

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

**1.- ESTUDIO ANALITICO DE LA DISTRIBUCION DE
LACTONAS SESQUITERPENICAS EN DIFERENTES
ESPECIES DE AMBROSIAS.**

**11.- SINTESIS Y ESPECTROSCOPIA DE DIOLES
ESTEROIDALES.**

Tesis
QUE PARA OBTENER EL
GRADO ACADEMICO
DE

MAESTRO EN CIENCIAS QUIMICAS
PRESENTA EL QUIMICO FARMACEUTICO

NARCISO ENRIQUE LEON SORIA

México. D. F.

1970



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Mateos
Sancho
Elvira
Blanca
Helio

Los estudios de la Maestría en Ciencias Químicas se hicieron bajo los auspicios del Centro Latinoamericano de Química, de la División de Estudios Superiores de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México y la Universidad Nacional Mayor de San Marcos de la República de Perú.

Esta Tesis se desarrolló en el Instituto de
Química de la Universidad Autónoma de México,
con becas otorgadas por la O.E.A. y la U. N.
A. M.

Al Dr. Jesús Romo Armería, quien con su conocimiento y ejemplo me brindó la oportunidad de conocer diferentes aspectos de la vida.

A la Memoria de mis Padres

A mis hermanos

A Nilda, mi esposa.

I.- ESTUDIO ANALITICO DE LA DISTRIBUCION DE
LACTONAS SESQUITERPENICAS EN DIFERENTES
ESPECIES DE AMBROSIAS.

II.- SINTESIS Y ESPECTROSCOPIA DE DIOLES
ESTEROIDALES.

PRIMERA PARTE

**ESTUDIO ANALITICO DE LA DISTRIBUCION DE LACTONAS
SESQUITERPENICAS DE DIFERENTES ESPECIES DE
AMBROSIAS**

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

I.- INTRODUCCION

II.- PARTE TEORICA

III.- PARTE EXPERIMENTAL

IV.- CONCLUSIONES

V.- BIBLIOGRAFIA

I N T R O D U C C I O N

Es muy conocido¹ que las especies del género *Am - brosia* contienen lactonas sesquiterpénicas como componentes característicos.

El presente trabajo es uno de los estudios más amplios de investigación en diferentes especies del género mencionado, que muestra en forma sistemática la incidencia de tales componentes en las especies analizadas.

Otro aspecto interesante de este tipo de estudio analítico, de amplio margen, es conocer la variación constitutiva de las especies de una misma clasificación dependiente del medio en el cual se desarrollan. El presente estudio se realizó con miras a responder estas interrogantes.

PARTE TEORICA

El estudio realizado comprende el análisis de 27 colecciones de las siguientes especies del género *Ambrosia* (tabla I):

- 1.- *A. cumanensis* HBK
- 2.- *A. psilostachia* DC
- 3.- *A. confertiflora* DC
- 4.- *A. ambrosioides* Cav. (Payson)
- 5.- *A. canescens* Benth
- 6.- *A. camforata* Greene

La recolección de lotes de la misma especie se llevó a cabo en diferentes zonas de varios estados de México, con la finalidad ya anteriormente expuesta de conocer si existe alguna relación entre el medio en el cual se desarrollan las especies y la variación de los componentes químicos (lactonas sesquiterpénicas) que poseen.

De las colecciones de *A. cumanensis* HBK, se aislaron como componentes principales las dilactonas (figura 1):

- a) psilostaquina² (X)
- b) psilostaquina B³ (XI)
- c) psilostaquina C⁴ (XII)

De la misma especie anteriormente se había aislado cumarina (I) cuya estructura ha sido determinada por J. Romo y colaboradores⁹.

En esta oportunidad de las colecciones de esta especie, *A. cumanensis* HBK, no solo no se aisló cumarina, sino que acompañando a las psilostaquinas, se aislaron en porcentajes pequeños, dos lactonas sesquiterpénicas de la serie de los guayanólidos denominadas: cumambrina A (XIII)⁶ y cumambrina B (XIV)⁶.

Tal parece que del género *Ambrosia* sólo se había hallado como constituyentes característicos, germacránólidos, pseudoguayanólidos y sus derivados las psilostaquinas; siendo por lo tanto las cumambrinas los primeros guayanólidos que se aíslan en este género, juntamente con la ligustrina (XV)¹⁰, aislada de la especie *A. confertiflora* DC lote A-10.

J. Romo y colaboradores⁶ han determinado las estructuras de las cumambrinas A(XIII) y B(XIV) correlacionándolas con la estructura de la ligustrina(XV)⁷.

Las psilostaquinas, en este estudio se aislaron de los lotes de *A. cumanensis* HBK, que se colectaron en la zona costera del estado de Veracruz.

T. Mabry y colaboradores^{2,3,4} quienes determinaron

Las estructuras de las psilostaquinas, las aislaron de la especie *A. psilostachia* DC, colectada en Galveston Island (Texas).

En esta oportunidad, de los diferentes lotes de *A. psilostachia* DC se aisló cumanina (I) que anteriormente se había aislado de la especie *A. cumanensis* HBK⁹, también se hallaron psilostaquina C (XII)⁴ peruvina (II)¹¹, peruvina (III)¹², ambrosiol (V)¹³ y coronopilina (VI)¹⁴.

De los doce lotes estudiados, de esta especie, se encontró cumanina en seis de ellos.

La psilostaquina (X) ha sido correlacionada por T. Manry y colaboradores² con la estructura de la coronopilina (VI)¹⁴, lactona sesquiterpénica que se encontró en el lote A-13 de la especie *A. psilostachia*. De la colección de *A. confertiflora* DC se aislaron las lactonas sesquiterpénicas:

Desacetilconfertiflorina (VII)⁷, confertina (IV)⁵, ligustrina (XV)¹⁰, psilostaquina B (XI)³ y psilostaquina C (XII)⁴.

La estructura de la confertina ha sido determinada por J. Romo y colaboradores⁵, quienes comparando los datos espectroscópicos de esta lactona con la cetona, obtenida de la cumanina al tratarla con bisulfato de potasio; llegaron a la conclusión de que ambas sustancias son idénticas.

La ligustrina (XV)⁷ como se había expresado líneas arriba, es con las cumambrinas los primeros guayanolidos que se han aislado en este género.

Anteriormente la ligustrina (XV)⁷ se había aislado del *Eupatorium ligustrinum* DC¹⁰

De los lotes de la especie *A. canescens* Benth se aisló una lactona sesquiterpénica a la que se llamó canescina, cuya estructura no se ha determinado aún.

Los lotes de *A. camforata* Greene no presentaron al análisis, lactonas sesquiterpénicas.

T A B L A I

NO. 5

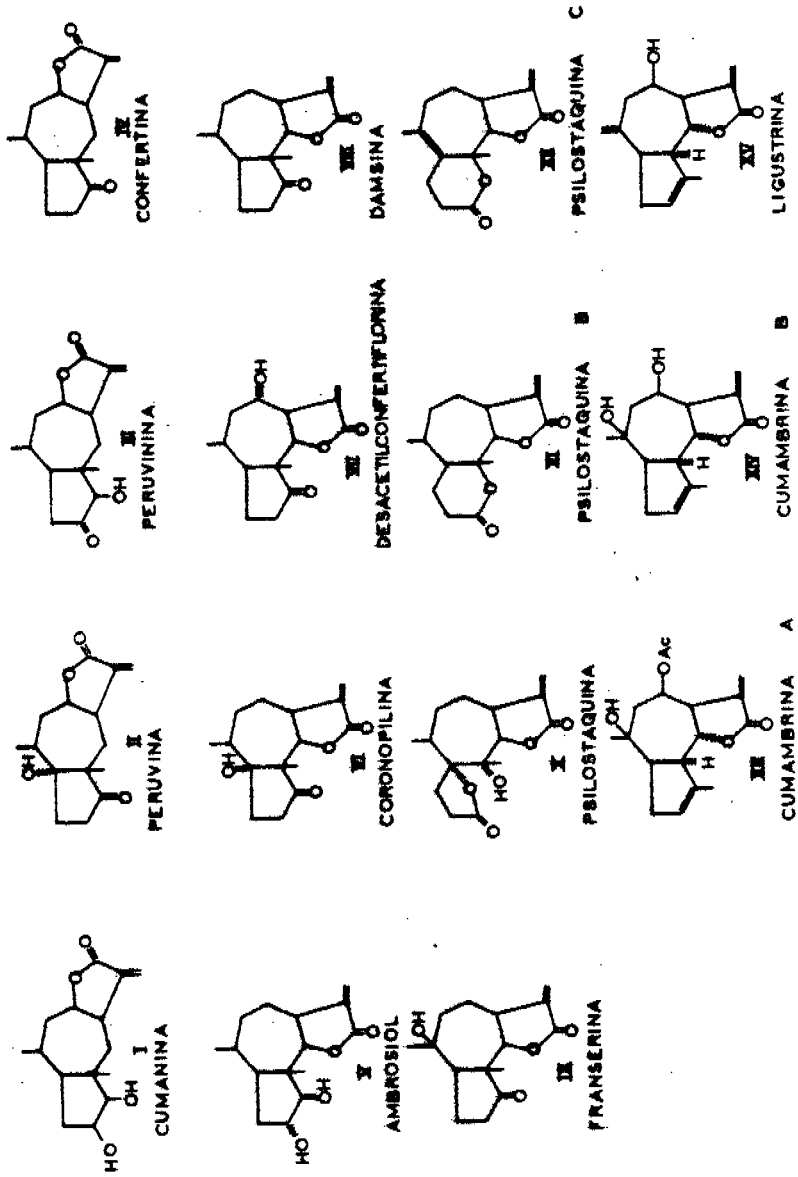
ESPECIES	LOTE	LOCALIDAD	CONSTITUYENTES %
A. Psillostaquia DC	A - 6	Pedregal de San Angel (Ciudad de Mexico)	I (0.33)
A. Psillostaquia DC	A - 25	Autoplista Mexico-Cuernavaca (Km. 34)	I (0.23)
A. Psillostaquia DC	A - 7	Autoplista Mexico-Laredo (Km. 60)	I (0.02)
A. Psillostaquia DC	A - 22	Roque (Guanejumbo)	I (0.7)
A. Psillostaquia DC	A - 8	Autoplista Mexico - Laredo (Km. 60)	I (0.3), XII (0.2)
A. Psillostaquia DC	A - 19	Celaya (Guanejumbo)	I (0.04), II (0.02)
A. Psillostaquia DC	A - 27	Santa Maria Rayon (Mexico)	II (0.07)
A. Psillostaquia DC	A - 21	Autoplista Mexico-Cuernavaca (Km. 58)	III (0.23)
A. Psillostaquia DC	A - 14	Pedro Escobedo (Queretaro)	III (0.23)
A. Psillostaquia DC	A - 11	Palmillas (Queretaro)	V (0.73)
A. Psillostaquia DC	A - 20	Durango	V (0.71)

MO. 6

A. Pellostaquia DC	A - 13	Irapuato (Guajuato)	V(0.33), VI(0.08)
A. Cumanensis HBK	A - 23	Tamuan (San Luis Potosi)	XIII(0.27), XIV(0.33)
A. Cumanensis HBK	A - 3	Peñuelas (Veracruz)	X(0.03)
A. Cumanensis HBK	A - 2	Huatusco (Veracruz)	Mezcla I:1 de X y XII (0.05)
A. Cumanensis HBK	A - 5	Boca del Rio (Veracruz)	X(0.11), XII(0.02)
A. Cumanensis HBK	A - 24	Tuxpan (Veracruz)	X(0.06), XI(0.07) y XII(0.1)
A. Cumanensis HBK	A - 1	Cludad Mendoza	XII (0.1)
A. Cumanensis HBK	A - 14	Peñuelas (Veracruz)	XII(0.12)
A. Conferiflora DC	A - 10	Autopista San Luis Potosi - Matehuala (Km. 19)	XV(0.35), IV(0.05)
A. Conferiflora DC	A - 9	Autopista Mexico-Laredo (Km. 85)	VI(0.1), IV(0.45)
A. Conferiflora DC	A - 17	Fresnillo (Zacatecas)	XI(0.46), XII(0.48)
A. Canescens Benth	A - 15	Cortazar (Durango)	Canescina (0.8)
A. Canescens Benth	A - 16	Durango	Canescina (0.8)
A. Camforata Greene	A - 12	Santa Maria (San Luis Potosi)	Nada
A. Camforata Greene	A - 26	Santa Maria (San Luis Potosi) (20 Km. al norte)	Nada
A. Ambrosiodes Cav. (Payson)	A - 18	Rio del Quelite (Sinaloa)	VIII(1.6), IX(0.08)

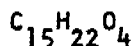
FIG. 7

FIGURA



CONSTANTES FISICAS Y ESPECTROSCOPICAS DE LAS LACTO
NAS AISLADAS.

CUMANINA⁹ (I).-



P.F. 120°

$(\alpha)_D$: + 161

U.V.: λ_{max} 213 m μ , ϵ , 9400; metileno
exocíclico conjugado con gamma
lactona.

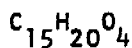
I.R. : ν_{max} 3500 cm^{-1} : grupos ox-
hidrilos

1755 cm^{-1} : gama lactona alfa
beta no saturada.

1660 cm^{-1} : doble ligadura.

R.M.N.: Señal simple a 0.97 ppm (metilo
terciario); Señal doble a 1.04
ppm (metilo secundario); Dos
señales dobles a 5.57 y 6.17 ppm
(protones del metileno exocíclico
al grupo lactona)

PERUVINA¹¹ (II).-

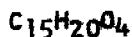


P.F. : 191-193°

$(\alpha)_D$: + 155

- U.V. : $\lambda_{\text{max.}}$ 214 m μ , ϵ 9,200.-
metileno exocíclico conjugado
con gama lactona.
- I.R. : $\nu_{\text{max.}}$ 3470 cm $^{-1}$: grupo ox-
hidrilo.
1750 cm $^{-1}$: gama lactona alfa,
beta no saturada.
1655 cm $^{-1}$: doble ligadura.
- R.M.N.: Señal simple a 1.10 ppm (meti-
lo terciario); Señal doble a
1.11 ppm (J : 7 cps metilo se-
cundario); Señal múltiple a
5.02 ppm (protón en C $_9$); Dos
señales dobles a 5.67 y 6.26
ppm (protones de metileno exo-
cíclico al grupo lactona).

PERUVININA¹² (III).-



P.F. : 169-171°

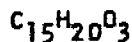
$\left[\alpha\right]_D^{25}$: + 34

U.V. : $\lambda_{\text{max.}}$ 212 m μ , ϵ 10500.-meti-
leno exocíclico conjugado con
gama lactona.

I.R. : ν_{max} 3500 cm^{-1} : grupo ox -
hidrilo.
1742 cm^{-1} : ciclopentanona y
gama lactona alfa beta no sa -
turada.
1660 cm^{-1} : doble ligadura.

R.M.N.: Señal simple a 0.91 ppm (metilo
terciario); Señal doble a 1.17
ppm (J: 7 cps, metilo secunda -
rio); Señal simple a 4.20 ppm
(protón sobre carbono que sopor
ta grupo oxhidrilo); señal múltiple
a 4.80 ppm (protón a C_{β});
Dos señales dobles a 5.68 y
6.28 ppm (J: 2 cps, protones de
metileno exocíclico a grupo
lactona).

CONFERTINA⁵ (IV).-



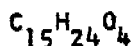
P.F. : 145-146°

U.V. : λ_{max} 211 m μ , ϵ 10500.- me -
tileno exocíclico conjugado con
gama lactona.

I.R. : ν_{max} 1770 cm^{-1} : gama lac -
tona alfa beta no saturada.
1740 cm^{-1} : cetona de cinco miem
bros.

1655 cm^{-1} : doble ligadura.

AMBROSIOL¹³ (V).--



P.F.: 116-117°

$(\alpha)_D$: -111 -3

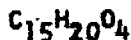
U.V.: λ_{max} 213 $\text{m}\mu$, ϵ 8,250.- metileno exocíclico conjugado a gama lactona.

I.R.: ν_{max} 3400 cm^{-1} , grupo oxihidrilo.

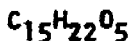
1750 cm^{-1} : gama lactona alfa beta no saturada.

1660 cm^{-1} : doble ligadura.

R.M.N.: Señal simple a 0.78 ppm (metilo terciario); señal doble a 0.98 ppm (J: 7 cps, metilo secundario); señal doble a 5.08 ppm (J: 10 cps, protón en C_6); dos señales dobles a 5.46 y 6.16 ppm (J: 3 cps, protones de metileno exocíclico a gama lactona).

CORONDPILINA¹⁴ (VI).-

P. F. : 177-178°

 $(\alpha)_D: -30.2$ U.V. : $\lambda_{max} 213 m\mu, \epsilon, 9,800.$ - metileno exocíclico conjugado con gama lactona.I.R. : $\nu_{max} 3600 cm^{-1}$: grupo oxhidrilo.1750 cm^{-1} : gama lactona alfa beta no saturada.1655 cm^{-1} : doble ligadura.R.M.N.: 68 cps (metilo terciario); 70 y 77 cps (metilo secundario); 297 y 304 cps (protón a C_6); 336 y 371 y 374 cps (metileno exocíclico a gama lactona).DESACETILCONFERTIFLORINA⁷ (VII).-

P.F.: 202-204°

 $(\alpha)_D: +17.3$ I.R.: $\nu_{max} 3450 cm^{-1}$: grupo oxhidrilo.

I. R. ν 1755 cm^{-1} : gema lactona α alfa
beta no saturada.

1740 cm^{-1} : cetona de cinco
miembros

1645 cm^{-1} : doble ligadura

U. V. : λ_{max} 209 $\text{m}\mu$, ϵ , 10980: metileno
exocíclico.

R.M.N.: Señal simple a 1.10 ppm (metilo
terciario); Señal doble a
1.20 ppm (J : 7 cps metilo
secundario); Señal doble a
4.76 ppm (J : 8 cps. protón en
 C_6); Señal múltiple a 4.18 ppm
(protón en C_8); Dos señales
dobles a 5.66 y 6.32 ppm (J :
3 cps, protones de metileno
exocíclico a gema lactona).

DAMSINA⁸ (VIII).



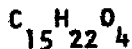
P.F. : 102°

$\left[\alpha \right]_{\text{D}}^{20}$: -29.1

I. R. : ν max 1766 cm^{-1} : gema lactona
alfa beta no saturada.

1754 cm^{-1} : cetona de cinco
miembros

1672 cm^{-1} : doble ligadura

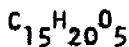
FRANSERINA⁵ (IX).-

P.F. : 225-27°

$$[\alpha]_D: \pm 0$$
U.V. : λ max. no presenta.

I.R. : ν max. 3550 cm^{-1} : grupo oxhidrilo
 1775 cm^{-1} : gama lactona
 1740 cm^{-1} : cetona de cinco miembros.

R.M.N. : Señal simple a 1.10 ppm (metilo terciario); señal doble a 1.25 ppm (J : 7 cps, metilo secundario); Señal simple a 1.37 ppm (metilo sobre carbono que soporta grupo oxhidrilo); Señal doble a 1.45 ppm. J: 8 cps protón en C₆)

PSILOSTAQUINA² (X).-

P.F. : 215°

$$[\alpha]_D: -125$$

U.V. : λ max. 212 $m\mu$, ϵ , 12,600: metileno exocíclico conjugado con gama lactona.

I.R. : \checkmark max. 3570 cm^{-1} : grupo ox -
hidrilo

1764 cm^{-1} : gama lactona alfa
beta no saturada

1660 cm^{-1} : doble ligadura

R.M.N.: Señal simple a 1.22 ppm (metilo terciario); Señal doble a 1.04 ppm (J: 7 cps, metilo secundario); Señal múltiple a 3.43 ppm (protón en C_7); Señal doble a 4.96 ppm (J: 10 cps, protón en C_6); Señal simple a 5.20 ppm (protón de grupo ox - hidrilo (espectro corrido en dimetilsulfóxido); Dos señales dobles a 5.53 y 6.29 ppm (J: 3 cps, protones de metileno exocíclico a gama lactona).

PSILOSTAQUINA θ^3 (XI).

C₁₅ H₁₈ O₄

P.F.: 123°

$[\alpha]_D^{25}$: -5

U.V. : λ_{max} 210 m μ , ϵ , 10,500: metileno exocíclico conjugado con gama lactona.

I.R. : ν max 1760 cm $^{-1}$: gama lactona alfa beta no saturada
1735 cm $^{-1}$: la cetona de seis miembros
1660 cm $^{-1}$: doble ligadura.

R.M.N.: Señal simple a 1.52 ppm (metilo terciario); Señal simple ancha a 1.76 ppm (metilo vinflico); Señal doble a 4.80 ppm (J: 9 cps, protón en C $_6$); Dos señales dobles a 5.5a y 6.20 ppm (J: 3 cps, protones de metileno exocíclico a gama lactona).

PSILOSTAQUINA C 4 (XIII).-

C $_{15}$ H $_{20}$ O $_4$

P.F. : 223-225°

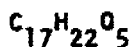
(α) $_D$: -82

U.V. : λ_{max} 210m μ , ϵ , 10,500: metileno exocíclico conjugado a gama lactona.

I.R. : \checkmark max. 1775 cm^{-1} : gama lactona alfa beta no saturada
 1730 cm^{-1} : lactona de seis miembros
 1660 cm^{-1} : doble ligadura.

R.M.N.: Señal doble a 1.02 ppm (J: 7 cps, metilo secundario);
 Señal simple a 1.27 ppm (metilo terciario); Señal doble a 4.70 ppm (J: 9 cps, protón en C_6); Dos señales dobles a 5.50 ppm (protones de metileno exocíclico a gama lactona).

CUMAMBRINA A⁶ (XIII).-



P.F. : 178°

$[\alpha]_D$: + 90

U.V. : λ max 211 m μ , ϵ 11,900: metileno exocíclico conjugado con gama lactona.

I.R. : \checkmark max. 3500 cm^{-1} : grupo oxhidrilo.

1760 cm^{-1} : gama lactona alfa
beta no saturada.

1722 cm^{-1} : carbonilo de grupo
acetato.

1660 cm^{-1} : doble ligadura.

R.M.N.: Señal simple a 1.26 ppm (me-
tilo sobre carbono que sopor-
ta grupo oxhidrilo); Señal
doble a 1.92 ppm (J: 2 cps,
metilo vinílico); Señal com-
pleja a 4.00 ppm (protón en
 C_6); Señal simple a 2.19 ppm
(metilo de grupo acetato);
Señal múltiple a 5.21 ppm
(protón a C_8); Señal super-
puesta a 5.56 ppm (protón a
 C_2); Dos señales dobles a
5.56 y 6.20 ppm (protones de
metileno exocíclico a gama
lactona).

LIGUSTRINA⁷ (XV).-

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$

P.F. : 135-137°

$(\alpha)_D$: + 56

U.V. : λ_{max} 208 m μ , ϵ , 11,500: me -
tileno exocíclico conjugado a
gama lactona.

I.R. : ν_{max} 3580 cm^{-1} : grupo ox -
hidrilo
1765 cm^{-1} : gama lactona alfa -
beta no saturada.
1640 cm^{-1} : doble ligadura.

R.M.N.: Dos señales dobles parcialmen -
te sobrepuestas a 4.42 ppm (J:
8 cps, protón a C_6)
Señal múltiple a 4.42 ppm
(protón sobre carbono que so -
porta grupo carbonilo); Dos
señales dobles a 4.97 y 5.03
ppm (protones de metileno exo -
cíclico en C_{10}); Señal simple
a 5.56 ppm (protón vialílico);
Dos señales dobles a 5.63 y
6.38 ppm (J: 3.5 cps, protones
de metileno exocíclico a gama
lactona).

PARTE EXPERIMENTAL

La planta seca y molida (1 kg) se extrajo dos veces con etanol (3 l.) durante 8 horas. Los extractos combinados se concentraron a 300 ml y se trataron con 10 g de acetato en 400 ml de agua.

Se filtró la solución y se extrajo dos veces con cloroformo. Se secó el cloroformo sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en benceno- hexano 1:1 y se procedió a separar los componentes de éste por cromatografía en columna, utilizando para el caso, alúmina.

En todos los casos, las lactonas sesquiterpénicas, ambrosiol (V) y cumarina (I), no fue posible purificarlas cristalizándolas como tales, por lo que se procedió a convertirlas en sus respectivos acetónidos, compuestos que fueron fácilmente purificados por cromatografía sobre alúmina y posteriormente hidrolizados a sus respectivos alcoholes.

Las lactonas sesquiterpénicas aisladas, fueron identificadas comparando sus propiedades físicas (punto de fusión mixto, Rf) y espectroscópicas (I.R., R.M.N.) con las de muestras puras y auténticas.

CONCLUSIONES

1.- De los doce lotes de *A. psilostachia* DC, la colección A-8 presentó en el análisis una lactona sesquiterpénica con cierre a C_8 (cumanina) y una dilactona (psilostaquina).

Los 3 lotes A-11, A-13 y A-20 de la misma especie sólo arrojaron en el análisis lactonas con cierre a C_6 (ambrosiol (V) y coronopilina (VI)).

Los demás lotes presentaron exclusivamente lactonas sesquiterpénicas con cierre a C_8 (cumanina (I), peruvina (II) y peruvina (III)).

2.- De las colecciones de *A. cumenensis* HBK se aislaron las dilactonas sesquiterpénicas: psilostaquina, psilostaquina B (XI) y psilostaquina C (XII), así como los guayanólidos, cumambrina A (XIII) y cumambrina B (XIV).

3.- Los lotes A-17 y A-15 de la especie *A. confertiflora* DC presentaron en su composición lactonas con cierre a C_6 (: desacetil confertiflorina (VII) y confertina (IV) (pseudoguayanólidos). Dilactonas sesquiterpénicas: psilostaquina B (XI) y psilostaquina C (XII).

El lote A-10 de la misma especie presentó en el análisis además de la confertina, un guayanólido: la ligustrina (XV).

B I B L I O G R A F I A

- 1.- J. Romo and Romo de Vivar. 1967 "The Pseudo-guaianolides". Progress in The Chemistry of Organic Natural Products, New York, Inc. Springer - Verlag.
- 2.- H. Miller, H. Kagan, W. Renold and T. Mabry Tetrahedron Letters., 38, 3397 (1965).
- 3.- T. Mabry, W. Renold, H. Miller and H. Kagan. J. Org. Chem., 31, 681 (1966).
- 4.- H. Kagan, H. Miller, W. Renold, M. Lakshminathan. J. Org. Chem., 31, 681 (1966).
- 5.- J. Romo, A. Romo de Vivar, E. Velez and E. Urbina. Can. J. Chem., 46, 1535 (1968).
- 6.- J. Romo, A. Romo de Vivar and E. Diaz. Tetrahedron, 24, 5625 (1968).
- 7.- H. Fischer, T. Mabry. Tetrahedron, 23, 2529 (1967).
- 8.- H. Abu Shady and T. Soine. J. Amer. Pharm. Assoc., 42, 387 (1953).
- 9.- J. Romo, P. Joseph - Nathan and G. Simde. Tetrahedron, 22, 1499 (1966).
- 10.- J. Romo, T. Ríos and L. Quijano. Tetrahedron, 24, 6087 (1968).

- 11.- P. Joseph-Nathan and J. Romo. *Tetrahedron*, 22, 1723 (1966).
- 12.- J. Romo, P. Joseph-Nathan, A. Romo de Vivar and C. Alvarez., *Tetrahedron*, 23, 539 (1967).
- 13.- T. Mabry, W. Renold, H. Miller and H. Kagan. *J. Org. Chem.* 31, 681 (1966).
- 14.- a) W. Herz and G. Högenauer. *J. Org. Chem.*, 26, 5011 (1961).
b) W. Herz, Matanabe and Y. Yishida. *Tetra - hedron Letters.*, 82, (1961).
- 15.- W. Herz and Y. Sumi. *J. Org. Chem.*, 29, 3438 (1964).

SEGUNDA PARTE

SINTESIS Y ESPECTROSCOPIA DE DIOLIS ESTEROIDALES

INTRODUCCION

Dentro de los campos de investigación en la Química Orgánica, la química de los esteroides representa uno de los más interesantes, en principio, por las propiedades terapéuticas que posean muchos de ellos así como por la utilidad que muestra su esqueleto, algo rígido, como modelo en estudios espectroscópicos y estereoquímicos.

Kawazoa¹ en 1963, valiéndose de la Resonancia Magnética Nuclear (R.M.N.), analizó el efecto de la interacción espacial entre funciones oxigenadas y los metilos angulares, en diferentes derivados esteroidales.

Investigadores como Zurcher² y Cohen³, entre otros, han realizado investigaciones en las cuales analizan el efecto de los sustituyentes en los metilos angulares.

Cross y Crabbé⁴ examinando los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (R.M.N.) de 16,17 pregnano disustituidos proponen la estereoquímica de los mismos. En el presente trabajo se llevó a cabo la síntesis de dioles en la estructura del androstano, en los

C-3, C-4 y C-16, C-17, analizándose en los respectivos espectros de Resonancia Magnética Nuclear (R.M.N.) los desplazamientos de los metilos angulares.

PARTE TEORICA

En la síntesis de los dioles en C-3 y C-4, se usó como materia prima el derivado androst-4-en-3,17-diona, utilizando la técnica descrita por McKenna, Norymberski y Stubbs⁵ para obtener el producto que constituye el primer paso en la síntesis.

Para preparar los dioles en C-16 y C-17, se siguió la técnica de Fukushima y Gallagher⁶, partiendo del derivado 5 α -androst-17-ona(1), el que se calentó a refluxo con exceso de acetato de isopropenilo, catalizando la reacción con cantidad suficiente de ácido sulfúrico concentrado, obteniéndose el compuesto(11) 5 α -androst-16-en-17-acetato⁷, el cual presenta en el espectro infrarrojo (I.R.) una banda a 1745 cm^{-1} correspondiente al carbonilo del grupo acetato y otra en 1615 cm^{-1} debida a la doble ligadura en C-16 y C-17.

En el espectro de Resonancia Magnética Nuclear (R.M.N.), se observan: dos señales simples, una a 0.75 ppm y la otra a 0.87 ppm que corresponden a los grupos metilos 19 y 18 respectivamente; una señal múltiple (doble de doble; J_{AX} : 3 cps, J_{BX} : 2 cps) centrada en

5.43 ppm fue asignada al protón en C-16; una señal simple a 2.12 ppm corresponde al metilo del grupo acetato.

El tratamiento del producto (II) con ácido metacloro perbenzoico en solución clorofórmica y calentamiento a reflujo dio el epóxido correspondiente (III) 5 α -androstán-16 α ,17 β -acetato, el cual se purificó por cromatografía sobre columna de sílice, originándose, por apertura del epóxido y migración del grupo acetato de C-17 a C-16 el derivado de transposición (IV) 5 α -androstán-16 α -acetoxi-17-ona.

Tal producto muestra en el espectro infrarrojo (I.R.) una banda a 1740 cm^{-1} correspondiente a la cetona de cinco miembros, y otra banda a 1745 cm^{-1} asignada al grupo carbonilo del acetato en C-16.

En el espectro de Resonancia Magnética Nuclear (R.M.N.), se observan dos señales simples a 0.71 y 0.95 ppm debidas a los metilos angulares 19 y 18, respectivamente. Una señal simple a 2.14 ppm que corresponde al metilo del grupo acetato en C-16; a 5.41 ppm se observa una señal múltiple (doble de doble, J_{AX} : 8 cps; J_{BX} : 3 cps) asignada al protón en C-16.

El producto de transposición (IV) se redujo con hidruro

doble de litio y aluminio en tetrahidrofurano anhidro calentando la mezcla a reflujo, obteniéndose el compuesto(V), 5 α -androstano-16 α ,17 β -diol⁸, el cual presenta las siguientes características espectroscópicas:

En el Infrarrojo (I.R.) se observan, una banda a 3680 cm^{-1} y otra a 3350 cm^{-1} asignadas a los grupos oxhidrilos.

En la Resonancia Magnética Nuclear (R.M.N.) se observan, dos señales simples, una a 0.70 ppm y la otra a 0.76 ppm, que se asignan a los metilos angulares 19 y 18, respectivamente; a 2.30 ppm se observa una señal compleja que desaparece por intercambio con agua deuterada, corresponde por lo tanto a los protones de los grupos oxhidrilos; una señal doble (J:5 cps) a 3.46 ppm que por su multiplicidad se asigna al protón en C-17; a 4.12 se observa una señal múltiple que se adjudicó al protón en C-16.

La acetilación del diol(V) con anhídrido acético y piridina dio lugar al monoacetato y diacetato(VI y VII).

El monoacetato 5 α -androstano-16 α -acetato-17 β -ol(VI) exhibe en el infrarrojo (I.R.) una banda a 3530 cm^{-1} ,

correspondiente al grupo oxhidrilo en C-17 y otra banda a 1740 cm^{-1} , asignada al carbonilo del grupo acetato en C-16.

El espectro de Resonancia Magnética Nuclear (R.M.N.) muestra una señal simple a 0.78 ppm atribuida al metilo angular 18 y otra a 0.80 ppm correspondiente al metilo angular 19; a 2.00 ppm aparece una señal simple correspondiente al metilo del grupo acetato en C-16; se observa una señal compleja centrada en 3.20 ppm que desaparece por intercambio con agua deuterada, asignada al protón del grupo oxhidrilo; una señal doble centrada a 3.54 ppm ($J:5\text{ cps}$) correspondiente al protón en C-17 y por último una señal múltiple a 4.80 ppm la que se atribuye al protón en C-16.

El derivado 5α -androstano- $16\alpha,17\beta$ -diacetato presenta en el infrarrojo (I.R.) una banda escindida ligeramente a 1745 cm^{-1} atribuida a los carbonilos de los grupos acetatos en C-17 y C-16.

En el espectro de Resonancia Magnética Nuclear (R.M.N.) se observan: Dos señales simples a 0.78 y 0.81 ppm atribuidas a los metilos angulares 19 y 18 respectivamente; de igual manera se contemplan dos señales simples a 2.00 y 2.42 ppm las que se asignan a los me

tilos de los grupos acetatos; a 5.00 ppm se observa una señal doble (J: 5cps) correspondiente al protón en C-17, y centrada a 5.37 ppm, se observa una señal múltiple asignada al protón en C-16.

Habiéndose obtenido el diol 5α -androstan- $16\alpha,17\beta$ -diol, así como sus respectivos acetatos, se procedió a la síntesis de su epímero 5α -androstan- $16\beta,17\beta$ -diol (esquema A).

Con este propósito el derivado 5α -androstan- 16α -acetoxi-17-ona(IV) se agregó a una solución metanólica de hidróxido de sodio, calentando a reflujo la mezcla, obteniéndose el producto 5α -androstan-16-ceto- 17β -ol⁹ (VIII) cuyas características espectroscópicas son las siguientes:

En el infrarrojo (I.R.), una banda a 3.555 cm^{-1} correspondiente al grupo oxhidrilo y otra banda a 1740 cm^{-1} atribuida a la cetona de cinco miembros.

En el espectro de Resonancia Magnética Nuclear (R.M.N.), se observan: Una señal simple a 0.66 ppm asignada al metilo angular 18; una señal simple a 0.81 ppm corresponde al grupo metilo 19; centrada a 2.50 ppm se presenta una señal compleja que desaparece por intercambio con agua deuterada, corresponde al -

protón del grupo oxhidrilo y, finalmente, una señal a 3.00 ppm asignada al protón en C-17.

El derivado (VIII) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro, agregándose a la solución hidruro doble de litio y aluminio, la mezcla se calentó a reflujo obteniéndose el diol (IX), 5α -androstan- 16β , 17β -diol¹⁰. Este producto presenta en el infrarrojo (I.R.), una banda a 3610 cm^{-1} y otra a 3450 cm^{-1} características de la absorción del grupo oxhidrilo.

El espectro de Resonancia Magnética Nuclear (R.M.N.) no se pudo obtener dada la insolubilidad del compuesto.

El diol (IX) se trató con anhídrido acético y piridina, obteniéndose el monoacetato y diacetato (X y XI). El monoacetato (X), 5α -androstan- 16β -acetoxi- 17β -ol muestra en el espectro infrarrojo (I.R.) una banda a 3610 cm^{-1} correspondiente al grupo oxhidrilo y otra banda a 1740 cm^{-1} que se atribuye al carbonilo del grupo acetato.

En el espectro de resonancia magnética nuclear (R.M.N.) se observan: una señal simple a 0.81 ppm, atribuida al metilo angular 19 y otra a 0.83 ppm correspondiente al metilo angular 18; en 1.90 ppm presenta una señal com-

pleja que desaparece por intercambio con agua deuterada, correspondiente al protón del grupo oxhidrilo; una señal simple a 2.08 ppm asignada al metilo del grupo acetato; a 3.50 ppm se observa una señal doble (J: 7 cps) que corresponde al protón en C-17 y finalmente una señal múltiple a 5.00 ppm originada por el protón en C-16.

El derivado 5 α -androstán-16 β ,17 β -diacetato (XI) presenta las siguientes características espectroscópicas:

En el infrarrojo: una banda intensa a 1740 cm^{-1} correspondiente a los carbonilos de los grupos acetatos.

En la resonancia magnética nuclear (R.M.N.), aparecen dos señales simples: una a 0.80 y la otra a 0.87 ppm debidas a los grupos metilos angulares 19 y 18 respectivamente; a 2.00 y 2.05 ppm se observan dos señales simples asignadas a los metilos de los grupos acetato; a 4.54 ppm se observa una señal doble (J: 7.5 cps) correspondiente al protón en C-17 y finalmente, centrada a 5.25 ppm, una señal compleja atribuida al protón en C-16.

Para la síntesis de los dioles en las posiciones C-3

y C-4 se utilizó como materia prima el compuesto, 5 α -androst-4-en-3,17-diona (XII) el cual se calentó a reflujo con exceso de zinc y ácido acético, obteniéndose después de terminada la reacción el producto (XIII) 5 α -androst-3-en-17-ona⁶ el cual presenta las siguientes características espectroscópicas:

En el espectro infrarrojo (I.R.), una banda a 1740 cm^{-1} correspondiente a la cetona de cinco miembros, una banda a 1650 cm^{-1} atribuida a la doble ligadura en C-3, C-4.

En la Resonancia magnética nuclear (R.M.N.) se visualizan dos señales simples, la primera a 0.85 y la segunda a 0.90 ppm asignadas a los metilos angulares 18 y 19 respectivamente; una señal múltiple a 5.41 ppm atribuida a los protones en C-3 y C-4.

El derivado (XIII) se hizo reaccionar con ácido meta-cloperbenzoico en solución clorofórmica, calentando la mezcla a reflujo, lográndose así el epóxido (XIV), 5 α -androst-3 α ,4 α -epoxi-17-ona, cuyo espectro infrarrojo (I.R.) presenta una banda a 1740 cm^{-1} atribuida a la cetona de cinco miembros y a 1054, 1015, 890 y 820 cm^{-1} aparecen las bandas características del grupo epóxido (esquema B).

El espectro de Resonancia magnética nuclear (R.M.N.), muestra dos señales simples a 0.80 y 0.85 ppm asignadas a los metilos angulares 19 y 18 respectivamente; una señal doble a 2.73 ppm (J : 3.5 cps) originada por el protón en C-4 y una señal múltiple centrada en 3.26 ppm asignada al protón en C-3.

El epóxido (XIV) se calentó a reflujo con ácido acético, obteniéndose así el producto de acetólisis (XV), 5 α -androstano-3 α -ol-4 β -acetato-17-ona, el cual presenta en el espectro infrarrojo (I.R.) dos bandas a 3510 y 3450 cm^{-1} correspondientes al grupo hidrilo, a 1740 cm^{-1} una banda proveniente de la cetona de cinco miembros, a 1745 cm^{-1} una banda asignada al carbilo del grupo acetato.

El espectro de Resonancia magnética nuclear (R.M.N.) muestra dos señales simples a 1.03 y 0.85 ppm atribuidas a los metilos angulares 19 y 18 respectivamente; una señal simple a 1.45 ppm que desaparece por intercambio con agua deuterada correspondiente al protón del grupo hidrilo; una señal simple a 2.40 ppm correspondiente al metilo del grupo acetato; una señal múltiple asignada al protón en C-3 y centrada a 3.83 ppm; una señal triple mal definida centrada en

4.76 ppm atribuida al protón en C-4.

La hidrólisis básica con bicarbonato de sodio en metanol - agua da lugar al diol (XVI), 5 α -androstan-3 α ,4 β -diol-17-ona cuyo espectro infrarrojo presenta dos bandas a 3610 y 3450 cm^{-1} correspondientes a los grupos oxhidrilos y una banda a 1740 cm^{-1} atribuida a la cetona de cinco miembros.

El espectro de Resonancia magnética nuclear (R.M.N.) de este compuesto no pudo obtenerse dada su insolubilidad. Obtenido el diol trans(XVI) se procedió a la síntesis del diol cis, tratando el compuesto (XIII) con tetra óxido de Osmio en éter anhidro, originándose el ester ósmico respectivo el cual se hidrolizó por medio del ácido sulfhídrico en corriente continua lográndose así el compuesto (XVII), 5 α -androstan-3 α ,4 α -diol-17-ona, compuesto que presenta las siguientes características espectroscópicas:

En el infrarrojo (I.R.), dos bandas a 3610 y 3450 cm^{-1} correspondientes a los grupos oxhidrilos y una banda a 1740 cm^{-1} asignada a la cetona de cinco miembros.

En el espectro de Resonancia magnética nuclear (R.M.N.) se observan dos señales simples a 0.85 y 0.87 ppm atribuidas a los metilos angulares 19 y 18 respectivamente; a 2.37 ppm muestra una señal ancha que desaparece por

intercambio con agua deuterada correspondiente a los protones de los grupos oxhidrilos; a 3.43 ppm se observa una señal doble de doble atribuida al protón en C-4 (J_{a-a} : 8 cps y J_{a-e} : 4 cps). Finalmente a 3.95 ppm una señal múltiple atribuida al protón en C-3. La acetilación del diol (XVII) con anhídrido acético y piridina dio origen al monoacetato (XVIII), 5α -androstán-3 α -ol-4 α -acetato-17-one que presenta en el espectro infrarrojo (I.R.) una banda a 3610 y otra a 3450 cm^{-1} característica del grupo oxhidrilo, a 1745 cm^{-1} una banda con una inflexión a 1740 cm^{-1} al carbono del grupo acetato y a la cetona de cinco miembros.

En el espectro de Resonancia magnética nuclear (R.M.N.) se observan dos señales simples a 0.86 y 0.90 ppm debidas a los metilos angulares 18 y 19 respectivamente; a 1.87 ppm se observa una señal simple que desaparece por intercambio con agua deuterada, asignada al protón del grupo oxhidrilo; a 2.00 ppm se presenta una señal simple originada por el metilo del grupo acetato; a 4.00 ppm se observa una doble de doble (J_{a-a} : 7.5 cps, J_{a-e} : 3.5 cps) asignada al protón en C-4 y finalmente, a 4.85 ppm se visualiza una señal múltiple atribuida al protón en C-3.

Posteriormente los diferentes desplazamientos químicos de los metilos angulares de los compuestos sintetizados, de los cuales fue posible obtener su espectro de Resonancia magnética nuclear (R.M.N.), se tabularon en las tablas I, II y III.

La tabla I indica los diferentes desplazamientos químicos de los metilos angulares de los derivados en C-16 y C-17 comparados con la estructura fundamental del 5α -androstando.

La tabla dos reúne información semejante, pero de los derivados en C-3 y C-4. Se utilizó como patrón de comparación al compuesto 5α -androstan-17-ona.

Por último, la tabla III se elaboró con el fin de estudiar comparativamente los epímeros obtenidos con derivados relacionados, siguiendo el mismo criterio de las dos anteriores. El desplazamiento del metilo 18, cuando los sustituyentes en C-16 tienen configuración alfa, fue de 2.50 a 3.50 cps a menor campo, siendo de 6.50 a 7.50 cps cuando la configuración es beta.

Sin embargo, si se comparan los desplazamientos del metilo 18 en los derivados, 5α -androstan-17-ona (51.50 cps) y 5α -androstan-16 α -acetoxi-17-ona (57.00 cps), se encuentra una diferencia de 6.50 cps

en favor del último lo que no está de acuerdo con lo expresado antes (vida supra) referente a los desplazamientos que ocasionan los sustituyentes en C-16 con configuración alfa.

Se conoce que cuando el sustituyente en C-16 es alfa su contribución al desplazamiento del metilo 18 es mínima (± 3.5 cps)⁴. Podemos suponer en este caso que las interacciones dipolares entre las funciones y las diferentes conformaciones del grupo acetato originan este desplazamiento.

El metilo angular 18 en el derivado 5 α -androstán-17 β -ol aparece a ~~4~~3.50 cps. Cuando se introduce un grupo cetónico en C-16, la señal se desplaza a mayor campo: 41.50 cps. Tal es el caso del derivado 5 α -androstán-16-ona-17 β -ol. Este desplazamiento puede originarse si el grupo oxhidrilo en C-17 se aleja del metilo angular por la deformación introducida en el anillo D debida al grupo cetónico en C-16. Además, las interacciones entre ambas funciones oxigenadas puede contribuir a tal efecto.

Cuando se cambia el carbonilo cetónico de C-16 a C-17 como en los compuestos: 5 α -androstán-16-ceto-17 β -ol (41.50 cps) y 5 α -androstán-16 α -acetato-17-ona (57.00

cps), se observa que el metilo 18 de este último derivado se desplaza 15.50 cps a menor campo con respecto del primero.

Tal observación se justifica por la cercanía del grupo cetónico al metilo 18, cuando dicha función se encuentra en el carbono 17.

Además, aparecen las interacciones metilo 18 - protón en C-16 que juntamente con la interacción metilo 18 - protón en C-15 desplazan la señal del metilo angular a menor campo⁴.

Comparando el desplazamiento del metilo 18 en los compuestos:

5 α -androstan-16 α -acetato-17 β -ol: 47 cps

5 α -androstan-16 α -acetato-17 β -acetato: 49 cps

diferencia : 2 cps

5 α -androstan-16 β -acetato-17 β -ol : 50 cps

5 α -androstan-16 β -acetato-17 β -acetato: 53 cps

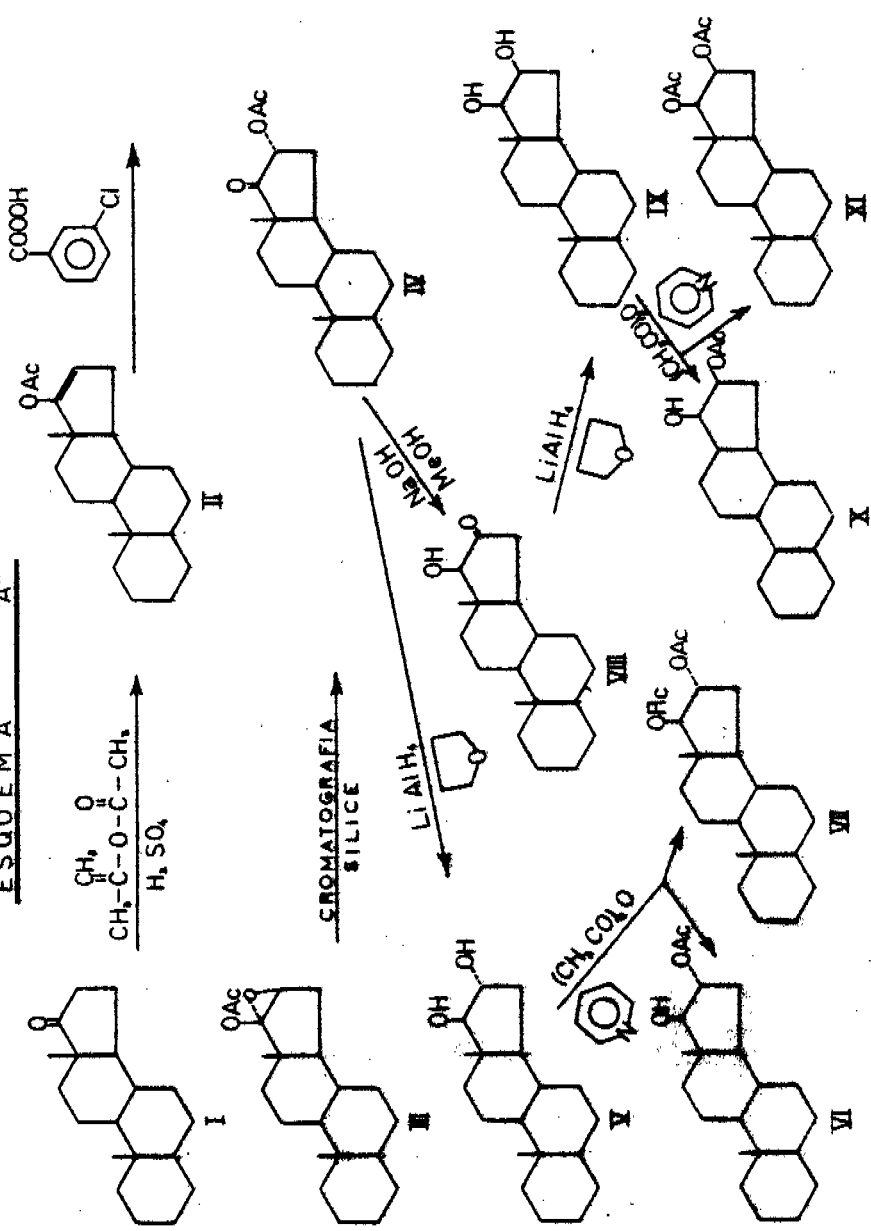
diferencia : 3 cps

Se observa que el cambio del grupo oxhidrilo en C-17 por el grupo acetato origina un ligero aumento (2 a 3 cps) en el desplazamiento del metilo angular 18.

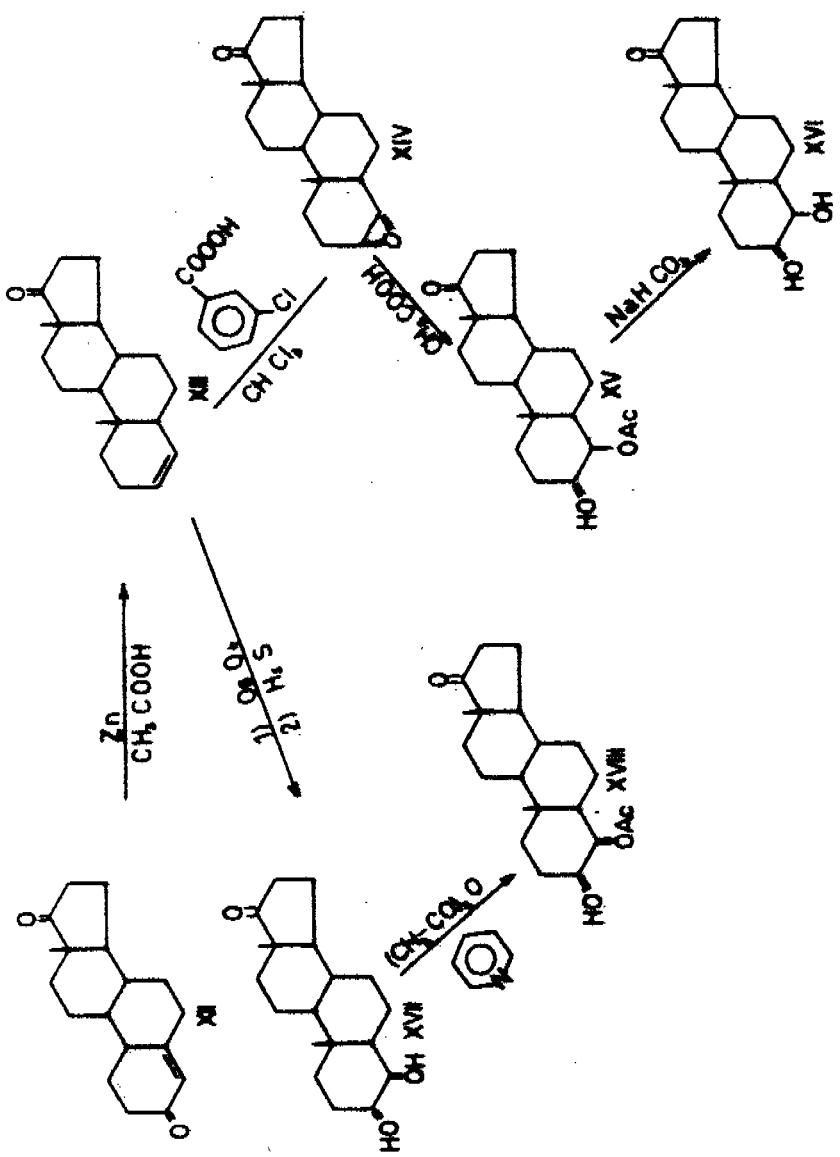
Puede verse además que la configuración del acetato -

en C-16 no influye prácticamente en el aporte del sus
tituyente en C-17, al desplazamiento del metilo angu-
lar 18.

ESQUEMA "A"



E S Q U E M A "B"



T A B L A I

EFFECTO QUE PRODUCE LA SUSTITUCION EN LOS C 17 Y C 16 EN
EL DESPLAZAMIENTO DE LOS METILOS ANGULARES

COMPUESTO	METILO 18	DIFERENCIA	METILO 19	DIFERENCIA
ANDROSTANO*	41.50		47.50	
5 α ANDROSTAN 17 ONA	51.50	10.00	48.50	1.00
5 α ANDROSTAN 16 ENO 17 ACETATO	53.00	12.50	49.00	1.50
5 α ANDROSTAN 16 CETO 17 BETA OL	41.50	0.00	48.00	0.00
5 α ANDROSTAN 16 α ACETOXI 17 β OL	45.00	3.50	46.00	1.50
5 α ANDROSTAN 16 α ACETOXI 17 ONA	57.00	15.50	48.00	0.50
5 α ANDROSTAN 16 α ACETOXI 17 β OL	50.00	8.50	49.00	1.50
5 α ANDROSTAN 16 α 17 β DIACETATO	49.00	7.50	47.00	0.50
5 α ANDROSTAN 16 β 17 β DIACETATO	53.00	12.50	48.00	0.50
5 α ANDROSTAN 16 α 17 β DIOL	45.00	3.50	46.00	1.50

* Datos tomados de R.F.Zurcher. Helv. Chim. Acta, 44, 1380, 1961.

Los desplazamientos están dados en CPS.

T A B L A II

EFFECTO QUE PRODUCE LA SUSTITUCION EN LOS C 3
Y C 4 EL DESPLAZAMIENTO DE LOS METILOS ANGULARES

COMPUESTO	METILO 18	DIFERENCIA	METILO 19	DIFERENCIA
5 α ANDROSTAN 17 ONA	51.50		48.50	
5 α ANDROST 4 EN 3, 17 ONA	55.00	3.50	74.00	34.50
5 α ANDROST 3 EN 17 ONA	51.00	0.50	54.00	5.50
5 α ANDROSTAN 3 α 4 α EPOXI 17 ONA	51.00	0.50	48.00	0.50
5 α ANDROSTAN 3 α OL 4 β ACETOXI 17 ONA	52.00	0.50	62.00	13.50
5 α ANDROSTAN 3 α 4 β DIOL 17 ONA	52.00	0.50	51.00	2.50
5 α ANDROSTAN 3 α OI 4 α ACETOXI 17 ONA	52.00	0.50	54.00	5.50

NOTA. Los desplazamientos están dados en CPS.

T A B L A 111

TABLA COMPARATIVA DEL EFECTO DE SUSTITUYENTES ALFA Y BETA EN EL DESPLAZAMIENTO DE LOS METILOS ANGULARES

COMPUESTO	METILO 18	DIFERENCIA	METILO 19	DIFERENCIA
5 α ANDROSTAN 17 β OL*	43.50		47.50	
5 α ANDROSTAN 16 α ACE TOXI 17 β OL	47.00	3.50	48.00	0.50
5 α ANDROSTAN 16 β ACE TOXI 17 β OL	50.00	7.50	49.00	1.10
5 α ANDROSTAN 17 β ACE TATO*	46.50		47.50	
5 α ANDROSTAN 16 α ACE TATO 17 β ACETATO	49.00	2.50	47.00	0.50
5 α ANDROSTAN 16 β ACE TATO 17 β ACETATO	53.00	6.50	48.00	0.50
5 α ANDROSTAN 3 α OL* 17 ONA	52.00		48.50	
5 α ANDROSTAN 3 α OL 4 α ACETATO	52.00	0.00	48.50	0.00
5 α ANDROSTAN 3 α OL 4 β ACETATO	52.00	0.00	62.00	13.50

NOTA. Los desplazamientos están dados en CPS.

* Datos tomados de R.F.Zurcher - Helv. Chim. Acta, 44, 1380, 1961.

PARTE EXPERIMENTAL*

5 α -androst-16-en-17-acetato(1).-

Cuatro gramos de 5 α -androstan-17-ona(1) se trataron con 25 ml de acetato de isopropenilo y un ml de solución catalizadora (5 ml de acetato de isopropenilo y 0.1 ml de ácido sulfúrico concentrado).

La mezcla se calentó a reflujo destilándose el exceso del reactivo lentamente durante cuatro horas. Después de enfriar se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución de bicarbonato de sodio y se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre columna de alúmina (80 gramos) eluyéndose el producto deseado con hexano-benceno 2:1 y recristalizándose repetidas veces de hexano-acetona, obteniéndose 3 g del producto cristalino con p.f. 80-81° (reportado⁷, 81-82°).

$[\alpha]_D = +20$ $\checkmark_{\text{max.}}$ 1745 y 1615 cm^{-1} ; R.M.N. 0.75 ppm, señal simple (metilo 19); 0.87 ppm, señal simple (metilo 18); 5.43 ppm, señal doble de doble (J_{AX} : 3 cps, J_{BX} : 2 cps) (protón en C-16), 2.14 ppm, señal simple (metilo de acetato).

Análisis para $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_2$

Calculado :	%C 79.90;	%H 10.19;	%O 12.75
Encontrado:	%C 79.53;	%H 10.80;	%O 12.21

* Los microanálisis fueron hechos por el Sr. Franz Pascher en Bonn, Alemania. Los puntos de fusión se determinaron en un bloque Kofler y no están corregidos. Las rotaciones se hicieron entre 16 y 22° en un tubo de 1 dm a la línea D del sodio (589 m μ), empleando etanol como disolvente a menos que se indique lo contrario.

Los espectros de absorción en el infrarrojo (I.R.) se determinaron en un espectrofotómetro Perkin Elmer modelo 337. Los espectros de resonancia magnética nuclear (R.M.N.) se determinaron en un espectrómetro analítico Varian A-60A, utilizando tetrametilsilano como referencia interna; los desplazamientos químicos están expresados en partes por millón (ppm) utilizando el parámetro δ .

Las cromatografías se hicieron utilizando como absorbente sílice Grace Davison Chemical G-922 o en alúmina Alcoa grado F-20 de 80 a 200 mallas.

La pureza de las sustancias se siguió a base de cromatoplasmas, las que fueron reveladas con vapores de yodo o solución de sulfato cármico al 1% en ácido sulfúrico 1N.

5 α -androstan-16 α -acetato-17-ona (IV).

Tres gramos del derivado (II) se disolvieron en 70 ml de cloroformo y se agregaron tres gramos de ácido metacloroperbenzoico. La mezcla se calentó a reflujo durante cuatro horas, al término de las cuales se eliminó el ácido benzoico en forma de sal sódica, por sucesivos lavados con solución diluida de hidróxido de sodio.

La solución clorofórmica, luego de eliminada la alcalinidad, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el solvente a sequedad. El epóxido crudo se purificó por cromatografía sobre columna de sílice (200 g), obteniéndose el derivado (IV) al eluir con hexano.

Este se cristalizó de acetona-hexano, obteniéndose 2.5 g del producto cristalino con p.f. 146-148° $\left[\alpha \right]_D = +56$; \checkmark max. 1745 y 1740 cm^{-1} ; R.M.N. 0.71 ppm, señal simple (metilo 19); 0.95 ppm, señal simple (metilo 18); 2.14 ppm, señal simple (metilo de acetato); 5.41 ppm señal doble de doble (J_{AX} : 8 cps, J_{BX} : 3 cps) (protón en C-16).

Análisis para $C_{19}H_{32}O_2$

Calculado : %C 78.03; %H 11.03; %O 10.94

Encontrado: %C 78.42; %H 10.50; %O 11.08

5 α -androstan-16 α -acetato-17 β -ol (VI) y 5 α -andros-
tan-16 α -17 β -diacetato (VII).

700 mg del diol (V) se tratan con 292 mg de anhídrido acético en 5 ml de piridina anhidra. La mezcla se dejó a temperatura ambiente durante toda la noche.

Se extrajo con acetato de etilo y la solución se lavó con ácido clorhídrico y agua a neutralidad, se

secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el solvente a sequedad, el producto crudo se purificó - por cromatografía sobre columna de alúmina (12 g),

eluyéndose el diacetato (VII) en las fracciones hexánicas y el monoacetato (VI) en las fracciones bencé-

nicas. El diacetato se recristalizó de hexano-acetona, (600 mg) p.f. 186-188° $\left[\alpha \right]_D^{20} = +40$; ν_{max} 1750 cm^{-1} ; R.M.N. 0.78 señal simple (metilo 19); 0.81 ppm

señal simple (metilo 18), 2.00 ppm señal simple (metilo de acetato), 2.42 ppm señal simple (metilo de acetato), 5.00 ppm señal múltiple (proton en C-17),

5.37 ppm señal múltiple (proton en C-16).

Análisis para $C_{23}H_{36}O_4$

Calculado: %C 73.36; %H 9.64; %O 17.00

Encontrado: %C 73.52; %H 9.58; %O 17.01

El monoacetato (VI), 5 α -androstan-16 α -acetato-17 β -ol, se recristalizó de eter-eter isopropílico, p.f. 151-152° (70 mg) $\left[\alpha \right]_D = +26$; ν_{max} 3550 y 1740 cm^{-1} , R.M.N. 0.78 ppm, señal simple (metilo 18), 0.80 ppm, señal simple (metilo 19), 2.00 ppm, señal simple (metilo de acetato), 3.20 ppm, señal compleja que desaparece por intercambio con agua deuterada (protón de grupo oxhidrilo), 3.54 ppm, señal doble (J: 5 cps; protón en C-17), 4.80 ppm, señal múltiple (protón en C-16).

Análisis para $C_{21}H_{34}O_3$

Calculado: %C 75.40; %H 10.25; %O 14.35

Encontrado: %C 75.28; %H 10.34; %O 14.36

5 α -androstan-16-ceto-17 β -ol (VIII).

1 g de 5 α -androstan-16 α -acetato-17-ona se disolvieron en 200 ml de metanol - agua (80 - 20 v/v) y se añadieron 300 mg de hidróxido de sodio. La mezcla se calentó a reflujo por una hora, se destiló el solvente en sus tres cuartas partes, se aciduló con ácido

clorhídrico diluido y se extrajo con acetato de etilo, solución que se lavó con bicarbonato de sodio en solución diluida y después con agua a neutralidad, secándose a continuación cobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó a sequedad y el residuo se recristalizó repetidas veces de hexano - acetona (500 mg), p.f. 114-115° (reportado⁹ 117-118°), $[\alpha]_D = -135$; ν_{max} 3555 y 1740 cm^{-1} ; R.M.N. 0.66 ppm, señal simple (metilo 18), 0.81 ppm, señal simple (metilo 19), 2.50 ppm, señal compleja que desaparece por intercambio con agua deuterada (protón de grupo oxhidrilo), 3.00 ppm, señal simple (protón en C-17).

Análisis para $C_{19}H_{30}O_2$

Calculado :	%C 78.57;	%H 10.41;	%O 11.02
Encontrado:	%C 78.75;	%H 10.46;	%O 11.02

5 α -androstan-16 β -17 β -diol (IX).

300 mg de 5 α -androstan-16-ceto-17 β -ol (VIII) se disolvieron en 40 ml de tetrahidrofurano anhidro y se les añadió en pequeñas porciones, 300 mg de hidruro doble de litio y aluminio. La mezcla se calentó a reflujo por dos horas. Posteriormente se eliminó el exceso de reactivo, añadiéndose acetato de etilo y solución diluida de ácido clorhídrico, se separó la capa

orgánica, se lavó con bicarbonato de sodio y agua a neutralidad. Se evaporó el solvente y el residuo se recrystalizó repetidas veces de metanol - acetona (250 mg) puf 175-177 (reportado¹⁰ 178-179°) $(\alpha)_D^{20} + 15$; λ_{max} . 3610 y 3450 cm^{-1} ; R.M.N. no se determinó.

Análisis para C₁₉ H₃₂ O₂

Calculado :	%C 78.03;	%H 11.03;	%O 10.94
Encontrado:	%C 77.85;	%H 10.52;	%O 11.13

5 α -androstán-16 β -acetato-17 β -ol (X) y 5 α -androstán-16 β ,17 β -diacetato (XI).

200 mg del diol (IX) se trataron con 0.5 ml de anhídrido acético y 5 ml de piridina, la mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante toda la noche, posteriormente se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución diluida de ácido clorhídrico y agua a neutralidad. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro, evaporándose a continuación el solvente a sequedad. El producto se cromatografió sobre alúmina (5 g). El diacetato se eluyó en las fracciones hexánicas y el monoacetato en las bencénicas.

El derivado 5 α -androstán-16 β ,17 β diacetato se cris-

talizó de hexano - acetona, obteniéndose 100 mg del producto cristalino con p.f. 178-180°; $[\alpha]_D^{25} = +25$
 $\nu_{\text{max.}} 1740 \text{ cm}^{-1}$; R.M.N. 0.80 ppm señal simple (metilo 19), 0.87 ppm señal simple (metilo 18), 2.00 ppm señal simple (metilo de acetato), 2.05 ppm, señal simple (metilo de acetato), 4.54 ppm, señal doble (J: 7.5 cps, protón en C-17), 5.25 ppm, señal múltiple (protón en C-16).

Análisis para $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_3$

Calculado : %C 73.36; %H 9.64; %O 17.00

Encontrado: %C 72.99; %H 10.07; %O 17.09

El derivado 5 α -androstán-16 β -acetato-17 β -ol(X) se recrystalizó de éter-éter isopropílico, obteniéndose 60 mg del producto cristalino con p.f. 140-141°; $[\alpha]_D^{25} = -15$; $\nu_{\text{max.}} 3610 \text{ y } 1740 \text{ cm}^{-1}$; R.M.N. 0.81 ppm, señal simple (metilo 19), 0.83 ppm, señal simple (metilo 18), 2.08 ppm, señal simple (metilo de acetato), 3.50 ppm, señal doble (J: 7 cps, protón en C-17); 5.00 ppm, señal múltiple (protón en C-16).

Análisis para $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_3$

Calculado : %C 75.40; %H 10.25; %O 14.35

Encontrado: %C 75.40; %H 10.25; %O 14.13

5 α -androst-3-en-17-ona (XIII).

2 g de androst-4-en-3,17-diona(XII) se disolvieron en 50 ml de ácido acético, añadiéndose a la solución 33 g de zinc en polvo. La mezcla se calentó a reflujo durante una hora. Inmediatamente se filtra, destilando al vacío el ácido acético, el residuo se extrae con cloroformo, lavándose a continuación con solución diluida de bicarbonato de sodio y agua a neutralidad y secándose a continuación sobre sulfato de sodio anhidro. La evaporación del solvente deja un residuo el cual se purificó por cromatografía sobre columna de alúmina (40 g), eluyéndose el producto (XIII) con hexano, obteniéndose 1 g del producto cristalino con punto de fusión 124-125° (reportado⁶ 125-126°); $[\alpha]_D^{25} = +124$; ν_{max} . 1740 y 1650 cm^{-1} ; R.M.N. 0.85 ppm señal simple (metilo 18), 0.90 ppm, señal simple (metilo 19); 5.41 ppm señal múltiple (protones en C-3 y C-4).

Análisis para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_2$

Calculado :	%C 83.77 ;	%H 10.36 ;	%O 5.87
Encontrado:	%C 84.00;	%H 10.30 ;	%O 5.70

5 α -androstan-3 α ,4 α -epoxi-17-ona (XIV).

900 mg del producto (XIII) se disolvieron en 150 ml de cloroformo y se agregó a la solución 550 mg de ácido metacloroperbenzoico. La mezcla se calentó a reflujo durante dos horas, al término del cual se lavó con solución diluida de hidróxido de sodio y agua a neutralidad, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el solvente a sequedad. El residuo se cromatografió sobre columna de alúmina (18 g), eluyendo el epóxido con hexano - benceno 2:1. Se recristalizó de eter - eter isopropílico, obteniéndose 800 mg del producto cristalino con p.f. 156 - 158°; $[\alpha]_D^{20} = +150$; ν_{max} . 1740, 890, 820, 1054, 1015 cm^{-1} ; R. M.N. 0.85 ppm señal simple (metilo 18), 0.80 ppm señal simple (metilo 19), 2.73 ppm señal doble (J: 3.5 cps), (protón en C-3), 3.26 ppm, señal múltiple (protón en C-3).

Análisis para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_2$

Calculado : %C 79.12; %H 9.51; %O 11.10

Encontrado: %C 78.87; %H 9.51; %O 11.62

5 α -androstan-3 α -ol-4- β -acetato-17-ona (XV).

490 mg del epóxido (XIV) se disolvieron en 10 ml de ácido acético glacial. La mezcla se calentó a reflu-

jo por seis horas, luego se evaporó el solvente al vacío, quedando un residuo que se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución diluida de bicarbonato de sodio y agua a neutralidad, secándose posteriormente sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a sequedad y el residuo se recristalizó de hexano, obteniéndose 450 mg del producto cristalino, con p.f. 220-222°, $[\alpha]_D^{25} = +75$; ν_{\max} 3510, 3450, 1740, 1750 cm^{-1} ; R.M.N. 0.86 ppm señal simple (metilo 18); 1.03 ppm, señal simple (metilo 19), 1.45 ppm, señal simple (protón de oxhidrilo), 2.40 ppm, señal simple (metilo de acetato), 3.83 ppm, señal múltiple (protón a C-3), 4.76 ppm, señal triple, mal definida (protón en C-4).

Análisis para $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4$

Calculado :	%C 72.28;	%H 9.26;	%O 18.37
Encontrado:	%C 72.30;	%H 9.28;	%O 18.42

5 α -androstan-3 α ,4 β -diol-17-ona (XVI).

200 mg del monoacetato (XV) se disolvieron en 200 ml de solución metanólica saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se calentó a reflujo por cuatro horas, al final del cual se evaporó la mayor parte del sol -

vente y se extrajo con cloroformo que se lavó con solución diluida de ácido clorhídrico y agua a neutralidad, secándose la solución sobre sulfato de sodio anhidro. El cloroformo se evaporó a sequedad y el residuo se cristalizó repetidas veces de acetona - benceno, obteniéndose 170 mg del producto cristalino con p.f. 235-237°, $[\alpha]_D^{25} = +125$; ν_{max} 3610, 3450 y 1740 cm^{-1} ; R.M.N. no se obtuvo.

Análisis para $C_{19}H_{30}O_3$

Calculado :	%C 74.47;	%H 9.87;	%O 15.66
Encontrado:	%C 74.28;	%H 9.72;	%O 15.84

5 α -androst-3 α ,4 α -diol-17-ona (XVII).

900 mg de 5 α -androst-3-en-17-ona (XIII) se disolvieron en 100 ml de éter anhidro, agregándose a esta solución 1 g de tetróxido de osmio, dejándose la mezcla en reposo durante toda la noche a 10°. Posteriormente se diluyó con metanol y se pasó una corriente continua de ácido sulfhídrico durante 30 minutos, se filtró sobre celita, evaporándose el líquido filtrado a sequedad. El residuo se recrystalizó de éter - acetona, obteniéndose un producto cristalino (650 mg) con p.f. 185-186°; $[\alpha]_D^{25} = +50$; ν_{max} 3610, 3450 y 1740

cm^{-1} ; R.M.N. 0.85 ppm, señal simple (metilo 19), 0.87 ppm, señal simple (metilo 18), 2.37 ppm, señal ancha (protón de oxhidrilo), 3.43 ppm, señal doble de doble ($J_{a-a} : 8 \text{ cps}$, $J_{a-e} : 4 \text{ cps}$; protón en C-4), 3.95 ppm, señal múltiple (protón en C-3).

Análisis para $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_3$

Calculado:	%C 74.47;	%H 9.87;	%O 15.66
Encontrado:	%C 74.50;	%H 9.80;	%O 15.70

5 α -androstan-3 α -ol-4 α -acetato-17-ona (XVIII).

150 mg del diol (XVII) se mezclaron con 2 ml de anhídrido acético y 5 ml de piridina, dejándose en reposo a temperatura ambiente durante toda la noche. Posteriormente se extrajo con acetato de etilo, lavándose con ácido clorhídrico a neutralidad, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, evaporándose el solvente a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre columna de alúmina (3 g), eluyéndose el monoacetato (XVIII) con benceno: hexano 3:1 y recristalizándose de hexano-eter isopropílico, obteniéndose 70 mg del producto cristalino con p.f. 225-226°; $[\alpha]_D = +30$, ν_{max} 3610, 1740 y 1745 cm^{-1} ; R.M.N. 0.86 ppm, señal simple (metilo 18), 0.90 ppm, señal simple (metilo 19); 1.87 ppm, señal ancha (protón de

oxhidrilo), 2.00 ppm, señal simple (metilo de aceto-
to), 4.00 ppm, señal múltiple (protón en C-3); 4.85
ppm, señal doble de doble (J_{a-a} : 7.5 cps, J_{a-e} : 3.5 cps;
protón en C-4).

Análisis para $C_{21}H_{34}O_4$

Calculado :	%C 73.28;	%H 9.26;	%O 18.37
Encontrado:	%C 72.52;	%H 9.34;	%O 18.50

CONCLUSIONES

- 1.- El desplazamiento del metilo angular 18, cuando los sustituyentes en C-16 son de configuración alfa, fue de 2.50 a 3.50 cps, a excepción del derivado 5 α -androstan-16 α -acetato-17-ona. En los casos en que los sustituyentes en C-16, tienen configuración beta, tal desplazamiento fue de 6.50 a 7.50 cps. En ambos casos a menor campo.
- 2.- No se observó desplazamiento del metilo angular 19 por efecto del epóxido en C-3 y C-4 en el derivado 5 α -androstan-3 α ,4 α -epoxi-17-ona.
- 3.- Cuando el grupo acetato en C-4 fue de configuración alfa no afectó el desplazamiento del metilo 19, mientras que cuando su configuración fue beta dio lugar a que su desplazamiento fuera de 13.50 cps.
- 4.- La introducción de un grupo cetónico en C-16, como el caso del derivado 5 α -androstan-16-ceto-17- β -ol, originó que el metilo 18 se desplazara a mayor campo (2 cps).
- 5.- El cambio del grupo cetónico de C-16 a C-17 (5 - androstan-16-ceto-17 β -ol y 5 α -androstan-16 α -

acetato-17-ona) produce un desplazamiento del metilo 18 a menor campo (15.50 cps).

La contribución de los sustituyentes acetato en C-17 al desplazamiento del metilo 18 es de escasa importancia.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Y. Kawazon, Y. Sato, T. Okamoto and Tsuda. Chem. Pharm. Bull (Tokyo), 10, 338 (1962).
- 2.- R. Zurcher. Helv. Chim. Acta., 44, 1389 (1961).
- 3.- Cohen and S. Roch. Steroids., 3, 243 (1964).
- 4.- A. Cross and P. Crabbé. J. Am. Chem. Soc., 86, 1221 (1964).
- 5.- N. Leads, D. Fukushima and T. Gallagher. J. Am. Chem. Soc., 76, 2943 (1954).
- 6.- J. McKenna, J. Morymbarski and R. Stubbs. J. Chem. Soc., 2502 (1959).
- 7.- J. Fajkos. J. Chem. Soc., 71, 3966 (1959).
- 8.- P. Catsoulacos and A. Hassner. J. Org. Chem. Soc., 32, 3723 (1962).
- 9.- a) Jack Fishman. J. Am. Chem. Soc., 84, 6143 (1960).
b) W. Johnson, B. Gastambide and R. Peppo. J. Am. Chem. Soc., 79, 1991 (1957).
- 10.- F. Bructcher Jr. and W. Bauer Jr. J. Am. Chem. Soc., 84, 2236, (1962).