

65

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
ESCUELA DE GRADUADOS

LA SINTESIS DEL 1-etil-2, 5-dimetil-8-metoxi-fenantreno
y el rearrreglo dienona - fenol en las $\Delta^{1,4}$ -dien-3-onas
esteroidales.



**INSTITUTO DE QUÍMICA
BIBLIOTECA**

TESIS QUE PRESENTA
JOSE HERRAN ARELLANO
PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS
(ESPECIALIZADO EN QUIMICA)



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E.

°°

- I INTRODUCCION.
- II PARTE TEORICA.
- III PARTE EXPERIMENTAL.
- IV CONCLUSIONES.
- V BIBLIOGRAFIA.

INTRODUCCION.

o o

El tema de la presente tesis, es la síntesis del 1-etil-2,5-dimetil-8-metoxi-fenantreno, compuesto que hasta ahora no había sido preparado. Con este producto y otro obtenido por degradación de los llamados X-metil-heterofenoles, se hicieron pruebas comparativas que tenían por objeto aclarar la estructura de estos últimos y comprobar el mecanismo del llamado rearrreglo dienona-fenol en ciertas cetonas no saturadas de la serie esteroideal.

Se escogió para esta síntesis, un proceso en el cual cada uno de los pasos fueron de tal naturaleza que excluyeran cualquiera otra posibilidad de introducción de un grupo en otra posición que no fuera la deseada. En todos los casos se analizaron los productos intermedios, comprobándose cuando era posible su estructura; se prepararon además derivados que determinaron claramente la existencia del grupo funcional que se había introducido.

En vista del número de pasos que la síntesis requería, se partió de cantidades muy grandes al principio con objeto de obtener una cantidad suficiente del producto final para hacer derivados, puntos de fusión mixtos, espectros, etc., y poder compararlos con los productos de degradación de los X-metil-heterofenoles.

En dos ocasiones hubo necesidad de repetir la síntesis desde un principio, cuando faltaban pocos pasos para terminarla, en vista de que la cantidad obtenida del producto intermedio no era suficiente para proseguirla hasta el final; esto se debió a los bajos rendimientos que se obtuvieron en algunos casos, muy especialmente en las reacciones de deshidrogenación con paladio-carbón, que tenían por objeto aromatizar alguno de los núcleos.

Este trabajo forma parte de una serie en la cual distintos investigadores tanto mexicanos como extranjeros trataron, en muchos casos con buen éxito, de demostrar el mecanismo del llamado "rearrreglo dienona fenol" en las cetonas esteroideales, a que antes hicimos mención,

En los capítulos teórico y práctico de esta tesis se amplían algunos de los puntos tratados en esta introducción.

PARTE TEORICA.

°°

El rearreglo dienona fenol en estonas esteroidales.- Un hecho que interesó a los químicos de la Escuela Italiana en el siglo pasado fué la transformación que sufría la santonina (una lactona sesquiterpénica, obtenida de plantas del género Artemisia) (I), cuando se calentaba con ácidos minerales tales como clorhídrico o sulfúrico. El producto sufría una transformación que se manifestaba tanto por la variación en el punto de fusión como por el cambio total en su poder retatorio.



A este nuevo producto se le llamó desmotropo santonina (II). Andreocci y Barfollini (1,2,3) estudiaron el proceso, pero no fué sino hasta el año de 1929 y el de 1930 cuando Cleo y Haworth (4,5,6) lograron establecer por síntesis la estructura de la desmotropo santonina y demostrar la posición de un metilo angular en la santonina. El rearreglo de santonina a su forma desmótropa quedó entonces plenamente aclarado, siendo en todo similar al que ocurre cuando se trata de la misma manera el 1.5 dimetil quinol (III) para producir el 2.5-dimetilquinol (IV), hecho observado y demostrado por Bamberger (7) en - - 1901.



En el caso de la santonina esta migración da por resultado la -aromatización del anillo A y la transformación del grupo cetónico en grupo alcohólico, quedando de esta manera los dos metilos en posición para, uno con respecto al otro.

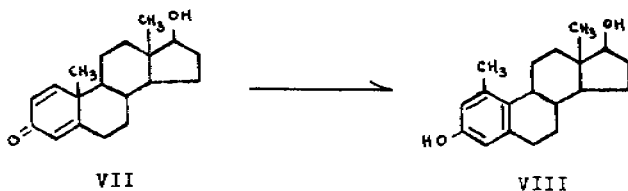
Huang-Minlon y colaboradores estudiaron el mecanismo de la transformación de santonina (I) a desmotropo santonina (II) utilizando anhídrido acético y consideraron que la reacción se efectuaba a través de una enol-acetilación, hecho que fué demostrado al lograr aislar el acetato de la forma enólica que por una saponificación cuidadosa produjo la desmotropo santonina.

Inhoffen (9) y colaboradores, utilizando esteroides que contienen el sistema $\Delta^{1,4}$ dien-3-ona (V), intentaron el rearrreglo por procedimientos similares a los de la santonina, con objeto de obtener hormonas de tipo estrogénico (VI), con el anillo A aromático y que además tuvieran un sustituyente metílico en la posición 1.



Sorprendentemente, al efectuar estos rearrreglos, obtuvieron productos con carácter fenólico, que resultaron insolubles en álcalis a pesar de que el grupo oxhidrilo era acetilable o benzoylable y presenta todas las características propias de este agrupamiento.

Inhoffen utilizó la reacción en la $\Delta^{1,4}$ -androstadien-17-ol-3-ona (VII), suponiendo que iba a obtener el 1-metil estradiol (VIII).



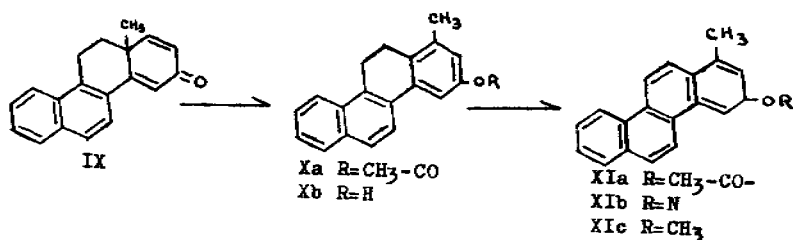
El producto del rearrreglo, además de las características ya mencionadas de su insolubilidad en álcalis, no tuvo ninguna actividad -

estrogénica en los ensayos biológicos efectuados con él.

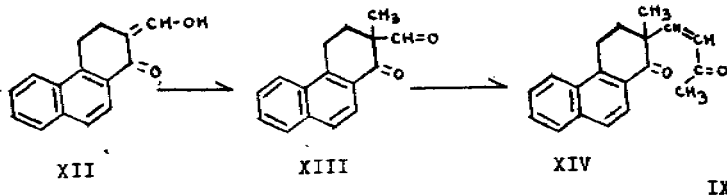
Todas estas propiedades hicieron que otros investigadores supusieran que los productos de Inhoffen no tenían la estructura de 1-metil-3-hidroxi y motivaron que se les llamara posteriormente X-metilheterofenoles, hasta que su constitución no fuera esclarecida.

Wilds y Djerassi (10) hicieron rearrreglos en la serie del crisenone con miras a comprobar el curso del rearrreglo dienona-fenol, con modelos en los cuales tanto la estructura de la dienona como la del fenol pudieran comprobarse por síntesis.

Se preparó el 3-ceto-12a-tetrahidrocrisenone (IX), que además de las ventajas que presentaba para su síntesis (por ser la mayoría de los productos intermedios sólidos), tenía la de ser fácilmente comprobable la estructura del producto rearrreglado, por dehidrogenación a 3-hidroxi-1-metil-crisenone (XI). Este compuesto fué sintetizado por un método similar al usado para el 3-hidroxi-crisenone.



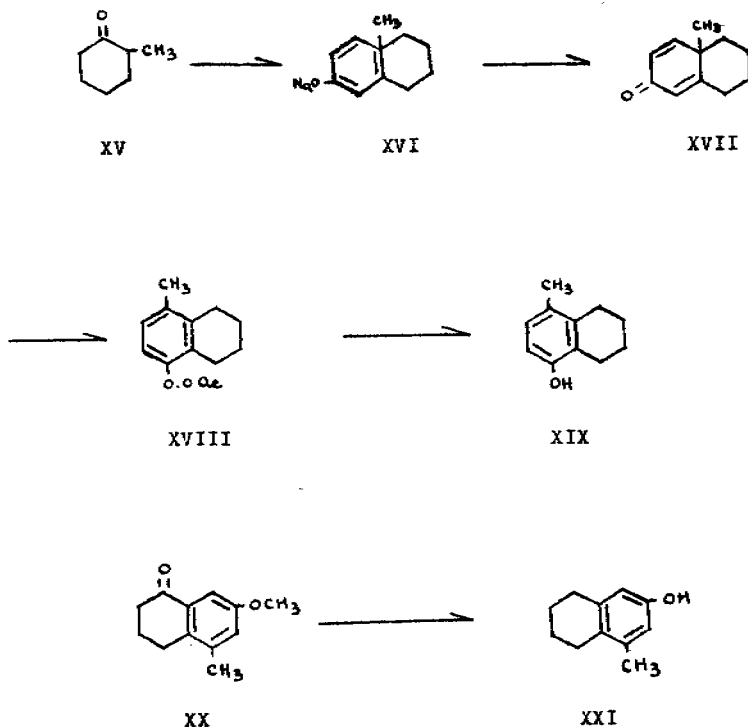
La dienona (IX) requerida se preparó por un método similar al de Paranjape (11) para compuestos similares a la santonina, partiendo de 1-ceto-1, 2, 3, 4-tetrahidro-fenantreno, que se condensó con formiato de etilo y metóxido de sodio obteniéndose el 2-hidroximetileno derivado (XII). Este producto se metiló con yoduro de metilo y metóxido de sodio para dar el producto metilado (XIII), condensándose después con acetona, utilizando piperidina con ácido acético como agente condensante; sin aislar la dicetona (XIV) se cicló el producto con potasa alcohólica obteniéndose la dienona correspondiente (IX).



El rearreglo se verificó a temperatura ambiente, tratando con ácido sulfúrico y anhídrido acético, para dar el acetato correspondiente (Xa) que hidrolizado con alcohol-clorhídrico produce el correspondiente fenol (Xb). Por analogía con rearreglos anteriores el fenol debía tener la estructura de 1-metil-3-hidroxi y el acetato la de 1-metil-3-acetoxi. Deshidrogenando con catalizador de paladio-carbón se obtuvo el derivado aromático (XIa), preparándose además el correspondiente fenol (XIb) y también el éter metílico (XIc); estos fueron idénticos a los derivados del 3-hidroxi-metil-criseno, preparado sintéticamente por otro camino.

Quedó de esta manera demostrada la posición 1 y 3 de los grupos metilo y oxhidrilo, respectivamente, en los rearreglos de dienonas de esta serie que parecían confirmar las suposiciones de Inhoffen para sus rearreglos.

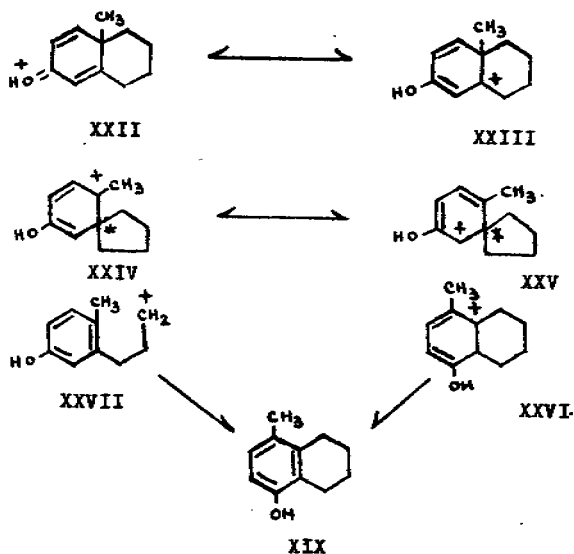
Sin embargo, cuando Woodward y Singh (12) estudiaron el rearreglo tomando como modelo una ciclohexadienona de la serie naftalénica, el 10-metil-2-ceto-1, 9, 3, 4-hexahidronaftaleno (XVII), que fué preparado condensando 2-metil ciclohexanona (XV) con metil-etinil-cetona en presencia de hidruro de sodio. Al hacer el rearreglo de la ciclohexadienona (XVII), utilizando anhídrido acético y unas gotas de ácido sulfúrico, obtuvieron el acetato del fenol (XVIII), el cual por hidrólisis les produjo el fenol libre (XIX). Este se comparó con el fenol obtenido por reducción de Clemenssen y desmetilación de la 7-metoxi-5-metil-tetralona-1 (XX), que produjo el 1-metil-3-hidroxi tetrahidronaftaleno (XXI), resultando este último claramente diferente al obtenido por el rearreglo.



Se aclaró finalmente que el producto del rearrreglo tenía la constitución 4-metil-ar.-1-tetraald (XIX), comparándolo con una muestra - obtenida por síntesis.

De esta manera se demostró que en este caso el producto fué dife-rente, en cuanto a la posición del grupo metilo y del oxhidrilo, al - obtenido por Wilds y Djerassi en la serie del criseno.

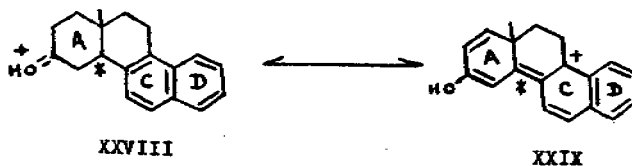
Woodward y Singh (12) suponen un mecanismo para el rearrreglo en el cual el grupo metilo permanecería fijo y el anillo con grupo metileno en 5 emigra. Estos cambios suponen uno de estos dos procesos: - a) el ácido conjugado (XXII, XXIII y siguientes) sufre un rearrreglo - normal Wagner-Meerwein y la distribución de las cargas positivas en - el catión híbrido permite un cambio posterior Wagner-Meerwein, en el cual uno o el otro de los dos grupos metilenos unidos al átomo de car-bono cuaternario se desplaza, produciendo el producto (XXIV) el cual pierde el protón y nos da el producto de la fórmula (XIX).



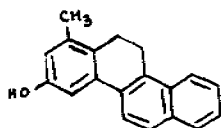
b) El grupo migratorio recibe la carga positiva del anillo y el centro catiónico del producto intermedio (XXVII) ataca el anillo en la posición orto con relación al oxhidrilo fenólico, lo cual sería -- una reacción normal en una sustancia electrofílica.

El establecer cual de estos mecanismos es el que se efectúa tiene una importancia decisiva en relación con la reacción de Wagner-Meerwein.

En ese trabajo, Woodward proporciona explicaciones teóricas sobre lo que puede ocurrir en otros casos de rearrreglos dienona-fenol; para el caso del hidrocriseno sugiere el siguiente mecanismo:

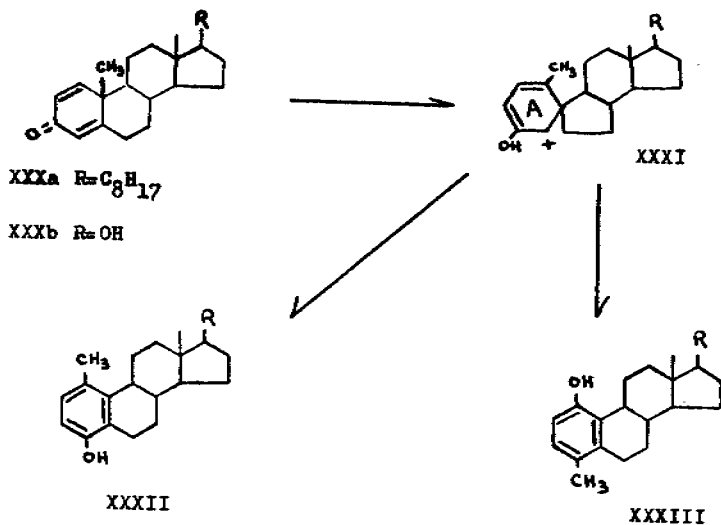


En el ácido conjugado (XXVIII), la carga positiva no está distribuida únicamente en el anillo A sino también en el C y D, por esta circunstancia el enlace que une los anillos A y C tiene carácter de doble ligadura (XXIX). Un cambio similar al que ocurre en la ciclohexadieno del naftaleno debería incluir una rotación en esta ligadura en el caso de ser sencilla, pero el carácter de doble que le confiere la carga positiva hace imposible la rotación, produciéndose la migración del metilo a la posición 1. (XXIXa).



XXIXa

Para el caso de las dienonas esteroidales (XXXa ó XXXb), no existe ningún factor que favorezca el rearrreglo característico del modelo de la dienona naftalénica (XIX); en este caso se produciría un rearrreglo 1 - 4 y en el producto resultante el oxhidrilo puede estar en 1 y el metilo en 4 (XXXIII) o el metilo en 1 y el oxhidrilo en 4 (XXXII). Woodward se inclina a considerar que el rearrreglo produce el compuesto XXXIII; el mecanismo en este caso se produciría a través del intermediario XXXI cuyo núcleo A, que contiene los radicales metilo y oxhidrilo, puede girar en uno u otro sentido sobre sí mismo para producir cualquiera de las fórmulas antes mencionadas. Aunque no existe una evidencia concreta, todo parece indicar que los grupos metilo y oxhidrilo quedan en posición 4 y 1 respectivamente, deduciéndolo del carácter marcadamente criptofenólico que poseen los productos rearrreglados de dienonas esteroidales que, por otra parte, carecen por completo de actividad estrogénica, además de producir derivados monobromados con las características de los fenoles con la estructura para.



En un trabajo posterior. Djerassi, Rosenkranz, Romo y Pataki (13) prepararon las trienonas (XXXIVa y XXXIVb) por bromación y dehidrobromación de las dienonas correspondientes, las trienonas así obtenidas fueron reorganizadas utilizando anhídrido acético y ácido p toluen sulfónico.



Los fenoles obtenidos en el reorganamiento (XXXVa y b) resultaron ser solubles en álcalis, a diferencia de los productos obtenidos por Inhoffen que fueron insolubles. La hidrogenación catalítica de b produce, con rendimiento cuantitativo, 1-metil-estrona. La sustancia muestra el característico cambio en el sentido de la rotación y el espectro de

absorción característico de los estrógenos con doble ligadura en 6-7 y un grupo metilo en 1. Este compuesto tiene aproximadamente la mitad de la actividad biológica de la estrona, cuando se ensaya en ratas,

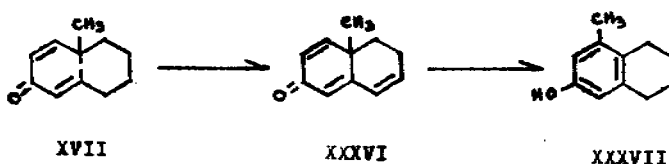
En contraste, el producto obtenido por Inhoffen (9) por rearrreglo de la dienona correspondiente, además de resultar insoluble en álcalis, tiene una actividad estrogénica de cerca de la centésima parte de la estrona y en mezcla con el producto antes descrito (XXXVb) produce una considerable depresión en el punto de fusión.

Se establece de esta manera que la presencia de una doble ligadura adicional conjugada provoca una migración del metilo hacia una forma espiránica.

Evidentemente que la energía de los estados de transición es más baja que la de las formas en equilibrio, en las cuales el carácter --parcial de doble ligadura en 5-6 favorece la formación del compuesto espiránico.

Los productos descritos por Inhoffen como 1-metil fenoles deben poseer la estructura 1-metil-4-hidroxi o 1-hidroxi-4-metil, sugiriéndose para ellos la denominación de X-metil heterofenoles para indicar que su estructura no ha sido aclarada.

Como confirmación al mecanismo en el rearrreglo de las trienonas, Sandoval, Miramontes, Rosenkranz y Djerassi (14) hicieron el estudio de las trienonas de la serie del naftaleno, preparando para ello el 9-metil-3-ceto-1,2,4,10-hexahidronaftaleno (XVII) por el mismo método que para obtenerlo siguieron Woodward y Singh (12), aplicando después el método descrito por Kaufmann, Pataki, Rosenkranz, Romo y Djerassi (25) para la bromación de una 1,4-dien-3-ona esteroïdal. Utilizando N-bromosuccinimida y después debromhidrando con colidina obtuvieron el 9-metil-3-ceto-1,2,4,10-5,6-tetrahidronaftaleno (XXXVI). Al calentar esta trienona con anhídrido acético y ácido p-toluensulfónico obtuvieron el acetato, el cual hidrolizado e hidrogenado, produjo el 1-metil-3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno (XXXVII), cuya estructura se demostró por comparación con una muestra del producto auténtico.



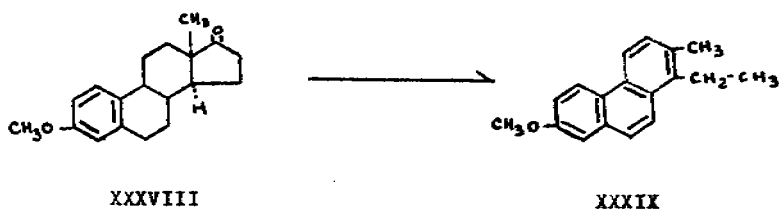
En esta forma queda confirmado de nuevo que el rearrreglo de 1,4,6-trien-3-onas esteroidales por catálisis ácida produce derivados metil fenólicos en que un sustituyente se encuentra en posición meta con respecto al otro.

Haciendo una recapitulación de todos los trabajos descritos antes, se establecen las siguientes conclusiones:

- 1.- El rearrreglo de las 1,4,6-trien-3-onas esteroidales produce 1-metil-3-hidroxi derivados por un mecanismo que supone la migración del metilo en 10 a la posición 1. Los productos obtenidos tienen la estructura que Inhoffen asignó para los productos del rearrreglo de las 1,4-dien-3-onas, pero son totalmente diferentes a ellos, lo cual excluye estas posiciones (1-metil-3-hidroxi) para los llamados X metil heterofenoles de Inhoffen.
- 2.- El rearrreglo de dienonas de la serie naftalénica produce compuestos en los que el grupo metílico y el oxhidrilo se hallan en posición para. Sin embargo, como el compuesto rearrreglado es simétrico, no se logra aclarar si en los X-metil-heterofenoles las posiciones son 1-metil-4-hidroxi o 1-hidroxi-4-metil.
- 3.- En esta situación no existe otro medio para establecer su verdadera constitución, más que llevar a cabo una síntesis, bien sea de un X-metil-heterofenol, o bien de alguno de sus productos de degradación.

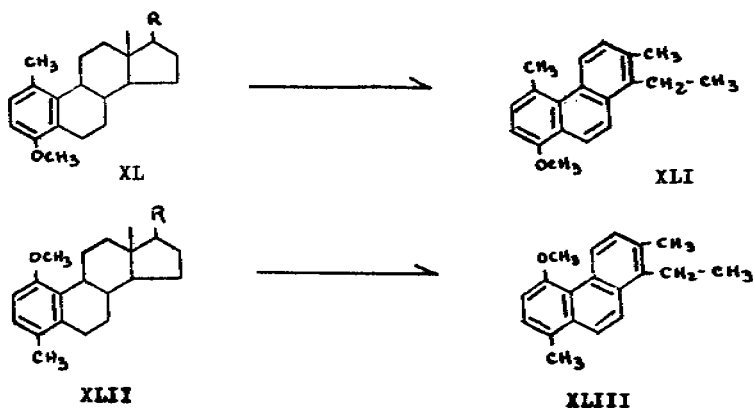
La idea de sintetizar un X-metil-heterofenol se desechó en vista de las enormes dificultades que lleva incluidas y entonces se pensó en la posible síntesis de alguno de los productos obtenidos por degradación de ellos.

Como antecedente se tenía el trabajo efectuado por Bachmann y --- Dreiding (26) en el cual logran obtener derivados del fenantreno cuando calientan a 350° C. durante 30 minutos una mezcla en partes iguales de un esteroide y paladio en carbón al 5%. En sus experiencias demuestran que los grupos oxhidrilo, en forma de sus ésteres metílicos, no son afectados en la reacción y producen metoxi derivados del fenantreno. Por ejemplo, al calentar en las condiciones antes indicadas al éster metílico de la estrona (XXXVIII) obtuvieron 7-metoxi-1-etil-2-metil-fenantreno (XXXIX).



Consecuentemente, al repetir la misma experiencia con un X-metil-heterofenol con el grupo fenólico en forma de su éster metílico (XL y -XLII) se obtendrá un derivado del fenantreno que conservará el metilo y el metoxilo en la misma posición que tenían en el X-metil-heterofenol.

De esta manera existirían estas dos posibilidades de acuerdo con la estructura que tenga el producto inicial:



En el primer caso se produciría el 1-etil-2,5-dimetil-8-metoxi-fenantreno (XLI) y en el segundo el 1-etil-2,8-dimetil-5-metoxi fenantreno (XLIII). Por resultar más sencillo de sintetizar se escogió el 1-etil-2,5-dimetil-8-metoxi fenantreno, utilizándose como materia prima - el éster p cresil metílico (XLIV), el cual se condensó por el método de Friedel y Crafts con anhídrido succínico, produciendo el ácido (2 metoxi-5-metil-benzoil) propiónico (XLV). Una reducción de Clemensen (16) produjo el correspondiente derivado del ácido butírico (XLVI) que se cicló por el método de Johnson-Glenn (17) (un Friedel y Crafts inverso) produciendo la 3,4-dihidro-5-metoxi-8-metil-1-(2H)-naftalenona --- (XLVIII). Woodward y Singh (12) obtuvieron esta cetona en forma de un aceite, caracterizándola por medio de su dinitrofenilhidrazona, P. f. 217°, y por conversión al 4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftol por reducción de Clemensen y desmetilación. La misma tetralona (XLVIII), purificándola por destilación al alto vacío, la logramos obtener en forma de un sólido, P. f. 37° C. Sus derivados tuvieron las siguientes constantes: dinitrofenilhidrazona: P. f. 224° C.; semicarbazona, P. f. 237° C., igualmente dió el 4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftol mediante reducción y desmetilación. Buu-Hoi y sus colaboradores (18) reportaron un P. f. de 108° C. para este cetona y un P. f. de 200° C. para su semicarbazona (no reportan análisis). Parece muy probable que se trata de un producto de constitución diferente (?hidroxi derivado libre?) y esto a su vez pone en duda la estructura de los correspondientes benzocarbazolas que ellos obtuvieron.

Una condensación de Reformatsky seguida de una deshidratación, de hidrogenación y saponificación (19) produjo el ácido 5-metoxi-8-metil-1-naftalenacético (LI) cristalino, el cual a su vez condujo al alcohol cristalino (LII) por medio de una reducción con hidruro doble de litio y aluminio. Este último se convirtió en el ácido ametil λ (5 metoxi 8 metil 1 naftil) butírico por el procedimiento descrito por Wilds y Beck (20) para la síntesis de ciertos derivados del ácido butírico, similares al que nos ocupa.

La ciclización a 1-ceto-2,5-dimetil-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrofenantreno (LVII) se llevó a cabo con cloruro estánico (21). Por tratamiento con bromuro de etil magnesio, seguido de dehidrogenación (22) -

se obtuvo el 1-etil-2,5-dimetil-8-metoxi-fenantreno (LX) con P. f. - 74°, caracterizado además por sus aductos con trinitrobenceno y con - 2,4,7-trinitrofluorenona (14). El espectro de absorción en el ultravioleta del derivado fenantrénico (LX) se muestra a continuación:

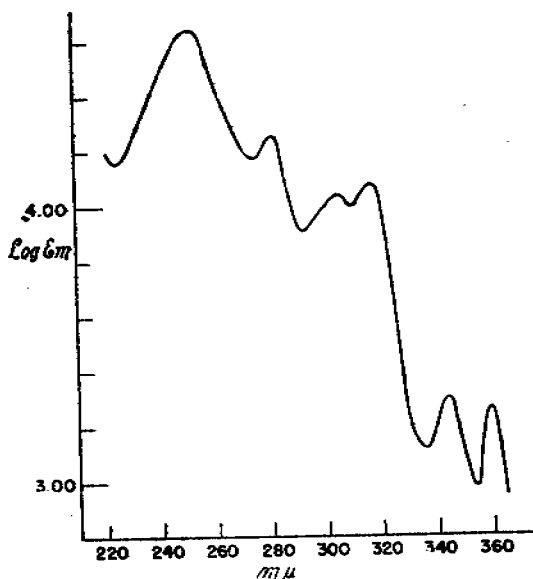
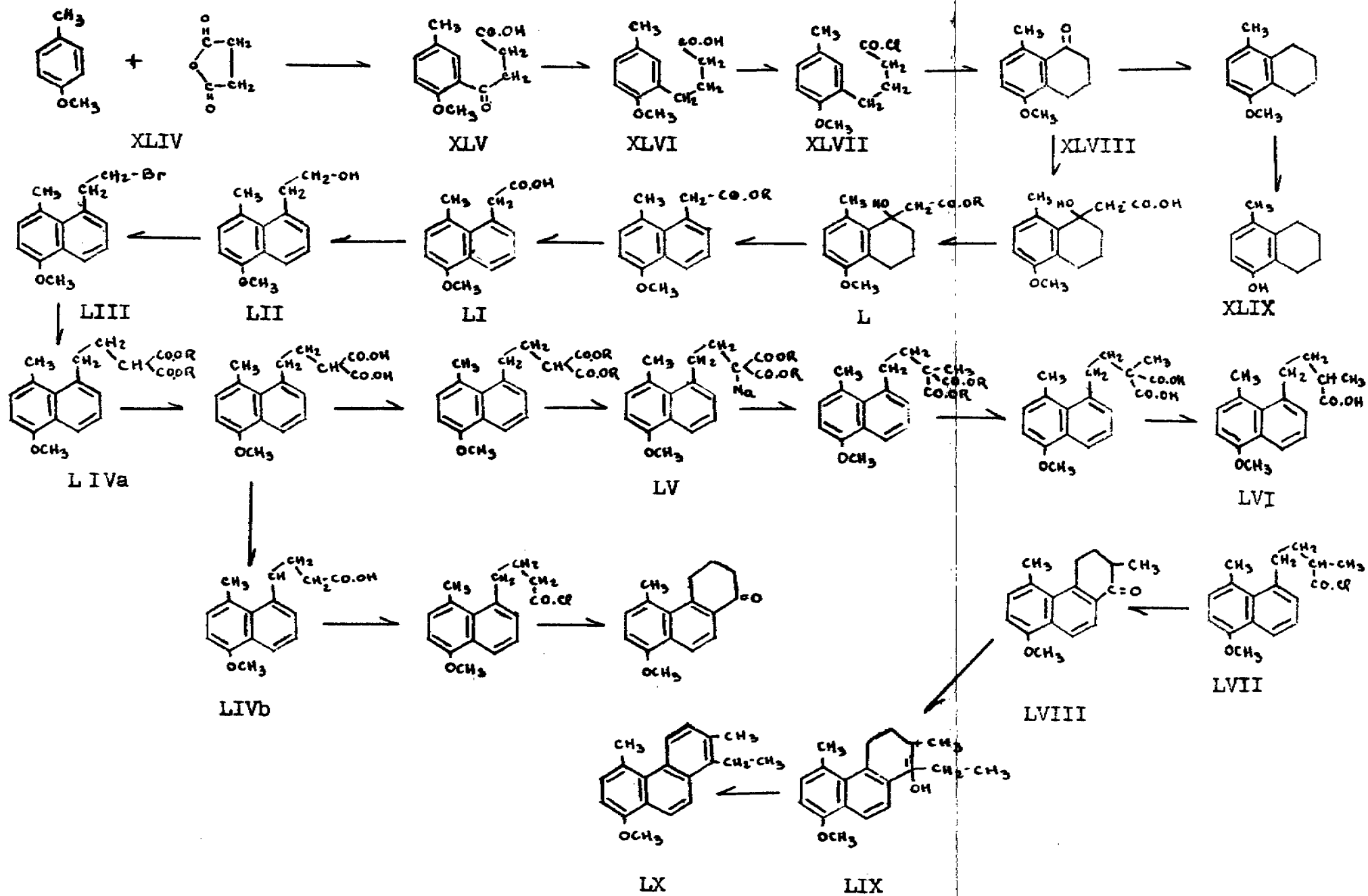


Fig. 1. Espectro de absorción en el ultravioleta (en 95% etanol) del 1-etil-2,5-dimetil-8-metoxi-fenantreno (LX)

El producto obtenido por esta síntesis se comparó con otro preparado por el doctor André Dreiding del Detroit Institute for Cancer -- Research, a partir de un X-metil-heterofenol, degradado y aromatizado como se indicó antes para producir un derivado del fenantreno (1-etil 2,X-dimetil-λ-metoxifenantreno), resultando diferentes. Esto excluye la estructura 1-metil-3-hidroxi para los X-metil-heterofenoles de Inhoffen, siendo lo más probable que, como supone Woodward (12), tengan la constitución 1-hidroxi-4-metil.

ESQUEMA DE LA SINTESIS DEL 1-etil-2,5-dimetil-8-metoxi-fenantreno.



PARTE EXPERIMENTAL.

SINTESIS DEL 8-METOXI-2,5-DIMETIL-1-ETIL-FENANTRENO.

Preparación del ácido β -(2-metoxi-5-metil-benzoil) propiónico (XLV)

(15).- Una solución de 61 g. de éter paracresilmetílico y 52,5 g. de anhídrido succínico en 500 cc. de nitrobenceno seco, se colocan en un matraz de tres bocas de un litro, provisto de agitador de Hershberg y de tubo de cloruro de calcio. El matraz se enfría exteriormente con hielo y sal, manteniendo todo el tiempo la temperatura entre 0 y 5° C., y se le agregan en el término de dos horas 140 g. de cloruro de aluminio anhídrido, como lo indica Martin (16), para la preparación del ácido β (P-anisoil) propiónico. Se obtiene un líquido de color oscuro, el cual se agita durante media hora más; después se coloca el matraz en el refrigerador y se conserva en una de sus bocas el tubo de cloruro de calcio, las otras dos se cierran con tapones. Al cabo de tres días la mezcla se vierte en hielo picado con ácido clorhídrico y se arrastra el nitrobenceno con vapor. Se separan agujas de color blanco que se filtran; se vuelven a introducir en el matraz de arrastre, se agrega solución al 15% de carbonato de sodio hasta que el ácido se disuelva y se vuelve a arrastrar con vapor para eliminar los restos de nitrobenceno. Se filtra para eliminar los productos insolubles y se precipita con ácido clorhídrico.- El producto se recrystaliza de benceno, obteniéndose 75 g. (77%) con P. f. 115° C. De las aguas madres se obtienen 8 g. más.

Acido λ -(2-metoxi-5-metil-fenil)-butírico (XLVI).- Por reducción de Clemensen del ácido (XLV) (16). En un matraz provisto de refrigerante de reflujo se colocan 359 g. del ácido β -(2-metoxi-5-metil-benzoil)-propiónico (XLV) disueltos en 655 cc. de tolueno, se agregan 490 cc. de agua, 1140 cc. de ácido clorhídrico y 780 g. de zinc amalgamado. La mezcla se refluja durante 48 horas, agregando cada seis horas 160 cc. de ácido clorhídrico concentrado. La solución se enfría a la temperatura ambiente y la capa acuosa se diluye con 500 cc. de agua y se extrae con tres porciones de 175 cc. de solución de NaOH acuosa al 5%, y los solventes se eliminan por arrastre de vapor. La solución se enfría a 80° C. y

se agregan 25 cc. de sulfato de metilo, agitando la mezcla durante 50 minutos; se neutraliza el exceso de álcali con ácido clorhídrico, sin que el producto llegue a precipitar, y la solución se agita con carbón, filtrándose. Esta remetilación es necesaria por producirse una desmetilación durante la reducción.

El líquido amarillo residual se enfría con hielo y se acidifica con ácido clorhídrico diluido hasta que la precipitación del producto sea completa. Después de dejar reposar 15 minutos se filtra el sólido y se lava con 100 cc. de agua helada. El material crudo es suficientemente puro para el paso siguiente, P. f. 63-66°. Rendimiento 295 g. Lit. (16) P. f. 66°.

Cloruro del ácido λ -(2-metoxi-5-metil-fenil)-butírico (XLVII), - A 346 g. de pentacloruro de fósforo colocado en un matraz de Claissen con tubo de cloruro de calcio, se le agregan 315 g. del ácido (XLVI). La adición se efectúa lentamente y en porciones. Si la reacción no se inicia inmediatamente se agregan unos cc. de benceno anhidro y se calienta suavemente. Después de que ha cesado el desprendimiento de ácido clorhídrico (15 minutos) se adicionan 300 cc. de benceno secado sobre sodio, - el matraz se cierra con un tapón provisto de embudo de separación y un tubo capilar que penetre en el líquido; el oxiclорuro de fósforo se co-destila a 60-70° usando el vacío de la trompa de agua y haciendo pasar aire seco a través del capilar; cuando toda la parte volátil se ha eliminado, se agregan otros 300 cc. de benceno por el embudo y la destilación se continúa repitiéndose el proceso dos veces más. El residuo del cloruro del ácido se enfría, se disuelve en 420 cc. de benceno anhidro libre de tiofeno y se pasa, usando otros 300 cc. del solvente, a través de una capa de lana de vidrio a un embudo de separación.

3,4 dihidro-5-metoxi-8-metil 1 (2H) naftalenona (XLVIII), - En un matraz de tres bocas, con agitador de Hershberg, cierre de mercurio, termómetro, embudo de separación y tubo de cloruro de calcio, se colocan -- 242 g. de cloruro de aluminio anhidro, los cuales se cubren con 2900 cc. de benceno anhidro libre de tiofeno y la suspensión se agita sumergiendo el matraz en un baño de hielo. La solución del cloruro del ácido anterior (XLVII) se va dejando caer del embudo de separación, de manera que la temperatura de la mezcla nunca pase de 10° C.; la adición requiere de

25 a 40 minutos, formándose un complejo colorido y viscoso. El embudo se llena con 200 cc. de benceno anhidro, los cuales se vierten en el matraz, continuando la agitación durante cuatro horas de manera que la temperatura suba lentamente hasta 22 ó 24°.

La mezcla se enfría con hielo y se le agregan 250 cc. de éter etílico y 400 cc. de ácido clorhídrico 1:1 frío, agitando y procurando que la temperatura no suba arriba de 15° C. La capa orgánica se separa y se lava sucesivamente con tres porciones de ácido clorhídrico 1:1 y a continuación con solución saturada de carbonato de sodio y por último con solución al 5% de KOH, la cual se elimina con dos lavados con agua. Los líquidos orgánicos combinados se agitan con carbón, se secan con carbonato de potasio anhidro, se filtran y los solventes se evaporan al vacío. Rendimiento 280 g. de producto crudo, en forma de un aceite de color rojizo. Este producto se purifica por destilación, recogiendo la fracción que pasa entre 109 y 115° C. a 0.15 mm. de presión; se obtienen 192 g. (67%) de un aceite ligeramente amarillo que en algunos casos cristaliza por enfriamiento, fundiendo los cristales entre 35 y 37° C.

Una fracción de 1-metil-4-metoxi-tetralona (XLVIII) se redestiló para obtener la muestra analítica, tomando la fracción que hierve a 112-114° a 0,4 mm.

Anál. calc. para $C_{12}H_{14}O_2$: C, 75.80; H, 7.40

Encontrado: C, 75.63; H, 7.78

Se prepararon los siguientes derivados de la tetralona (XLVIII):

La dinitro-fenilhidrazona, se obtuvo en forma de agujas de color rojo con un P. f. 222-224) (lit. (12) P. f. 215-217°) en absoluta discrepancia con los resultados de Buu-Hoï (18); en vista de ello se prepararon dos derivados más: la oxima que tuvo un P. f. de 141-142 con el siguiente análisis:

Anál. calc. para $C_{12}H_{15}NO_2$: C, 70.23; H, 7.35

Encontrado: C, 69.81; H, 7.45

La semicarbazona, que recristalizada de cloroformo metanol, tiene un P. f. de 235-237°.

Anál. calc. para $C_{13}H_{17}N_3O_2$: C, 63.14; H, 6.93; N, 16.99

Encontrado: C, 63.11; H, 6.62; N, 17.12

Buu-Hof y colaboradores (18) reportan que la tetralona (XLVIII) tiene un P. f. de 108° y obtienen una semicarbazona con P. f. de 200° , de la que no reportan análisis.

La confirmación de la estructura de (XLVIII) se llevó a cabo en la misma forma que lo hicieron Woodward y Singh (12), reduciendo por el método de Clemensenn, una muestra de la acetona y después desmetilándola con ácido bromhídrico, para obtener el 4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftol - (XLIX), cuyas propiedades coinciden con las descritas por esos autores.

Nuestros resultados también coinciden con un trabajo posterior a -- nuestra publicación, efectuado por Cocker, Lipman y Whyte (27), que encuentran los mismos valores tanto para la tetralona (XLVIII) como para sus derivados.

Acido 5-metoxi-8-metil-1-naftalenacético (LI). -- Se siguió el método descrito por Bachmann (19) para el 5-ceto tetrahidro-1,2-benzantraceno. 14 g. de la naftalenona (XLVIII) anterior (punto de ebullición $109-115^{\circ}$ C. a 0.15 mm.), se colocan en un matraz de tres bocas con 250 cc. de benceno y 250 cc. de tolueno, ambos anhidros. Al matraz, provisto de agitador de Hershberg, refrigerante de reflujo y tubo de cloruro de calcio, -- se le agregan 27.5 g. de zinc, el cual se ha tratado antes con ácido sulfúrico concentrado, en caliente, adicionado de unas gotas de ácido nítrico, después se ha lavado con agua, luego con acetona y se ha secado al -- vacío.

Se agregan al matraz 36.5 g. de bromoacetato de etilo y 0.2 g. de -- yodo y la mezcla se calienta hasta ebullición; al iniciarse ésta, la -- reacción se vuelve tumultuosa, y entonces se suspende la agitación hasta que disminuya la intensidad de la misma y el calentamiento y la agitación se prolongan después por dos horas más. El complejo que precipita, de -- color rojo oscuro, se vierte con todo el contenido del matraz en 600 g. de hielo con 60 cc. de ácido sulfúrico concentrado y se extrae con éter. Los líquidos orgánicos se lavan con solución de ácido sulfúrico, con -- agua, con solución de carbonato de sodio y por último con agua. Se secan con sulfato de sodio anhidro y se eliminan los solventes al vacío de la trompa de agua. El residuo se trata con 200 cc. de solución metanólica de KOH al 20% y se hierve a reflujo durante media hora. Se evapora -- al vacío la mayor parte del alcohol, se vierte en agua y se extrae con --

éter. El líquido alcalino se precipita, después de agregar hielo, con ácido clorhídrico diluido, se extrae con éter el ácido, se decolora con carbón y se seca con sulfato de sodio. La solución etérea se trata con diazometano para formar el éster nuevamente.

Dehidrogenación del éster (L).- 7 g. del éster se tratan con 2 g. de carbón-paladio al 5% y se calientan durante dos horas y media a 280-290° en un baño de aceite. La mezcla anterior se encuentra en un tubo de ensaye provisto de refrigerante de aire. Después de dejar enfriar - se extrae el producto con benceno, filtrándose para eliminar el carbón y el paladio. El producto obtenido es un aceite de color oscuro que -- destila a 135-150° C. a 0.12 mm., obteniéndose un líquido de color amarillo pálido. Por saponificación y acidulando con ácido clorhídrico se obtiene el ácido libre. Cristalizado de metanol tiene P. f. 166-168°. Rendimiento 57%.

Anál. calc. para $C_{14}H_{14}O_3$: C, 73.03; H, 6.13

Encontrado: C, 73.13; H, 6.24

Alcohol β -(5-metoxi-8-metil-1-naftil)-etilico (LII).- 10 g. del ácido 5-metoxi-8-metil-naftalenacético (LI)(P. f. 158-161°) se disuelven en 1 300 cc. de éter etílico anhidro y se vierten en una suspensión de 2.5 g. de hidruro doble de litio y aluminio en 600 cc. de éter anhidro, contenidos en un matraz provisto de refrigerante de reflujo, tubo de cloruro de calcio y embudo de separación. La adición se efectúa en un lapso de 15 minutos y al terminar se refluja la mezcla durante 20 minutos en baño de vapor; se descompone el complejo con agua y se vierte en una solución de ácido sulfúrico y hielo. La solución etérea se lava con agua y después tres veces con solución de carbonato de sodio; los líquidos alcalinos reunidos no producen precipitación de ácido al acidular los con ácido clorhídrico.

El líquido etéreo se lava con agua y se seca con sulfato de sodio, eliminando el éter por destilación. hasta sequedad. Se obtiene un aceite amarillo que cristalizó al cabo de 24 horas; los cristales (P. f. 77-80°) se trituraron con hexano y se recrystalizaron de acetona-hexano y después de metanol, para obtener la muestra analítica de P. f. 80-81° C. Rendimiento 7.4 g.

Anál. calc. para $C_{14}H_{16}O_2$: C, 77.74; H, 7.46

Encontrado: C, 77.49; H, 7.62

Bromuro de β -(5-metoxi-8-metil-1-naftil)-etilo (LIII).- A una solución enfriada con hielo de 7 g. del alcohol β -(5-metoxi-8-metil-1-naftalen)-etilico (LII) disueltos en 29 cc. de benceno anhidro libre de tiofeno, se le agrega con agitación una solución de 7 g. de tribromuro de fósforo en 12 cc. de benceno anhidro. La mezcla, contenida en un matraz con refrigerante de reflujo y tubo de cloruro de calcio, se calienta a 60 ó 70° C. durante tres horas y finalmente se vierte, cuando está fría, en una mezcla de hielo y agua, se agregan 40 cc. de éter, se agita y se lava con otras dos porciones de 20 cc. de éter; las capas orgánicas se lavan con agua, luego con solución de NaOH y finalmente con agua. En los líquidos alcalinos por acidificación precipita el derivado halogenado desmetilado. El líquido orgánico se seca con sulfato de sodio y se destila hasta sequedad -- con vacío para eliminar las últimas porciones de solvente, se agregan 10 cc. de benceno anhidro y se vuelve a destilar para eliminar la humedad, repitiendo esta operación dos veces más. Se obtienen 5 g. de un aceite de color amarillo.

Ester dietílico del ácido 8-(5-metoxi-8-metil-1-naftil)-propil dicarboxílico (LIV).- Se preparó por síntesis malónica a partir del bromuro anterior (LIII), de la siguiente manera: 1 g. de sodio cubier to con 3 cc. de benceno anhidro se trata con 3 cc. de etanol absoluto, calentando suavemente hasta disolución total. Se le agregan 10 cc. de malonato de etilo destilado, la mezcla se calienta con agitación hasta que se aclare (2 horas) y a la solución fría se agregan 6 g. del derivado halogenado disueltos en 10 cc. de benceno anhidro, reflujiendo la mezcla durante 8 horas, al cabo de las cuales se vierte en agua con -- hielo, se extrae con éter y se lava éste con una solución de ácido -- clorhídrico diluido y luego con agua. La solución etérea se seca con sulfato de sodio y se evapora a sequedad, saponificando el residuo con una solución acuosa de NaOH a ebullición; se diluye con agua. se enfría con hielo y se acidula con ácido clorhídrico y hielo. En esta forma -- precipita el ácido dicarboxílico de color blanco, una muestra del cual calentada a 175° C. se descompone desprendiendo CO₂. produciendo el -- ácido descarboxilado (LIVb), que cristalizado de acetona, funde a 124-125° C. (el ácido metilado (LVI) que se prepara según se indica después, funde a 126-127° C. y el punto de fusión mixto de LIV_b y de LVI no abate más de dos grados la temperatura).

El ácido sin descarboxilar se trata con diazometano para reesterificarlo y el éster (LIVd) se metila según se indica a continuación:

Acido α -metil-8-(5-metoxi-8-metil-1-naftalen)-butírico (LVI).

8 g. del éster malónico (LIV) sustituido se tratan en un matraz de tres bocas con cierre de mercurio, agitador, refrigerante con tubo de cloruro de calcio y un tubo que penetre en la mezcla, con 0.8 g. de sodio disueltos en 12 cc. de etanol absoluto; el matraz se calienta de manera que el líquido hierva suavemente y se pasa una corriente de bromuro de metilo hasta que la solución esté neutra al tornasol (2 horas). Al cabo de este tiempo se agrega una solución de 0.25 g. de sodio en 5 cc. de etanol absoluto, volviendo a pasar una corriente de bromuro de metilo hasta que la mezcla vuelva a estar neutra al tornasol. Se evapora el alcohol a presión reducida y el residuo se trata con una solución concentrada de NaOH, calentando a baño maría. El ácido se precipita con ácido clorhídrico diluido y frío, se filtra, se lava con poca agua y se seca a la temperatura ambiente. Se descarboxila calentando en un matraz de dos bulbos, usando un baño de aceite a 200° C. El matraz se conecta a la bomba de vacío y en esta forma el ácido descarboxilado destila a 210-220° a 0.15 mm. de presión. Recristalizado de acetona-hexano y después de metanol funca a 126-217° Rendimiento a partir de 7 g. del alcohol (LII): 2.7 del ácido (LVI) (35%).

Anál. calc. para $C_{17}H_{20}O_3$: C, 74.97; H, 7.37

Encontrado: C, 74.85; H, 7.49

1-ceto-2,5 dimetil-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrofenantreno (LVIII).

3 g. del ácido α -metil- λ (5-metoxi-8-metil-1-naftalen)-butírico se ciclan de la siguiente manera: Se disuelven en 15 cc. de benceno anhidro libre de tiofeno y se le agregan 3 g. de pentacloruro de fósforo en porciones, enfriando el matraz con hielo; después que el desprendimiento de ácido clorhídrico ha cesado, se deja reposar la mezcla por dos horas con lo cual todo el pentacloruro de fósforo se disuelve y la mezcla se refluja 10 minutos en baño maría; se obtiene el cloruro del ácido (LVII). Se sumerge el matraz en un baño de hielo y agua hasta que el benceno comience a cristalizar y se le agregan 3.45 g. de cloruro estánico anhidro disueltos en 4 cc. de benceno anhidro, se produce un precipitado intensamente rojo y el matraz tapado

y sumérgido en el hielo se deja estar durante 15 minutos. La mezcla se vierte en hielo y ácido clorhídrico, lavando el matraz con éter y agregando éste al matraz donde primitivamente se vertió la mezcla. - Se agita hasta que el complejo se descomponga, la capa acuosa se separa y se extrae con éter varias veces, reuniendo los líquidos etéreos los que se lavan con una solución de ácido clorhídrico al 5% y con sosa al 5%, y finalmente con agua. Evaporando el solvente, después de secarlo, se obtiene un aceite que cristaliza de acetona-pentano en forma de agujas blancas que funden a 139-142°. Rendimiento 2.52 g. (89%).

Anál. calc. para $C_{17}H_{18}O_2$: C, 80.28; H, 7.13

Encontrado: C, 80.50; H, 7.19

La cetona obtenida por el mismo procedimiento de ciclación, pero a partir del ácido sin metilar (LIVb), funde a 150° C. y el punto de fusión mixto con la metilada (LVIII) baja a 109-113° C.

1-etil-2,5-dimetil-8-metoxi-fenantreno (LX).- 0.6 g. de la cetona anterior disueltos en 5 cc. de benceno anhidro libre de tiofeno se agregaron a 2 cc. de solución 6N de bromuro de etil magnesio disueltos en 5 cc. de éter. Se produce un precipitado amarillo que se disuelve al cabo de cierto tiempo. Se deja reposar la mezcla durante 24 horas, se vierte en agua y se agrega solución de cloruro de amonio para descomponer el complejo, se extrae con éter el líquido acuoso, se reúnen los líquidos etéreos, se lavan con agua y se seca el solución con sulfato de sodio anhidro. Al evaporar el éter se obtiene un aceite amarillo que se deshidrogenó directamente.

Deshidratación y deshidrogenación de (LIX).- El aceite de la operación anterior se mezcla con 0.2 g. de paladio-carbón y se calienta en un tubo de ensaye con refrigerante de aire a 250-270° C. en un baño de aceite durante 20 minutos. Se deja enfriar y el producto se extrae varias veces con benceno caliente, filtrando para eliminar el carbón. La solución bencénica se evapora a sequedad y se obtiene un aceite oscuro que, tratado con metanol, se disuelve en su mayor parte dejando un residuo resinoso. La parte soluble se deja reposar, cristalizando el 1-etil-2,5-dimetil-8-metoxi-fenantreno, que recristaliza do de acetona-hexano funde a 73-74° C.

Anál. calo. para $C_{19}H_{20}O$: C, 86.32; H, 7.62
 Encontrado: C, 86.58; H, 7.58

En la figura 1 se muestra el espectro en el ultravioleta.

Aducto con trinitrobenceno.- El producto anterior (LX), disuelto en metanol, se trata con una solución de trinitrobenceno en metanol. Precipita un sólido de color rojo anaranja en forma de agujas, que recristalizado varias veces de metanol funde a 152-153° C.

Anál. calo. para $C_{25}H_{23}O_7N_3$: C, 62.89; H, 4.85; N, 8.80
 Encontrado: C, 63.14; H, 4.98; N, 8.71

Aducto con 2,4,7-trinitrofluorenona.- (Por el método de Orchin y Woolfolk (23)). Cristalizado de benceno etanol se obtienen cristales de color café que funden a 165-167° C.

Anál. calo. para $C_{32}H_{25}N_3O_8$: C, 66.31; H, 4.35; N, 7.25
 Encontrado: C, 66.04; H, 4.04; N, 7.43

CONCLUSIONES.

°°

La estructura de 1-metil-3-hidroxi queda excluida para los metil-hetero-fenoles de Inhoffen (9) por los trabajos de Djerassi, - Rosenkranz, Romo y Pataki (13), confirmados en modelos naftalénicos por Sandoval, Miramontes, Rosenkranz y Djerassi (14).

El rearrreglo de las $\Delta^{1,4}$ -dien-3-onas produce probablemente derivados 1-metil-4-hidroxi ó 1-hidroxi-4-metil; en apoyo de esta estructura se encuentra el trabajo de Woodward y Singh (12).

La síntesis del 1-etil-2,5-dimetil-8-metoxi-fenantreno y su posterior comparación con el derivado del fenantreno obtenido por degradación de un X-metil-heterofenol, demuestra que son diferentes y elimina la estructura de 1-metil-4-hidroxi.

Por exclusión, se considera que los X-metil-heterofenoles de Inhoffen (9), tienen la estructura 1-hidroxi-4-metil, y consecuentemente el mecanismo del rearrreglo supone un giro total del núcleo A del esteroide.

°°

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Andreocci, Gazz.Chim.Ital., 23, II, 469 (1893).
- 2.- Andreocci y Bertolo, Ber., 31, 3131 (1898).
- 3.- Bargolini y Mannino, Gazz.Chim.Ital., 39, II, 103 (1909).
- 4.- G.R.Clemo, R.D.Haworth y E.Walton, J.C.S. 2368 (1929).
- 5.- G.R.Clemo, R.D.Haworth y E.Walton, J.C.S. 1110 (1929).
- 6.- G.R.Clemo, R.D.Haworth, J.C.S. 2579 (1930).
- 7.- Bamberger y Brady, Ber., 1901, 33, 3642.
- 8.- Huang Minlon, Chien Pen Lo, Lu Ju Yung Chu, J.Am.Chem.Soc., 65, 1780 (1943)
- 9.- Inhoffen, Zülsdorf y Huang Minlon, Ber. y 74B, 604 (1941).
- 10.- Wilds y Djerassi, J.Am.Soc., 68, 1715 (1946).
- 11.- Parangape, Phalmikar, Bhide y Nargund, Current Science, 12, 150 (1943) Rasayanam 1, 233 (1943).
- 12.- Woodward y Singh, J.Am.Chem.Soc., 72, 494 (1950).
- 13.- Djerassi, Rosenkranz, Romo, Pataki, J.Am.Chem.Soc., 72, 4540 (1950).
- 14.- Sandoval, Miramontes, Rosenkranz y Djerassi, J.Am.Chem.Soc., 73, 990 (1951),
- 15.- Rosenmund y Schapiro, Arch.Pharm., 272, 313 (1934). Chem. Abstr., 28, 4046 (1934); Desai y Wali, Proc.Indian Acad. Sci., 6A, 144 (1937); Chem,Abstr., 32, 509 (1938).
- 16.- Martin, Organic Reactions 1, 167 (1942).
- 17.- Johnson y Glenn, J.Am.Chem.Soc., 71, 1092 (1949).
- 18.- Buu-Hoi, Cagniant, Hôan y Khoi, J.Org.Chem., 15, 950 (1950).
- 19.- Bachmann, *ibid.*, 3, 434 (1938).
- 20.- Wilds y Beck, J.Am.Chem.Soc., 66, 1688 (1944); Wilds y Close, *ibid.*, 69, 3079 (1947).
- 21.- Bachmann, Cole y Wilds, *ibid.*, 62, 824 (1940).
- 22.- Bachmann y Wilds, *ibid.*, 60, 624 (1938); Bachmann y Dreiding, *ibid.*, 72, 1328 (1950).
- 23.- Orchin y Woolfolk, *ibid.*, 68, 1727 (1946).
- 24.- Linstead y Thomas, J.Chem.Soc., 1130 (1940).
- 25.- Kauffmann, Pataki, Rosenkranz, Romo y Djerassi, J.Am.Chem.Soc., 72, 4534 (1950).
- 26.- Bachmann y Dreiding, J.Am.Chem.Soc., 72, 1323 (1950).
- 27.- Cocker, Lipman y Whyte, Chemistry and Industry 237 (1950).