

Universidad Nacional Autónoma de México  
FACULTAD DE QUIMICA  
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

**Estereoquímica de Cetonas y  $\beta$ -Dicetonas  
en Compuestos Esteroidales**

**T E S I S**

que para obtener el GRADO ACADEMICO de  
DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS

Presenta la Química

**GLORIA PEREZ CENDEJAS**

MEXICO, D. F.

1 9 6 7



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.

ESTA TESIS SE LLEVO A CABO  
BAJO LA DIRECCION DEL  
DR. PIERRE CRABBE D.  
EN LA  
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES  
DE LA  
FACULTAD DE QUIMICA  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

El apoyo moral del Dr. José F. Herrán  
y la ayuda económica concedida por  
El Instituto Nacional de la Investigación Científica,  
hicieron posible la realización de este trabajo.

PRIMERA PARTE

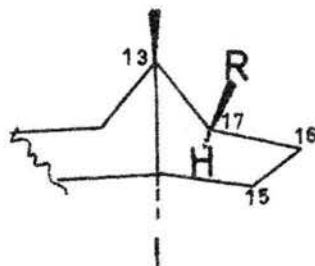
CONFORMACION DE LA CADENA 17 ACETILO EN  
ESTEROIDES

## INTRODUCCION

Desde hace algún tiempo se empezó a estudiar la conformación de la cadena de acetilo en 17 de los esteroides. El término conformación se utiliza para denotar alguno, del gran número de posibles arreglos momentaneos de los átomos en el espacio, que resultan de la rotación sobre las ligaduras sencillas (1). Rotámeros, conformeros o isómeros conformacionales son los términos aplicables a aquellos isómeros que se pueden interconvertir por rotación sobre una ligadura sencilla (2). Por otra parte, por configuración se entiende la posición relativa de los átomos en el espacio, que caracterizan a un estereoisómero en particular (3).

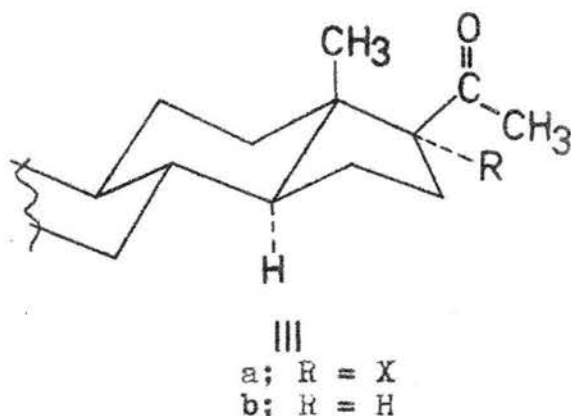
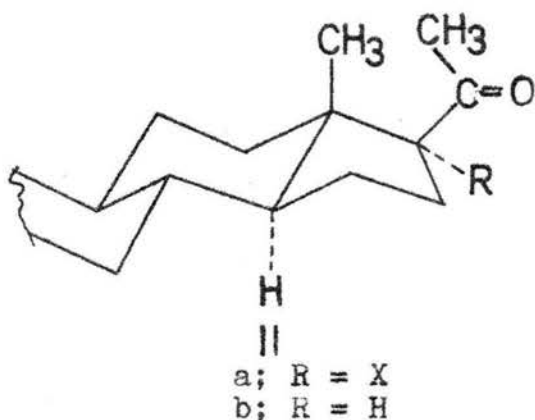
Se escogió para su estudio la cadena de acetilo en 17, por dos motivos principales: a) el sistema es sencillo en el sentido de que los cambios conformacionales se localizan principalmente en la rotación sobre la ligadura C-17-C-20 y b) los esteroides con acetilo en 17 tienen interés tanto químico como biológico. Tanto la función 20 ceto como la geometría del grupo acetilo se supone que tienen alguna significación biológica.

Brutcher y sus colaboradores (4) calcularon que la conformación de los esteroides sustituidos en posición 17, con la unión de los anillos C/D trans está mejor representada por la forma de sobre, y que el sustituyente  $17\beta$  está en la conformación cuasiecuatorial.

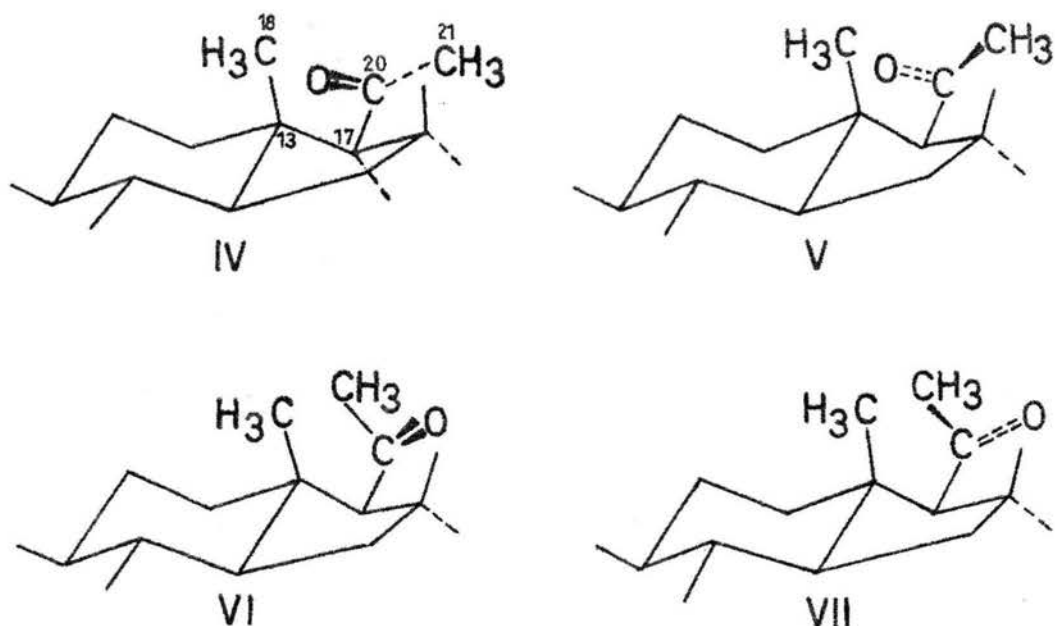


Djerassi y colaboradores (5) basándose en estudios de las curvas de dispersión óptica rotatoria de 17-halo-20-ceto esteroides, habían propuesto dos conformaciones IIa y - IIIa para la cadena lateral, en las cuales había pocas interacciones.

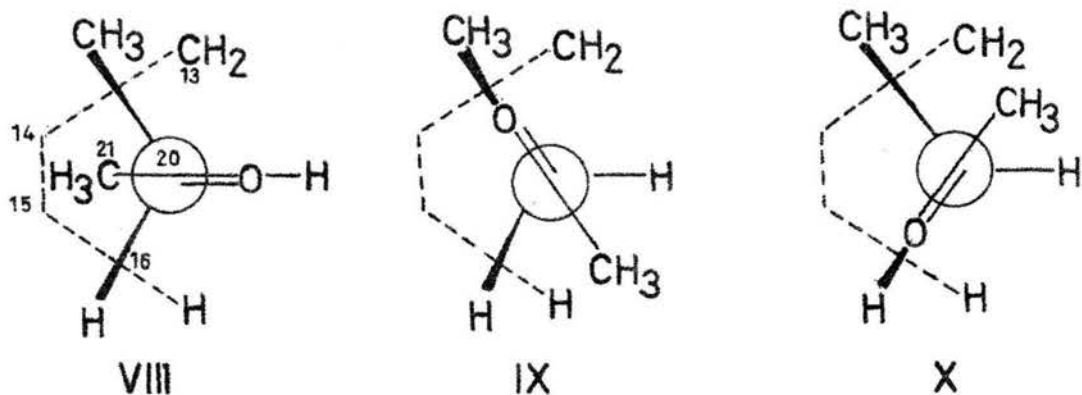
Después Allinger y DaRooge (6) estudiaron la conformación de la cadena acetilo en C-17 en los esteroides y utilizando medidas de momentos dipolares, establecieron que aún en la ausencia de sustituyentes 17 $\alpha$ -halo, la cadena lateral de la pregnan-3,20-diona, tiene la conformación IIb.



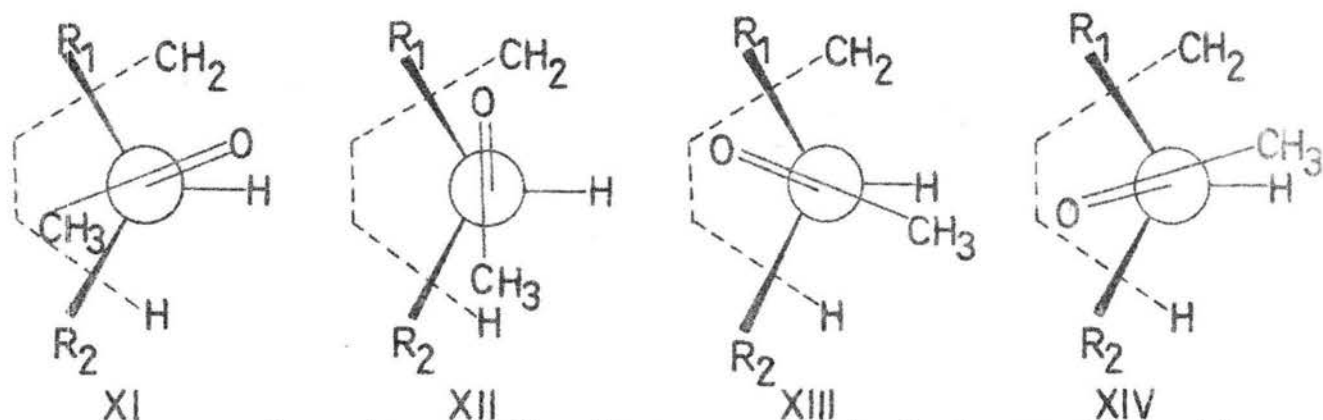
Rakhit y Engel (7) concluyeron que la cadena lateral del 17 acetilo no puede girar libremente alrededor de la ligadura C-17-C-20 y que existen cuatro conformaciones preferidas IV, V, VI y VII. Estas conformaciones fácilmente pueden sufrir rotaciones parciales restringidas, que están separadas una de otra por barreras de energía. Del estudio de la esteoquímica de la reducción con hidruro doble de litio y aluminio de 20-ceto esteroides, encontraron que los compuestos deben de estar predominantemente en las conformaciones VI ó VII.



Además en una publicación posterior, Djerassi (8)-  
 empleó con éxito las medidas de dispersión óptica rotatoria  
 para determinar la configuración del grupo 17 acetilo, y en-  
 contró que un fuerte efecto de Cotton positivo, corresponde-  
 a un sustituyente  $17\beta$ -acetilo y un efecto de Cotton negativo,  
 está asociado con un agrupamiento de configuración  $17\alpha$ . Pos-  
 teriormente Wellman y Djerassi (9) correlacionaron las confor-  
 maciones del grupo 17 acetilo con el efecto de Cotton y propu-  
 sieron siete conformaciones, representadas por las figuras -  
 VIII a XIV.







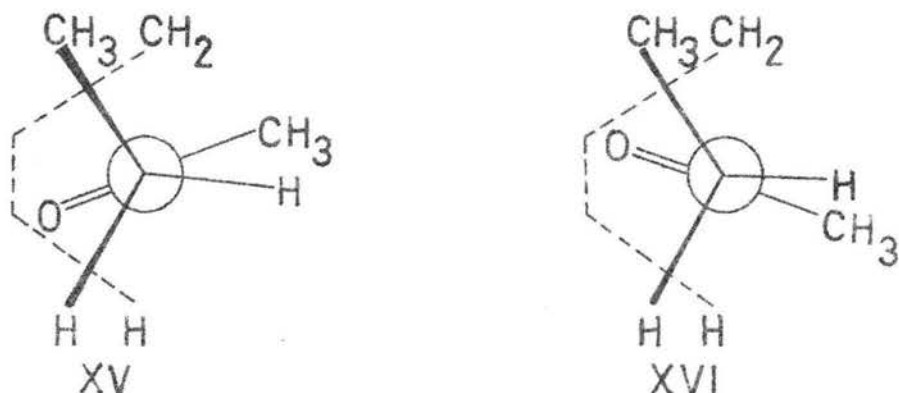
En este estudio tiene gran interés la conformación del anillo D. Debido a la unión trans de los anillos C/D, el anillo del ciclopentano (D) es relativamente rígido. Usando los modelos moleculares de Dreiding (10) se ve, que un cambio en la conformación del anillo D de una forma de sobre a una de media silla, solo altera ligeramente la orientación del grupo acetilo.

Del estudio de las interacciones en cada uno de los siete conformeros propuestos, concluyeron que los más probables eran XIII y XIV. Pero de estos, el primero debe de tener un efecto de Cotton negativo y el segundo uno positivo. Entonces si se abatiera la temperatura, se podría obtener una decisión, ya que se sabe que al hacerlo disminuye la cantidad del rotámetro menos estable. Cuando se hizo la determinación se observó un aumento en la intensidad del efecto de Cotton positivo. De esta manera se determinó que el más estable de los conformeros es el XIV.

Los autores antes mencionados, también analizaron los posibles conformeros de la 17-iso-pregnan-20-ona de una manera similar a la descrita anteriormente y concluyeron que los conformeros más probables son XV y XVI.

La observación de los modelos moleculares nos hace

deducir que la conformación XV debe de exhibir un efecto de Cotton negativo, mientras que se espera uno positivo para XVI. La curva de dicroísmo circular es negativa por lo que se concluye que el conformero más estable es XV.



La conformación III propuesta por Allinger y DaRooge (6) utilizando las medidas del momento dipolar es similar a la conformación XIV que proponen Wellman y Djerassi (9) - por medio de dispersión óptica rotatoria.

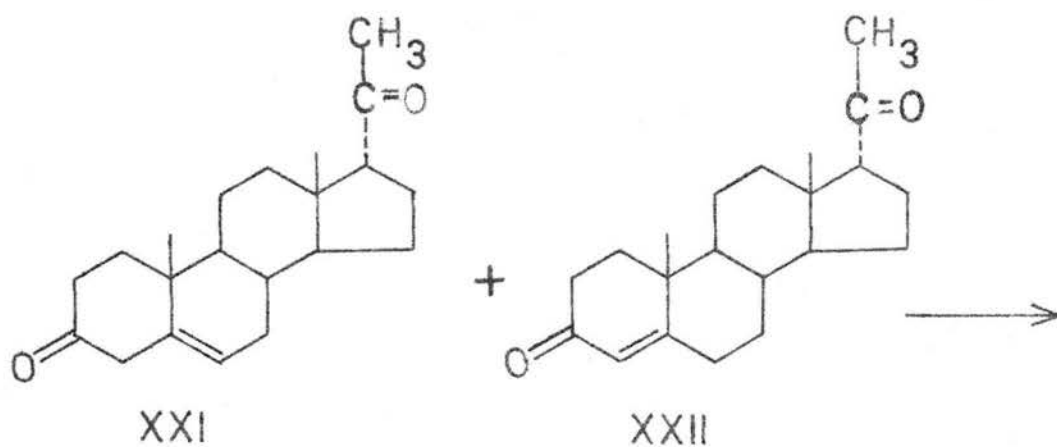
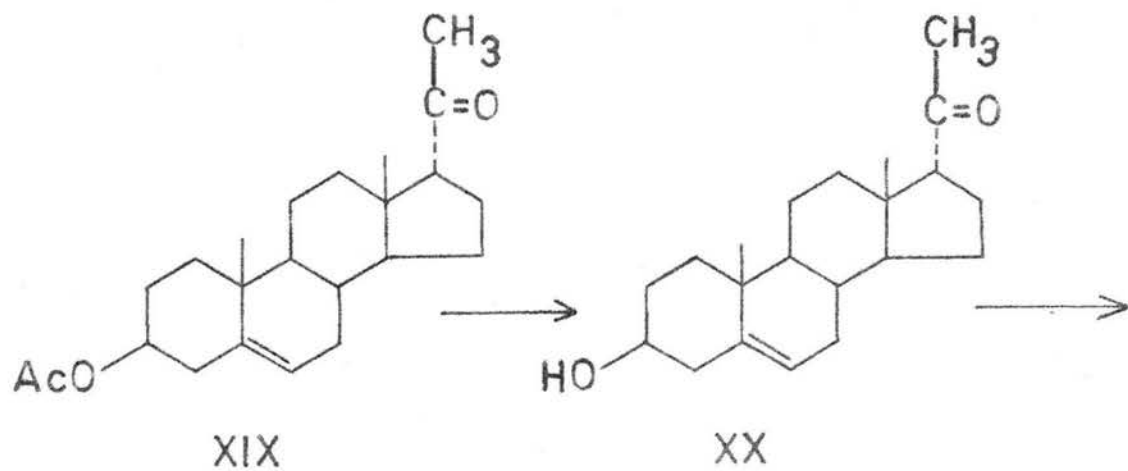
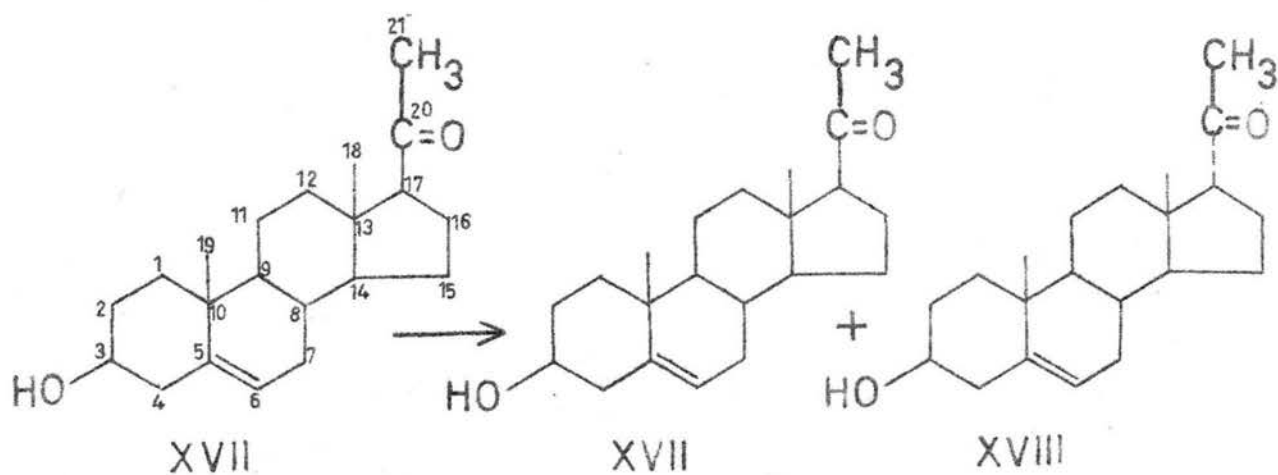
Rakhit y Engel (7) están de acuerdo con Allinger y DaRooge aunque estos sugieren que una segunda conformación, que corresponde a la XIII de Wellman y Djerassi, también puede ser importante.

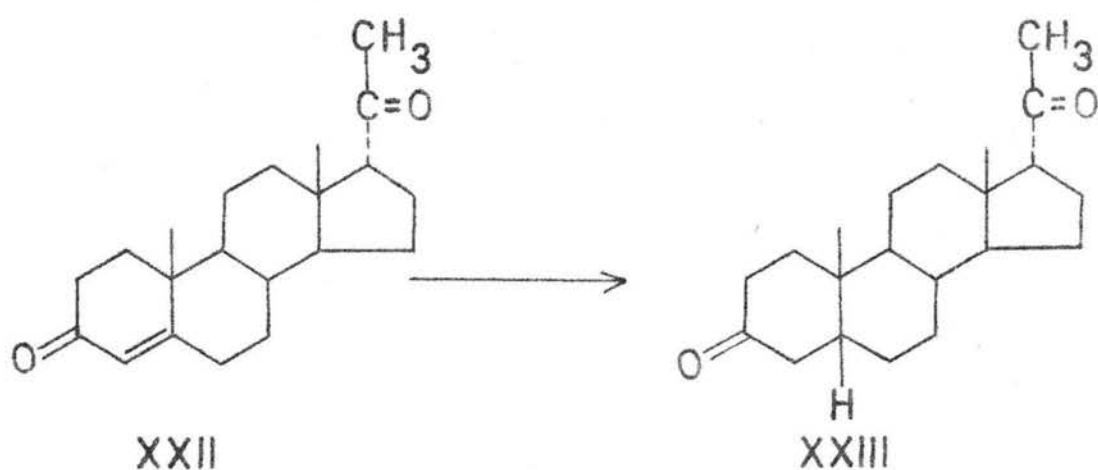
Debido a los diferentes resultados obtenidos por estos autores, se pensó en hacer un estudio comparativo de las conformaciones cuando la cadena lateral de un esteroide normal  $17\beta$  se sustituyó por la cadena lateral iso ( $17\alpha$ ). Estas posiciones se han estudiado por medio de dispersión óptica rotatoria y dicroísmo circular (9,15).

Para estudiar la conformación de la cadena lateral  $17\beta$  se escogió la pregnan-20-ona, que se puede obtener con facilidad.

Para el estudio de la conformación de la cadena lateral acetilo en la serie  $17\alpha$  se usó la  $5\beta$ - $17\alpha$ -pregnan-3,20-

diona, sintetizada a partir de la pregnenolona (XVII) mediante la siguiente serie de reacciones:





La pregnenolona (XVII) en medio alcalino se isome-  
riza parcialmente a la 17-isopregnenolona (XVIII) (11), la -  
mezcla de los dos isómeros no se pudo separar directamente,  
pero los acetatos correspondientes pueden aislarse mediante-  
una cristalización fraccionada. Para controlar la pureza de  
esta sustancia se utilizó su rotación específica.

Una vez separado el acetato de 17-isopregnenolona  
(XIX) se hidrolizó, obteniéndose el alcohol correspondiente  
(XX).

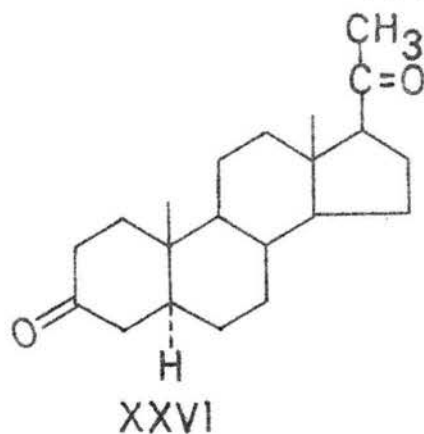
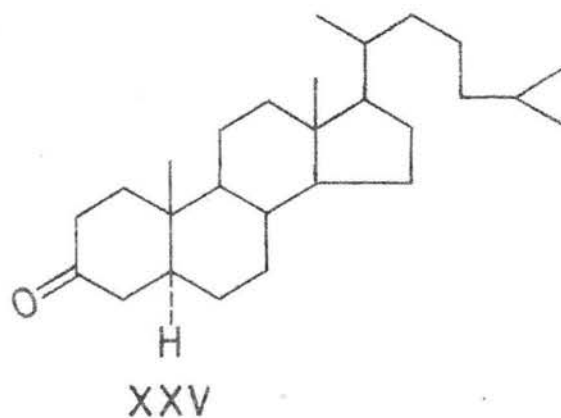
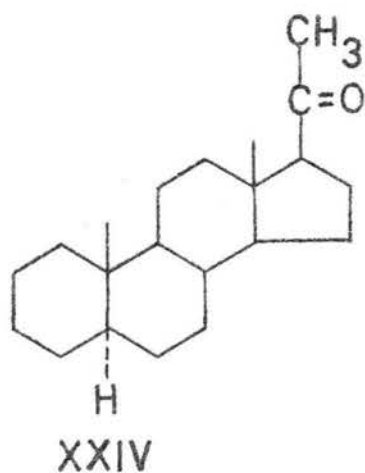
Utilizando la reacción de oxidación de Jones (12)  
se obtuvo la cetona (XXI). Aunque la mayor parte del produc-  
to conserva la doble ligadura en 5-6, una pequeña porción se  
isomeriza para conjugarse con la cetona, como puede demostrar  
se con el espectro en el ultravioleta de la mezcla,  $\lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}}$  240  
m $\mu$  ( $\log \epsilon$  2.8325).

Para hacer emigrar la doble ligadura de la posición  
5-6 a la 4-5 y evitar, en lo posible, que en el paso siguiente  
se tuviera una mezcla de productos ( $5\alpha$  y  $5\beta$ ), se usaron con-  
diciones alcalinas muy suaves, que aseguraran que no hubiera  
isomerización en la cadena  $17\alpha$  a la configuración más estable  
 $17\beta$ . La 17-isoprogesterona (XXII) tiene un máximo en el ultra

violeta a  $\lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}}$  240  $\mu$  ( $\log \epsilon$  4.1139).

Este compuesto se hidrogenó usando como catalizador Pd/C al 5% (13). La  $5\beta$ - $17\alpha$ -pregnan-3,20-diona (XXIII) tiene una absorción en el ultravioleta muy débil a 281-282  $\mu$  ( $\log \epsilon$  1.7782). Se comprobó la configuración  $17\alpha, 5\beta$  basándose en los datos de dicroísmo circular fuertemente negativo ( $[\theta]_{293} -887$ ).

En un trabajo anterior (6) se logró determinar la conformación de la cadena lateral de la pregnan-20-ona (XXIV) utilizando los momentos dipolares del compuesto (XXIV), de la colestanona (XXV) y de la pregnan-3,20-diona (XXVI). En este último compuesto se calculó que el ángulo promedio entre los dipolos, es de  $133^\circ$ . Este valor se comprobó utilizando el tratamiento matemático de la polarización atómica, para efectuar los cálculos del momento dipolar (14).



El ángulo entre los dipolos de  $133^\circ$ , corresponde a un ángulo diedro  $\theta$  de cerca de  $210^\circ$ , formado por los planos definidos por las ligaduras C-16-C-17-C-20 y C-17-C-20-C-21.

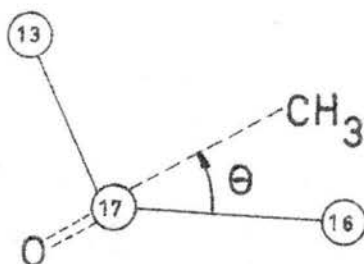


Fig. I

Examinando los modelos Dreiding (10) se ve que no hay interacciones serias entre la cadena lateral y el resto del sistema, cuando  $\theta$  tiene un valor cercano a  $210^\circ$ , pero - para valores muy diferentes de  $\theta$ , si existe una interacción.

## DISCUSION

Como ya se dijo antes Rakhit y Engel (7) estudiaron en los esteroides, la conformación del acetilo de la cadena lateral, en la posición 17 en función de cuatro conformaciones. Wellman y Djerassi (9) las extendieron a un total de siete conformaciones. En el análisis conformacional de derivados del etano, generalmente se consideran tres conformeros que corresponden a diferentes mínimos de energía. Wellman y Djerassi (9) seleccionan para discutir dos conformaciones, los conformeros XIII y XIV en equilibrio, considerando una diferencia de energía definida entre ellos, aunque no existe la evidencia de que esta barrera se encuentre presente, puesto que el número y geometría de la energía mínima, no son conocidos a priori, una manera más racional de estudiar el problema, no consiste en considerar un número específico de conformaciones, consiste en estudiarlo en término de una función de energía, de acuerdo a la variación del ángulo de 0 a 360°.

En teoría esto es fácil, pero en la práctica presenta ciertas dificultades, aún cuando en algunos casos la función de energía puede encontrarse fácilmente (14,16).

En el caso, antes mencionado, para obtener buenos resultados, deben hacerse cálculos laboriosos. Cualquier simplificación de los mismos, produce solo aproximaciones. La principal dificultad, estriba en el hecho de tener que involucrar un gran número de interacciones, muchas de las cuales se conocen de una manera imprecisa. Sin embargo, el examen de los modelos de Dreiding, junto con los resultados obtenidos en uno de los trabajos anteriores (6), indican que las conclusiones deben ser aproximadamente correctas, tal y como

lo consideran autores posteriores. Las sutilezas de interpretación aportadas por las investigaciones más recientes, nos obligan a analizarlas, tanto teórica como experimentalmente.

La interacción de un cromóforo con su ambiente así métrico se puede medir por la fuerza rotacional. Se puede decir que la asimetría inducida en la distribución electrónica de un cromóforo se puede deducir de la fuerza rotacional, ésta a la que llamaremos  $R_k$ , está relacionada con los momentos dipolares magnético y eléctrico inducido por la ecuación:

$$R_k = \mu_e^k \cdot \mu_m^k$$

donde  $\mu_e^k$  y  $\mu_m^k$  tienen las dimensiones de momentos dipolares eléctrico y magnético (17). Un Debye (D), unidad de momento dipolar es igual a  $1 \times 10^{-18}$  ues e igual a  $1 \times 10^{-18}$  cgs.

El cromóforo 17 $\beta$ -acetilo tiene un fuerte efecto de Cotton positivo, a la temperatura ambiente (9) y el acetato de 5 $\alpha$ -pregnan-3 $\beta$ -ol-20-ona (XXVII) tiene una fuerza rotacional de  $+11.4 \times 10^{-40}$  cgs a 27 $^{\circ}$ , el cual aumenta a  $13.6 \times 10^{-40}$  cgs a -192 $^{\circ}$ . Este cambio se atribuye a un equilibrio entre los dos conformeros (los cuales corresponden a valores de  $\theta$  aproximadamente de 210 $^{\circ}$  y 270 $^{\circ}$ ), de estos datos, considerando una diferencia de energía entre los conformeros de 1.1 Kcal, se calculó la fuerza rotacional de cada conformero y se encontró que estaba de acuerdo con lo esperado.

Hay un número de puntos relacionados con los cálculos descritos que requieren algunos comentarios. Primero se considerará el efecto de Cotton. Ha sido muy grande la utilidad cualitativa del mismo (15,18) pero se debe de tener cuidado al hacer predicciones acerca de sistemas que contengan grupos en octantes positivos y negativos mientras no se ten-



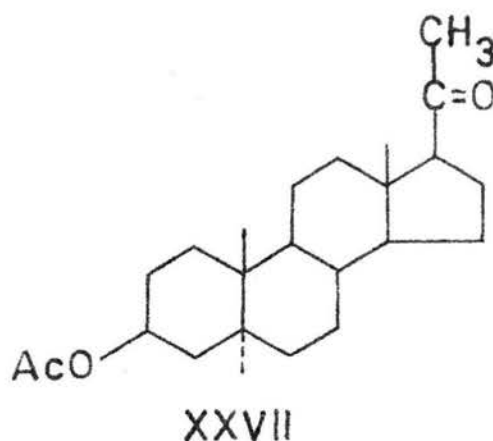
gan cálculos cuantitativos (19). En este caso, es claro que la conformación con  $\theta = 210^\circ$  debería exhibir un fuerte efecto de Cotton positivo, ya que la mayor parte del esteroide está tan alejado del carbonilo que no tiene una acción significativa sobre el efecto de Cotton, siendo entonces el metilo 18 y el anillo D los que realmente determinan la curva. Cuando  $\theta$  es igual a  $180^\circ$ , los átomos de carbono que no están en un plano nodal, se encuentran en un octante positivo y la curva será por lo tanto positiva. Conforme  $\theta$  aumenta sobre  $180^\circ$ , el metileno 15 baja al octante negativo, pero dependiendo de la localización de la superficie perpendicular a la ligadura C=O, puede estar en el octante frontal positivo. Al continuar el aumento de  $\theta$  hasta  $210^\circ$ , el metileno 15 tiende a alejarse hacia atrás del oxígeno y su posición con respecto al plano nodal está en duda. Simultáneamente C-14, el cual se encuentra en el octante izquierdo posterior, se desplaza del octante superior al inferior, a menos que haya cruzado la misma superficie nodal en algún punto. El metilo 18, baja al plano del carbonilo y se inclina hacia el octante frontal ó se encuentra en el mismo. Los carbonos 12, 13 y probablemente 14 tienen un efecto importante, de carácter positivo, pero se desconoce su magnitud.

Hay entonces, al menos, seis carbonos que contribuyen al efecto de Cotton, tres de las contribuciones son conocidas solo cualitativamente, las otras se desconocen. Conforme  $\theta$  continua aumentando, aún el comportamiento cualitativo-predicho para el efecto de Cotton no se puede establecer por la falta de conocimiento de un plano nodal. La predicción solo es posible cerca de  $\theta = 360^\circ$  cuando todos los átomos ocu-

pan un octante negativo.

Las conclusiones que se pueden sacar de los datos del efecto de Cotton son más bien confirmativas de la conformación propuesta al principio, y el cambio pequeño observado con la variación de la temperatura, indica que si el compuesto fuera una mezcla de conformeros, cualquiera de los otros, se encuentran presentes en cantidades muy pequeñas ó que tienen rotaciones similares a las del conformero principal.

Ahora podemos examinar el comportamiento para el compuesto XXVII en base con la teoría disponible. En un análisis detallado publicado con anterioridad (9) se llegó a conclusiones que parecen ser correctas pero debido a que el análisis fué incompleto las implicaciones de una generalización son dudosas. A continuación se pretende extender el análisis hasta los límites de la teoría disponible



Existen dos problemas, que deben tomarse en cuenta: la conformación del anillo de cinco miembros (15,20) y la barrera rotacional de la ligadura que une el grupo carbonilo a un carbono tetrahedral en una molécula del tipo de la acetona. El primer problema parece que no afecta seriamente las conclusiones, ya que se calcularían las energías relativas -

semejantes para los conformeros posibles, con cualquier conformación razonable del anillo de cinco miembros. El segundo problema, ó sea la barrera rotacional en la acetona, ha sido satisfactoriamente resuelto (21) encontrándose que la barrera de energía es de 0.8 Kcal/mol en la acetona, siendo la conformación con el mínimo de energía, aquella en la cual, un hidrógeno eclipsa al oxígeno.

La energía de rotación es de 0.8 Kcal/mol cuando  $\theta = 0^\circ$ , y el grupo metilo 21 está eclipsado por el metileno 16. Este valor oscila sinusoidalmente, encontrándose a  $60^\circ$  un valor de cero y a  $120^\circ$  un máximo de 0.8 Kcal/mol y así sucesivamente (Tabla I). Superpuestas a esta función estarán las debidas a las interacciones de van der Waals. Estas incluyen las del grupo metilo 21 con: el metileno 16, el carbono 13, el metilo 18, además existe la del átomo de oxígeno con el metileno 18. Las interacciones entre el metilo 21 y el metileno 16 se pueden comparar con la función del butano, de tal manera que puede asignársele un valor de 0.6 Kcal cuando  $\theta = 0^\circ$ , disminuyendo a 0.8 Kcal cuando  $\theta = 60^\circ$  y siendo cero cuando  $\theta = 120^\circ$ , aumentando nuevamente a 0.8 Kcal cuando el ángulo es de  $300^\circ$ . La interacción entre el metilo 21 y el C-13 se puede representar por una función similar con el máximo a  $120^\circ$ . La interacción entre el metilo 21 y el metilo 18 es difícil de calcular exactamente, el máximo debe encontrarse al rededor de  $\theta = 90^\circ$  y tiene que ser similar a la interacción *syn axial* 1,3-dimetilo, con un valor de 3.7 Kcal/mol (22). Al ser  $\theta = 30^\circ$  y considerar la distancia entre los grupos metilo, este valor debe de ser menor de 0.8 Kcal, cuando  $\theta = 60^\circ$  debe ser mayor de 0.8 Kcal manteniéndose este va-

TABLA 1

Interacciones calculadas en 17 $\beta$ -20-ceto esteroides

Interacción	0	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	3
C-17-C-21 Torsión	0.8	0.4	0	0.4	0.8	0.4	0	0.4	0.8	0.4	0	0	0.
21Me-C-16	6.0	3.4	0.8	0.2	--	--	--	--	--	--	0.2	0.8	3.
21Me-C-13	--	0.2	0.8	3.4	6.0	3.4	0.8	0.2	--	--	--	--	--
18Me-21Me	--	0.4	1.6	3.7	3.7	0.8	0.2	0	--	--	--	--	--
O-18Me	--	--	--	--	--	--	--	0.1	0.5	1.1	1.1	1.1	0.
Pregnan-20-ona	6.8	4.4	3.2	7.7	10.5	4.6	1.0	0.7	1.3	1.7	1.9	1.9	4.

TABLA 2

Interacciones calculadas en 17 $\alpha$ -20-ceto esteroides

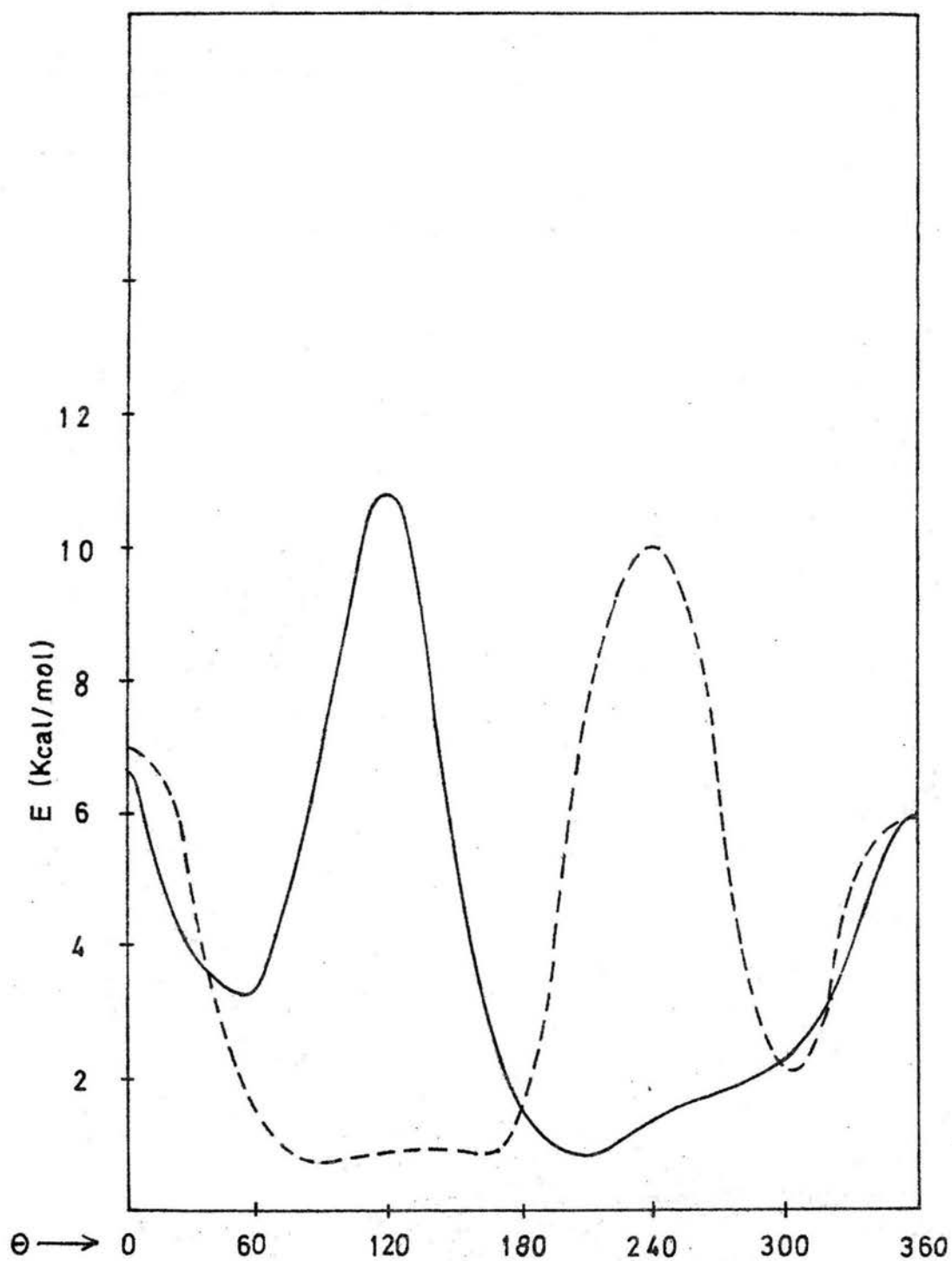
C-17-C-21	0.8	0.4	0	0.4	0.8	0.4	0	0.4	0.8	0.4	0	0.
21Me-C-16	6.0	3.4	0.8	0.2	--	--	--	--	--	0.2	0.8	3.
21Me-C-13	--	--	--	--	--	0.2	0.8	3.4	6.0	3.4	0.8	0.
21Me-C-14	--	--	--	--	--	--	--	--	0.2	0.6	0.2	--
21Me-C-12	--	--	--	--	--	0.2	0.8	3.7	3.0	1.2	0.2	--
O-C-12	0.2	1.1	0.5	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Total	7.0	4.9	1.3	0.6	0.8	0.8	1.6	7.5	10.0	5.8	2.0	4.

<sup>+</sup> Si no se establece otra cosa los números se tomaron de las referencias 14 y 19

lor máximo hasta  $\theta = 120^\circ$ , para luego bajar a 0.8 Kcal cuando  $\theta = 150^\circ$ . El resto de la función se toma como sinusoidal, igual que en el caso antes mencionado. La interacción del oxígeno con el metilo 18 no tiene una analogía exacta con otros sistemas conocidos. Tal vez, el valor para la interacción entre el oxígeno y el metilo de la 2-terbutil-ciclohexanona - ecuatorial (1.1 Kcal/mol) (23), sea lo más aproximado que se pueda encontrar. El resto de la curva se toma como proporcional a la curva metilo-metilo, desplazada apropiadamente. Estas funciones de energía se han resumido en la Tabla I. Cuando se suman y se grafican los resultados, se obtiene la Gráfica I. Puede verse que existe un mínimo de energía cerca de  $\theta = 210^\circ$ , y otro cerca de  $\theta = 60^\circ$  siendo este último como 2.5 Kcal/mol mayor que el primero. Esta diferencia de energía es suficiente para que aún considerando las inexactitudes de los cálculos, pueda esperarse que exista una cantidad pequeña del conformero de mayor energía a la temperatura ambiente. A continuación examinaremos la forma de la curva en el intervalo de  $\theta = 210$  a  $300^\circ$ . El compuesto (XXVII) se ha descrito en términos de dos conformeros (9) con valores aproximados para  $\theta$  de  $210$  y  $270^\circ$ , pero parece que no hay evidencia para la existencia de tales conformeros, más bien, hay un solo conformero, el cual cuando el grado de libertad vibracional\* en cuestión se excita, oscila entre los límites indicados. Es impor

---

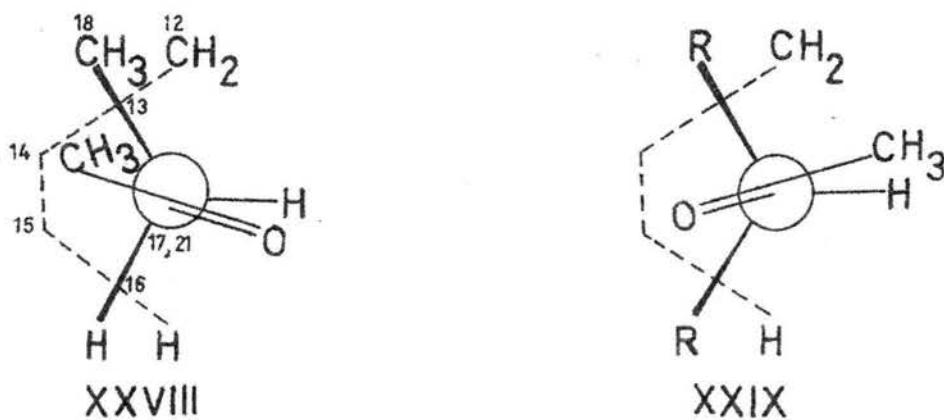
\* Una molécula de  $n$  átomos tiene  $3n$  grados de libertad, tres de los cuales se asignan al movimiento translacional, tres al rotacional y el resto  $(3n-6)$  son los grados de libertad vibracional (24).



Energias conformacionales de  
pregnan-20-ona (—) y de 17 $\alpha$ -pregnan-20-ona(---)  
como una funcion de  $\theta$

tante hacer notar que los errores inherentes a este cálculo, no permiten tener mucha confianza en cuanto a la forma cuantitativa de la curva, pero no hay razón para sospechar que algún error cualitativo permita la existencia de dos conformeros separados en esta región.

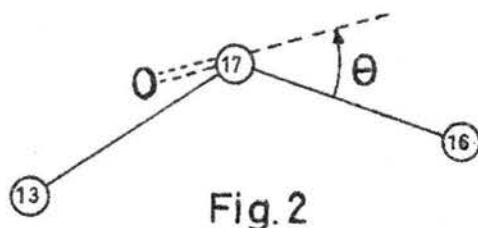
Ahora consideremos el momento dipolo de la pregnan-3,20-dione (XXVI). El momento observado corresponde a un ángulo de  $133^\circ$  entre los dipolos. En los modelos Dreiding, el ángulo medido entre los dipolos resulta ser de  $\theta = 90^\circ$  ó  $\theta = 210^\circ$  (XXVIII y XXIX respectivamente). El primer valor, analizando la Figura I, no puede ser tomado en consideración, en cambio el último corresponde a las conclusiones originales.- (6).



Finalmente se ha estudiado la conformación de la cadena lateral en la serie  $17\alpha$  por la medida del momento dipolar de la  $5\beta$ - $17\alpha$ -pregnan-3,20-diona. La interpretación de las curvas de dispersión óptica rotatoria de los compuestos  $17\alpha$  se ha dado con anterioridad (9), pero en ellas quedan comprendidos los efectos de varios átomos distribuidos entre los octantes positivos y negativos que no son convincentes, por las mismas razones mencionadas para el isómero  $17\beta$ . En este sistema el oxígeno debe de quedar sobre el anillo D, de tal manera

que se espera un momento dipolar muy grande para molécula. - La energía como una función de  $\theta$ , se puede calcular como se indicó antes, los valores apropiados se ordenaron en la Tabla 2.

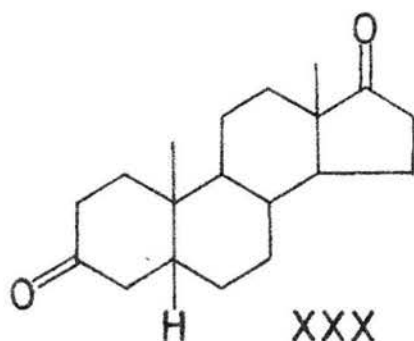
Aquí los cálculos indican que los arreglos favorables tienen una  $\theta$  (medida como en la Figura 2) variable desde  $90^\circ$  a  $150^\circ$  sin cambio considerable de energía. Hay otro conformero con el valor de  $\theta$  cercano a  $300^\circ$ , pero debido a que parece tener una energía suficientemente alta puede considerarse que no contribuye mucho al momento dipolo a temperatura ambiente.



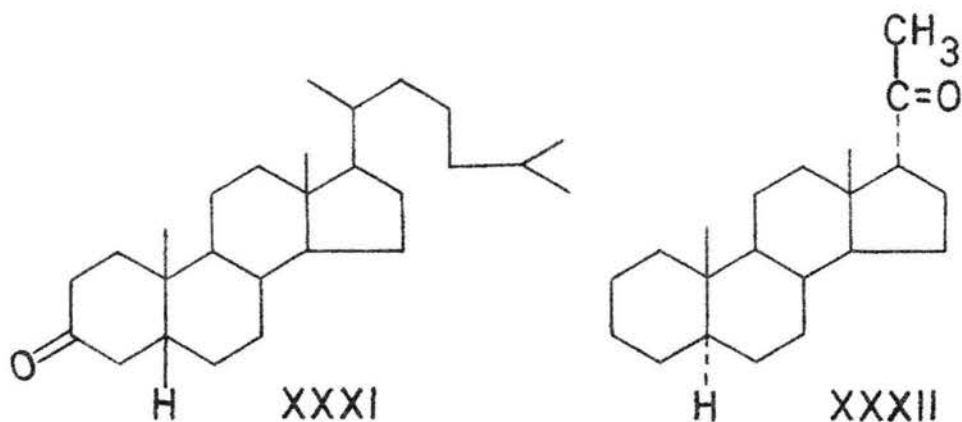
Tomando en cuenta la cadena lateral  $17\alpha$ , se consideró el momento dipolar del único esteroide disponible, una 3, 20-diona de la serie  $5\beta$ . Aquí hay que considerar que mientras los 3 ceto-esteroides  $5\alpha$  no presentan problemas relativos al anillo A, la situación conformacional en el mismo anillo de los esteroides de la serie  $5\beta$ , nunca ha sido completamente determinada (25). Nace y Turner (26) interpretaron un estudio del momento dipolar de la  $5\beta$ -androstan-3,17-diona (XXX) en términos de una cantidad apreciable de forma de bote en equilibrio con la de silla. Puesto que se determinó el momento dipolar de una 3,12-diona (27) y se encontró que era justamente el calculado para el anillo A en la forma de silla, ahora parece que la desviación del valor experimental del --



calculado para la silla por Nace y Turner, es debido al anillo D, que puede tener alguna conformación diferente a aquella que se le atribuyó. Aún si tal deformación ocurriera en el presente caso, con el C-17 tetrahédrico, no se afectarían significativamente nuestras conclusiones.

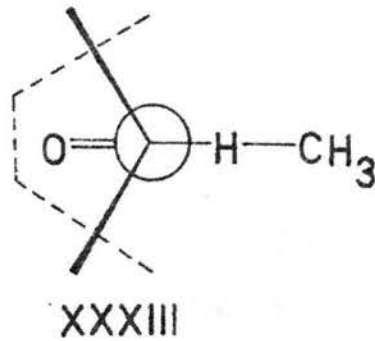


Así la predicción es, que la cadena lateral  $17\alpha$  tiene un  $\theta$  promedio cercano a  $120^\circ$  el cual corresponde a un ángulo entre los dipolos de aproximadamente  $40^\circ$ . Los momentos dipolares de cada grupo por separado, deben de ser obtenidos del análisis de la  $5\beta$ -colestano-3-ona (XXXI) (3.1D) y de la  $17\alpha$ -pregnan-20-ona (XXXII). Se ha usado el valor del isómero  $17\beta$  (2.64D) para el último, lo cual solo produce un pequeño error. Cuando



se midió el momento de la  $5\beta$ - $17\alpha$ -pregnan-3,20-diona (XXIII) - se encontró el valor de  $5.16 \pm 0.01D$ . Este valor correspondió a un ángulo de  $52^\circ$  entre los dipolo, el cual está de acuerdo con los cálculos de energía. De lo anterior se deduce que una

sola conformación (XXXIII), con una amplia oscilación sobre la ligadura C-17-C-20 parece concordar tanto con la teoría - como con la experiencia.



PARTE EXPERIMENTAL\*

17 $\alpha$ -pregnenolona (XVIII).- A 30 g de pregnenolona se le agregaron 1.5 l de una solución de hidróxido de potasio en metanol al 5% (75 g de hidróxido de potasio en 75 ml de agua y 1.425 l de metanol). Se hirvió a reflujo durante 12 horas y en caliente se vertió sobre 900 ml de agua destilada, se dejó enfriar y el producto blanco obtenido se filtró y lavó con agua (11), pesando 23.84 g y resultando ser materia prima recuperada.

---

\* Los microanálisis fueron hechos por el Dr. A. Bernhart, Mülheim (Alemania). Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de Kofler y no están corregidos. Las rotaciones se determinaron entre 16 y 22° con un tubo de 1 dm en la línea D del sodio (589 m $\mu$ ). Las curvas de dicroísmo circular se determinaron en un dicrógrafo Roussel-Jouan en la Universidad de Estrasburgo. Los espectros de absorción en el infrarrojo, se determinaron en un espectrofotómetro UNICAM SP-200. Los espectros de resonancia magnética nuclear se determinaron en el Instituto de Química, UNAM, en un espectrómetro analítico Varian A-60 utilizando CDCl<sub>3</sub> como disolvente y tetrametilsilicio (TMS) como referencia interna. Los espectros de absorción en el ultravioleta fueron determinados en un espectrofotómetro Perkin-Elmer, Modelo 202. La pureza de las sustancias se verificó por cromatografía en capa delgada de sílice G de Merck, utilizando vapores de yodo como revelador. Los momentos dipolares se determinaron en Wayne State University en un dipolómetro DMOL Wissenschaftlich-Technische-Werkstätten, en solución de benceno a 25°.

Agradezco al Profesor G. Ourisson las determinaciones de las curvas de dicroísmo circular; al Químico E. Diaz su valiosa ayuda en la interpretación de los espectros de resonancia magnética nuclear y al Dr. N. L. Allinger las determinaciones de los momentos dipolares.

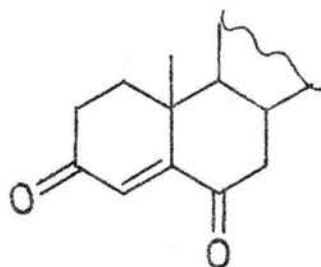
La solución filtrada se saturó con cloruro de sodio y extrajo con eter etílico. El extracto etereo se lavó con agua hasta neutralidad, se secó con sulfato de sodio anhidro, filtró y evaporó a sequedad al vacio. El residuo, mezcla de los dos isómeros ( $17\beta$  y  $17\alpha$ ), pesó 5.2 g y fundió a  $135-139^{\circ}$ . Se utilizó sin purificar para la siguiente reacción.

A 6 g de la mezcla anterior, se le agregaron 12 ml de anhídrido acético y se hirvió a reflujo durante una hora. Después de enfriar se virtió sobre 200 ml de agua y se extrajo con eter etílico. El extracto etereo se lavó con agua hasta neutralidad, se secó con sulfato de sodio anhidro, filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo, 6.71 g se cristalizaron fraccionadamente en eter etílico. El producto menos soluble es el isómero  $17\alpha$ , lográndose aislar 2.47 g del isómero puro, con p.f.  $170-172^{\circ}$ ;  $[\alpha]_D -137^{\circ}$  (c, 1;  $\text{CHCl}_3$ ).

2 g de acetato de isopregnenolona en 137 ml de metanol se hirvieron a reflujo hasta disolución total (10 minutos) y después se añadió una solución de 1.37 g de bicarbonato de sodio en 48 ml de agua, continuándose el calentamiento durante 5 minutos. En seguida se destilaron, en 45 minutos, 30 ml de metanol de la mezcla de reacción, prosiguiéndose el calentamiento de la solución, ahora transparente, 45 minutos más. La solución se enfrió y virtió en 200 ml de agua. El precipitado blanco obtenido después de enfriar exteriormente con hielo, se filtró y después se disolvió en eter etílico, secó con sulfato de sodio anhidro, filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo 1.8 g se cristalizó de eter-hexano, obteniéndose unas agujas de p.f.  $171-172^{\circ}$ ;  $\nu_{\text{máx}}^{\text{C}_2\text{Cl}_4}$  3300 y  $1720 \text{ cm}^{-1}$ .

17 $\alpha$ -progesterona (XXII).- 500 mg de isopregnenolona se disolvieron en 70 ml de acetona (tridestilada de dicromato de sodio y ácido sulfúrico), y con agitación y en atmósfera de nitrógeno, se adicionaron de una sola vez 0.46 ml del reactivo de Jones (12) (26.72 g de anhídrido crómico, 23 ml de ácido sulfúrico concentrado y agua hasta 100 ml de solución) y se dejó en atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos con agitación, manteniendo la temperatura durante toda la reacción entre 10 y 15°. La mezcla se vertió sobre un litro de agua y se dejó reposar una hora, obteniéndose 415 mg de un producto de p.f. 124-137°;  $\lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}}$  240 m $\mu$  (log  $\epsilon$  2.832).

Si se agrega un exceso de reactivo de Jones se obtiene un acetie amarillo con un máximo de absorción en el ultravioleta a 250 m $\mu$ , correspondiente a una dicetona del siguiente tipo:



El producto crudo de la oxidación anterior (415 mg) se disolvió en 93 ml de metanol y se agregaron 5 gotas de solución de bicarbonato de sodio al 2%. La solución se calentó a reflujo durante una hora, se dejó enfriar y neutralizó con ácido acético diluido. Se vertió sobre 1.2 l de agua, dejó reposar 2 horas y filtró obteniéndose 323 mg de un sólido cristalino. El filtrado se saturó con cloruro de sodio y el precipitado resultante se filtró pesando 65 mg (total 388 mg). El p.f de este compuesto es 120-130°;  $\lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}}$  240 m $\mu$  (log  $\epsilon$  4.114);

$V_{\text{máx}}^{\text{C}_2\text{Cl}_4}$  1702, 1680 y 1620  $\text{cm}^{-1}$ .

5 $\beta$ -17 $\alpha$ -pregnan-3,20-diona (XXIII).- 240 mg de paladio en carbón al 5% en 325 ml de etanol absoluto, se hidrogenaron a presión ordinaria hasta que ya no consumieron hidrógeno. Se agregaron 1.55 g del producto crudo de la isomerización y cuando se consumió la cantidad teórica de hidrógeno - (165 ml) se filtró el catalizador y el disolvente se evaporó al vacío (13).

El residuo se cromatografió sobre 70 g de florisil. La fracción obtenida al eluir con una mezcla de hexano-benceno (1:1) dió 1.1 g de un producto cristalino que cristalizado de pentano y después de metanol-agua tiene un p.f. de 103-104°, que corresponde a la 5 $\beta$ -17 $\alpha$ -pregnan-3,20-diona.

De la fracción obtenida por elución con benceno-cloroformo (3:1) se obtuvieron 100 mg de isoprogesterona.

La 5 $\beta$ -17 $\alpha$ -pregnan-3,20-diona es homogénea en placa fina de sílice y en cromatografía en papel;  $[\alpha]_D^{25} -58^\circ$  (c, 0.006; dioxano); D.C. (c, 1.6; dioxano)  $[\theta]_{293} -8877$ ;  $V_{\text{máx}}^{\text{C}_2\text{Cl}_4}$  1707 y 1700  $\text{cm}^{-1}$  (inflexión);  $V_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$  1730  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}}$  281-282  $\mu$  ( $\log \epsilon$  1.71); R.M.N: ppm, multiplicidad, protones a que corresponde la señal; 3.18 (2H), señal múltiple (C-17 y C-4), 2.17 (3H) singulete (C-21), 1.03 (3H), singulete (C-18) y 0.95 (3H) - singulete (C-19).

Análisis para  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_2$

Calculado: %C 79.70; %H 10.19

Encontrado: %C 79.55; %H 10.06.

## CONCLUSIONES

Se determinó la conformación de la cadena lateral de la pregnan-20-ona y de su isómero en 17 (17 $\alpha$ -pregnan-20-ona), por medio del análisis conformacional y de las medidas de los momentos dipolares de las 3,20-dionas correspondientes.

Se establecen algunas limitaciones del uso cuantitativo de la dispersión óptica rotatoria en el análisis conformacional de moléculas conteniendo grupos en octantes positivos y negativos.

## BIBLIOGRAFIA

1. E. L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, MacGraw-Hill Book Co. Inc., New York (1962). P. 124.
2. K. Mislow, Introduction to Stereochemistry, W. A. Benjamin Inc., New York, Amsterdam (1966). P. 70.
3. Ver referencia 2 P. 82.
4. F. V. Brutcher y W. Bauer, J. Am. Chem. Soc., 84, 2236 (1962).
5. C. Djerassi y W. Klyne, J. Am. Chem. Soc., 79, 1506 (1957).
6. N. L. Allinger y M. A. DaRooge, J. Am. Chem. Soc., 83, 4256 (1961).
7. S. Rakhit y C. R. Engel, Can. J. Chem., 40, 2163 (1962).
8. C. Djerassi, Bull. Soc. Chem. France, 741 (1957).
9. K. M. Wellman y C. Djerassi, J. Am. Chem. Soc., 87, 60 (1965).
10. A. S. Dreiding, Helv. Chim. Acta, 42, 1339 (1959).
11. A. Butenandt y G. Fleischer, Ber., 70, 96 (1937).
12. C. Djerassi, C. R. Engel y A. Bowers, J. Org. Chem., 21, 1547 (1956).
13. P. Crabbé, P. L. Leeming y C. Djerassi, J. Am. Chem. Soc., 80, 5258 (1958).
14. N. L. Allinger, J. Allinger y M. A. DaRooge, J. Am. Chem. Soc., 86, 4061 (1964).
15. P. Crabbé, Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry, Holden-Day Inc., San Francisco (1965). P. 134.
16. N. L. Allinger, G. D. Carpenter y M. A. DaRooge, J. Org. Chem., 30, 1423 (1965).
17. a) Ver referencia 15 P. 4 Cap. I; b) C. Djerassi, Optical Rotatory Dispersion, McGraw-Hill Book Co. Inc., New York (1960) Cap. 12.
18. Ver referencia 17.
19. W. Moffitt, R. B. Woodward, A. Moscowitz, W. Klyne y C. Djerassi, J. Am. Chem. Soc., 83, 4013 (1961).
20. F. V. Brutcher, T. Roberts, S. J. Barr y N. Pearson, J. Am. Chem. Soc., 81, 4915 (1951).
21. J. D. Swalen y C. C. Costain, J. Chem. Phys., 31, 1562 (1959).



22. N. L. Allinger y M. A. Miller, J. Am. Chem. Soc., 83, 2145 (1961).
23. N. L. Allinger y H. M. Blatter, J. Am. Chem. Soc., 83, 994 (1961).
24. K. Nakanishi, Infrared Absorption Spectroscopy, Holden-Day Inc., San Francisco (1962). P. 18.
25. E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal y G. A. Morrison, Conformational Analysis, Interscience Division of J. Wiley, New York (1965). P. 160.
26. H. R. Nace y R. B. Turner, J. Am. Chem. Soc., 75, 4063 (1965).
27. C. L. Neumann, No publicado.

SEGUNDA PARTE

SINTESIS Y ESTEREOQUIMICA DE NUEVOS ESTEROIDES  
CON UN ANILLO E ADICIONAL.

## INTRODUCCION

Recientemente se ha despertado un gran interés por los esteroides alquilados en 16. Esto se debe en gran parte, a las potentes propiedades farmacológicas de la dexametasona (16 $\alpha$ -metil-9 $\alpha$ -fluor-prednisolona). Los métodos de que se dispone actualmente para la introducción de sustituyentes en la posición 16 en el núcleo de los esteroides, utilizan fundamentalmente, la reacción de adición 1-4 sobre 16-en-20-oxo-esteroides, fácilmente asequibles. Entre estas reacciones se pueden mencionar la adición del reactivo de Grignard y del diazometano (1) para la formación de los 16-alkil-esteroides.

Una amplia variedad de reactivos nucleofílicos se han logrado adicionar a la doble ligadura de 16-en-20-oxo-esteroides, como ejemplo, se adicionan grupos alcoholóxico, amino y tiol formando los 16 $\alpha$ -alco (2), 16 $\alpha$ -alkilamino y 16 $\alpha$ -alkil-tio derivados (3) correspondientes. De una manera similar, las nitro-parafinas, en las condiciones de reacción apropiadas, dan origen a los 16 $\alpha$ -nitro-alkil derivados (3).

Constituyen otros ejemplos de adición nucleofílica al sistema 16-en-20-ceto el ácido cianhídrico (4), el malonato de etilo (3), y algunas cetonas con hidrógenos activos en  $\alpha$ (5).

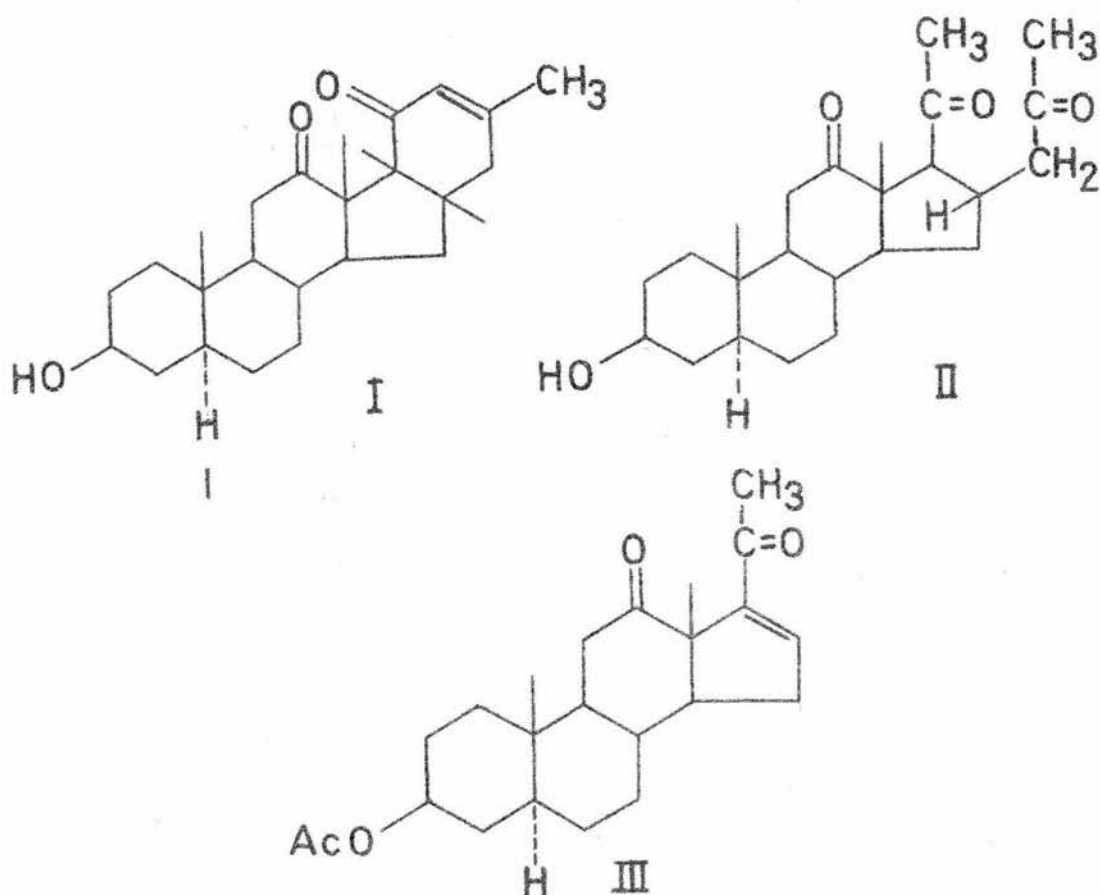
Además de las reacciones de adición de reactivos nucleofílicos, Williams y Bladon (6) han usado reacciones fotoquímicas que permiten introducir sustituyentes 16 $\alpha$ -alkilo oxigenados.

La formación de un anillo adicional E, para dar origen a esteroides pentacíclicos, generalmente se efectúa introduciendo en la posición 16, un sustituyente que poste-

riormente permita la ciclización con el carbono 21.

Se han realizado numerosas síntesis de este tipo en el campo de los esteroides, por lo que es conveniente mencionar algunas de ellas.

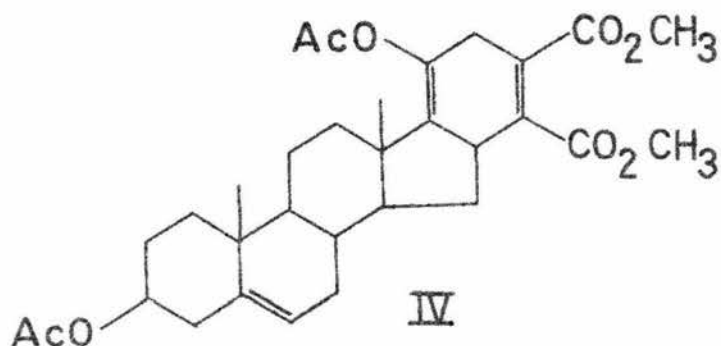
La síntesis del compuesto I se llevó a cabo utilizando el intermediario II, obtenido por una adición de acetona por medio de una reacción de Michael, al sistema 16-en-20-ceto, del compuesto III. Por un tratamiento alcalino del intermediario II se lleva a cabo la formación del anillo E mediante una reacción interna de Claisen (7).



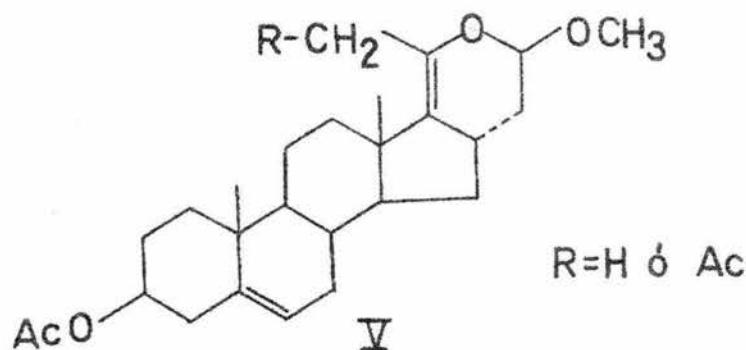
Wall y colaboradores al intentar la síntesis de compuestos semejantes a I, pero carentes de una función carbonilo en 12, observaron que la adición nucleofílica en la posi

ción 16 no se lleva a cabo, no pudiendo por lo tanto, formar se el anillo E. Sin embargo estos mismos autores, en un trabajo posterior, reportaron que si el sustituyente en la posición 12 es un oxhidrilo o un acetato, sí se efectúa la reacción aunque el rendimiento es muy bajo (8).

Otra manera de obtener compuestos pentacíclicos consiste en utilizar la reacción de Diels-Alder. El  $3\beta$ -20-diacetoxi-pregna-5,16,20-trieno reacciona rápidamente con el acetilen-dicarboxilato de metilo para dar el compuesto IV (9).

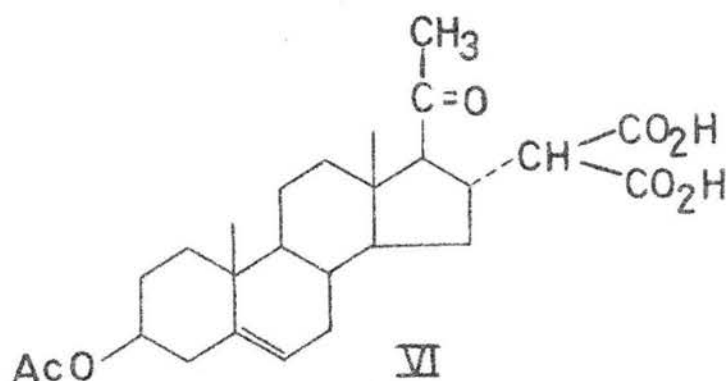


De la misma manera el acetato de 16-dehidropregnenolona, reacciona con un exceso de eter metilvinílico para dar V (10), (cuyos distintos espectros concuerdan con un sistema de dehidropirano). Estas adiciones de éteres vinílicos se extendieron a otros 16-en-20-ceto esteroides y ocurren selectivamente y con buen rendimiento. Para probar la selecti-



vidad a este sistema se usaron varios sustratos que tuvieran otra cetona  $\alpha, \beta$ -nosaturada, por ejemplo, 4-en-3-ceto y 1,4,9(11)-en-3-ceto. En todos los casos, la adición se efectuó exclusivamente sobre el sistema 16-en-20-ceto.

Utilizando inicialmente una adición de Michael se obtiene otro esteroide pentacíclico que contiene en el anillo E una  $\beta$ -dicetona. Si la  $3\beta$ -acetoxi-pregnan-5,16-dien-20-ona se trata con el ester malónico monosodado, produce el ácido  $3\beta$ -hidroxi-20-oxo-pregnen-5-16 $\alpha$ -ilmalónico (VI). Por hidrólisis de este ácido se obtiene el esteroide deseado (11).

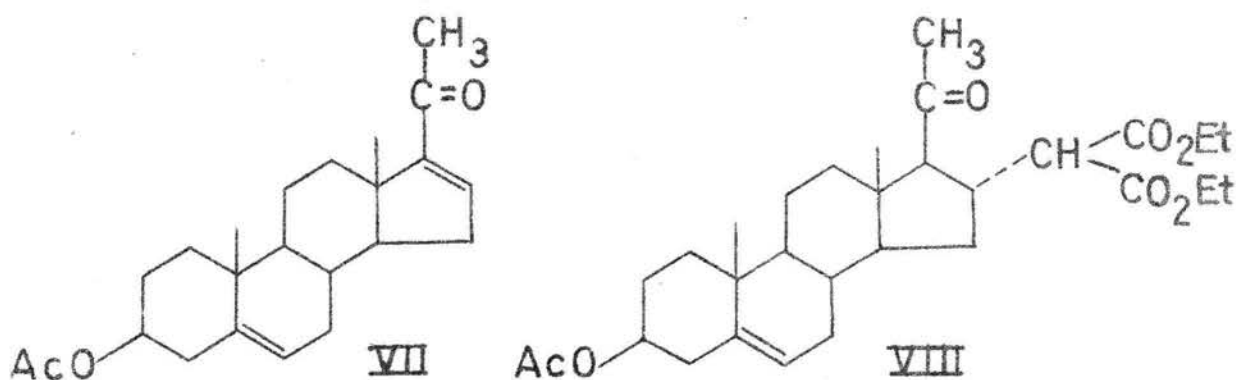


Los esteroides pentacíclicos presentan problemas estereoquímicos en la configuración de los átomos de carbono 16 y 17. Para estudiarlos se han utilizado métodos físicos, como la dispersión óptica rotatoria y la resonancia magnética nuclear.

## DISCUSION

El objeto de esta tesis es exponer los nuevos resultados obtenidos en esta serie de esteroides pentacíclicos, - así como algunos aspectos estereoquímicos de los compuestos-obtenidos.

La adición de Michael (12) del anión del malonato de dietilo sobre el acetato de 16-dehidro-pregnenolona (VII) produce el 3 $\beta$ -acetoxi-16 $\alpha$ -biscarbetoxi-etil-pregnen-5-20-ona (VIII) (3). La estereoquímica de este compuesto, se asignó - basándose en la regla de la retaguardia o sea que el nuevo - sustituyente se une a la molécula por el lado menos impedido.



Este compuesto no presenta absorción intensa en la región del ultravioleta (220-340 m $\mu$ ). En el infrarrojo tiene dos bandas en la región de vibraciones longitudinales del carbonilo. En el espectro de resonancia magnética nuclear se encuentra un-singulete que corresponde al C-18 (3H) y otro que se asignó-al C-19 (3H), cuyas posiciones estan de acuerdo para las con-figuraciones 16 $\alpha$ , 17 $\beta$  (13). Dos señales sencillas indican la presencia de la metil cetona y del acetato. La configuración 16 $\alpha$ , 17 $\beta$  se comprobó por el espectro de dicroismo circular, cu-ya curva es positiva.

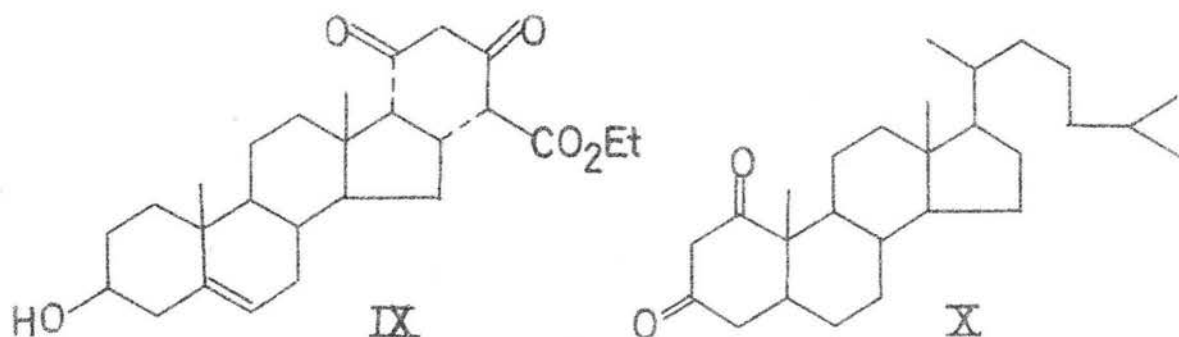
El uso de la dispersión óptica rotatoria para la elucidación de estructuras y determinaciones configuracionales, se debe a los estudios de Djerassi y colaboradores (14). Aunque estos trabajos se efectuaron sobre cetonas cíclicas, también se obtuvo información de gran valor acerca de la configuración de los sustituyentes unidos al centro asimétrico situados en la vecindad de un carbonilo alifático. Es así como la dispersión óptica rotatoria se ha empleado con éxito para determinar la configuración de la cadena lateral 17-acetilo de los esteroides: la cadena lateral orientada a  $17^{\beta}$  de un derivado del pregnano produce un fuerte efecto de Cotton positivo, mientras que la  $17^{\alpha}$  tiene un efecto de Cotton negativo. La aplicación de esta técnica constituye un método conveniente para establecer la estereoquímica en el C-16 y C-17 en pregnanos 16-sustituidos y 17-isopregnanos.

Se encontró que la introducción de un sustituyente en la posición  $16^{\alpha}$  tiene muy poca o ninguna influencia en el efecto de Cotton asociado con el cromóforo 20-ceto. Sin embargo la situación es completamente diferente en el compuesto 16, 17 cis. La mayoría de los 20-ceto pregnanos con sustituyentes en  $16^{\beta}$  muestran una disminución notable en el efecto de Cotton positivo de la cadena lateral  $17^{\beta}$ -acetilo (15).

Si el compuesto VIII se somete a una condensación interna de Claisen (16), se obtiene el esteroide pentacíclico:  $3^{\beta}$ -hidroxi, 16:24-ciclo-21-nor-col-5-en-20,23-diona, 24-carboxilato de etilo (IX). Este compuesto presenta un efecto de Cotton positivo en el dicroísmo circular. En el ultravioleta presenta un máximo a 285 m $\mu$ . Si el espectro se hace en medio

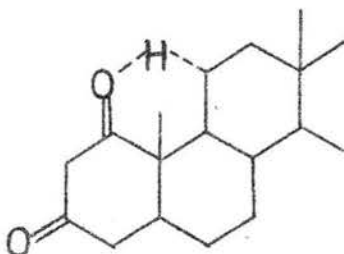


alcalino hay un efecto hipercrómico o sea un aumento en la intensidad de la absorción. Tamm y colaboradores (17) habían re



portado para una  $\beta$ -dicetona (coleston-1,3-diona) (X) un máximo a 255  $\mu$ , del que concluyeron la completa enolización de la dicetona. En medio alcalino este máximo se desplazó a 285  $\mu$  con notable elevación de las extinciones, lo cual indica una total disociación. En nuestro caso (IX), en condiciones neutras, no se pudo detectar el máximo a 255  $\mu$ , solo se obtuvo el de 255  $\mu$ , lo que indica que el compuesto IX existe predominantemente en la forma disociada. Como en el caso reportado por Tamm (17) la adición de una base, produce un incremento batocrómico de la banda de absorción a 285  $\mu$ . El espectro en el infrarrojo al estado sólido (en bromuro de potasio), presenta un doblete en 1715-1730  $\text{cm}^{-1}$  que se atribuye al acetato en C-3 y al grupo ester en C-24. Además se observa un máximo intenso a 1595  $\text{cm}^{-1}$ , el cual corresponde a la banda de elongación vibracional del carbonilo  $\alpha, \beta$ -nosaturado, desplazado por asociación (3 y 17) y que se superpone a la banda de la doble ligadura carbono-carbono menos intensa. Se encuentran espectros con máximos análogos en la ciclohexan-1,3-diona y la dimedona; en cambio la coleston-1,3-diona no-

presenta este máximo, sino dos bandas: una mediana a 1730 y la principal a  $1700\text{ cm}^{-1}$  que se atribuye a la elongación vibracional de una cetona saturada de 6 miembros, indicando que este compuesto existe más en la forma cetónica (17). La sorprendente estabilidad de la forma cetónica de la colestán-1, 3-diona (X), se debe a factores estéricos, ya que la estabilidad por quelatación intermolecular de la forma enólica, se dificulta debido a la estereoquímica de la molécula. El examen de los modelos moleculares indica aún otro efecto que debe ser decisivo: el hidrógeno  $11\alpha$  puede formar fácilmente un puente con el grupo cetónico en la posición 1 de acuerdo con la fórmula siguiente:

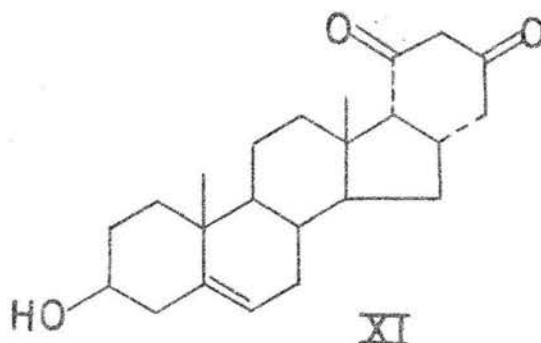


Este puente intramolecular dificulta la enolización del grupo cetónico en el carbono 1 y consecuentemente la del carbono 3.

El compuesto IX presenta un espectro de resonancia magnética nuclear en el cual la posición de los metilos 18 y 19 permanece casi sin cambio con respecto al compuesto VIII. Basándose en todos estos datos se propone para el compuesto IX la estereoquímica cis ( $16\alpha$  y  $17\alpha$ ) para la unión de los anillos D/E de tal manera que hubo un cambio en la configuración del carbono 17, durante el tratamiento alcalino. Además es conocido que generalmente una hidrindanona cis es más es

table que una trans (18). Puesto que ha habido un tratamiento alcalino fuerte, es también razonable suponer que exhibe la configuración termodinámicamente más estable o sea  $16\alpha$ ,  $17\alpha$ .

Si la condensación interna de Claisen del compuesto VIII se efectúa en condiciones drásticas, se obtiene el compuesto dicetónico:  $3\beta$ -ol,16:24-ciclo-21-nor-col-5-en-20,23-diona XI. Este compuesto también se obtiene por hidrólisis alcalina de IX. Sus propiedades espectroscópicas están de acuerdo con la estructura propuesta. Así el espectro de ultravioleta presenta un máximo a  $284 \text{ m}\mu$ , que en medio alcalino aumenta de intensidad. Presenta un efecto de Cotton positivo. En el infrarrojo existen máximos a  $1595 \text{ cm}^{-1}$  de la cetona enolizada y a  $2575 \text{ cm}^{-1}$  del oxhidrilo enólico asociado. En el espectro de resonancia magnética nuclear no cambia la posición de los metilos 18 y 19.

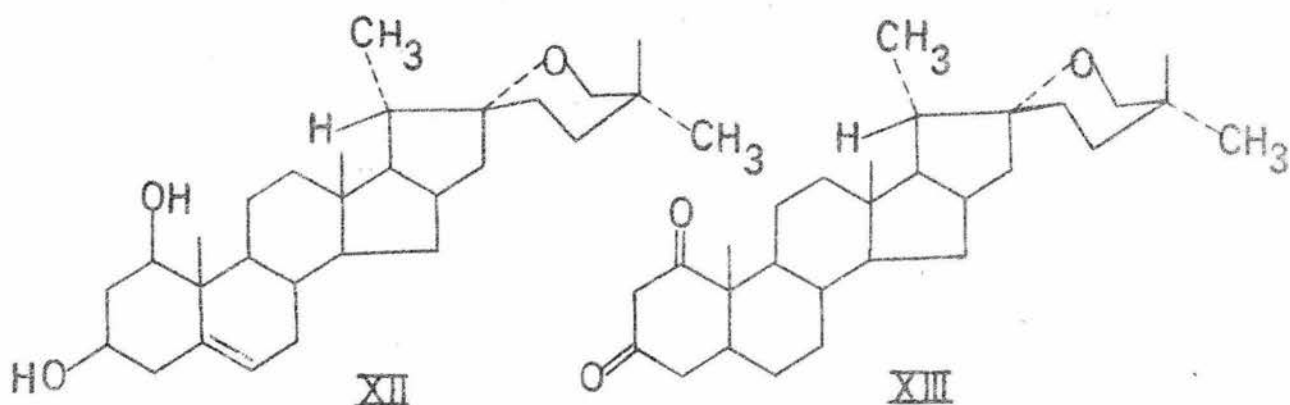


Aunque algunas propiedades físicas de la dicetona XI son ligeramente distintas a los datos reportados por Bladon (11), tales como el punto de fusión; una comparación directa muestra que ambos compuestos son idénticos. No hay abajamiento en el punto de fusión mixto,\* su polaridad por cro-

\* Agradecemos al Dr. Bladon el habernos proporcionado una muestra de la sustancia.

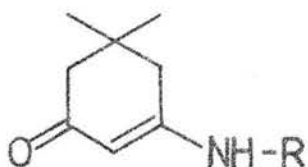
matografía en placa delgada, revelada con sulfato cérico, muestra que estas sustancias son idénticas, lo mismo que sus espectros de infrarrojo. La diferencia entre las propiedades físicas reportadas por Bladon (11) y las nuestras, se atribuye a una diferencia de los tautómeros ceto-enol, en la mezcla que se estudia.

Para continuar el estudio de las propiedades espectroscópicas de  $\beta$ -dicetonas, se sintetizó, a partir de la ruscogenina (XII) (19), la correspondiente dicetona (XIII). Este compuesto muestra dos máximos de absorción en el ultravioleta, uno a 257  $\mu$ y y otro, de menor intensidad, a 285  $\mu$ y. El máximo a 257  $\mu$ y desaparece cuando la determinación se efectúa en medio básico y aumenta notablemente la intensidad del máximo a 285  $\mu$ y. Su espectro de infrarrojo (en bromuro de potasio) presenta bandas de absorción a 1620, 1700 y 1730  $\text{cm}^{-1}$ . Estos



espectros estan de acuerdo con las observaciones hechas por Tamm (17) para la colestán-1,3-diona.

Es conocido que las  $\beta$ -dicetonas del tipo de la dimedona se condensan facilmente con aminas (primarias o secundarias) para dar compuestos de adición del siguiente tipo:



Estos compuestos tienen propiedades espectroscópicas definidas (20). Presentan dos bandas de absorción características en el infrarrojo: a  $3500\text{ cm}^{-1}$ , la banda de vibración longitudinal de la unión N-H ( $\nu_{\text{NH}}$ ) y a  $1580\text{ cm}^{-1}$  la banda correspondiente a la vibración longitudinal de la unión carbonilo  $\alpha,\beta$ -nosaturado y sustituido en  $\beta$  con un grupo amino.

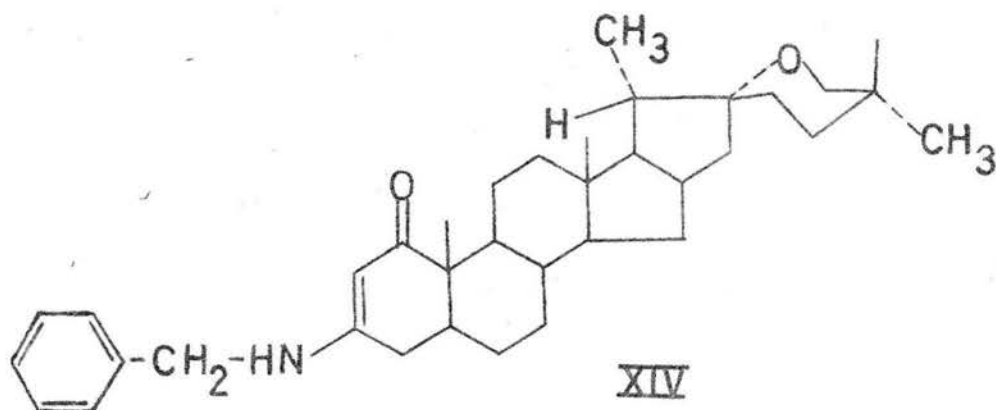
El espectro de absorción en el ultravioleta solamente presenta un máximo de absorción a  $279\text{-}281\text{ m}\mu$  con coeficientes de extinción molar cuyos logaritmos varían de 4.4 a 4.44.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de los derivados de la dimedona con aminas, presentan las siguientes señales: dos singuletes entre  $0.78$  y  $1.07\tau$ , para el gem dimetilo del anillo de la dimedona, dos singuletes entre  $1.95$  y  $2.25\tau$  correspondientes a los metilenos vecinos al gem dimetilo del mismo anillo. El protón vinílico del cromóforo aparece en la región de  $4.88$  a  $5.2\tau$ .

En vista de que la  $\beta$ -dicetona es semejante a la dimedona se decidió hacerla reaccionar con una amina sencilla como la bencilamina para ver si se comportaba de una manera semejante. A diferencia de la dimedona, en esta sustancia existen dos posibilidades de reacción: con la cetona en la posición 1 y con la cetona en 3. Debido a que la posición 3 es la menos impedida es de suponerse que el ataque de la amina sea más fácil en esta posición. Recientemente Tamm (21) ha

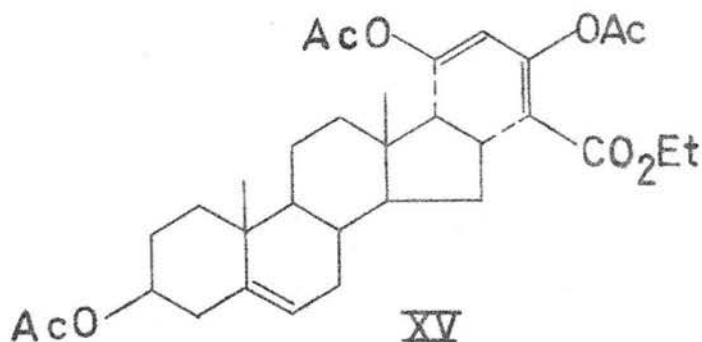
efectuado reacciones de este tipo con dicetonas en el anillo A, confirmándose que el ataque ocurre en la posición antes mencionada.

El compuesto de adición de la dicetona de la dihidroruscogenina y bencilamina (XIV) presenta un máximo de absorción en el ultravioleta a 290 m $\mu$  ( $\log \epsilon$  4.2407). Su espectro en el infrarrojo presenta dos bandas a 3400 y a 1600 cm $^{-1}$  correspondientes respectivamente, a las vibraciones longitudinales de la unión N-H y a la del carbonilo  $\alpha, \beta$ -nosaturado, sustituido en  $\beta$  con un grupo amino. Por otro lado el espectro de resonancia magnética nuclear presenta una señal a 7.3 ppm correspondientes a los protones aromáticos de la amina. El protón vinílico del cromóforo de amida vinílica aparece como un singulete a 4.9 ppm. Los datos mencionados están de acuerdo con los ya descritos para este tipo de compuestos.



Cuando el compuesto  $3\beta$ -hidroxi, 16:24-ciclo-21-nor-col-5-en-20,23-diona-24-carboxilato de etilo (IX) se somete a una acetilación con ácido acético-piridina y se hierve a reflujo, se obtiene el diacetato de enol:  $3\beta, 20, 23$ -triacetoxi, 16:24-ciclo-21-nor-col-5, 20, 23-trien-24-carboxilato de etilo (XV). El espectro en el ultravioleta de este compuesto presen

ta un máximo a 302  $\mu$ . En el infrarrojo aparecen las bandas de acetato, acetato de enol, ester y dieno. La resonancia magnética nuclear presenta además de los singuletes de los C-18 y C-19, otro del acetato y dos singuletes muy cercanos de los acetatos de enol, además del protón vinílico en 22 y el de 6.

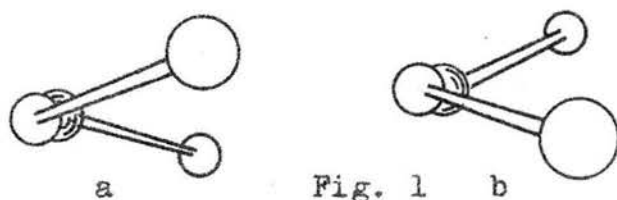


En dicroísmo circular el compuesto XV presenta un efecto de Cotton positivo a 338  $\mu$ .

Actualmente se le ha prestado atención a otros cromóforos diferentes de las cetonas, entre los cuales se encuentran los dienos ópticamente activos.

Un análisis del efecto de Cotton asociado con 1,3-ciclohexadieno ha revelado que la hélice impuesta en tal sistema por factores estructurales, constituye el mayor elemento de asimetría responsable del efecto de Cotton. La hélice de los dienos torcidos, proporciona una contribución a la actividad óptica que excede en importancia al valor suministrado por los centros asimétricos adyacentes. Se ha demostrado teórica y experimentalmente que el signo del efecto de Cotton de dienos cisoides torcidos, depende del sentido de la hélice del sistema diénico.

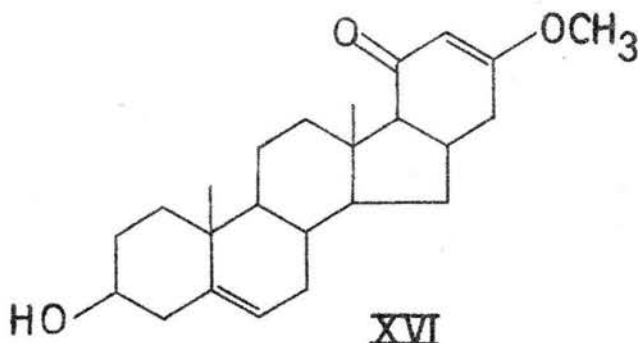
La regla de dienos cisoides se puede expresar como sigue: un fuerte efecto de Cotton asociado con la banda de absorción de menor frecuencia del dieno cisoides (260-280 m $\mu$  en compuestos policíclicos), indica que el cromóforo del dieno está torcido en la forma de una hélice a la derecha (Fig. 1-a). Un efecto de Cotton fuertemente negativo, indica que está torcido a la izquierda (Fig. 1-b) (22).



Como ya se dijo anteriormente, el compuesto XV tiene un efecto de Cotton positivo lo cual indica que el dieno forma una hélice torcida a la derecha, la única forma de que esto ocurra es que la fusión al anillo D sea cis alfa.

La dicetona XI se puede metilar con sulfato de metilo para obtener el eter de enol: 3 $\beta$ -hidroxi-16,24-ciclo-21-nor-col-5,22-dien-20-ceto-23-metoxilo (XVI).

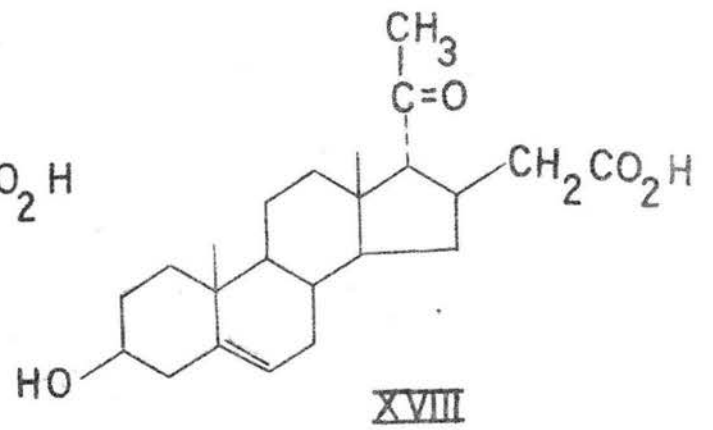
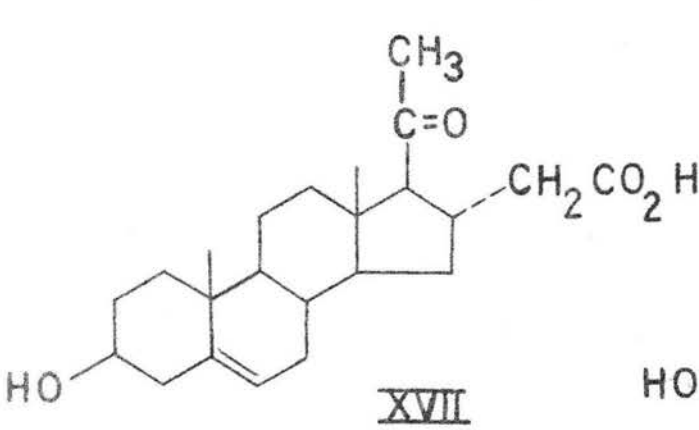
El compuesto XVI presenta un máximo en el ultravioleta a 250 m $\mu$  y en el infrarrojo tiene una banda de cetona  $\alpha$ ,  $\beta$ -nosaturada y otra de doble ligadura. En el espectro de resonancia magnética nuclear se obtienen, además de los singule-





tes para C-18 y C-19, otro para el metoxilo. El protón vinílico en C-22 aparece como un singulete y el de C-6 presenta una señal amplia debido a las interacciones con los protones vecinos. El oxhidrilo se observa claramente como un singulete.

Si la misma dicetona XI se hidroliza en condiciones alcalinas drásticas (hidróxido de potasio en etilenglicol) sufre una ruptura de  $\beta$ -dicetona dando el compuesto (XVII): ácido  $3\beta$ -hidroxi, pregnen-5-20-ona-16 $\alpha$ -acético. Tiene un efecto de Cotton positivo en 306  $\mu$ . La presencia de este máximo en dispersión óptica rotatoria, indica que debe existir una banda de absorción ópticamente activa en el ultravioleta pero no se puede detectar por ser muy débil. Su espectro en el infrarrojo (en bromuro de potasio) presenta un máximo a 2600  $\text{cm}^{-1}$  que corresponde al oxhidrilo del carboxilo y dos bandas a 1755 y 1710  $\text{cm}^{-1}$  que corresponden a los dos carbonilos (el cetónico y el del ácido). La resonancia magnética nuclear presenta singuletes para C-18, C-19 y la metilcetona y un doblete para el  $\text{CH}_2\text{-COOH}$ . Además la constante de acoplamiento  $J_{\text{H16}}$ ,  $J_{\text{H17}} = 7$  cps (en 3.1) está de acuerdo con la estereoquímica propuesta (13). Algunas de las constantes físicas de este compuesto son diferentes de las del ácido  $3\beta$ -hidróxi-isopregnen-5-20-ona-16 $\beta$ -acético (XVIII) (23). La curva de dispersión óptica rotatoria de este compuesto presenta un efecto de Cotton negativo. Los espectros de infrarrojo presentan pequeñas diferencias que se pueden atribuir a que este compuesto es isómero de XVII. Basándose en esto y en el efecto de Cotton, se puede concluir que la estereoquímica para C-16 y C-17 es 16 $\alpha$  y 17 $\beta$  (XVII).



PARTE EXPERIMENTAL

3 $\beta$ -acetoxi-16 $\alpha$ -biscarbetoxi-etil-pregnen-5-20-ona

(VIII).- A 103 ml de malonato de etilo se le fueron adicionando 3.31 g de sodio. Después de formado el anión se le agregó una suspensión de 20 g de 16-dehidropregnenolona en 103 ml de malonato de etilo. Se calentó un poco para disolver el sólido y se dejó 3 días a temperatura ambiente. El exceso de sodio se destruyó con ácido acético glacial. Se diluyó con eter y lavó con agua hasta pH neutro. La capa orgánica se se

<sup>+</sup> Los microanálisis fueron hechos por el Dr. A. Bernhard, Müllheim (Alemania). Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de Kofler y no están corregidos. Las rotaciones se determinaron entre 16 y 22° en un tubo de 1 dm en la línea D del sodio (589 m $\mu$ ) en solución de CHCl<sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario. Las curvas de dispersión óptica rotatoria fueron determinadas en un espectropolarímetro con registrador automático JASCO-U.V.-5. Las curvas de dicroísmo circular fueron determinadas en un instrumento ORD-CD JASCO en la Universidad de California y con un dicrógrafo Jouan en el Institut für Organische Chemie der Technischen, Bronschweig (Alemania). Los espectros de absorción en el infrarrojo se determinaron en un espectrofotómetro UNICAM, Modelo SP-200 con prismas de cloruro de sodio. Los espectros de resonancia magnética nuclear se determinaron en el Instituto de Química, UNAM, en un espectrómetro analítico Varian A-60, utilizando CDCl<sub>3</sub> como disolvente y TMS como referencia interna, el desplazamiento químico está expresado en partes por millón (ppm) utilizando el parámetro  $\delta^*$ . Los espectros de absorción en el ultravioleta fueron determinados en un espectrofotómetro Perkin-Elmer, Modelo 202. Las cromatografías se efectuaron en alúmina Alcoa F-20. La pureza de las sustancias se verificó en placa delgada con sílice G de Merck, utilizando vapores de yodo como revelador.

\* Agradezco al Químico E. Diaz su valiosa ayuda en la interpretación de los espectros de R.M.N.

có con sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró. El residuo se destiló al alto vacío para eliminar el exceso de malonato de etilo. El producto que no destiló, se cristalizó de hexano, obteniéndose 18.5 g del compuesto VIII de p.f. 113--115°,  $[\alpha]_D +48^\circ$ ; D.C. (c, 0.1; dioxano)  $[\theta]_{332} 0$ ;  $[\theta]_{292} +14750$ ;  $[\theta]_{248} +680$ . En el ultravioleta no presenta absorción notable.  $\nu_{\text{máx}}^{\text{TCE}}$  1725, 1695, 1235 y 820  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN: 5.38 (1H), señal amplia (C<sub>6</sub>-H), dos señales cuádruples centradas en 4.17 y 4.08 J=7- (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), (4H), 3.0 (1H), singulete (H-C<sub>3</sub>-OH), 2.1 (3H), singulete (CH<sub>3</sub>-COO), 2.02 (3H), singulete (CH<sub>3</sub>-CO), dos señales triples centradas a 1.25 y 1.2 J=7 (CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O), (6H), -1.02 (3H), singulete (C<sub>19</sub>H<sub>3</sub>), 0.7 (3H), singulete (C<sub>18</sub>H<sub>3</sub>).

Análisis para C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>O<sub>7</sub>

Calculado: %C 69.74; %H 8.58; %O 21.68

Encontrado: %C 70.06; %H 8.66; %O 21.42

3β-hidroxi,16:24-ciclo-21-nor-col-5-en-20,23-diona, 24-carboxilato de etilo (IX).- Se disolvieron 0.2 g de sodio en 4.5 ml de etanol. Se hirvieron a reflujo durante siete horas en condiciones anhidras. Al cabo de este tiempo se agregaron 9 ml de agua caliente y 7.27 ml de ácido clorhídrico concentrado, a continuación se vertió en agua y se extrajo con eter. La fase eterea se lavó con agua hasta neutralidad, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó de acetona-hexano obteniéndose 1.611 g de cristales en forma de agujas de punto de fusión 168-170°. Sin embargo este compuesto mostró dos manchas en placa delgada de sílice. Posteriores cristalizaciones con

el mismo sistema de disolventes abaten el punto de fusión del producto a 159-160°. Este compuesto ya es homogéneo en placa delgada.  $[\alpha]_D^{25} +51$ ; D.C. (c, 0.001464; dioxano);  $[\theta]_{340} +726$ ,  $[\theta]_{332} 0$ ,  $[\theta]_{328} -429$ ,  $[\theta]_{314} -2904$ ,  $[\theta]_{300} -4125$ ; D.O.R. (c, 0.0005625; metanol)  $[\phi]_{312} +4268$ ;  $\lambda_{\text{máx}}^{\text{ETOH}} 285 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon 4.27$ );  $\lambda_{\text{máx}}^{\text{ETOH+NaOH}} 286 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon 4.3444$ );  $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}} 1720$  (carbonilo del ester),  $1595 \text{ cm}^{-1}$  (carbonilo  $\alpha, \beta$ -nosaturado desplazado por asociación); RMN: 5.35 (1H), singulete (OH), 5.3 (1H), señal múltiple ( $\text{C}_6\text{-H}$ ), cuadruplete centrado a 4.14  $J=7$  ( $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$ ), (2H), triplete centrado a 1.2  $J=7$  ( $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), (3H), 0.98 (3H), singulete ( $\text{C}_{19}\text{H}_3$ ), 0.75 (3H), singulete ( $\text{C}_{18}\text{H}_3$ ).

Análisis para  $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_5$

Calculado: %C 72.86; %H 8.47; %O 18.67

Encontrado: %C 73.07; %H 8.62; %O 18.41

3 $\beta$ -ol,16:24-ciclo-21-nor-col-5-en-20,23-diona (XI).

A 20 ml de alcoholato de potasio al 5% se agregó 1 g del diester VIII y se hirvió a reflujo durante ocho horas en condiciones anhidras. Se enfrió a temperatura ambiente, se agregó ácido clorhídrico concentrado hasta neutralidad y extrajo con cloroformo. La capa acuosa se aciduló y extrajo con acetato de etilo. Este extracto se lavó con agua hasta pH neutro, se secó con sulfato de sodio anhidro y evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó de metanol obteniéndose 314 mg del compuesto XI en forma de plaquetas brillantes de p.f. 280-282° d. D.O.R. (c, 0.053; metanol);  $[\phi]_{308} +3271^\circ$ ;  $\lambda_{\text{máx}}^{\text{ETOH}} 284 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon 4.3327$ ),  $\lambda_{\text{máx}}^{\text{ETOH+NaOH}} 284 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon 4.4541$ );  $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}} 2575$  (OH asociado),  $1595 \text{ cm}^{-1}$  (carbonilo  $\alpha, \beta$ -nosaturado desplazado por asociación); RMN: (D.M.S.) 5.3 (1H), singulete ( $\text{C}_6\text{-H}$ ), 3.25

(3H), señal múltiple ( $\underline{H}-C_3-OH$  y  $C_{22}\underline{H}_2$ ), 0.95 (3H), singulete ( $C_{19}\underline{H}_3$ ), 0.71 (3H), singulete ( $C_{18}\underline{H}_3$ ).

Análisis para  $C_{23}H_{32}O_3$

Calculado: %C 77.49; %H 9.05

Encontrado: %C 77.25; %H 8.97.

Acetato de Ruscogenina.- 5 g de mezcla de ruscogeninas (ruscogenina y neoruscogenina), se trataron con 5 ml de anhídrido acético y se dejaron a temperatura ambiente durante una noche. Después de evaporar el anhídrido acético al vacío, se le agregó agua obteniéndose un sólido que se filtró y lavó con agua hasta pH neutro. Mediante una recristalización fraccionada de etanol, se separaron los dos isómeros, obteniéndose 1.38 g de acetato de la neoruscogenina (p.f. 132-134°), 2.5 g del acetato de la ruscogenina (p.f. 192-194°) y 0.5 g de mezcla de los dos acetatos que no se pudo separar.

Dihidroruscogenina.- Se hidrogenaron 200 mg del acetato de ruscogenina en 50 ml de acetato de etilo y 400 mg de Pd/C al 10% y usando una presión de 1500 libras. Se filtró el catalizador y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se hirvió a reflujo en 50 ml de hidróxido de sodio-metanólico al 2% durante una hora. Se evaporó el metanol, se diluyó con un poco de agua y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con agua hasta pH neutro, se secó con sulfato de sodio anhidro, filtró y evaporó a sequedad. El residuo (144 mg) se cristalizó de acetona obteniéndose 87 mg de dihidroruscogenina de p.f. 191-193°,  $[\alpha]_D -72.44$  (c, 0.0012).

También se hidrogenó la ruscogenina libre, para ello se usó la siguiente técnica: 150 mg de óxido de platino en 30 ml de ácido acético glacial se prehidrogenaron, después -

se agregaron 500 mg de ruscogenina y se dejó hasta que ya no consumió más hidrógeno. Se filtró el catalizador y el filtrado se diluyó con 200 ml de agua, se alcalinizó con amoniaco y se extrajo con cloroformo. El extracto clorofórmico se lavó con agua hasta pH neutro, secó con sulfato de sodio anhidro, filtró y evaporó a sequedad. El residuo obtenido mostró dos manchas en placa. De aquí se lograron separar 0.293 g de la dihidroruscogenina de p.f. 191-193°. Este mismo producto se obtuvo al hacer la hidrogenación usando como catalizador Pd/C al 10%. El rendimiento fué el mismo. Por resonancia magnética nuclear se comprobó que el compuesto estaba hidrogenado.

Dicetona de la Dihidroruscogenina (XIII).- 250 mg de la dihidroruscogenina se disolvieron en acetona (tridestilada de ácido crómico) y se les agregaron 0.4 ml del reactivo de Jones 8N (24), en atmósfera de nitrógeno y controlando la temperatura entre 10-15°. Se dejó 10 minutos y se agregó bisulfito de sodio, filtró y evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en eter y filtró a través de celita. El eter se evaporó al vacío y al sólido obtenido se le determinó su espectro en el ultravioleta, el cual mostró un máximo a 258 m $\mu$  y una inflexión a 285 m $\mu$ . Al hacer la determinación en medio alcalino, el máximo se desplazó a 285 m $\mu$  y aumentó su intensidad ( $\log \epsilon$  4.0182). El producto se cristalizó de acetato de etilo y se obtuvieron 47 mg de un sólido que fundió a 230-232° y cuya extinción subió a ( $\log \epsilon$  4.3222).

Las aguas madres se extrajeron con hidróxido de potasio al 5%. El extracto orgánico se lavó con agua hasta pH

neutro, secó con sulfato de sodio anhidro y se cristalizó de acetona-agua. En placa delgada mostró dos manchas pero ninguna correspondió al alcohol original. El extracto alcalino se aciduló y extrajo con acetato de etilo, el cual se lavó con agua hasta neutralidad, secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad obteniéndose 52 mg de un residuo que en cromatografía en placa delgada da cuatro manchas y su espectro de ultravioleta presenta un máximo a 248 m $\mu$  por lo que se pensó que podía ser una cetona  $\alpha,\beta$ -nosaturada, pero su espectro de resonancia magnética nuclear no presenta protones vinílicos.

Producto de Condensación de la Diketona de la Dihidroruscogenina con bencilamina (XIV).- 50 mg del compuesto - XIII se disolvieron en benceno absoluto y se añadieron 80 mg de carbonato de potasio anhidro y un ml de bencilamina. Se hirvieron a reflujo durante 15 horas. El exceso de carbonato de potasio se eliminó por filtración y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo obtenido se cristalizó de cloruro de metileno-hexano hasta que mostró un p.f. de 262-264<sup>o</sup>(d). En el ultravioleta presenta un máximo a 290 m $\mu$  (log $\epsilon$  4.2407); -  $V_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$  1630 cm<sup>-1</sup>,  $V_{\text{máx}}^{\text{CHCl}_3}$  3400 y 1600 cm<sup>-1</sup>; RMN: 7.19 (5H), singulete (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.9 (1H), singulete (C=C-H), 4.14 (5H), singulete (NH, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>, O-CH<sub>2</sub>).

3 $\beta$ ,20,23-triacetoxi,16:24-ciclo-21-nor-col-5,20,23-trien,24-carboxilato de etilo (XV).- Se tomaron 225 mg del ester IX, se disolvieron en 0.5 ml de ácido acético y 0.5 ml de piridina y se hirvieron a reflujo durante una hora. La solución se virtió en agua y extrajo con cloroformo, el cual se secó con sulfato de sodio anhidro, filtró y evaporó a sequedad.



dad. El exceso de ácido acético se eliminó arrastrándolo con benceno, obteniéndose 129 mg del diacetato de enol XV, el cual cristalizado de acetona-metanol fundió a 217-218°;  $[\alpha]_D^{20} +55$  (c, 0.2; dioxano); D.O.R. (c, 0.001025; dioxano)  $[\Phi]_{338}^{20} +6876^\circ$ ,  $[\Phi]_{300}^{20} 0$ ,  $[\Phi]_{272}^{20} -13536^\circ$ ,  $[\Phi]_{228}^{20} 0$ ,  $[\Phi]_{216}^{20} +14619$ ;  $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MEOH}} 302 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon 3.9157$ );  $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}} 1775 \text{ cm}^{-1}$  (carbonilo del acetato de enol),  $1745 \text{ cm}^{-1}$  (carbonilo del acetato en  $C_3$ ),  $1710 \text{ cm}^{-1}$  (carbonilo del ester),  $1620 \text{ cm}^{-1}$  (doble ligadura); RMN: 5.72 (1H), singulete (C=C<sub>22</sub>-H), 5.41 (1H), señal amplia (C<sub>6</sub>H), 4.2 (2H), cuadruplete con J=7 cps (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) (2H), 2.16 (3H) y 2.14 (3H), dos singuletes (acetato de enol), 2.01 (3H), singulete (acetato en C<sub>3</sub>), 1.27 (3H), triplete (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.01 (3H), singulete (C<sub>19</sub>H<sub>3</sub>), 0.85 (3H), singulete (C<sub>18</sub>H<sub>3</sub>).  
Análisis para C<sub>32</sub>H<sub>42</sub>O<sub>8</sub>

Calculado: %C 69.29; %H 7.63; %O 23.08

Encontrado: %C 69.03; %H 7.56; %O 23.41

3β-hidroxi-16:24-ciclo-21-nor-col-5,22-dien-20-ceto-23-metoxilo (XVI).- 4 g del compuesto IX se hirvieron a reflujajo durante una hora con 165 ml de metanol conteniendo 5% de hidróxido de potasio. La solución se vertió en un litro de agua y se extrajo con cloroformo. La fase acuosa se trató con ácido clorhídrico hasta precipitación completa. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua hasta neutralidad, secó y evaporó a sequedad obteniéndose un aceite, del cual se lograron separar, al tratarlo con acetona-hexano, 0.415 g de un sólido, que fundió a 270-280° al cristalizarlo de metanol. Por cristalizaciones posteriores se elevó el punto de fusión a 280-282° d. Este compuesto se identificó como la dicetona XI.

Las aguas madres (3.46 g) se sometieron a metilación con 4.28 ml de sulfato de metilo, recién destilado, disueltos en 200 ml de acetona (destilada sobre carbonato de potasio) y 15 g de carbonato de potasio anhidro. El producto que se obtuvo por extracción con eter (3.4 g) no se pudo cristalizar directamente por lo que se cromatografió sobre 150 g de florisil. De la fracción obtenida al eluir con cloroformo, se obtuvieron 1.04 g de un sólido, que en placa delgada da dos manchas.

El producto de la elución con cloroformo se cristalizó de metanol-agua, eter-pentano y acetona-hexano, obteniéndose un compuesto que funde a 192-232°. Este compuesto parece homogéneo en placa delgada.  $\lambda_{\text{máx}}^{\text{NEOH}}$  250 m $\mu$  ( $\log \epsilon$  4.1798);  $V_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$  1655 (doble ligadura trisustituida), 1595 y 1200  $\text{cm}^{-1}$  (eter de enol); RMN: 5.33 (1H), señal múltiple ( $\text{C}_6\text{H}$ ), 5.22 (1H), singulete ( $\text{C}_{22}\text{H}$ ), 3.64 (3H), singulete ( $\text{O-CH}_3$ ), 2.17 (1H), singulete ( $\text{OH}$ ), 1.01 (3H), singulete ( $\text{C}_{19}\text{H}_3$ ), 0.85 (3H), singulete ( $\text{C}_{18}\text{H}_3$ ).

Acido 3 $\beta$ -hidroxi-pregnen-5-20-ona-16 $\alpha$ -acético (XVII).

A 220 mg de la dicetona XI se les agregaron 10 g de hidróxido de potasio (disueltos en la mínima cantidad de agua) y 30 ml de etilenglicol. Después de hervir a reflujo la mezcla de reacción durante 48 horas, se enfrió, vertió en ácido clorhídrico diluido y se filtró. El filtrado se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua hasta neutralidad, se secó, filtró y evaporó a sequedad. El residuo (100 mg) mostró un p.f. de 189-193°. Por cristalizaciones sucesivas de acetona-agua y metanol-agua se elevó su punto de fusión a 211-213°, siendo muy difícil determinarlo, pues el compuesto su-

blima y se descompone, por lo cual, hubo necesidad de tomarlo en tubo cerrado. D.O.R. (c, 0.000215; metanol)  $[\Phi]_{293} +4490^\circ$ ,  $[\Phi]_{289} 0^\circ$ ,  $[\Phi]_{262} -17026^\circ$ ,  $[\Phi]_{233} -10740^\circ$ ,  $[\Phi]_{210} -18047$ . No presenta absorción notable en el ultravioleta.  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  2575 (banda del oxhidrilo del carboxilo), 1755 (carbonilo del ácido) y  $1710 \text{ cm}^{-1}$  (carbonilo de la metilcetona); RMN: (DMS) 5.23 (1H), señal múltiple ( $\text{C}_6\text{H}$ ), 8.02 (3H), singulete ( $\text{CO}-\text{CH}_3$ ), 0.92 (3H), singulete ( $\text{C}_{19}\text{H}_3$ ), 0.57 (3H), singulete ( $\text{C}_{18}\text{H}_3$ ) y un protón fuera de campo.

El análisis es correcto para el compuesto con molécula y media de agua de cristalización.

Análisis para  $\text{C}_{46}\text{H}_{74}\text{O}_{11}$

Calculado: %C 68.83; %H 9.23; %O 21.94

Encontrado: %C 68.99; %H 9.04; %O 21.97.

### CONCLUSIONES

Se sintetizó un anillo adicional E, al sistema esterooidal del ciclopentano-perhidro-fenantreno, utilizando la adición de Michael sobre una cetona  $\alpha$ , $\beta$ -insaturada (16-dehidropregnenolona) con posterior condensación intramolecular de Claisen.

La estereoquímica de la fusión de los anillos D/E se determinó por medio de resonancia magnética nuclear, dicroísmo circular y dispersión óptica rotatoria.

BIBLIOGRAFIA

1. L. F. Fieser y M. Fieser, Steroids, Reinhold Publishing Corporation, New York (1959). P. 692.
2. D. K. Fukushima y T. F. Gallagher, J. Am. Chem. Soc., 73, 196 (1951).
3. P. Hladon, J. Chem. Soc., 3723 (1958).
4. a) P. Crabbé, L. M. Guerrero, J. Romo y F. Sanchez-Vieja, Tetrahedron, 19, 25 (1963); b) O. K. J. Kovács, H. Halmos y J. Szabó, Acta Chim. Acad. Sci. Hung., 45, 29 (1966).
5. M. E. Wall, S. Serota, H. E. Kenney y G. S. Abernethy, Abstracts of Commun. IIInd. Internacional Symposium on the Chemistry of Natural Products, Praga (1962). P. 33
6. I. A. Williams y P. Hladon, Tetrahedron Letters, 257 (1964).
7. M. E. Wall, S. Serota, H. E. Kenney y G. S. Abernethy, J. Am. Chem. Soc., 85, 1844 (1962).
8. M. E. Wall, F. I. Carroll y G. S. Abernethy, J. Org. Chem., 29, 694 (1963).
9. S. G. Levine, M. E. Wall y N. H. Budy, J. Org. Chem., 28, 1936 (1963).
10. a) J. E. Pike, Abstracts of Commun. IIInd. Internacional Symposium on the Chemistry of Natural Products, Praga (1962). P. 33. b) J. E. Pike, M. A. Rebenstorf, G. Sloss, y F. A. MacKellar, J. Org. Chem., 28, 2499 (1963).
11. P. Hladon y T. Sleigh, J. Chem. Soc., 3264 (1962).
12. H. O. House, Modern Synthetic Reactions, W. A. Benjamin, Inc., New York (1965). P. 204.
13. A. D. Cross y C. Beard, J. Am. Chem. Soc., 86, 5317 (1964).
14. C. Djerassi, Optical Rotatory Dispersion, McGraw-Hill Book Co. Inc., New York (1960).
15. P. Crabbé, Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry, Holden-Day Inc., San Francisco (1965). P. 136.
16. R. C. Fuson, Reactions of Organic Compounds, John Wiley and Sons, Inc., New York (1962). P. 487.
17. Ch. Tamm y R. Albrecht, Helv. Chim. Acta, 43, 768 (1960).

18. a) E. L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw-Hill Book Co. Inc., New York (1962). P. 274.  
b) A. R. van Horn y C. Djerassi, J. Am. Chem. Soc., 89, 651 (1967).
19. a) H. Lapin y Ch. Sannié, Bull. Soc. Chim. France, 1552 (1955). b) Ch. Sannié y H. Lapin, Ibid, 1556 (1955). c) Ch. Sannié y H. Lapin, Ibid, 1237 (1957).  
d) H. Lapin, Ibid, 1501 (1957).
20. E. Santos, Propiedades Fisicoquímicas de un Nuevo Cromóforo de Aminas y Amioácidos Optivamente Activos, Tesis Doctoral, UNAM (1967).
21. Ch. Tamm, Comunicación Privada.
22. Ver referencia 14. P. 244.
23. J. L. Mateos, A. Dosal y C. Carbajal, J. Org. Chem., 30, 3578 (1965).
24. C. Djerassi, R. Engel y A. Bowers, J. Org. Chem., 21, 1547 (1956).