son aún no sa-

turados y muestran un máximo a 256 m μ , pero su estructura no se ha aclarado todavía.

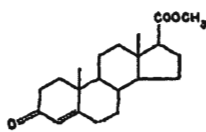
La evidencia acumulada ahora sugiere que durante la isomerización térmica se produce un rearrreglo en el sistema cromóforo de conjugación lineal. Se pueden escribir seis estructuras para este compuesto (XV, XVI, XVII, XVIII, XIX y XX). Puesto que el espectro en el ultravioleta (Tabla 1) muestra un máximo con una absorción considerablemente más baja que la de la $\Delta^{3,5}$ -dien-3-ona (V) inicial, λ max. 278 m μ (log. ϵ , 4.53), las estructuras XV y XVI pueden ser eliminadas. * Además, se debería esperar que una doble ligadura en Δ^3 en estos compuestos debería de hidrogenarse con relativa facilidad. Desgraciadamente, nuestro conocimiento de las características de la absorción en el ultravioleta de sistemas de conjugación cruzada no está suficientemente completo para escoger entre las cuatro posibilidades que quedan (XVII, XVIII, XIX o XX) basándose en los datos espectroscópicos solamente. Sin embargo, la dificultad con que se lleva a cabo la hidrogenación hace que las fórmulas XVIII

* La absorción del máximo en el ultravioleta de sistemas de conjugación cruzada es generalmente menor que la suma de los sistemas cromóforos individuales y no hay razón para suponer que la absorción debiera ser considerablemente más baja que la del grupo cromóforo más extendido. Por ejemplo:

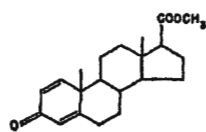
	log. ϵ	λ max.
$\text{CH}_2 = \text{CH} = \text{CH} - \text{CO} - \text{CH}_2 = \text{CH}_2$	3.89	226 y 236 m μ
$\text{CH}_3 - \text{CH} = \text{CH} - \text{CO} - \text{CH}_3$	3.93	224 m μ
$\text{CH}_2 = \text{CO} - \text{CH} = \text{CH}_2$	3.45	210 m μ (7)
3-ceto- α^2 -abofleno de metilo (XXI)	3.79	232 m μ
3-ceto- α^4 -abofleno de metilo (XXII)	4.16	242 m μ
3-ceto- α^3 -etiofeno de metilo (XXIII)	4.12	244.5 m μ (8)



XXI



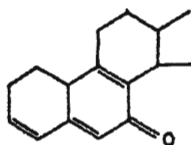
XXII



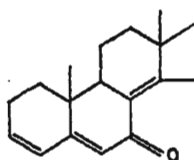
XXIII

(Para la nomenclatura de estos compuestos véase 9).

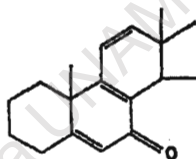
y XX sean las más probables. Se está llevando a cabo una investigación más amplia para determinar cuál de estas dos fórmulas es la que representa al producto en una forma correcta.



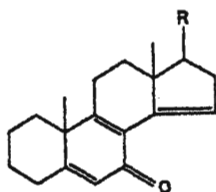
XV



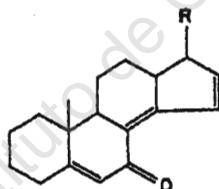
XVI



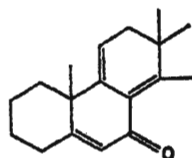
XVII



XVIII



XIX



XX

PARTE EXPERIMENTAL *

 $\Delta^{3,5}$ -Colestadien-7-ona (V).

Esta cetona se preparó a partir de acetato de colesterol siguiendo el método de Windaus *et al.* (10). Mostró p.f. 112-113°, $[\alpha]^{20}_D$ -303°, λ max. 278 $m\mu$ (log. ϵ , 4.53).

2-Bromo- $\Delta^{3,5}$ -colestadien-7-ona (VI).

Se preparó a partir de la dienona V (10 g.) en tetracloruro

* Los puntos de fusión, a menos que se diga lo contrario, fueron determinados en un tubo de Thiele y están sin corregir. Los espectros en el ultravioleta fueron determinados en etanol al 95%, exceptuando los de las 2,4-dinitro-fenilhidrazonas que fueron determinados en cloroformo. Agradecemos a la Srta. Francisca Revaque estas determinaciones y a la Srta. Amparo Barba por las microanálisis. Los espectros en el infrarrojo fueron determinados en un aparato Baird Double Beam Infra-red Recording Spectrophotometer, Model B).

de carbono (75 cc.) reflujiéndola durante 4 horas con N-bromo-succinimida (5.25 g.) y peróxido de benzoilo (0.4 g.) con ayuda de dos lámparas Reflector Spot (150 W., 125 V.). La mezcla enfriada se liberó de succinimida por filtración (peso, 70% del teórico) y el filtrado se concentró al vacío. Añadiendo hexano se obtuvo el derivado bromado cristalino (41% de rendimiento) con p.f. 134-135.5°, $[\alpha]^{20}_D -701^\circ$.

Anál. Calc. para $C_{27}H_{41}OBr$: C, 70.26; H, 8.96; Br, 17.32
Encontrado: C, 70.69; H, 8.86; Br, 16.80

Karrer y Naik (3) obtuvieron un rendimiento de 20%, p. f. 132-133°, $[\alpha]^{20}_D -675^\circ$.

$\Delta^{1,3,5}$ -*Colestatrien-7-ona* (VIII).

El compuesto bromado anterior (18 g.) se reflujió durante 3 horas con colidina (160 cc.). La mezcla fría se diluyó con hexano y se filtró el bromhidrato de colidina (95% del teórico). El filtrado se lavó con un exceso de ácido clorhídrico diluido, solución de carbonato de sodio y agua. El extracto seco se trató con carbón y se evaporó. El residuo aceitoso se trató con un exceso de metanol, quedando un residuo aceitoso insoluble. La solución se concentró y dió agujas amarillas de la trienona VIII, con un rendimiento de 37% y con las propiedades físicas descritas en la Tabla 1.

Anál. Calc. para $C_{27}H_{40}O$: C, 85.20; H, 10.59
Encontrado: C, 84.85; H, 10.42

La 2,4-dinitro-fenilhidrazona cristalizó de cloroformo-metanol en forma de agujas largas de color rojo obscuro, con p.f. 221-223°, λ max. 420 m μ (log. ϵ , 4.61).

Cuando la debromhidración se llevó a cabo con una mezcla de colidina al 10% en xilol, resultaron mezclas imposibles de separar.

Colestan-7-ona (a).—A partir de $\Delta^{1,3,5}$ -*Colestadien-7-ona* (V).

Una solución de 1 g. de (V) en acetato de etilo (30 ml.) se agitó en una atmósfera de hidrógeno con catalizador de óxido

de platino pre-reducido (0.1 g.) hasta que la absorción de gas cesó (153 ml. absorbidos a 24° y 582 mm., equivalente a 1.84 dobles ligaduras). Por filtración del catalizador, eliminación del disolvente y cristalizando el residuo de acetona, se obtuvo la colestán-7-ona con p.f. $110-112^\circ$, $[\alpha]^{20}_D -34^\circ$, λ max. $290 \text{ m}\mu$ (log. ϵ , 1.84). *Inter al.* Winterstein y Moore (11) dan p.f. $113.5-115^\circ$, $[\alpha]^{20}_D -47^\circ$, λ max. $292 \text{ m}\mu$ (log. ϵ , 1.60).

(b).—A partir de la $\Delta^{1,3,5}$ -Colestatrien-7-ona (VIII).

Una solución de 1 g. de VIII en acetato de etilo (1000 ml.) se agitó en una atmósfera de hidrógeno con 0.1 g. de óxido de platino pre-reducido como catalizador. Se absorbieron 232 cc. de hidrógeno a 24° y 580 mm., equivalentes a 2.76 dobles ligaduras. El procedimiento usual dió colestán-7-ona con p.f. $109-112^\circ$, $[\alpha]^{20}_D -30^\circ$, λ max. $292 \text{ m}\mu$ (log. ϵ , 1.87). No hubo depresión en el punto de fusión de una mezcla de esta sustancia con la obtenida por el procedimiento (a).

Rearreglo térmico de la $\Delta^{1,3,5}$ -Colestatrien-7-ona (VIII).

La trienona VIII (1 g.) se calentó lentamente hasta 160° en un tubo de ensaye Pyrex y se mantuvo la temperatura del baño de aceite a esta temperatura durante 30 minutos. El producto frío se recrystalizó de acetato de etilo obteniéndose agujas incoloras cuyas propiedades están descritas en la Tabla 1. (0.25 g.).

Anál. Calc. para $C_{27}H_{40}O$: C, 85.20; H, 10.59

Encontrado: C, 85.15; H, 10.76

La 2,4-dinitro-fenilhidrazona cristalizó de cloroformo-metanol en forma de agujas de color anaranjado-rojizo, con p.f. $187-190^\circ$ λ max. $398 \text{ m}\mu$ (log. ϵ , 4.46).

Hidrogenación de la Trienona rearreglada.

(a) Cuando esta trienona disuelta de acetato de etilo se acudió en atmósfera de hidrógeno en presencia de platino como catalizador, solamente una pequeña cantidad de hidrógeno se absorbió y la sustancia se recuperó sin alterar.

(b) La trienona rearreglada (0.5 g.) disuelta en ácido acético (100 ml.) se sacudió en una atmósfera de hidrógeno, con 0.1 g. de platino pre-reducido, hasta que cesó el consumo de hidrógeno. El producto se cristalizó de cloroformo-metanol y mostró p.f. 192-195°, $[\alpha]^{20}_D -112^\circ$, λ max. 252-256 $m\mu$ (log. ϵ , 3.98).

(c) La trienona rearreglada (0.5 g.) disuelta en ácido acético (150 ml.) se sacudió en hidrógeno con más o menos 2 g. de níquel Raney a 47 atmósferas y 80° durante tres horas. El producto cristalizó de hexano-metanol dando p.f. 195-203°. Por recristalización de acetato de etilo se obtuvieron 0.08 g. con p.f. 215-218°, $[\alpha]^{20}_D -150^\circ$, λ max. 256 $m\mu$ (log. ϵ , 3.97).

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

RESUMEN

Se ha demostrado que el producto que se obtiene por bromación de la $\Delta^{3,5}$ -colestadien-7-ona (V) con N-bromo-succinimida seguida de una debromhidración con colidina, es la $\Delta^{1,3,5}$ -colestatrien-7-ona (VIII) como lo propusieron Karrer y Naik (3) basándose en un argumento erróneo. Se demuestra además que el producto obtenido por rearreglo de la trienona anterior (VIII) no puede tener la estructura bencénica XI como lo propusieron los investigadores suizos antes mencionados. Finalmente, se proponen dos fórmulas probables para este producto.

BIBLIOGRAFIA

- (1) *Inter al.* INHOFFEN y ZUEHLSDORFF, *Ber.* 74, 604 (1941); DJERASSI y SCHOLZ, *J. Org. Chem.* 13, 697 (1948); WOODWARD y SINGH, *J. Am. Chem. Soc.* 72, 494 (1950); ROMO, DJERASSI y ROSENKRANZ, *J. Org. Chem.* 15, 896 (1950).
- (2) DJERASSI, ROSENKRANZ, ROMO, PATAKI y KAUFMANN, *J.*

- Am. Chem. Soc.* 72, 4540 (1950; ROMO, C. DJERASSI y ROSENKRANZ, *J. Org. Chem.*, 15, 896 (1950); A. SANDOVAL, L. MIRAMONTES, ROSENKRANZ y C. DJERASSI, *J. Am. Chem. Soc.* 73, 990 (1951), cf. este *Boletín*, III, 103 (1951).
- (3) P. KARRER y NAIK, *Helv. Chim. Acta*, 32, 2392 (1949).
- (4) R. YASHIN, J. ROSENKRANZ y C. DJERASSI, *J. Am. Chem. Soc.* 73, 4654 (1949).
- (5) BRANDE y JONES, *J. Chem. Soc.* 498 (1945).
- (6) Cf. COLTHUP, *J. Opt. Soc. Am.* 40, 397 (1950).
- (7) BOWDEN, HAILBROM, JONES y WEEDON, *J. Chem. Soc.* 39, (1946).
- (8) C. DJERASSI y SCHOLZ, *J. Am. Chem. Soc.* 69, 2404 (1947).
- (9) *Helv. Chim. Acta*, 34, 1680 (1951).
- (10) WINDAUS, LETTRÉ y SCHENK, *Ann.* 520, 98 (1935).
- (11) WINTERSTEIN y MOORE, *J. Am. Chem. Soc.* 72, 1923 (1950).