

BOLETIN DEL INSTITUTO DE QUIMICA U. N. A. M.

REDACCION:

DR. ALBERTO SANDOVAL L.

DR. OCTAVIO MANCERA E.

Traductor: JORGE GIL L.

Dirección: Calle de las Cruces 5, Tacuba, D. F.

AÑO III

DICIEMBRE DE 1951

NUM. 2

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

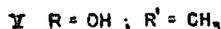
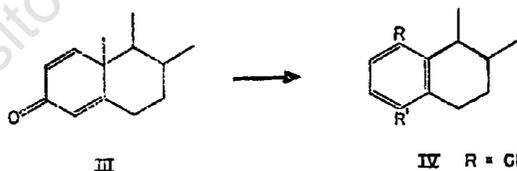
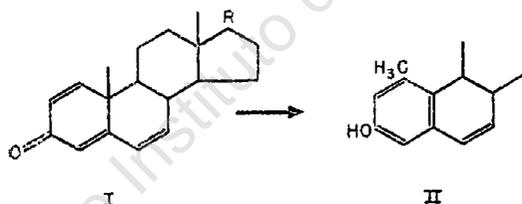
J. Herran, O. Mancera, G. Rosenkranz y Carl Djerassi

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

Se ha reportado recientemente (1,2) que las 1,4,6-trien-3-onas esteroidales (I) sufren el rearrreglo dienona-fenol para dar los 1-metil-3-hidroxi fenoles (II) y una prueba inequívoca del curso de este rearrreglo fué encontrada por medio de experimentos en la serie del naftaleno (3). Los productos del rearrreglo dienona-fenol de 1,4-dien-3-onas esteroidales (III), a los que inicialmente Inhoffen (4) asignó la estructura de 1-metil-3-hi-

* (Tomado de parte de una tesis que será presentada por José Herrán a la Escuela de Graduados de la U. N. A. M., como requisito parcial para obtener el grado en Doctor en Ciencias). Traducido del *J. Org. Chem.*, 16, 899 (1951), Junio, 1951, con permiso de los editores. Presentado en el Congreso Científico Mexicano llevado a cabo en la ciudad de México en septiembre de 1951.

droxi, han sido llamados después “x-metil-heterofenoles” (1,2), ya que no se conoce su constitución con seguridad. Teniendo como base los estudios modelo de Woodward y Singh en la serie del naftaleno (5), parece probable que posean la estructura 1-metil-4-hidroxi (IV) o la 1-hidroxi-4-metil (V). En relación con ciertos experimentos de degradación de los “x-metil heterofenoles” que el doctor André Dreiding está efectuando actualmente en el Detroit Institute for Cancer Research, se necesitó, con objeto de hacer comparaciones, una muestra auténtica del 1-etil-2,5-dimetil-8-metoxifenantreno (XIII). La presente publicación trata de una síntesis inequívoca de este derivado del fenantreno anteriormente desconocido. Es conveniente mencionar ahora que el 1-etil-2,x-dimetil-y-metoxifenantreno obtenido por el doctor Dreiding no es idéntico a nuestra sustancia, excluyendo de esta manera la estructura IV para los “x-metil-heterofenoles”.



El ácido β-(2-Metoxi-5-metilbenzoi) propiónico (VI) (6), obtenido por succinilación por el método de Friedel-Crafts del éter *p*-cresil metílico, fué reducido por el procedimiento de Clem-

mensen (7) al correspondiente derivado del ácido butírico (VII) y después ciclizado por el método Johnson-Glenn (8) (Friedel-Crafts inverso) a la 3,4-dihidro-5-metoxi-8-metil-1(2H)-naftalona (VIII). Woodward y Singh (5) obtuvieron esta cetona en

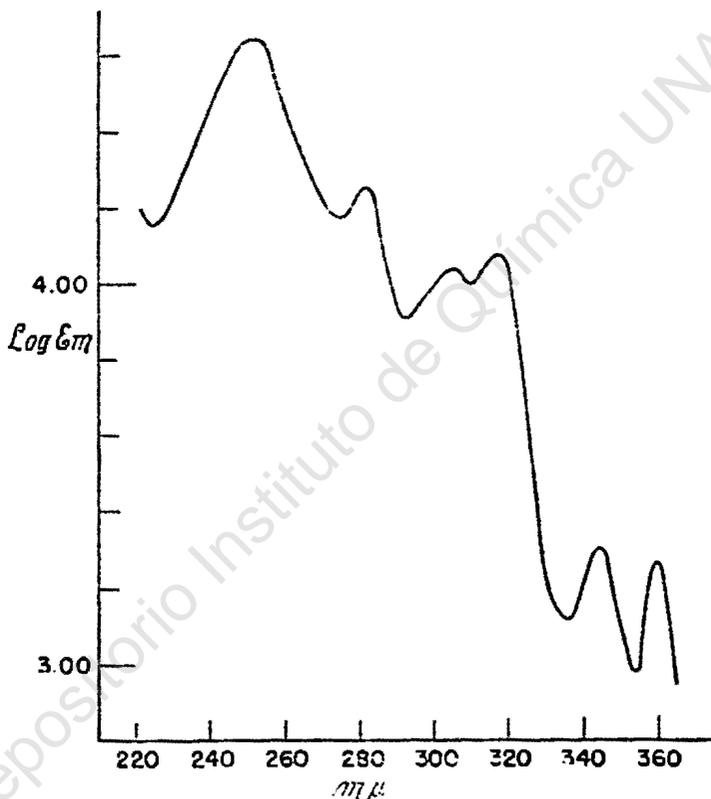
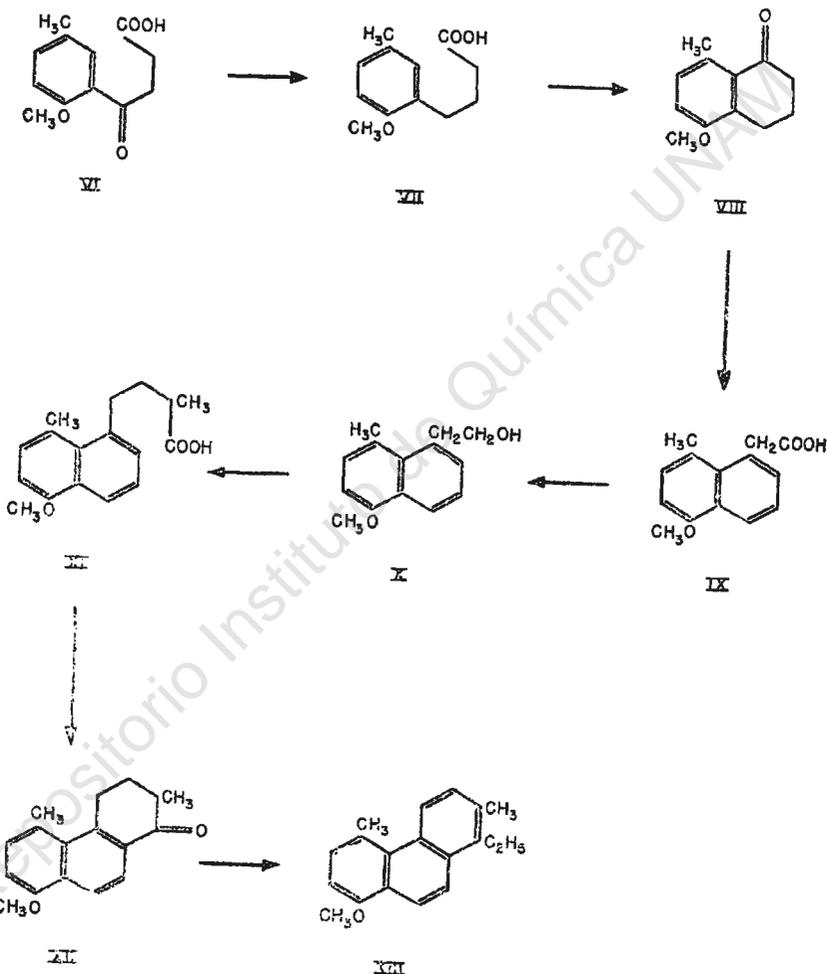


Fig. 1. Espectro de absorción en el ultravioleta (en 95% de etanol) del 1-etil-2,5,dimetil-8-metoxi-fenantreno (XIII).

forma de un aceite que fué caracterizado por medio de una di-nitrofenilhidrazona, m.p. 217° y por conversión al 4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftol por reducción de Clemmensen y desmetila-

ción. En nuestros experimentos, la tetralona VIII* purificada mostró un p.f. 37°, dinitrofenilhidrazona, p.f. 224°, la semicarbazona, p.f. 237°; igualmente dió el 4-metil-5,6,7,8-tetrahi-



* Después de entregar este estudio para su publicación, tuvimos conocimiento de un artículo (Caener, Lipman y Whyte, *Chemistry and Industry*, 1950, 237) en

dro-1-naftol mediante reducción y desmetilación. Por otra parte, Buu-Hoï y sus colaboradores (9) reportaron un p.f. de 108° para esta cetona y un p.f. de 200° para su semicarbazona (no dieron análisis). Parece muy probable que su producto tiene una constitución diferente (¿hidroxi derivado libre?) y esto a su vez pone en duda la estructura de sus correspondientes benzocarbazoles.

Una condensación de Reformatsky seguida por deshidratación, dehidrogenación y saponificación (10) produjo el ácido 5-metoxi-8-metil-1-naftalenacético (IX) cristalino, el cual a su vez condujo al alcohol cristalino (X) por medio de una reducción con hidruro de aluminio y litio. La conversión de este último al ácido α -metil- γ -(5-metoxi-8-metil-1-naftil) butírico, fué efectuada según el procedimiento descrito por Wilds *et. al* (11) para la síntesis de ciertos derivados del ácido butírico similares, mientras que la ciclización a 1-ceto-2,5-dimetil-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrofenantreno (XII) fué llevada a cabo con cloruro estánico (12). Por tratamiento con bromuro de etil magnesio seguido de dehidrogenación (13), se obtuvo el deseado 1-etil-2,5-dimetil-8-metoxifenantreno (XIII), p.f. 74° , caracterizado además por su complejo con trinitrobenceno y con 2,4,7-trinitrofluorenona (14). El espectro de absorción ultravioleta del derivado del fenantreno XIII se muestra en la fig. 1.

PARTE EXPERIMENTAL *

Acido γ -(2-metoxi-5-metilenfenil) butírico (VII).

La reducción de Clemmensen de 359 g. de ácido- β -(2-metoxi-

el que se dan constantes para la tetralona VIII que están de acuerdo con los valores encontrados en este laboratorio.

*Los puntos de fusión no están corregidos. Estamos agradecidos a la señorita Amparo Barba del Departamento Microanalítico de Syntex por los análisis.

5-metil-benzoil) propiónico (VI) (6), preparado con rendimiento de 83% por succinilación durante tres días de éter *p*-cresilmetílico en solución de nitrobenceno a 0°, fué llevada a cabo exactamente como la descrita por Martin (7) para el ácido- β -(*p*-anisoil) propiónico incluyendo la remetilación con sulfato de dimetilo, y produjo 295 g. de ácido butírico (VII) con p.f. 63-66°, suficientemente puro para el siguiente paso; lit., (6), p.f. 66°.

3,4-Dihidro-5-metoxi-8metil-1 (2H) naftalenona (VIII).

El cloruro de ácido fué preparado agregando en porciones 315 g. del ácido butírico (VII) anterior a 346 g. de pentacloruro de fósforo, calentando la mezcla suavemente, agitándola al mismo tiempo y después permitiendo que se completara la reacción exotérmica. Cuando ya no se desprendió más ácido clorhídrico, se agregaron 300 cc. de benceno seco y la mezcla se destiló a 60° bajo presión reducida. Se repitió este tratamiento dos veces y el cloruro de ácido residual fué disuelto en 700 cc. de benceno seco, libre de tiofeno y agregado a gotas en un período de cuarenta minutos a una suspensión vigorosamente agitada de 242 g. de cloruro de aluminio anhidro en 2.9 l. de benceno. La temperatura de la mezcla se mantuvo abajo de 10°, y después de agregar 200 cc. adicionales de benceno, la mezcla fué agitada durante cuatro horas, permitiendo que la temperatura se elevase gradualmente hasta 25°. Al final de la reacción se agregaron, agitando, 250 cc. de éter y 400 cc. de ácido clorhídrico helado (1:1). La capa orgánica fué separada, lavada bien con ácido, con solución al 5% de hidróxido de potasio y con agua; se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. Una destilación del residuo a 0.15 mm. produjo 192 g. (67%) de un aceite ligeramente amarillento que hirvió a 109-115°. Se redestiló una muestra para

análisis, p. e. 112-114° a 0.4 mm.; al enfriarse, el aceite cristalizó, p.f. 35-37°.

Anál. Calc. para $C_{12}H_{14}O_2$: C, 75.76; H, 7.41

Encontrado: C, 75.63; H, 7.78

La *2,4-dinitrofenilhidrazona* roja mostró p.f. 222-224° [p.f. reportado (5) 215-217°], pero en vista de la discrepancia con los resultados de Buu-Hoï (9), se prepararon dos derivados adicionales. La *oxima* mostró p.f. 141-142°.

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

Encontrado: C, 69.81; H, 7.45

Y la *semicarbazona* mostró p.f. 235-237°, después de recristalizar de cloroformo metanol. Buu-Hoï, *et. al* (9) reportaron que la tetralona VIII tuvo p.f. 108° y formaba una semicarbazona de p.f. 200°. No se dá análisis de este último derivado.

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

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

Para confirmar aún más la estructura, se sujetó una muestra de la tetralona a una reducción de Clemmensen y a desmetilación con ácido bromhídrico, produciéndose el 4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftol, exactamente como lo describen Woodward y Singh (5).

Acido 5-metoxi-8-metil-1-naftalenacético (IX).

Se llevó a cabo una condensación de Reformatsky con α -bromoacetato de etilo y una dehidrogenación, carbón paladizado en vez de azufre) en la forma descrita por Bachmann (10) para el 5-cetotetrahidro-1,2-benzantraceno, y después de saponificar, se obtuvo el ácido requerido IX con un rendimiento de 57%. La muestra analítica cristalizó de metanol con p.f. 166-168°.

Anal. Calc. $C_{14}H_{14}O_3$: C, 73.03; H, 6.13
Encontrado: C, 73.13; H, 6.24

Alcohol β -(5-metoxi-8-metil-1-naftil) etílico (X).

Una suspensión de 2.5 g. de hidruro de litio y aluminio en 600 cc. de éter anhidro se trató durante un período de quince minutos con una solución de 10 g. del ácido IX en 130 cc. de éter y se reflujo durante veinte minutos adicionales. Después de decomponer el exceso de reactivo con acetona y de agregar ácido diluido, se separó la capa de éter y se lavó bien con ácido y álcali. La evaporación del extracto seco etéreo y trituración del residuo con hexano, condujo a 7.4 g. de cristales con p.f. 77-80°. Posteriores recrystalizaciones de hexano-acetona y de metanol, dieron la muestra analítica con p.f. 80-81°.

Anal. Calc. $C_{14}H_{16}O_2$: C, 77.74; H, 7.46
Encontrado: C, 77.49; H, 7.62

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

La síntesis del ácido butírico XI a partir del alcohol X fué llevada a cabo por el método de Wilds, Beck y Close (11) sin aislar los intermediarios. El tratamiento del alcohol X con tribromuro de fósforo dió el bromuro de β -(5-metoxi-8-metil-1-naftil)-etilo en forma de un aceite, que fué sometido a la síntesis de éster malónico sin purificación. El éster malónico intermedio fué metilado (11) inmediatamente con la diferencia de que se usó yoduro de metilo en vez de bromuro de metilo (11). Después de una saponificación y una descarboxilación, se obtuvieron 2.7 g. del ácido butírico (XI) a partir de 7.0 g. del alcohol (X); una recrystalización de metanol dió la muestra analítica con p.f. 125-126°.

Anal. Calc. $C_{17}H_{20}O_3$: C, 74.97; H, 7.37
Encontrado: C, 74.85; H, 7.49

1-Ceto-2,5-dimetil-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahydrofenantreno (XII).

Se convirtieron 3 g. del ácido butírico (XI) en el cloruro de ácido por medio de pentacloruro de fósforo en solución bencénica y en seguida fueron ciclados con cloruro estánico exactamente en la forma descrita por Bachmann, Cole y Wilds (12) para el correspondiente intermediario en su síntesis de la equilenina; rendimiento, 2.52 g. p.f. 140-142° (después de recrystalizar de pentano-acetona).

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

Encontrado: C, 80.50; H, 7.19

1-Etil-2,5-dimetil-8-metoxifenantreno (XIII).

Una solución de 0.4 g. de la cetona (XII) en 5 cc. de benceno fué tratada con 2 cc. de una solución eterea 6N de bromuro de etil magnesio y dejada a temperatura ambiente durante veinte horas. Después de descomponer con cloruro de amonio, la capa orgánica fué lavada con agua, secada y evaporada. En un experimento, una separación de Girard, llevada a cabo en esta etapa, indicó la completa ausencia de material cetónico. El residuo de éter, en forma de un aceite, fué dehidrogenado directamente durante veinte minutos a 250-270° con 0.2 g. de carbón paladizado como catalizador (15). La mezcla fué extraída con benceno hirviendo, evaporada a sequedad y después extraída con metanol. Al enfriar, se obtuvieron 0.23 g. de cristales prácticamente incoloros, que después de una recrystalización de hexano-acetona, fundieron a 73-74°. El espectro de absorción (fig. 1) fué tomado en etanol de 95% y exhibió máximos a 251 $m\mu$ (log. ϵ 4.64), 280 $m\mu$ (log. ϵ 4.25), 304 $m\mu$ (log. ϵ 4.04) 317 $m\mu$ (log. ϵ 4.07), 344 $m\mu$ (log. ϵ 3.30) y 360 $m\mu$ (log. ϵ 3.27).

Anál. Calc. $C_{19}H_{20}O$: C, 86.32; H, 7.62

Encontrado: C, 86.58; H, 7.58

El *complejo con trinitrobenceno* anaranjado, preparado en solución de metanol, cristalizó del mismo disolvente en agujas, p.f. 154-155°.

Anál. Calc. $C_{25}H_{23}N_3O_7$: C, 62.89; H, 4.85; N, 8.80

Encontrado: C, 63.14; H, 4.98; N, 8.71

El *complejo con 2,4,7-trinitrofluorenona* (cf. 14) cristalizó de benceno-etanol en forma de cristales cafés con p.f. 165-167°

Anál. Calc. $C_{32}H_{25}N_3O_8$: C, 66.31; H, 4.35; N, 7.25

Encontrado: C, 66.04; H, 4.04; N, 7.43

RESUMEN

Se describe la síntesis del 1-etil-2,5-dimetil-8-metoxifenantreno (XIII) por medio de los intermediarios claves 3,4-dihidro-5-metoxi-8-metil-1(2H)-naftalenona (VIII) y 1-ceto-2,5-dimetil-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrofenantreno (XII).

BIBLIOGRAFIA

- (1) DJERASSI, ROSENKRANZ, ROMO, PATAKI Y KAUFMANN, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 4540 (1950).
- (2) ROMO, DJERASSI Y ROSENKRANZ, *J. Org. Chem.*, 15, 896 (1950).
- (3) SANDOVAL, MIRAMONTES, ROSENKRANZ Y DJERASSI, *J. Am. Chem. Soc.* 73, 990 (1951).
- (4) INHOFFEN, *Angew. Chem.* 53, 473 (1940); 59, 207 (1947).
- (5) WOODWARD Y SINGH, *J. Am. Chem. Soc.* 72, 494 (1950).
- (6) ROSENEMUND Y SCHAPIRO, *Arch. Pharm.*, 272, 313 (1934) [*Cchem. Abstr.*, 28, 4046 (1934)]; DESAI Y WALI, *Proc.*

Indian Acad. Sci., 6A, 144 (1937) [*Chem. Abstr.*, 32, 509 (1938)].

- (7) MARTIN, *Org. Reactions*, 1, 167 (1942).
- (8) JOHNSON Y GLENN, *J. Am. Chem. Soc.* 71, 1092 (1949).
- (9) BUU-HOÏ, CAGNIANT, HÓAN Y KHÔI, *J. Org. Chem.*, 15, 950 (1950).
- (10) BACHMANN, *ibid.*, 3, 434 (1938).
- (11) WILDS Y BECK, *J. Am. Chem. Soc.*, 66, 1688 (1944); WILDS Y CLOSE, *ibid.*, 69, 3079 (1947).
- (12) BACHMANN, COLE Y WILDS, *ibid.*, 62, 824 (1940).
- (13) BACHMANN Y WILDS, *ibid.*, 60, 624 (1938); BACHMANN Y DREIDING, *ibid.*, 72, 1328 (1950).
- (14) ORCHIN Y WOOLFOLK, *ibid.*, 68, 1727 (1946).
- (15) LINSTEAD Y THOMAS, *J. Chem. Soc.*, 1130 (1940).