

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

95

FOTOLISIS DE DERIVADOS
NITROGENADOS ESTEROIDALES

83

T E S I S
Q U E P A R A O B T E N E R
E L T I T U L O D E
Q U I M I C O
P R E S E N T A
ALBERTA LOURDES CASTILLO GRANADA

1 9 7 6



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.

CLAS. Tesis
ADQ. 1976
FECHA
PROC. M-1 86

JURADO ASIGNADO SEGUN EL TEMA :

PRESIDENTE : DRA. ELVIRA SANTOS DE FLORES.

VOCAL : DR. HELIO FLORES RAMIREZ.

SECRETARIO : DRA. LYDIA RODRIGUEZ HAHN.

1er. SUPLENTE : DR. CARLOS GUERRERO RUIZ.

2o. SUPLENTE : DR. JOSE S. CALDERON PARDO.

ASESOR DEL TEMA : DRA. LYDIA RODRIGUEZ HAHN.

SUSTENTANTE : ALBERTA LOURDES CASTILLO GRANADA.

ESTA TESIS SE REALIZO EN EL INSTITUTO DE
QUIMICA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL AU--
TONOMA DE MEXICO . BAJO LA DIRECCION DE
LA DRA. LYDIA RODRIGUEZ HAHN Y DEL DR.
JESUS ROMO ARMERIA , A QUIENES EXPRESO
MI AGRADECIMIENTO.

A MIS PADRES

A MI FAMILIA.

Es maravilla en nuestra ciencia
que al avanzar en ella,
ya sea a niveles sencillos o complejos,
en lugar de agotar el objeto de nuestro estudio
abramos puertas a cosas lejanas
y a un conocimiento mas abundante,
desbordando belleza y utilidad.

Faraday.

CONTENIDO:

INTRODUCCION.

GENERALIDADES.

PARTE TEORICA.

PARTE EXPERIMENTAL.

CONCLUSIONES.

BIBLIOGRAFIA.

INTRODUCCION.

La fotoquímica es de gran importancia para la química orgánica, la cuál emplea las reacciones fotoquímicas como un método sintético de gran versatilidad, que hace posible la preparación de productos de diverso interés, tanto a nivel de laboratorio como a nivel industrial.

La aplicación de reacciones fotoquímicas a practicas comunes, ha hecho posible la síntesis de productos que por otro método puede ser difícil y que a la vez ha despertado el interés por el estudio de las relaciones que existen entre la naturaleza del estado excitado y su comportamiento fotoquímico.

La obtención de la vitamina D₁, por irradiación con luz UV del ergosterol^{1,2}, despertó gran interés hacia los años 1929-1930, por la gran utilidad que ello representaba. No fué sino hasta los años 1959-1960, que se llegó a la elucidación del mecanismo fotoquímico que se lleva a cabo, y la interrelación de los productos que se obtienen.

Dentro de la gran variedad de reacciones fotoquímicas aplicables a la química orgánica, la introducción de grupos funcionales en átomos de carbono inactivos, metilos y metilenos, ha sido de gran importancia en la síntesis total o parcial de muy diversos productos, como la aldosterona, 19-noresteroides alcaloides del grupo de la conina, alcaloides diterpénicos, etc... El empleo de reacciones fotoquímicas que involucran derivados nitrogenados, como N-haloamidas, nitritos, azidas, acilazidas, etc..., han contribuido al conocimiento de este tipo de reacciones.

El objeto de este trabajo es describir la fotólisis de los derivados nitro-

genados esteroidales : diazocetona, acilazida, y C - nitroso, así como el aislamiento e identificación de los productos resultantes.

GENERALIDADES.^{3,4}

El objeto de la fotoquímica es el estudio de las reacciones químicas que dependen de la acción de la luz visible o ultravioleta sobre las moléculas, - originándose de esta interacción cambios físicos y químicos.

Las regiones del espectro electromagnético que son de interés en la fotoquímica son: el lejano UV (10-200 nm), el cercano UV (200-400 nm), y la región del visible (400-800 nm).

Cuando un fotón es absorbido por una molécula que se encuentra en su estado de mínima energía electrónica llamado estado basal, pasa a un estado menos estable, de alta energía electrónica llamado estado excitado. En fotoquímica la excitación de una molécula ocurre cuando la absorción de energía electromagnética origina una transición de un electrón de su orbital de enlace o no enlace a un orbital de alta energía, un orbital de antienlace.

Las reacciones fotoquímicas son consideradas como reacciones de moléculas en sus estados excitados por medio del proceso fotoquímico primario, el cuál comprende la serie de eventos que empiezan con la absorción de un fotón por una molécula, y finalizan con la transformación de dicha molécula a un estado reactivo susceptible de originar productos estables por medio de transposiciones intramoleculares, isomerizaciones, ruptura o formación de enlaces.

Una molécula orgánica en su estado basal, en donde sus electrones se encuentran en orbitales de enlace o no enlace y apareados, está en su estado basal singulete S_0 , con un spin neto de cero y una multiplicidad de uno. La transición del estado S_0 a un estado excitado S_n , se hace con conservación del spin. Si el estado excitado S_n , tiene una energía mayor que el primer -

estado excitado S_1 , decae rápidamente a través de un proceso no radiactivo llamado conversión interna al estado excitado S_1 .

Una molécula en el estado excitado S_1 , puede decaer a su estado basal S_0 por varias vías: a). -A través de un proceso radiactivo conocido como fluorescencia. b). -Por un proceso no radiactivo llamado conversión interna. En estos dos casos el electrón promovido retorna a su orbital de enlace o no enlace con conservación del spin. c). -Puede experimentar reacciones químicas originando productos estables. d). - Puede excitar a una molécula de los alrededores a un estado electrónico singulete, de igual o más baja energía por un proceso llamado transferencia de excitación. e). - A través de un proceso no radiactivo llamado cruzamiento intersistema, llegar al estado excitado triplete T_1 , en donde los dos electrones tienen la misma orientación, con un spin neto de uno y una multiplicidad de tres.

Una molécula en el estado excitado T_1 , al igual que el estado excitado S_1 , decae al estado basal S_0 por varias vías: a). - Por medio de un proceso radiactivo conocido como fosforescencia. b). - Por un proceso no radiactivo a través de una combinación de cruzamiento intersistema y conversión interna. c). -Puede efectuar reacciones químicas originando nuevos productos, que en la mayoría de los casos son diferentes a los originados por el estado excitado S_1 . d). - Puede transferir su energía a una molécula de los alrededores y excitarla a un estado electrónico triplete, de igual o más baja energía (diagrama 1).

La transferencia de energía o sensibilización de los estados excitados S_1 y T_1 a moléculas de los alrededores, es de gran importancia en la fotoquímica, para moléculas en donde su estado S_1 sea de muy alta energía,

o para excitar a su estado T_1 a moléculas con ineficiente cruzamiento inter sistema, o donde el estado excitado S_1 sea muy reactivo y no se efectue la transición al estado T_1 . Dependiendo del estado excitado será su comportamiento fotoquímico y la naturaleza de los productos estables que originen, el empleo de sensibilizadores provee de un estado electrónico determinado. La sensibilización triplete es la mas empleada dentro de las reacciones fotoquímicas.

Para que el proceso de sensibilización se efectue es necesario: a). -Que el estado excitado del donador tenga un tiempo de vida suficiente para transferir su energía antes de que decaiga a su estado S_0 . b). -Que la energía del aceptor sea menor que la del donador. c). -Que durante la transferencia se conserve el spin. La transferencia de energía se puede representar:

A : aceptor , D : donador.



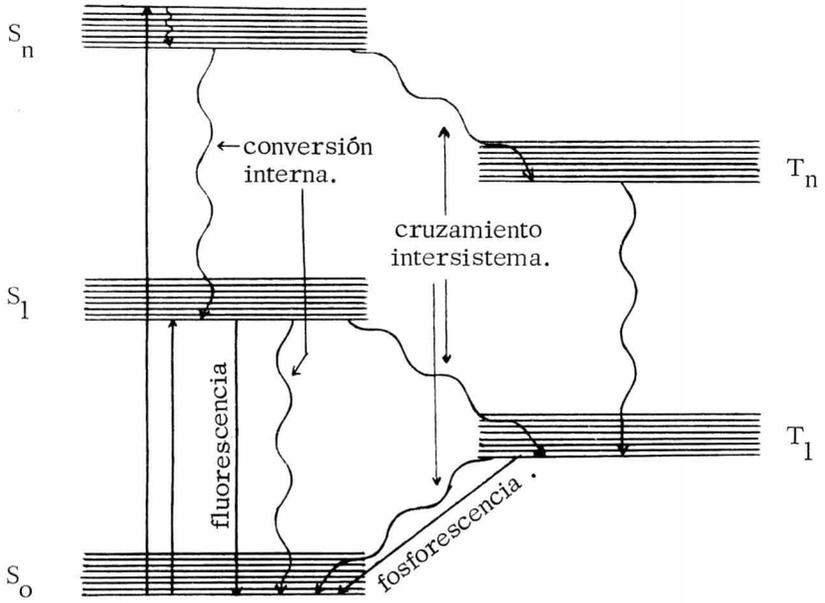


Diagrama 1 . - Las líneas rectas indican transiciones radiactivas. Las líneas onduladas indican transiciones no radiactivas.

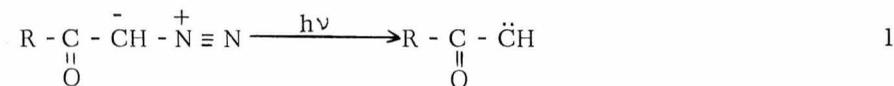
PARTE TEORICA.

FOTOLISIS DE DIAZOCETONAS.

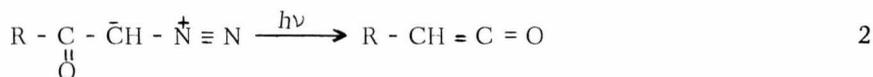
El estudio fotoquímico de las diazocetonas, ha tenido importancia por la facilidad con que eliminan por irradiación con luz UV una molécula de nitrógeno originando un intermediario reactivo que puede ser empleado en la preparación de diversos productos.

El grupo cromóforo ($-\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}-\text{CH}=\overset{+}{\text{N}}=\overset{-}{\text{N}}$), característico de las diazocetonas, presenta en el UV una absorción a 250 nm (ϵ , 20 000), asignada a una transición $n \rightarrow \pi^*$ ⁵.

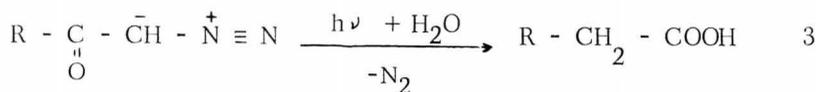
El comportamiento fotoquímico con luz UV de las diazocetonas, tiene como proceso primario la eliminación de una molécula de nitrógeno, con formación de un átomo de carbono deficiente en electrones (1), que se estabiliza para dar productos de reacción del cetocarbeno ⁶.



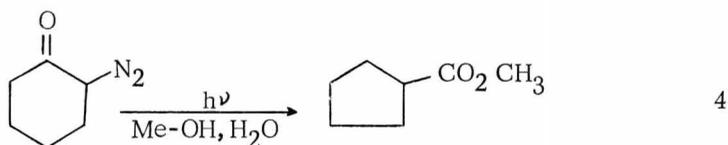
Otro mecanismo que tiene lugar durante la fotólisis de las diazocetonas, es la eliminación de la molécula de nitrógeno y de una forma sincronizada, la emigración del radical R, a través de una fototransposición de Wolff, originando un intermediario inestable, la cetena (2), que en presencia de agua, alcohol o alguna amina, se aísla como el correspondiente ácido carboxílico, ester o amida secundaria. ⁷



Para α - diazocetonas alifáticas de cadena lineal se obtiene fotolíticamente el ácido carboxílico homólogo superior al original empleado en la preparación de la diazocetona (3).

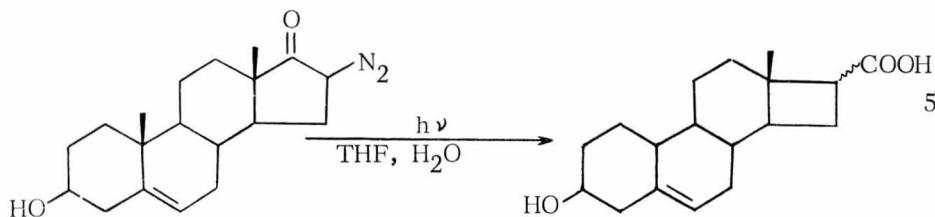


La fotólisis de diazocetonas cíclicas, a través de una fototransposición de Wolff, origina el ácido carboxílico con un átomo de carbono menos en el anillo, efectuándose fotoquímicamente una contracción en el anillo⁸ (4).

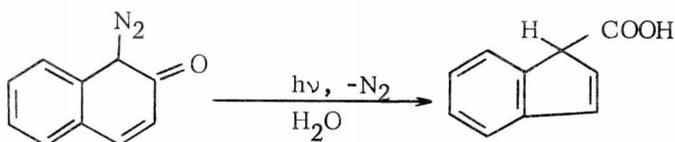


La fototransposición de las diazocetonas cíclicas ha sido ampliamente usada en la preparación de D-noresteroides⁹⁻¹⁴, el anillo D, con cinco átomos de carbono se transforma en un ciclobutano.

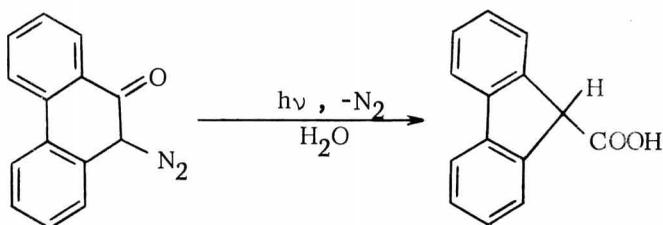
En la fotólisis de 16- β -dialo-3- β hidroxí-androstan-17-ona, en tetrahidrofurano y agua, a 10°, empleando una lámpara de mercurio Hanau S-700, Mateos y col.⁹, describen la contracción en el anillo en un 75% (5).



La contracción en el anillo originada fotoquímicamente ha sido ampliamente aplicada en el campo sintético, en la preparación de muy diversos productos (6 , 7) .

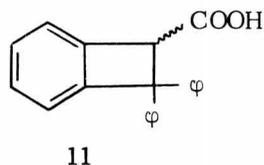
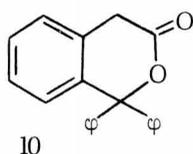
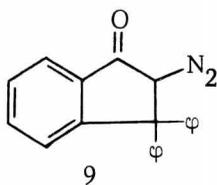
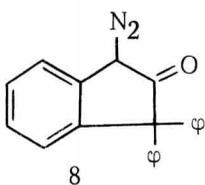


6



7

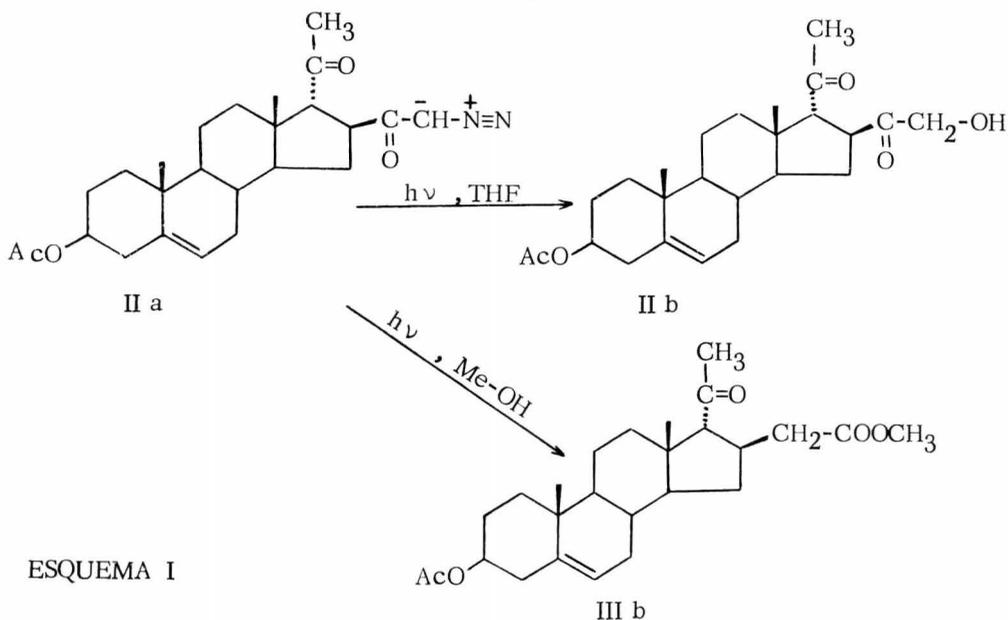
En la fotólisis de la diazocetona (8 o 9), en dos fases, éter y solución acuosa de NaHCO_3 , Cava¹⁵ comunica el aislamiento de la lactona (10), el producto de contracción en el anillo (11) no se aísla.



La formación de la lactona (10), se origina de la posible apertura del ciclobutano debida al medio alcalino.

En la irradiación de la diazocetona (IIa , esquema general I), en tetrahi

drofurano durante treinta minutos, empleando una lámpara Hanovia S-700, Mateos y Col.¹⁶ describen el aislamiento del alcohol II b, como producto de reacción del cetocarbeno. En cambio cuando se fotóliza en metanol durante diez minutos, empleando la misma lámpara, se aísla en alto rendimiento el ester metílico (III b), obtenido vía una fototransposición de Wolff.



La irradiación de la diazoacetona (II a), se hizo en el laboratorio teniendo como objeto, aislar productos de reacción del cetocarbeno inter o intramoleculares, y causar algún tipo de interacción entre los dos grupos cromóforos presentes en la molécula, que se excitan a la longitud de onda empleada.

La irradiación se hizo en benceno a 10°, durante treinta minutos en un tubo de cuarzo, empleando lámparas de 300 nm. El desarrollo de la fotólisis se siguió por IR hasta la casi desaparición de la banda a 2110 cm⁻¹. Después de separar la mezcla obtenida, se aisló diazoacetona original, identificada por

comparación con una muestra auténtica. El producto más abundante y de mayor polaridad presentó en el IR bandas de absorción características para un ácido carboxílico, por lo que se metiló con solución etérea de diazometano, obteniéndose el ester metílico (III b), basándose para su identificación en la comparación de los datos espectroscópicos obtenidos y los descritos en la literatura¹⁶.

FOTOLISIS DE ACILAZIDAS.

El estudio fotoquímico de las acilazidas ha sido objeto de una intensa investigación en los pasados 15 años, a causa, de su importancia dentro de la química heterocíclica, como por ejemplo la introducción del heteroátomo en la estructura de muchos alcaloides diterpénicos como la atisina, veatquina, garrifolina, etc..., así como por la elucidación del mecanismo fotoquímico.

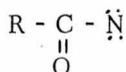
Las alquil azidas orgánicas (R - N₃), presentan en el UV dos bandas de absorción, una débil a 287 nm (ε , 25) asignada a una transición $\pi_y \rightarrow \pi_x^*$, y una fuerte a 216 nm (ε , 500), asignada a una transición $Sp_2 \rightarrow \pi_y^*$. En las acilazidas (R - CO - N₃), hay un desplazamiento a longitud de onda mayor de la banda de baja energía, con un incremento en el coeficiente de extinción¹⁷.

El comportamiento fotoquímico del grupo acilazida por irradiación con luz UV, tiene como proceso primario la eliminación de una molécula de nitrógeno, originando un radical con un átomo de nitrógeno deficiente en electrones que se conoce con diferentes nombres: como nitreno, azeno, azacarbeno, acileno, imino, o imidogeno¹⁸.

El nitreno puede existir en dos estados electrónicos, como triplete (12) o como singlete (13).



12



13

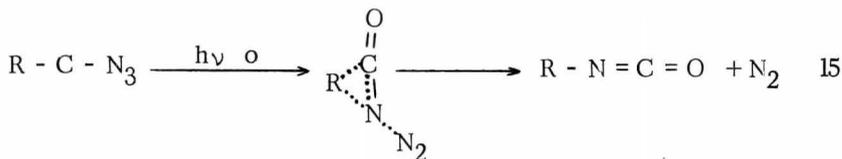
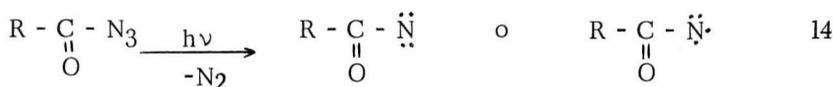
El nitreno es la especie reactiva durante la fotólisis que puede ser transformado en productos estables por diferentes vías:

a). - Intramolecularmente, por inserción a enlaces C-H, originando

productos de ciclización.

b). - Intermolecularmente , por abstracción de hidrógeno del disolvente originando amidas primarias, por inserción a enlaces C-H con la formación de N-alquil amidas, o por adición a dobles enlaces.

De la fotólisis de acilazidas, además de los productos característicos para nitreno, se aísla el isocianato en alto rendimiento, obtenido vía una fototransposición de Curtius¹⁹. Para explicar estas reacciones fotoquímicas se sugieren dos posibles mecanismos, el de nitreno (14) que se estabiliza por diferentes vías , y el concertado (15) en donde la pérdida de nitrógeno es simultánea a la emigración del grupo alquilo o arilo²⁰.

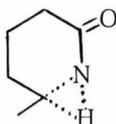


La descomposición térmica de acilazidas provee exclusivamente de isocianato en rendimiento cuantitativo, originado en la transposición de Curtius vía un mecanismo concertado²¹, comparativamente se concluye que el isocianato formado durante la fotólisis, es a través del mecanismo concertado (15), y que no tiene como precursor el nitreno.

Dependiendo del estado electrónico del nitreno será característico el tipo de productos estables que se obtengan de la fotólisis. El nitreno en estado singulete se inserta intramolecularmente a enlaces C - H originando amidas cíclicas (lactamas), intermolecularmente se inserta a enlaces C - H origi-

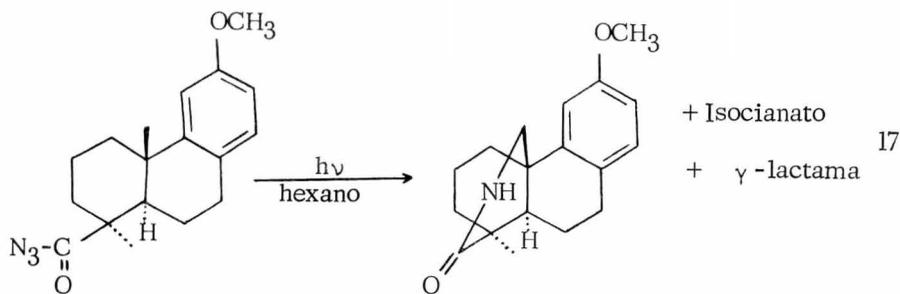
nando amidas secundarias , se adiciona a dobles enlaces originando aziridinas. Estas reacciones son estereoespecíficas con retención de la configuración. Sin embargo el nitreno en su estado triplete reacciona por abstracción de hidrógeno intermolecularmente originando amidas primarias, y se adiciona a dobles enlaces de una manera no estereoespecífica, con no retención de la configuración¹⁷.

La inserción intramolecular del nitreno singulete da origen a δ o γ lactamas, por ataque interno a metilos o metilenos inactivos, esta reacción es de gran importancia dentro de la fotóquímica de acilazidas porque origina un heterociclo que contiene un átomo de nitrógeno. Cuando la posibilidad de formarse la δ o la γ lactama sea la misma, predomina la formación de la δ lactama, debido a que esta ciclización depende de factores estéricos que favorecen la formación de un estado de transición cíclico de seis miembros²², con inserción en el enlace C-H (16).

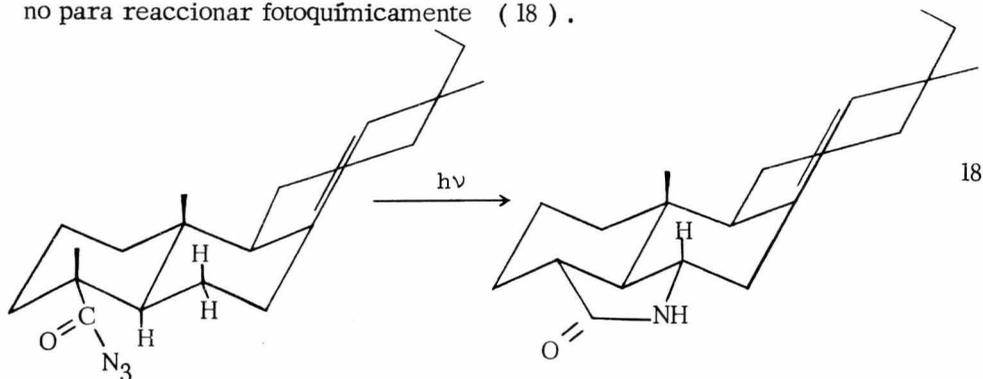


16

En sistemas rígidos la estereoquímica favorece la inserción a un enlace C-H determinado. En la fotólisis de la acilazida del ácido podocarpico (17), en hexano a temperatura ambiente, ApSimon y Edwards²³, comunican el aislamiento de isocianato 55% , δ -lactama en un 20% y de γ -lactama solo el 5%.

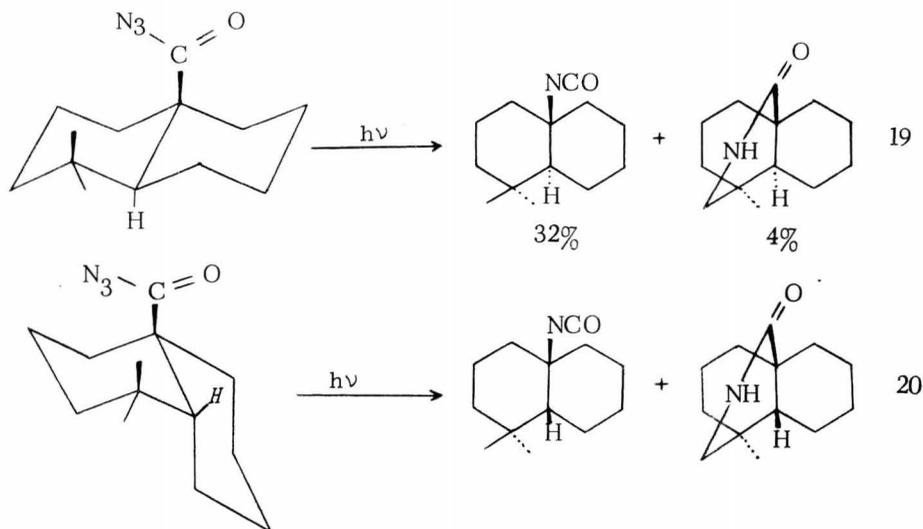


Cuando se fotóliza la acilazida del ácido dihidropimárico en las mismas condiciones se aísla la γ -lactama en un 26%, y el isocianato en un 61%, debido a que la estereoquímica de la molécula favorece solo un metile_ no para reaccionar fotoquímicamente (18).

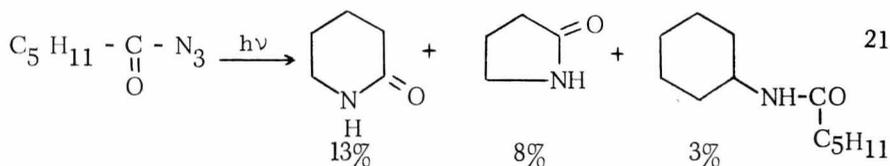


La descomposición térmica de ambas acilazidas provee exclusivamente de isocianato en rendimiento cuantitativo.

En la fotólisis de trans (19), y cis (20), 1,1-dimetildecalin-10-acilazida, en ciclohexano con una lámpara Hanovia 450W, Brown²⁴ describe el aislamiento del isocianato y de la δ -lactama, se supone la presencia de la γ -lactama en muy bajo rendimiento por la absorción en el IR de una mezcla de productos a 1685 cm^{-1} característica para el carbonilo de una lactama, la amida primaria no se aísla.



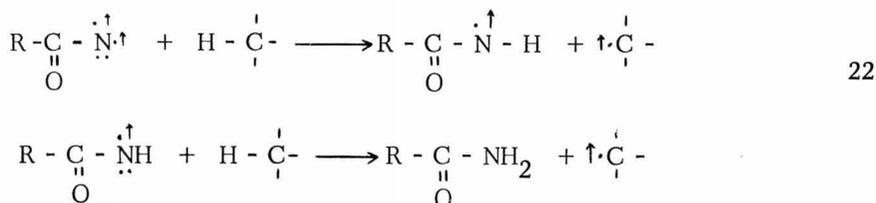
En los casos anteriores hay una preferencia de ataque al metilo angular que al metileno debido básicamente a la estereoquímica de la molécula, que favorece el estado cíclico de transición (16) para la formación de la δ -lactama. Este hecho se pone de manifiesto aún durante la fotólisis de la acilazida del ácido hexanoico²², en donde los metilenos requeridos para la formación de una δ o γ -lactama son equivalentes, Brown y Edwards describen la formación en un 33% de amidas, el resto es isocianato que no aislan (21).



La inserción intermolecular del nitreno singlete en el disolvente origina N-alquil amidas. Los enlaces C-H terciarios son más reactivos que

los secundarios y primarios que son los menos reactivos. Tisue, Linke y Lwowski²⁵, comunican para la fotólisis de la pivaloilazida en ciclohexano un rendimiento de 20% para el producto de inserción en el disolvente, en ciclo pentano un 13%, en neopentano en donde solo hay enlaces C-H primarios un rendimiento de 0.7%. Cuando la fotólisis se efectúa en 2-metilutano, se aísla en mayor proporción el producto de inserción al enlace C-H terciario en un 23.5%, al secundario 1%, y al primario 0.1%.

La abstracción intermolecular del nitreno triplete de un átomo de hidrógeno del disolvente se hace por un mecanismo en dos pasos, con formación de radicales, obteniéndose amidas primarias (22).



Quando la fotólisis de acilazidas se efectúa en presencia de fotosensibilizadores (triplete), aumenta notoriamente el producto originado por abstracción de un átomo de hidrógeno del disolvente y disminuye el rendimiento en los productos de inserción a enlaces C-H. En general el empleo de sensibilizadores (triplete), en la fotólisis de acilazidas, así como de azidas¹⁷, ha sido de gran interés en el estudio de las posibles reacciones del nitreno singulete o triplete y la obtención de sus productos específicos.

Quando la acilazida del ácido hexanoico se fotóliza directamente, se aísla aproximadamente un 33% de amidas, incluyendo además de las lactamas, la amida primaria, el resto es isocianato, en cambio cuando la fotólisis se efectúa

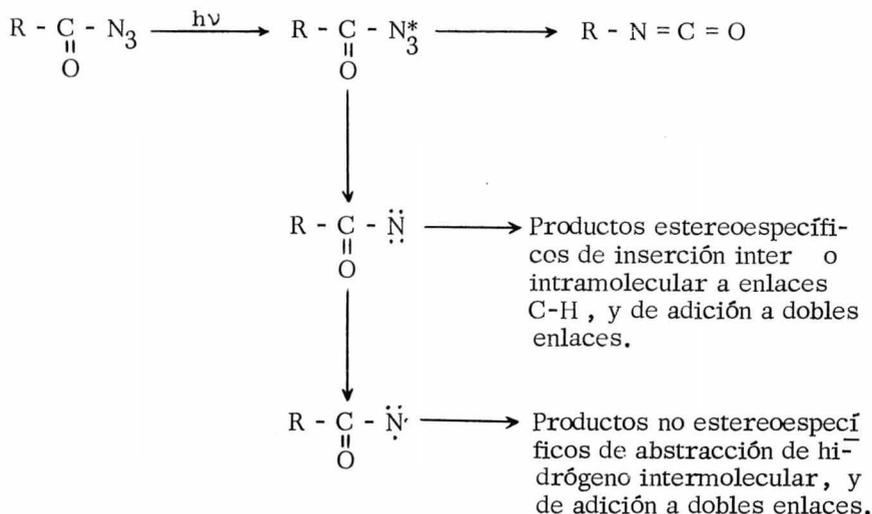
túa en ciclohexano a 300 nm, empleando como sencibilizador (t) acetofenona²² se obtiene exclusivamente la hexanamida, con un rendimiento de 78%, el isocianato no se detecta, se aislan además los productos de reacción del disolvente, dicitclohexilo y ciclohexeno.

De la fotólisis directa de la acilazida del ácido benzoico en etanol o isopropanol²⁶, se aísla el isocianato como el uretano correspondiente en un 30%, productos de inserción 27% y producto de abstracción de hidrógeno del disolvente en un 36%, en cambio cuando la irradiación se hace en presencia de benzofenona como sencibilizador (t), se aísla exclusivamente la benzamida, nuevamente el isocianato no se detecta.

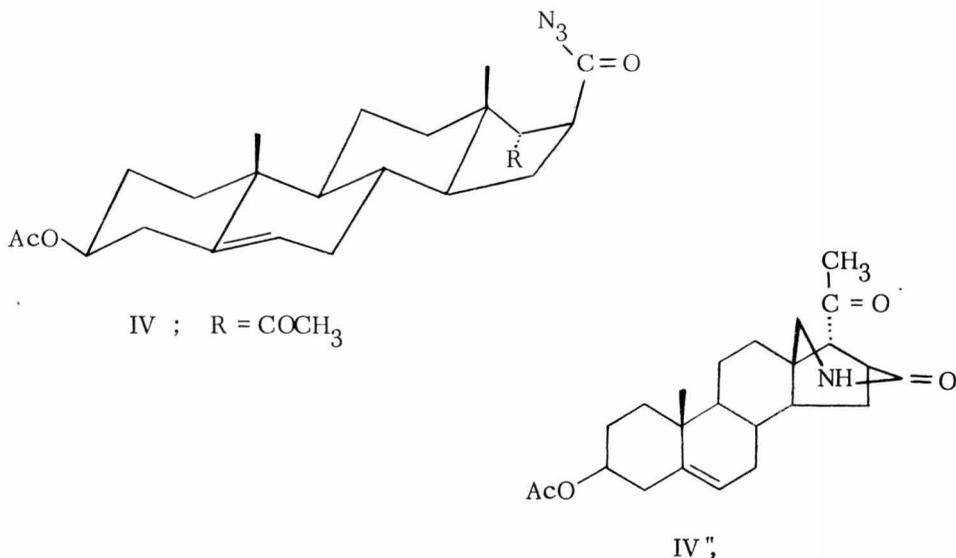
La fotólisis de pivaloilazida en diferentes disolventes^{25,19} (ciclohexano, ciclopentano, neopentano, ciclohexeno, benceno), o de benzoilazida²⁷ (cis-4-metil-2-penteno, trans-4-metil-2-penteno, ciclohexano, dimetil sulfóxido), da como producto principal el isocianato en rendimiento similar en cada caso, próximo a un 40%, además de los productos de reacción del nitreno singlete o triplete, que varían según el disolvente.

La constancia en el rendimiento de la formación del isocianato independiente del disolvente, indica que durante la fotólisis de las acilazidas se presenta la reacción competitiva entre la formación del nitreno y la fototransposición de Curtius, esta última vía un mecanismo concertado entre la pérdida de la molécula de nitrógeno y la emigración del grupo alquilo para la formación del isocianato, el cuál puede reaccionar con alcoholes y aislarse como el uretano, o hidrolizarse a la amina correspondiente. El nitreno formado durante la fotólisis puede existir como singlete o triplete, las reacciones del nitreno singlete, inter o intramoleculares son estereoespecíficas con reten-

ción de la configuración , en cambio el nitreno triplete reacciona intermolecularmente y de una manera no estereoespecífica, originando durante la fotólisis productos específicos , característicos de cada estado electrónico (23).



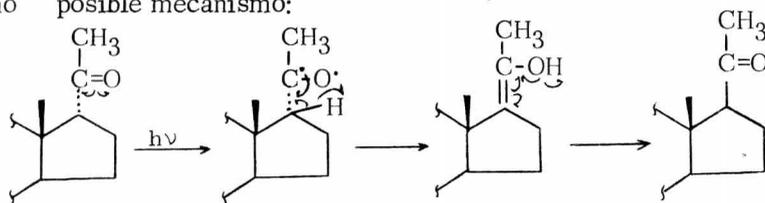
Se fotólizó la 16- β -acilazida-3- β -acetoxi-isopregn-5-en-20-ona (IV ;esquema general II), teniendo como objeto la formación del producto de inserción intramolecular al metilo angular 18 , para obtener la δ - lactama(IV') Teoricamente la posibilidad de ataque al metilo angular es factible por la configuración de la molécula, la formación de la δ -lactama se ve favorecida por la conformación (IV), que en los modelos de Dreideng muestra una distancia de 2.6 Å°.



La δ -lactama no se logró aislar, pero se supone su formación por la banda de absorción a 1680 cm^{-1} , característica del carbonilo de una δ -lactama y que presentan las fracciones mas polares de la fotólisis (mezcla de productos, y en muy pequeña cantidad).

La acilazida (IV), se preparó a partir del ácido (Ia) por tratamiento con cloruro de oxalilo²⁸, y posteriormente con azida de sodio en solución acuosa²⁹, la evaporación del disolvente se hizo al vacío, sin calentamiento para evitar la transposición al isocianato, se obtuvo cristalina la acilazida (IV), pero no se aisló. Su espectro de infrarojo muestra bandas de absorción a 2140 , asignable a $\text{N} \equiv \text{N}$ de la acilazida, 1730 y 1250 para el acetato, 1700 cm^{-1} para el carbonilo de la acilazida y de la cetona (figura 1). En el UV presentó dos absorciones, una banda fuerte a 210 nm , y una banda débil a 280 nm .

La fotólisis de la acilazida (IV) en benceno-ciclohexano, a 5° con lámparas de 300 nm, se controló por IR hasta la casi desaparición de la banda a 2140 cm^{-1} , y por cromatografía en placa fina hasta que los productos se mantuvieron en proporción constante, obteniéndose una mezcla de cuatro principales componentes que fueron separados por cromatografía en placa delgada. Se aislaron dos productos amídicos. El primero de ellos con p.f. $249-265^{\circ}$, presentó bandas de absorción en el IR a 3400, 1650, 1630, asignables a un grupo amida, a 1730 y 1250 para el acetato, y 1700 cm^{-1} para la cetona. En RMN se observan los dos metilos angulares a 1.00 (s), el acetato a 2.00 (s), la metil cetona a 2.15 (s), el NH_2 en 3.2, y en 5.3 ppm el protón vinílico. Este producto se identificó como la amida (VI), formada fotoquímicamente por abstracción intermolecular de hidrógeno del disolvente, y por epimerización en el carbono 17, asimétrico y alfa al grupo carbonilo. La epimerización se origina de una fotoenolización del carbonilo, se sugiere como posible mecanismo:



El segundo producto amídico, con p.f. $196-200^{\circ}$, se identificó como la amida (IX), por comparación con una muestra auténtica. Presentó en el IR absorciones a 3400, 1650, 1610, asignables al grupo amida, a 1730, 1250 para el acetato, y 1700 cm^{-1} para la cetona. En RMN, una muestra auténtica preparada por amonólisis del cloruro de ácido (Ib) presentó señales a 0.98 (s, 3H) y 1.04 (s, 3H) asignables a los metilos angulares, a 2.00 (s, 3H)

para el acetato, 2.15 (s, 3H) para la metil cetona y en 5.40 ppm para el protón vinílico. Este producto se formó fotoquímicamente por abstracción intermolecular de hidrógeno del disolvente.

Se aisló el uretano (VII; $C_{26}H_{39}NO_5$), basando su identificación en datos espectroscópicos. En IR presentó bandas de absorción a 3460 asignada al grupo NH, a 1710 se observa una banda ancha de carbonilos. En RMN presentó señales a 1.00 (s) que integra para los metilos angulares, a 2.00 (s, 3H) para el acetato, a 2.17 (s, 3H) para la metil cetona, a 1.20 (t) y 4.10 (c) - asignables al grupo etoxi. El peso molecular obtenido por EM fué de 445, de acuerdo a la estructura asignada. El uretano (VII) se aisló como producto de reacción del isocianato (V) formado por una fototransposición de Curtius, y trazas del etanol presente en el acetato de etilo empleado en la extracción del producto.

El producto más abundante que se aisló de la fotólisis fué identificado como la amina (VIII; $C_{23}H_{35}NO_3$) por comparación con una muestra auténtica preparada por hidrólisis del isocianato (V). Su espectro de IR muestra bandas de absorción a 3350, 1630 asignadas al grupo NH_2 , se observan además las bandas asignadas al acetato y a la cetona. Su espectro de RMN presentó las señales asignadas a los metilos angulares, al acetato y a la metil cetona, y una señal centrada a 4.70 ppm que desaparece con D_2O y se asigna a los protones del grupo NH_2 . Esta amina se aísla como producto de la hidrólisis del isocianato (V) formado fotolíticamente, una parte se hidroliza durante la irradiación y otra durante el proceso de aislamiento.

El hecho de que se aisle la amina (VIII), y el uretano (VII), como productos de reacción del isocianato (V) formado vía una fototransposición de

Curtius con retención de la configuración en el carbono 16, favorece la posibilidad de que el cambio de configuración sea en el carbono 17, por influencia del carbonilo en 20.

La descomposición térmica de la acilazida (IV), provee exclusivamente del isocianato (V), (Figura 2), en rendimiento cuantitativo, que posteriormente se hidroliza a la amina (VIII), (figura 3).

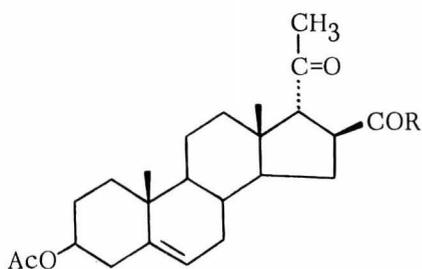
La reducción de la cetona (XV) a alcohol, o transformación de la cadena en etilo, tiene por objeto eliminar la posible fotoenolización responsable del cambio de configuración en C - 17.

La cetona (XV), se trató bajo las condiciones de reducción de Wolff-Kishner, obteniéndose un producto que en IR muestra bandas de absorción a 3400, 3200 cm^{-1} asignables a grupos NH, OH. Después de acetilar este producto muestra un espectro de IR con bandas a 3190 para NH, 1650 para la doble ligadura C = N, a 1735 y 1250 para el acetato, 1660 cm^{-1} carbonilo en 16. En RMN presentó señales a 0.7 (s, 3H) y 1.02 (s, 3H) para los metilos angulares, 1.98 (s, 3H) para el acetato en tres, 2.02 (s, 3H) para el metilo 21, 5.40 el protón vinílico, y en 8.80 ppm una señal asignada al NH. Este producto se identificó como la piridazina (XVI b; $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$), formada durante la reducción, por ciclización de la hidrazona con el grupo nitrilo.³⁰ (figura 6).

La reducción de la cetona (XV) con NaBH_4 conduce al diol (XVII; $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$), que en IR presenta bandas de absorción a 3250 para los OH a 2240 cm^{-1} asignable a la triple ligadura del grupo nitrilo, en la región de los carbonilos no se presenta ninguna absorción. El siguiente paso consistía en la hidrólisis del nitrilo, seguida de una acetilación para obtener el

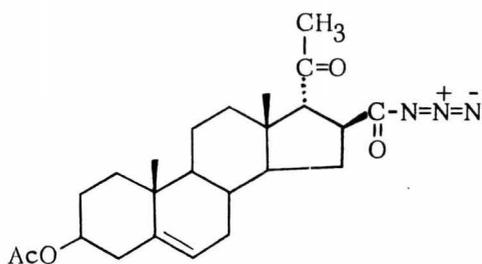
diacetato del ácido carboxílico (XVIII), que sería la materia prima para la preparación de la acilazida correspondiente. En la fotólisis de la acilazida del ácido (XVIII) se elimina la posibilidad de isomerización en C-17. No se hizo la hidrólisis por la posible formación de la lactona (XIX)³⁷.

ESQUEMA II

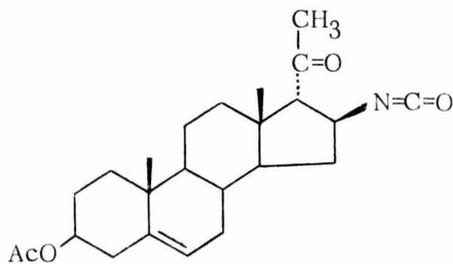


Ia ; R = OH

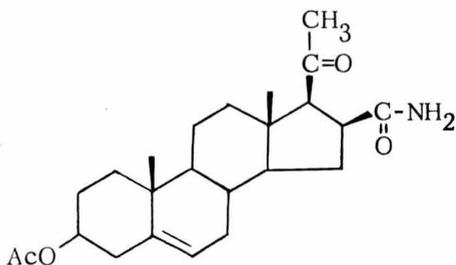
Ib ; R = Cl



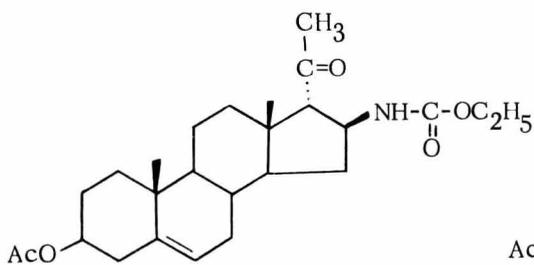
IV



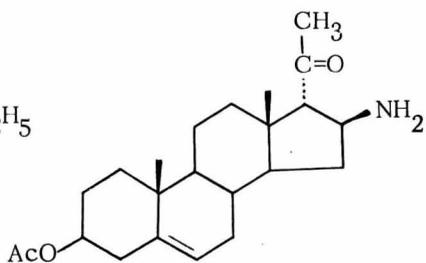
V



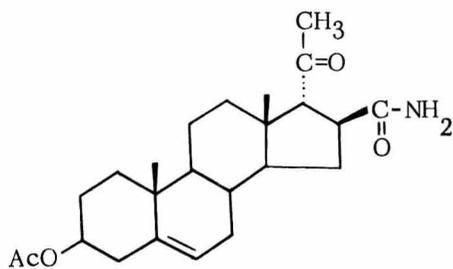
VI



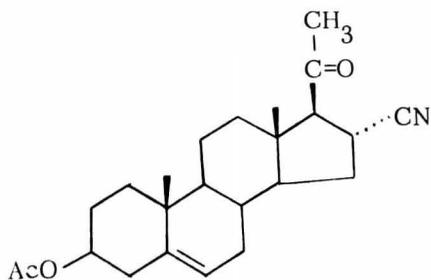
VII



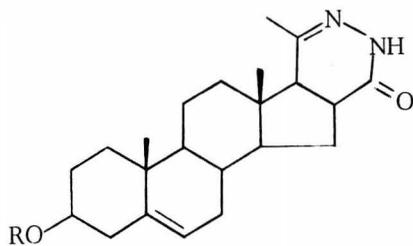
VIII



IX

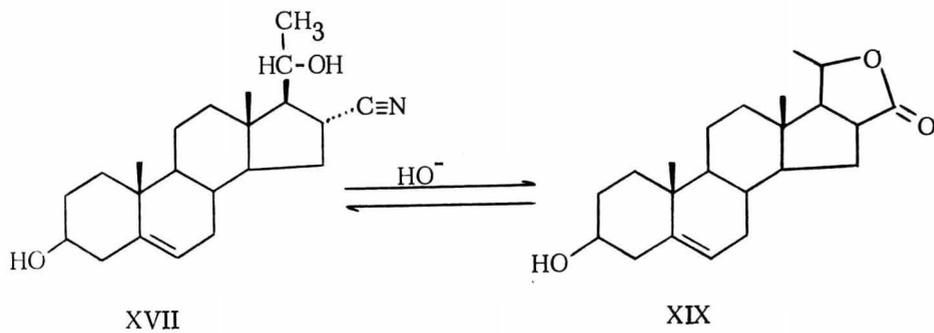
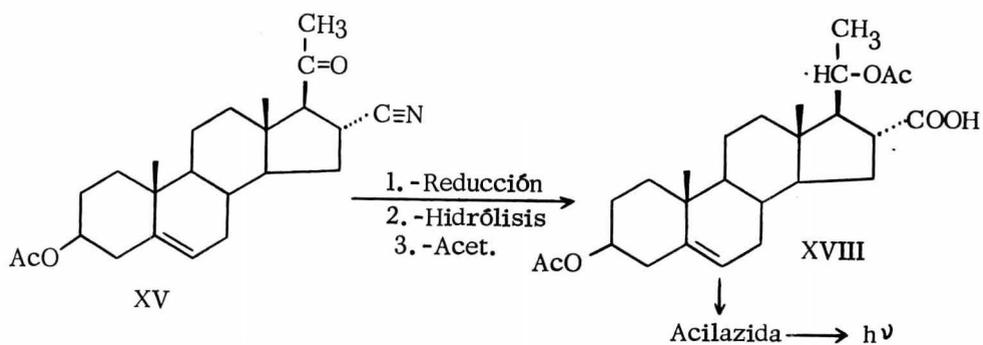


XV



XVIa ; R = H

XVIb ; R = Ac

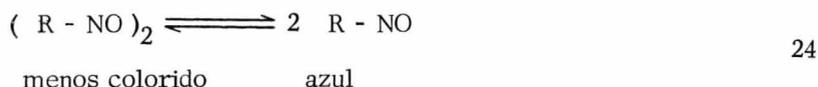


FOTOLISIS DE DERIVADOS C - NITROSO.

El comportamiento fotoquímico del grupo C - nitroso ha sido poco estudiado, posiblemente porque se ha comparado con el comportamiento fotoquímico del grupo nitro, el cuál ha sido estudiado mas ampliamente.

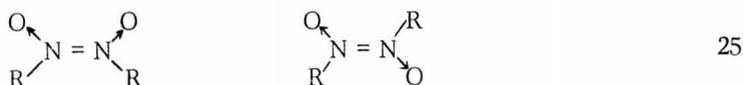
Los compuestos C - nitroso alifáticos presentan tres absorciones en diferentes regiones del espectro electromagnético, a 630-790 nm (ϵ , 1-20), 270-290 nm (ϵ , 80), y 220 nm (ϵ , 5 000). Las dos primeras bandas se asignan a una transición $n \rightarrow \pi^*$, y la banda a 220 nm a una transición $\pi \rightarrow \pi^*$ del grupo nitroso.³²

Los compuestos C - nitroso existen como monómeros o como dímeros, en solución se encuentran en equilibrio (24).



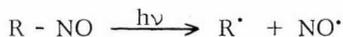
La tendencia a la dimerización es una propiedad del grupo C - nitroso, y se asocia con la desaparición del color (azul o verde característico del monómero). En contraste con la completa dimerización de los C-nitroso alca - nos primarios y secundarios, los terciarios en su mayoría existen en su forma monomérica.

A los dímeros se les conoce como azodioxi, y presentan isomeria cis-trans³³ (25).

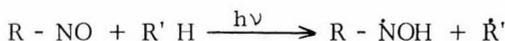


El comportamiento fotoquímico del grupo C - nitroso se explica, considerando como proceso primario durante la fotólisis :

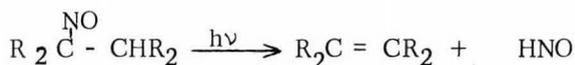
a). - Fotodisociación



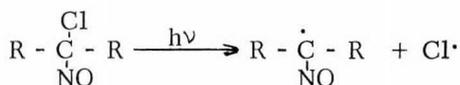
b). - Abstracción de un átomo de hidrógeno



c). - Fotocicloeliminación

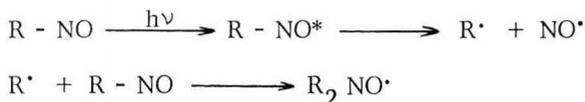


d). - Expulsión de un átomo de halógeno



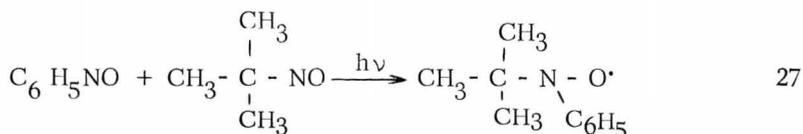
Cuando el proceso fotoquímico primario es una disociación del grupo NO, son dos tipos de compuestos los que se aíslan, los nitróxidos y los N-nitrito amino. Los compuestos C-nitroso alifáticos primarios, secundarios o terciarios pueden ser transformados al correspondiente nitróxido alcano por irradiación con luz roja, para la formación de nitróxidos aromáticos se emplea luz UV.

La fotodisociación se lleva a cabo en el nitroso alcano en su forma monomérica, generándose un radical alquilo que se adiciona a otro compuesto nitroso igual o diferente ³⁴, a través del mecanismo (26).

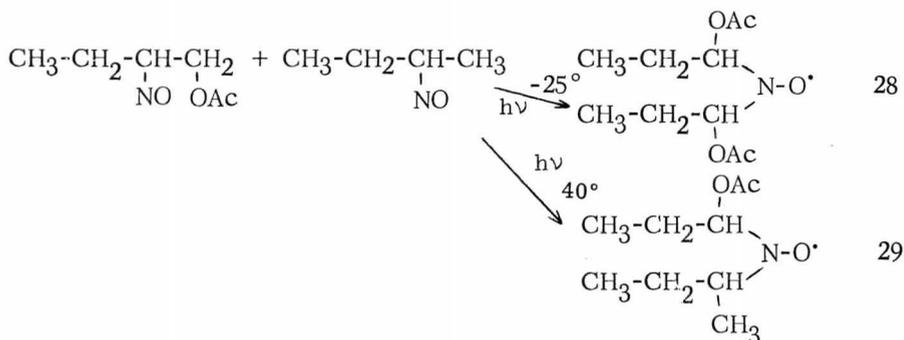


26

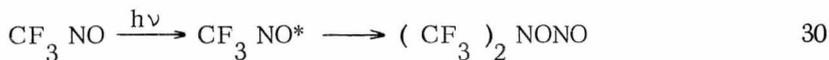
La posibilidad de que la entidad reactiva sea el derivado nitroso en su forma monomérica, se desprende de que cuando se irradia con luz roja, una mezcla de nitrosobenceno y nitrosoterbutil ³⁵, la luz afectara solo al nitroso alifático, aislandose el correspondiente nitróxido mixto (27).



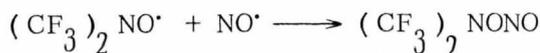
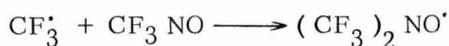
En este caso el nitroso alifático puede existir como dímero o monómero, pero cuando se irradia 1-acetoxi-2-metil-2-nitroso propano, que existe como monómero y un exceso de 2-nitroso-propano (dímero abajo de la temperatura ambiente), con luz roja a -25° se aísla solo el di-*t*-alquilnitróxido (28), en va cambio cuando la fotólisis se efectua a 40° , temperatura a la cuál el dímero se disocia parcialmente , se aísla el nitróxido mixto (29).



El único caso descrito en la literatura , de formación de compuestos - N-nitrito amino es la fotólisis de perfluoronitrosometano³⁶ con luz roja , se aísla el derivado en rendimiento cuantitativo (30).

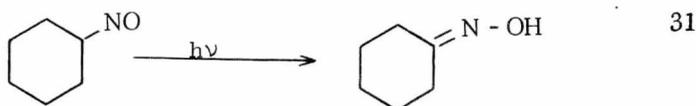


Mecanismo:

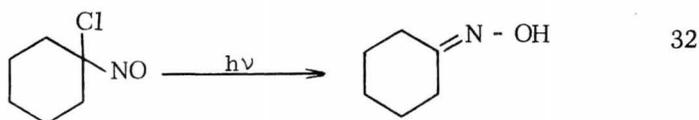


Cuando el proceso fotoquímico primario es la abstracción intermole-

cular de un átomo de hidrógeno, se obtiene como producto principal la oxima, en alto rendimiento. Mackor y De Boer ³⁷, describen, que en la fotólisis del nitrosociclohexano en su forma monomérica, generado a partir del dímero por reflujo en ciclohexano (80°) y estable en la obscuridad, se aísla la oxima de la ciclohexanona con un rendimiento de 62%, cuando se emplea luz roja (31).



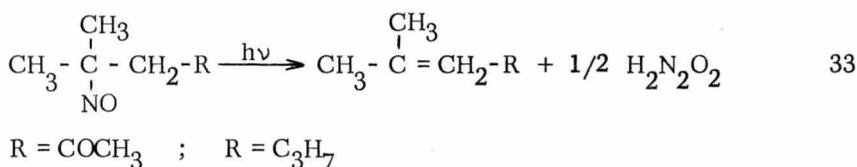
Para derivados que soportan en el mismo átomo de carbono el grupo nitroso y un halógeno, el proceso fotoquímico primario ³², es la expulsión del halógeno que se elimina en forma de HX, en tanto que el radical formado se estabiliza por abstracción de un átomo de hidrógeno para formar la correspondiente oxima. Cuando se irradia 1-cloro-1-nitroso-ciclohexano en ciclohexano con luz roja ³⁸, se aísla la oxima en un 10% de rendimiento (32)



Para la fotólisis de 4-cloro-4-nitrosoheptano ³⁸ en n-heptano, se describe un 21% de la oxima, para el 1-metil-2-cloro-2-nitrosociclohexano en eter etílico un 14%, a partir del 2-cloro-2-nitrosobutano ³⁹ en alcohol metílico se aísla como producto principal la etil-metilcetoxima, las irradiaciones se efectuaron con luz roja .

Otro proceso primario que tiene lugar durante la fotólisis de derivados C-nitroso alifáticos es la fotocicloeliminación, el efecto de la luz es la elimi

nación del grupo NO, y formación de una doble ligadura³² para obtener, como producto principal, el alcano insaturado y como producto secundario ácido híponitroso. Cuando una solución de nitroso-isopropilacetona, o de 2-nitroso-2-metilhexano, en benceno, se irradia con luz de longitud de onda de 600 nm⁴⁰, se aísla el correspondiente producto no saturado, además del ácido híponitroso (33).



De la fotólisis de 3-β-20-ξ-diacetoxi-20-ξ-nitroso-5α-pregno (XII; esquema general III), en metanol, con lámparas de 300 nm, se aislaron como productos principales, el derivado nitro (XIII), la cetona (X), la oxima (XI), y el alcohol (XIV).

El derivado gem-nitroso acetato (XII), se preparó a partir de la oxima (XI; C₂₃H₃₇O₃N), la cuál en IR presentó a 3470 una absorción asignada al oxhidrilo, a 1720 y 1250 cm⁻¹ para el acetato en tres. En RMN se observan señales a 0.6 (s) y 0.8 (s), asignables a los metilos angulares, a 1.95 (s) la señal para el metilo 21, y 1.98 ppm para el acetato.

La oxima (XI), se oxidó con Pb(OAc)₄ en cloruro de metileno⁴¹ obteniéndose el gem-nitroso acetato (XII; C₂₅H₃₉N₅O₅), como cristales de color azul. Su espectro de IR presentó bandas de absorción a 1710, 1240 para el acetato en tres, las bandas asignadas para el acetato en 20, así como la del grupo nitroso se observan dobles en el espectro, para el carbonilo del acetato en 20 se observan dos bandas a 1760 y 1745, y para el

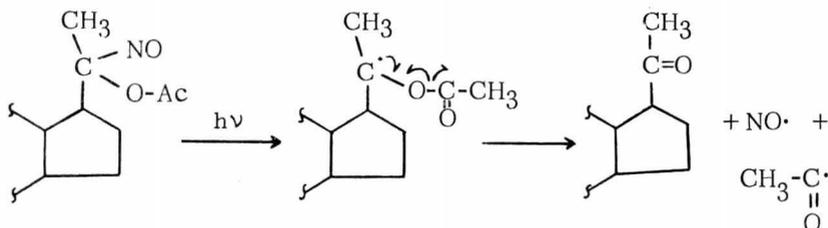
grupo NO a 1550 y 1545 cm^{-1} . En RMN presentó un espectro con dos tipos de señales de diferente intensidad (1 : 4.5), las de mayor intensidad se localizan a 0.79 (s, 3H) y 0.97 (s, 3H) para los metilos angulares, 1.43 (s, 3H) para el metilom 21 , en 1.99 (s, 3H) el acetato en 3 y en 2.22 ppm (s, 3H) asignada al acetato en 20. Las señales de menor intensidad se localizan a 0.84 (s) y 0.97 (s) asignadas a metilos angulares, a 1.99 (s) para el acetato en 3, a 2.03 (s) asignable al metilo 21, y a 2.15 (s) asignable al acetato en 20 (figura 4). La pureza del gem-nitroso acetato se controló por cromatografía en placa fina hasta la obtención de una sola mancha después de repetidas cristalizaciones. Sin embargo su espectro de RMN presentó aún las señales de menor intensidad . En EM dió un m/e de 403 que corresponde al peso molecular del gem-nitroso acetato (XII) menos la perdida del grupo NO.

De la irradiación del gem-nitroso acetato (XII), en metanol con lámparas de 300 nm durante doce horas, se obtuvo una mezcla de productos que después de separar se identificaron como : El producto de menor polaridad, pero con idéntico Rf que el producto original , se identificó como el gem-nitro acetato (XIII ; $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{NO}_6$), basándose para su identificación en los datos espectroscópicos. En IR presentó bandas de absorción a 1760, 1242 asignadas al acetato en 20, 1720, 1242 para el acetato en 3, y 1545 cm^{-1} para el grupo nitro. En RMN presentó señales a 0.79 (s, 3H) y 0.83 (s, 3H) para los metilos angulares, a 1.98 (s, 3H) para el acetato en tres , a 2.02 (s, 3H) para el metilo 21, y una señal múltiple, centrada a 4.6 ppm asignada al protón base del acetato en tres (figura 5). Las señales espectroscópicas presentadas por el derivado gem - nitro acetato (XIII) , se encuentran incluidas en

el espectro del derivado gem-nitroso acetato (XII), por lo que suponemos que durante la oxidación de la oxima (XI) con $Pb(OAc)_4$, parte del derivado nitroso se oxidó hasta el correspondiente nitro (XIII) bajo las condiciones de reacción.

Otro producto aislado fué la oxima (XI), identificada por comparación con una muestra auténtica. Este producto se formó fotoquímicamente por expulsión del grupo acetoxi, seguido de abstracción intermolecular de un átomo de hidrógeno del disolvente.

Se aislo la cetona (X), identificada por comparación con una muestra auténtica. Su formación durante la fotólisis se explica a través de una fotodisociación del grupo NO, seguida de un arreglo en el grupo acetoxi para la formación de la cetona.



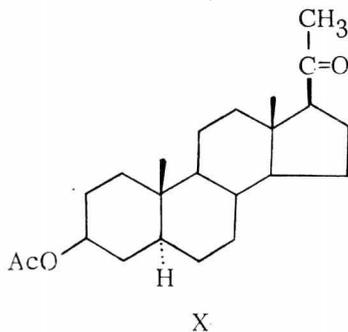
El producto mas polar obtenido de la fotólisis, presentó en el IR bandas de absorción a 3500, 3450 asignadas a OH, y 1720, 1250 cm^{-1} para un acetato. Su espectro de RMN presentó señales a 0.74 (s) asignable a un metilo angular, 1.1 (s) para un metilo sobre carbono terciario que soporta un OH, y a 2.00 ppm (s) para el acetato en tres. En EM se obtuvo un peso molecular de 360. Basándose en los datos espectroscópicos se identificó como el alcohol (XVIII ; $C_{23}H_{36}O_3$), obtenido como fotoproducto de la cetona (X)^{42,43}, la cuál se formó fotoquímicamente durante la irradiación.

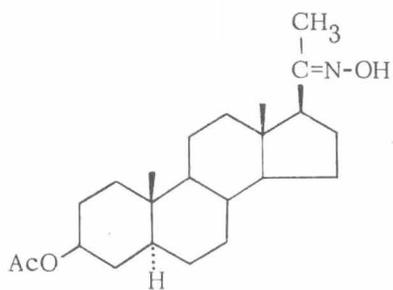
ción del gem-nitroso acetato (XII). Posiblemente se aisló la mezcla de -
alcoholes isómeros en C-20.

La fotólisis del gem-nitroso acetato (XII) se repitió variando las con-
diciones. Se irradió en benceno anhidro , durante 10 horas, con lámparas de
300 nm. Los productos obtenidos fueron los mismos solo que en proporción
diferente. Se aisló el gem-nitro acetato (XIII) con similar rendimiento ,
la cetona (X) se aisló en rendimiento muy superior , la oxima (XI) y el -
alcohol (XIV) se formaron en muy bajo rendimiento, no se lograron purifi-
car, identificando su presencia por cromatografía en placa fina.

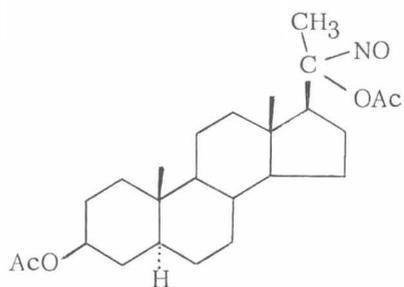
La formación de la, cetona (X) se ve favorecida por el empleo de un
disolvente aprótico, lo contrario sucede en la fotólisis hecha en metanol, en
donde el disolvente prótico favorece la abstracción de átomos de hidrógeno
y como consecuencia el producto principal es la oxima (XI) .

ESQUEMA III

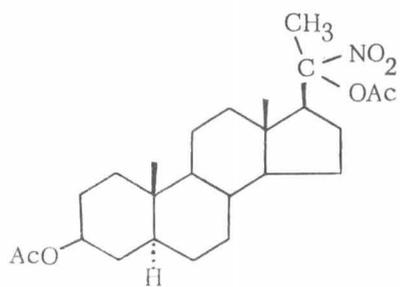




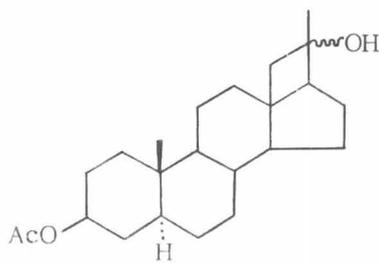
XI



XII



XIII



XIV

PARTE EXPERIMENTAL*.

Fotólisis de 16- β -diazó-3- β -acetoxi-isopregn-5-en-20-ona (II). -Una solución de la diazocetona (II ; 1g), en benceno (400 ml), se fotolizó a 10° durante treinta minutos en atmósfera de nitrógeno, en un tubo de cuarzo, empleando lámparas de 300 nm. El desarrollo de la fotólisis se controló por IR hasta la casi desaparición de la banda a 2110 cm^{-1} (diazó). La solución se evaporó a sequedad obteniéndose un aceite que no cristalizó y por cromatografía en placa fina muestra varios productos. Se cromatografió en columna de sílice empleando como eluyente benceno-acetato de etilo en polaridad creciente.

De la elución con benceno-acetato de etilo 5% se obtuvo un producto (70 mg) que se purificó en placa de sílice, empleando como eluyente benceno-acetato de etilo 20%. Se cristalizó de cloroformo-hexano proporcionando un p. f. 148-152°, $\nu_{\text{máx}}$ 2110, 1690, 1630 (diazó), 1690 (cetona), 1730, 1240 cm^{-1} (acetato). El p. f. de la mezcla de este producto con la diazocetona original (II), no presenta depresión, se concluye que se trata de producto recuperado.

* Las irradiaciones se hicieron en un reactor fotoquímico Rayonet, NO RPR-100. Los espectros de ultravioleta se determinaron en etanol al 95% en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 202. Los espectros de infrarojo se hicieron en película a menos que se indique otra cosa, en espectrofotómetros Perkin-Elmer modelos 337 y 567. Los espectros de resonancia magnética nuclear se hicieron en un espectrofotómetro analítico Varian A-60, utilizando CDCl_3 como disolvente, los desplazamientos químicos están dados en ppm - (δ) referidos al tetrametil silano como referencia interna. Los espectros de masas se determinaron en un espectrofotómetro Hitachi Perkin-Elmer RMU 6D. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns, y no es tan corregidos. Las cromatografías se efectuaron en silicagel 60 Merck (70-230 mallas), en cromatoplacas de silicagel F-254 Merck de 2 mm de espesor, y en alúmina Alcoa F-20 (80-200 mallas). La pureza de productos y el desarrollo de reacciones se siguió en cromatoplacas de silicagel F-254 Merck de 0.25 mm de espesor, usando como revelador sulfato cerico en solución al 1% en ácido sulfúrico 2N. Los microanálisis fueron hechos por el Dr. Pascher en Bonn Alemania.

De la elución con benceno-acetato de etilo 20%, hasta acetato de etilo 100% resultó un aceite (770 mg) que no cristalizó, en IR muestra ser ácido, por lo que se trató con solución etérea de diazometano. El producto resultante (770mg) se cromatografió en columna de alúmina, empleando como eluyente benceno-acetato de etilo en aumento de polaridad. De la elución con benceno-acetato de etilo 10% cristalizó, de eter etílico-eter isopropílico, un producto con p. f. 154-156°, que presenta una $\nu_{\text{máx}}$ a 1725(ester), 1690(cetona), 1200 cm^{-1} (acetato). δ (ppm) 0.98 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), (metilos angulares), 2.04 (s, 3H, acetato), 2.17 (s, 3H, metil cetona), 3,65 (s, 3H, ester metílico), 5.4 (H vinílico), por lo que se identificó como el ester metílico (IIIb), (p. f. descrito 152-154°)

Preparación de 16- β -acilazida-3- β -acetoxi-isopregn-5-en-20-ona (IV).-

A una solución del ácido (Ia ; 500 mg), en benceno anhidro (20 ml) a 0°, se le adicionó cloruro de oxalilo (7 ml), manteniéndose a temperatura ambiente durante treinta minutos. Se calentó a reflujo durante 24 hrs, se evaporó a sequedad y se le adicionó nuevamente benceno anhidro (20 ml) y cloruro de oxalilo (7 ml) a 0°, se dejó a temperatura ambiente treinta minutos y se llevó nuevamente a reflujo hasta completar un total de 30 hrs. La solución resultante se evaporó a sequedad obteniéndose un producto aceitoso que presentó una $\nu_{\text{máx}}$ 1800 (carbonilo de cloruro de ácido), 1730, 1250 (acetato), 1700 cm^{-1} (cetona), se identificó como el cloruro de ácido (Ib). A una solución del cloruro de ácido (Ib) en acetona (10 ml), a 0° y con agitación se le adicionó otra, de azida de sodio (Ig), en agua (3 ml). Se continuó la agitación a esa temperatura durante treinta minutos, se virtió sobre hielo y se extrajo con eter etílico, se lavó con agua y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se evaporó el disolvente al vacío evitan

do el calentamiento. La acilazida cristalina obtenida (IV), presentó los siguientes datos espectroscópicos, $\lambda_{\text{máx}}$ 210 nm (ϵ , 11 330), 280 nm (ϵ , 240), $\nu_{\text{máx}}$ 2140 ($\text{N}\equiv\text{N}$, acilazida), 1730, 1250 (acetato), 1700 cm^{-1} (cetona y carbonilo de acilazida). (figura 1) .

Fotólisis de la Acilazida (IV). La acilazida (IV ; 500 mg), producto crudo se disolvió en benceno anhidro (400 ml), la solución se desgasificó pasándole una corriente de argón durante treinta minutos. La irradiación se llevó a cabo en un tubo de vidrio pyrex con lámparas de 300 nm durante 24 hrs, a 5°. El desarrollo de la fotólisis se controló por cromatografía en placa fina y por IR hasta la casi desaparición de la banda a 2140 cm^{-1} ($\text{N}\equiv\text{N}$).

En las paredes del tubo precipitó un producto amorfo (60 mg) que se eliminó. El resto de la solución se evaporó a sequedad obteniéndose una mezcla de productos acetitosa (420 mg), que se cromatografió en placas de sílice, empleando como eluyente benceno-acetato de etilo 1:1. Después de extraer la sílice con acetato de etilo se obtuvieron cinco fracciones en la siguiente proporción:

Primera :	20 mg (amida VI)
Segunda :	35 mg (uretano VII)
Tercera :	70 mg (amina VIII)
Cuarta :	55 mg (amida IX)
Quinta :	75 mg (producto amorfo).

Aislamiento de 16- β - carboxamida-3- β - acetoxi-pregn-5-en-20-ona

(VI). La primer fracción obtenida de la cromatoplaça se cristalizó repeti

-das veces de acetona-metanol, aislandose un producto (5 mg), con p.f. 249-265°, $\nu_{\text{máx}}$ ^{nujol} 3400, 1650, 1630 (amida), 1730, 1250 (acetato),



1700 cm^{-1} (cetona). δ (ppm), 1.00 (s, metilos angulares), 2.00 (s, acetato), 2.15 (s, metil cetona), 3.20 (NH_2), 5.30 (H vinílico), se identificó como la amida (VI).

Aislamiento de 16- β -etil uretano-3- β -acetoxi-isopregn-5-en-20-ona (VII). La segunda fracción obtenida se purificó en placa de sílice, empleando como eluyente cloroformo-acetona 5%. Se aisló un producto que cristalizó de eter etílico-hexano (20 mg) con p.f. 154-155° $\nu_{\text{máx}}$ 3460 (NH), 1710 cm^{-1} (banda ancha de carbonilos). δ (ppm), 1.00 (s, 6H, metilos angulares), 2.00 (s, 3H), (acetato), 2.17 (s, 3H, metil cetona), 1.20 (t), y 4.10 (c), (asignables al grupo etoxi), 5.30 (H vinílico). Se identificó como el uretano (VII).

Su espectro de masas presentó un M^+ de m/e 445, de acuerdo para $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{O}_5\text{N}$.

Aislamiento de 16- β -amino-3- β -acetoxi-isopregn-5-en-20-ona (VIII). La siguiente fracción obtenida se recromatografió en placa de sílice empleando como eluyente cloroformo-acetona 10%, aislandose un producto (30 mg), que se cristalizó de cloroformo-metanol, con p.f. 284-285° $\nu_{\text{máx}}$, 3350, 1630 (NH), 1725, 1250 (acetato), 1700 cm^{-1} (cetona). δ (ppm), 1.00 (s, 3H, metilos angulares), 2.00 (s, 3H, acetato), 2.15 (s, 3H, metil cetona), 4.70 (NH_2 , desaparece con D_2O), 5.30 (H vinílico). (figura 3)

Este producto se identificó como la amina (VIII) por comparación con una muestra auténtica preparada por hidrólisis del isocianato (V), (igual Rf, IR, RMN, el p.f. de la mezcla no presentó depresión).

Aislamiento de 16- β -carboxamida-3- β -acetoxi-isopregn-5-en-20-ona (IX). De la siguiente fracción obtenida (55 mg), se aisló un producto que después de varias cristalizaciones de acetona-hexano dió un p.f. 196-200°

$\nu_{\text{máx}}$ 3400, 1650, 1610 (amida), 1730, 1250 (acetato), 1700 cm^{-1} (cetona).

Este producto se identificó como la amida (IX) por comparación con una muestra auténtica preparada por amonólisis del cloruro de ácido (Ib), (muestran igual Rf, IR, el p. f. de la mezcla no presentó depresión).

Preparación de 16- β -amino-3- β -acetoxi-isopregn-5-en-20-ona

(VIII). La acilazida (IV), preparada en la forma ya descrita, a partir del ácido (Ia; 250 mg), en benceno anhidro (30 ml), se calentó a reflujo durante cuatro horas. La reacción se controló por IR, hasta la desaparición de la banda a 2140 cm^{-1} . Se evaporó a sequedad obteniéndose el isocianato (V) de aspecto aceitoso. $\nu_{\text{máx}}$ 2250 (isocianato), 1740, 1240 (acetato), 1700 cm^{-1} (cetona). (figura 2)

Una solución del isocianato (V), en benceno anhidro (20 ml), se trató con sílice (2g) calentando a reflujo durante dos horas. La reacción se controló por cromatografía en placa fina. Se filtró y se extrajo la sílice con acetato de etilo obteniéndose un aceite del cuál cristalizó de hexano la amina (VIII; 180 mg), con p. f. 225-255°. Después de cristalizaciones sucesivas de cloroformo-metanol hasta p. f. constante de 285-286°, presentó $\nu_{\text{máx}}$ 3340-1630 (NH), 1725-, 1260 (acetato), 1700 cm^{-1} (cetona). δ (ppm), 1.00 (s, 6H, metilos angulares), 2.00 (s, 3H, acetato), 2.15 (s, 3H, metil cetona), 5.1 (NH₂), 5.3 (H vinílico). (figura 3)

Análisis: Encontrado; N, 3.76. Calculado para C₂₃H₃₅NO₃
N, 3.75.

El espectro de masas presentó un M⁺ de m/e 317 de acuerdo al PM calculado para C₂₃H₃₅NO₃.

Preparación de 16- β -carboxamida-3- β -acetoxi-isopregn-5-en-20-ona (IX). Al cloruro de ácido (Ib) en benceno anhidro (20 ml), preparado a partir del ácido (Ia ; 250 mg) en la forma ya descrita , se le pasó una corriente de NH_3 hasta saturación. Se dejó a temperatura ambiente por la noche, se filtró, decoloró y evaporó a sequedad, obteniéndose un aceite del cuál cristalizó de acetona-hexano la amida (IX ; 150 mg), con p.f. 206-208°, (descrito⁴⁴, 210-212°). $\nu_{\text{máx}}$ 3400, 1650, 1610 (amida), 1730, 1250 (acetato), 1700 cm^{-1} (cetona). δ (ppm), 0.98 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), (metilos angulares), 2.00 (s, 3H, acetato), 2.15 (s, 3H, metil cetona), 5.4 (H vinílico).

Preparación de 20-oxima-3- β -acetoxi-5 α -pregnan (XI). A una solución de la cetona (X ; 4 g), y $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (4 g), en metanol (120 ml), se le adicionó piridina (12 ml), se calentó a reflujo durante una hora, se eliminó al vacío el disolvente y se le adicionó agua. El producto precipitado se filtró y se lavó con agua, cristalizando de cloroformo-eter isopropílico la oxima (XI; 3.260 g), con p.f. 196-198°(descrito⁴⁵ 195-197°). Presentó en IR $\nu_{\text{máx}}$ 3470 (OH), 1720 , 1250 (acetato). δ (ppm) 0.6 (s, 3H), 0.8 (s, 3H), (metilos angulares), 1.85 (s, 3H, metilo 21), 1.98 (s, 3H, acetato).

Preparación de 3- β -20- ξ -diacetoxi-20- ξ -nitroso-5 α -pregnan (XII). A una solución de $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, recién preparado (2g), en cloruro de metileno (30 ml), con agitación y a 0°se le adicionó la oxima (XI ; 1g) en cloruro de metileno (20 ml): la agitación se continuó a esa temperatura durante treinta minutos. La reacción se controló por cromatografía en placa fina. Se le adicionó etilen glicol (1 ml). La solución orgánica se lavó con NaHCO_3 (solución saturada), agua y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Se evaporó el disolvente al vacío

evitando el calentamiento, obteniéndose un aceite azul, del cuál cristalizó de eter etílico-pentano el gem- nitroso acetato (XII ; 790 mg), con p. f. 130 - 150°, después de varias cristalizaciones de los mismos disolventes dió un p. f. constante de 155-160°, con $\lambda_{\text{máx}}$ 210 nm (ϵ , 18 000). $\nu_{\text{máx}}$ nujol - 1760, 1745, 1240 (acetato en 20), 1710, 1240 (acetato en 3), 1550, 1545 cm^{-1} (NO). δ (ppm), 0.79 (s, 3H) y 0.97 (s, 3H), (metilos angulares), 1.43 (s, 3H, metilo 21), 1.99 (s, 3H, acetato en 3), 2.22 (s, 3H, acetato en 20), señales de menor intensidad a 0.84 (s) y 0.97 (metilos angulares), 1.99 (acetato en 3), 2.03 (s, metilo 21), 2.15 (s, acetato en 20). (figura 4).

Análisis : Encontrado; C , 69.05 ; H , 9.14 ; N , 3.20 ; O , 18, 56
Calculado para $\text{C}_{25} \text{H}_{39} \text{N} \text{O}_5$; C, 69.25 ; H, 9.07 ; N , 3.23 ; O, 18.45.

Su espectro de masas presenta un m/e de 403 (PM -NO) , de acuerdo al peso molecular calculado para $\text{C}_{25} \text{H}_{39} \text{N} \text{O}_5$ (- NO).

Fotólisis del gem-nitroso acetato (XII). Una solución del derivado gem-nitroso acetato (XII ; 600 mg), en metanol (480 ml) , se desgasificó pasando una corriente de argón durante treinta minutos. La fotólisis se llevó a cabo en un tubo de vidrio pyrex , con lámparas de 300 nm , durante doce horas a 10°. El desarrollo de la fotólisis se siguió por cromatografía en placa fina hasta que los productos se mantuvieron en proporción constante. Después de evaporar el disolvente se obtuvo una mezcla de productos de aspecto aceitoso.

Se repitió la irradiación en las mismas condiciones, reuniéndose la mezcla de productos resultante de ambas fotólisis (1.200 g). La adición de eter isopropílico permitió aislar un producto cristalino (85 mg), con p. f. - 185-190°. El resto de la mezcla de productos se cromatografió en columna de

sílice empleando como eluyente benceno-acetato de etilo en aumento de polaridad. De la elución con benceno cristalizó de hexano, un producto (65 mg), con p. f. 183-186°, que después de varias cristalizaciones de cloroformo-hexano dió un p. f. constante de 196-198°. En cromatografía en placa fina presentó igual Rf que el producto nitroso original. $\lambda_{\text{máx}}$ 210 nm (ϵ , 2800), $\nu_{\text{máx}}^{\text{nujol}}$ 1760, 1242 (acetato en 20), 1720, 1242 (acetato en 3), 1545 cm^{-1} (NO_2). δ (ppm), 0.79 (s, 3H), y 0.83 (s, 3H), (metilos angulares), 1.98 (s, 3H, acetato en 3), 2.02 (s, 3H, metilo 21), 2.13 (s, 3H, acetato en 20), 4.6 (protón base del acetato en 3), (figura 5). Se identificó como el derivado gem-nitro acetato (XIII). Su espectro de masas presentó un m/e de 403 ($\text{M}^+ - \text{NO}_2$), de acuerdo al peso molecular de $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{NO}_6$ ($-\text{NO}_2$).

Análisis : Encontrado C, 66.86 ; H, 8.86 ; N, 3.11 ; O, 20.96 -
Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{NO}_6$; C, 66.79 ; H, 8.75 ; N, 3.12 , O, -
21.35.

De la elución final con benceno cristalizó , de hexano, un producto (10 mg), con p. f. 128-134°. $\nu_{\text{máx}}^{\text{nujol}}$ 1725 , 1250 (acetato), 1700 cm^{-1} (cetona). Este producto se identificó como la cetona (X) por comparación con una muestra auténtica. (muestra el mismo Rf, IR , el p. f. mixto no presenta depresión).

De la elución con benceno-acetato de etilo 5%, se aisló un producto que cristalizó de eter isopropílico (40 mg), con p. f. 175-185°; por comparación en cromatografía en placa fina es igual al producto obtenido por cristalización directa de la mezcla resultante de la fotólisis (85 mg). Se reunieron, después de varias cristalizaciones de cloroformo-eter isopropílico dió un p. f. constante de 195-196°. $\nu_{\text{máx}}^{\text{nujol}}$ 3250 (OH), 1735, 1250 (acetato). δ (ppm) -

0.60 (s, 3H) y 0.8 (s, 3H), (metilos angulares), 1.85 (s, 3H, metilo 21), 1.98 (s, 3H, acetato). Se identificó este producto como la oxima (XI), por comparación con una muestra auténtica (muestran igual Rf, IR, RMN, el p.f. de la mezcla no presenta depresión).

La elución con benceno-acetato de etilo 1 : 1 dió un producto aceitoso que no cristalizó (200 mg), se purificó en placa de sílice , empleando como eluyente benceno-acetato de etilo 15% . Se obtuvo asi oxima (XI ; 60 mg), y un segundo producto (40 mg) que se cristalizó de eter etílico- hexano y dió un p.f. 100-104°. ν $\begin{matrix} \text{nujol} \\ \text{máx} \end{matrix}$ 3500, 2450 (OH), 1720, 1250 (acetato), δ (ppm), 0.74 (s) (metilo angular), 1.1 (s, metilo sobre carbono que soporta OH), 2.00 (s, acetato). Su espectro de masas proporcionó un M^+ de 360 , de acuerdo al peso molecular para $C_{23}H_{36}O_3$. Se identificó este producto como el alcohol (XIV).

La fotólisis del derivado gem-nitroso acetato (XII), se hizo en benceno anhidro (480 ml), con lamparas de 300 nm, en un tubo de vidrio pyrex durante 10 hrs , a 10°. Se aislaron los mismos productos que los identificados en la fotólisis hecha en metanol, solo que en proporción diferente. El derivado gem- nitro acetato (XIII ; 180 mg), después de varias cristalizaciones dió un p.f. de 190-193°. La cetona (X ; 95 mg), se cristalizó de cloroformo-hexano, dió un p.f. 120-125°. La oxima (XI ; 30 mg), no cristalizó , se aisló como un producto aceitoso. El alcohol (XIV) , no cristalizó, se detectó su presencia por cromatografía en placa fina.

Reducción de 16- α -ciano-3- β - acetoxi-5-en-20-ona (XV). a). - Wolff-Kishner. La cetona (XV ; 250 mg), en etilen glicol (25 ml), se trató con

hidrazina (2 ml), se calentó a 100° durante una hora. Se le adicionó KOH (150 mg) y se calentó a 180° por una hora. Se destiló 10 ml de la solución continuando el calentamiento a 180° por tres horas más. Se virtió sobre hielo, el precipitado formado se filtró y lavó con agua. Se cristalizó de metanol-acetona, dió un p.f. $325-327^{\circ}$ (160 mg). ν nujol máx $3400, 3200 \text{ cm}^{-1}$, (OH, NH). Se acetiló el producto obtenido, con piridina anhidra (2 ml), y anhídrido acético (2 ml), se dejó a temperatura ambiente durante 48 hrs, se virtió sobre hielo, se filtró y lavó con agua. El producto filtrado se cristalizó de cloroformo- acetona obteniéndose un producto cristalino (125 mg), con p.f. $268-270^{\circ}$ ν nujol máx 3190 (NH), 1650 (C=N), $1735, 1250$ (acetato), 1660 cm^{-1} (carbonilo en 16). δ (ppm), 0.7 (s, 3H) y 1.02 (s, 3 H), (metilos angulares), 1.98 (s, 3H, acetato), 2.02 (s, 3H, metilo 21), 5.4 (H vinílico), 8.8 (NH, disminuye con D_2O). Este producto se identificó como la piridazina (XVI b). (figura 6).

Análisis : Encontrado C, 71.41; H, 8.60 ; N, 6.95 ; O, 12.11. Calculado para $C_{24}H_{34}N_2O_3$ C, 72.33 ; H, 8.60 ; N, 7.03 ; O, 12.04. b).- $NaBH_4$. La cetona (XV ; 1 g), se disolvió en metanol (75 ml), la solución se enfrió en baño de hielo, y se le adicionó $NaBH_4$ (500 mg). La reacción se dejó treinta minutos a esa temperatura. El desarrollo de la reacción se controló por cromatografía en placa fina. Se le adicionó ácido acético hasta pH ácido, se evaporó el disolvente y se le adicionó agua. El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y se cristalizó de metanol obteniéndose el diol (XVII), (795 mg), con p.f. $223-224^{\circ}$ ν nujol máx 3250 (OH), 2240 cm^{-1} (ciano).

CONCLUSIONES.

- 1.- De a la fotólisis de la diazocetona (II a), se aisló el producto originado vía una fototransposición de Wolff.
- 2.- El comportamiento fotoquímico del grupo acilazida en (IV), dió origen al producto de fototransposición de Curtius (V), a través de un mecanismo concertado, y al producto que resulta de la abstracción intermolecular de un átomo de hidrógeno del disolvente (VI , IX) .

La irradiación a 300 nm causó una fotoenolización del grupo cetónico originando un cambio en la configuración del carbono asimétrico alfa al carbonilo (IX) .

- 3.- Durante la fotólisis del derivado acetoxi-nitroso en C-20 (XII), los procesos fotoquímicos primarios que se llevan a cabo son: fotodisociación del grupo NO originando la cetona correspondiente (X), y expulsión del grupo acetoxi, seguido por abstracción intermolecular de un átomo de hidrógeno del disolvente para formar la oxima (XI) .

En esta fotorreacción el empleo de un disolvente aprótico favorece la fotodisociación del grupo NO , y un disolvente prótico la expulsión del grupo acetoxi.

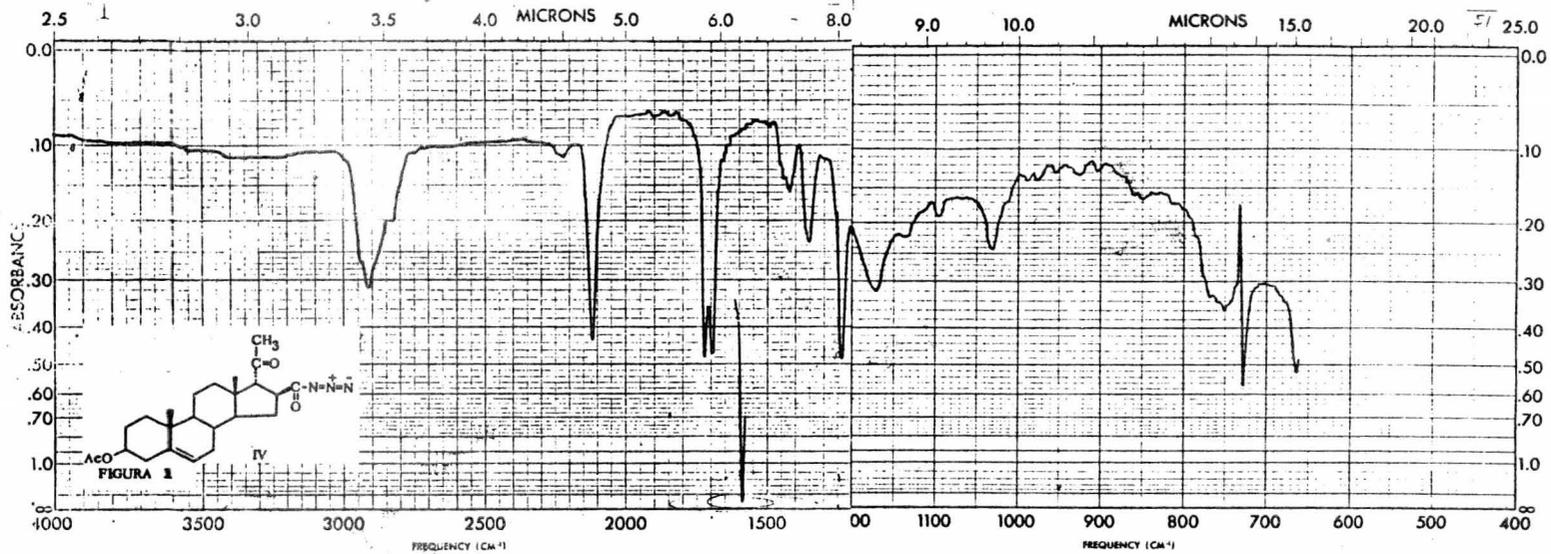
BIBLIOGRAFIA.

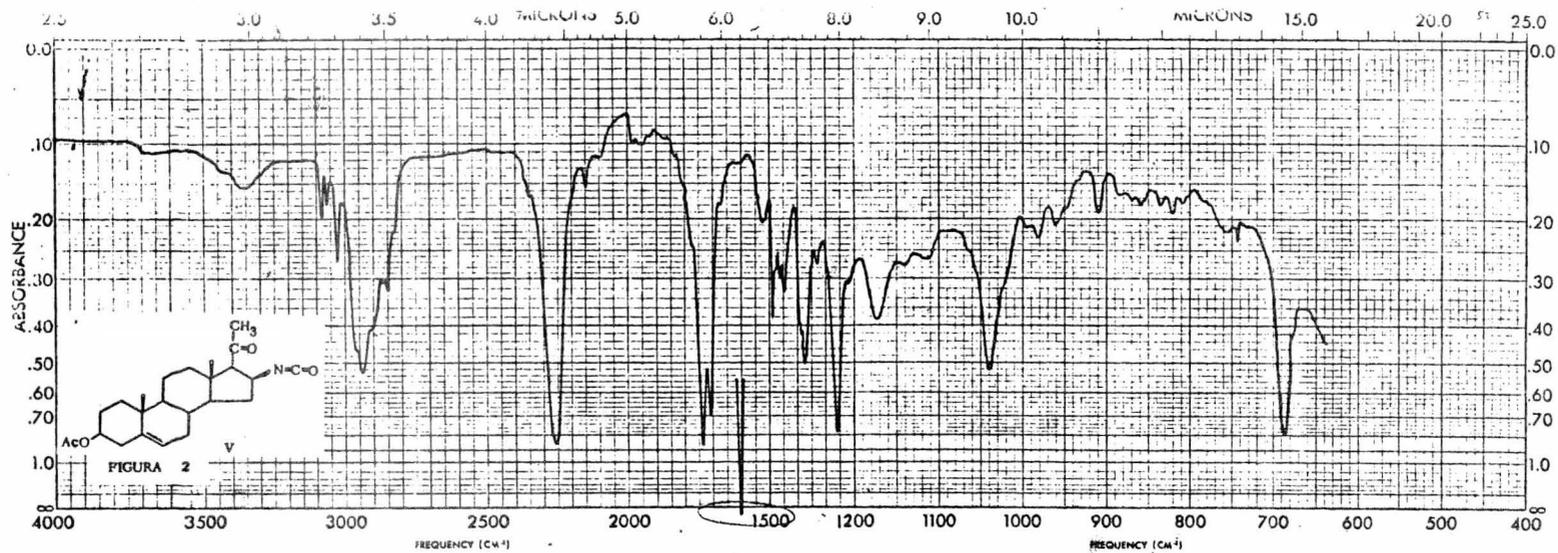
1. - Havinga E., Kock R.J. De., and Rappoldt M.P.
Tetrahedron , 11 , 276 , (1960)
2. - Havinga E., Koevoet A.L., and Verloop A.
Rec. Trav. Chim. Pays. Bos. 74 , 1230 (1955).
3. - Calvert J.G., and Pitts J. N. Photochemistry.
John Wiley & Sons. Inc. N. Y. (1966)
4. - Kan R.O. Organic Photochemistry.
McGraw - Hill Book Co. N. Y. (1966)
5. - International Series of Monographs on Organic Chemistry.
Interpretation of the Ultraviolet Spectra of Natural Products. pag. 41
The Macmillan Co. N. Y. (1964)
6. - Schonberg A. Preparative Organic Photochemistry. pag. 294-312
Springer- Verlag . N. Y. (1968)
7. - Zollinger H. Azo and Diazo Chemistry Aliphatic and Aromatic Compounds.
Inter. Pub. Inc. N. Y. (1961)
8. - Turro N.J., Hammond G.S., Pitts J.N., and Valentine D.
Annual Survey of Photochemistry . Vol. 2, pag. 114
Wiley - Int. N. Y. (1968).
9. - Mateos J.L., Chao O., and Flores H.R.
Tetrahedron , 19 , 1051 , (1963)
10. - Meinwald J., Curtis G.G., and Gassman P.G.
J. Am. Chem. Soc. 84 , 116 , (1962)
11. - Cava M.P., and Moroz E.
J. Am. Chem. Soc. 84 , 115 , (1962)

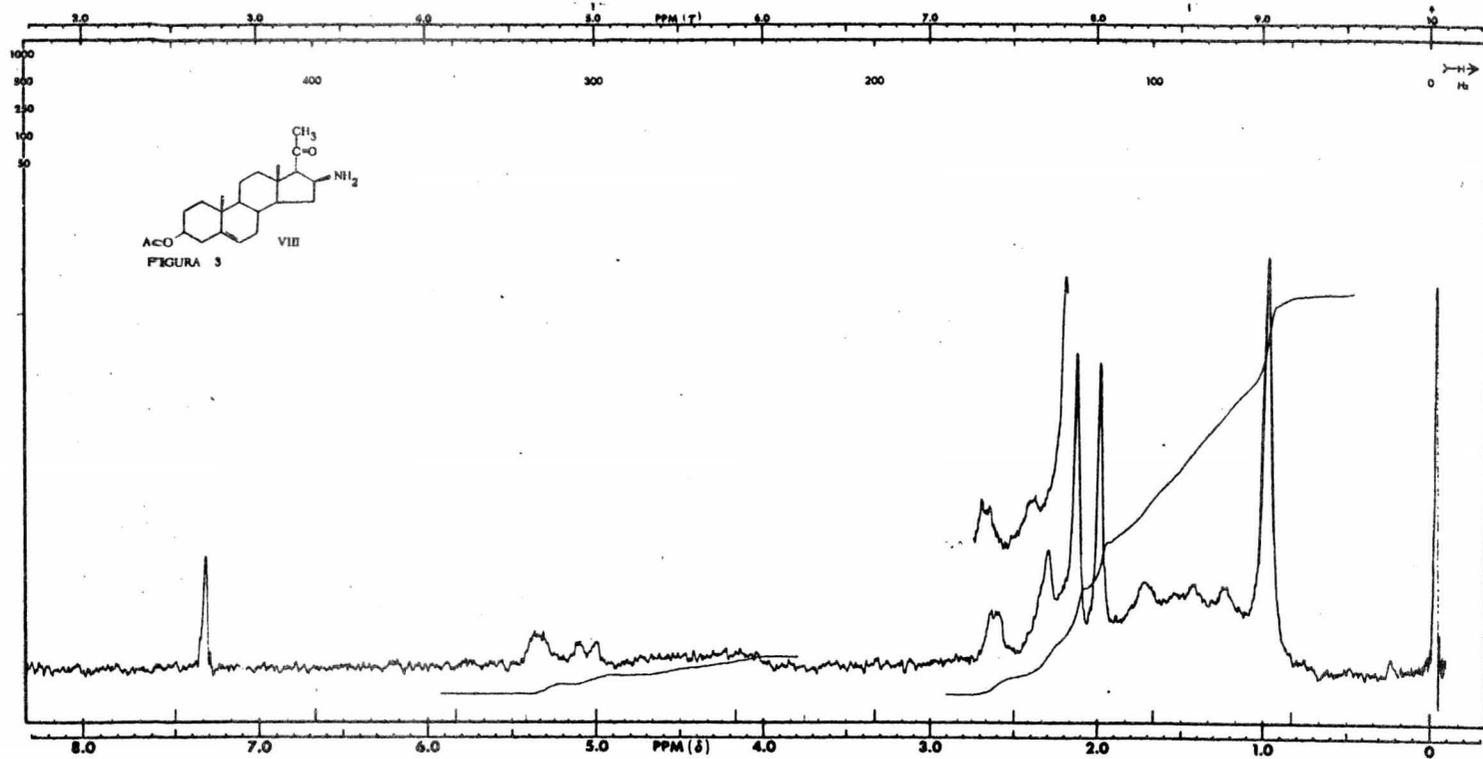
12. - Muller G., Huynh C., and Mathieu.
Bull. Soc. Chim. France. 296 , (1962)
13. - Hassner A., Coulter A.W., and Seese W.S.
Tetrahedron Letters. 759 , (1962)
14. - Mateos J.L., and Pozas R.
Steroids , 527 , (1963)
15. - Cava
J. Org. Chem. 27 , 1908, (1962)
16. - Mateos J.L., Dosal A., and Carbajal C.
J. Org. Chem. 30 , 3578 , (1965)
17. - Patai S., Ed. The Chemistry of the Azido Group. pag. 441-499
Interscience Pub. N.Y. (1971)
18. - Abramovitch R.A. , and Davis B.A.
Chem. Rev. 149 , (1964)
19. - Linke S., Tissue G.T., and Lwowski W.
J. Am. Chem. Soc. 89 , 6308 , (1967)
20. - Lwowski W.
Angew. Chem. (Int. Ed.) , 6 , 897, (1967)
21. - L'Abbé G.
Chem. Rev. 345, (1968)
22. - Brown I., and Edwards O.E.
Can. J. Chem. 45 , 2599 , (1967)
23. - ApSimon J.W., and Edwards O.E.
Can. J. Chem. 40 , 896 , (1962)

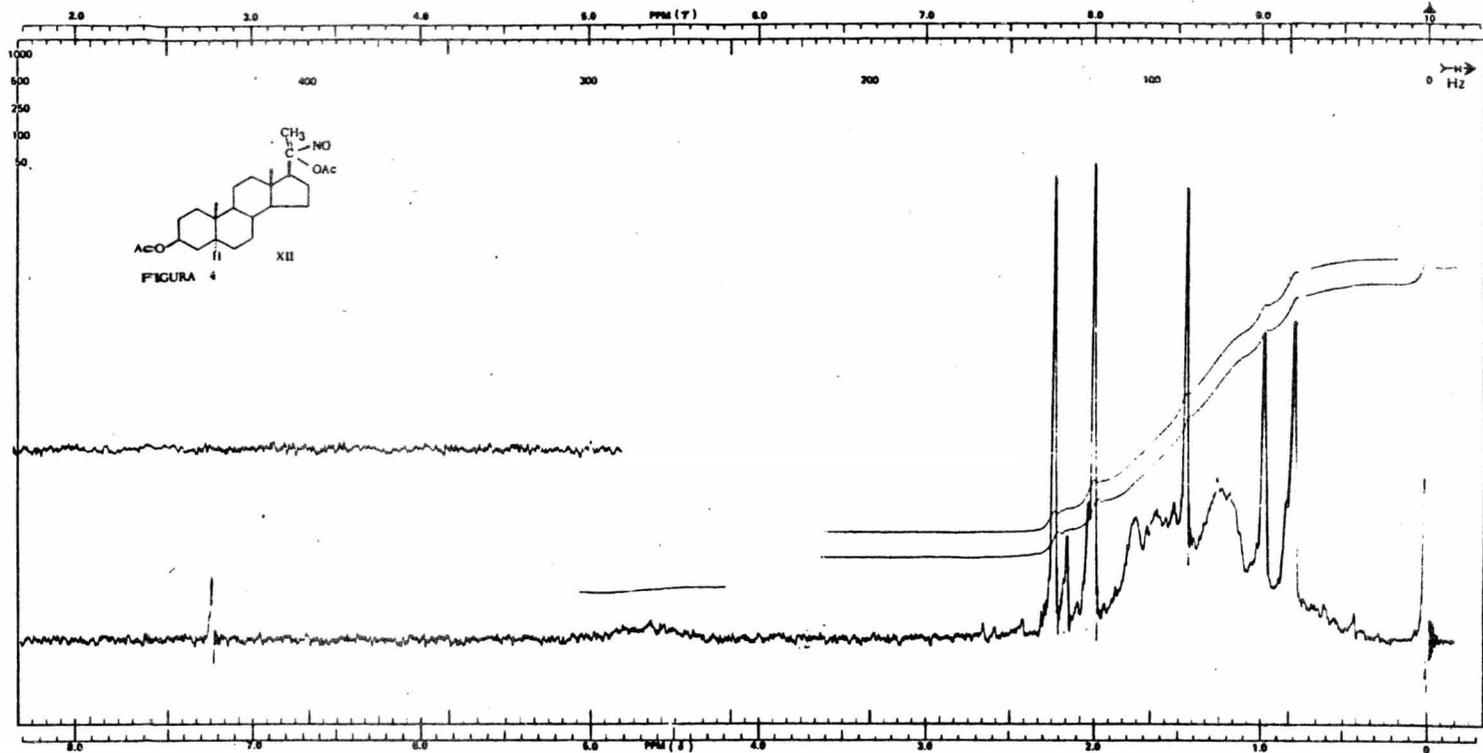
24. - Brown R. F. C.
Aust. J. Chem. 17 , 45 , (1963)
25. - Tisue G. T., Linke S., and Lwowski W.
J. Am. Chem. Soc. 89 , 6303 , (1967)
26. - Horner L., Bauer G., and Doerges J.
Chem. Ber. 989 , 2631, (1965)
27. - Hayashi Y., and Swern D.
J. Am. Chem. Soc. 95 , 5205, (1973)
28. - Engel R. CH., and Just G.
Can. J. Chem. 33, 1515, (1955)
29. - Lethre H., Knof L.
Chem. Ber. 93, 2860 , (1960)
30. - Tisler M., and Stanovnik B. Advances in Heterocyclic Chemistry. 9 ,
pag. 211 . Academic Press. N. Y. and London (1968)
31. - Romo J., Rodriguez H. L., Nathan P. J., Martinez H M., et Crabbé P.
Bull. Soc. Chim. France. 1276 , (1964).
32. - Patai S., Ed. The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups , 202-213
Interscience Pub. N. Y. (1969)
33. - Mackor A., Wajer Th. A. J., and De Boer Th.
Tetrahedron Letters . 2757 , (1967)
34. - Mackor A., Wajer Th. A. J., and De Boer Th.
Tetrahedron Letters. 2115 , (1966)
35. - Wajer Th. A. J., Mackor A., De Boer Th., and Van Voorst J. D. W.
Tetrahedron . 23 , 4021 , (1967)

36. - Mason J.
J. Chem. Soc. 4531, (1963)
37. - Mackor A., De Boer Th. J.
Rec. Trav. Chim. Pays. Bos. 89 , 164 , (1970)
38. - Muller E., Melsger H.S., and Fries D.
Chem. Ber. 1449 , (1954)
39. - Mitchell S., and Cameron J.
J. Chem. Soc. 1964 , (1938)
40. - Anderson K.D., Crumpler C.J., and Hammick D. LL.
J. Chem. Soc. 1679, (1935)
41. - Iffland D.C., Criver G.X.
Chem. Ind. 176 , (1956)
42. - Buchschacher P., Cereghetti M., Wehrli H., Schaffner K.
Helvetica Chimica Acta. 2122, (1959)
43. - Cereghetti M., Wehrli H., Schaffner K., Jeger O.
Helvetica Chimica Acta . 354 , (1960)
44. - Crabbé P., Guerrero L.M., Romo J., and Sánchez F.V.
Tetrahedron . 19 , 25 , (1963)
45. - C.A. 51 : 1234 h (1957)









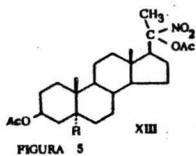
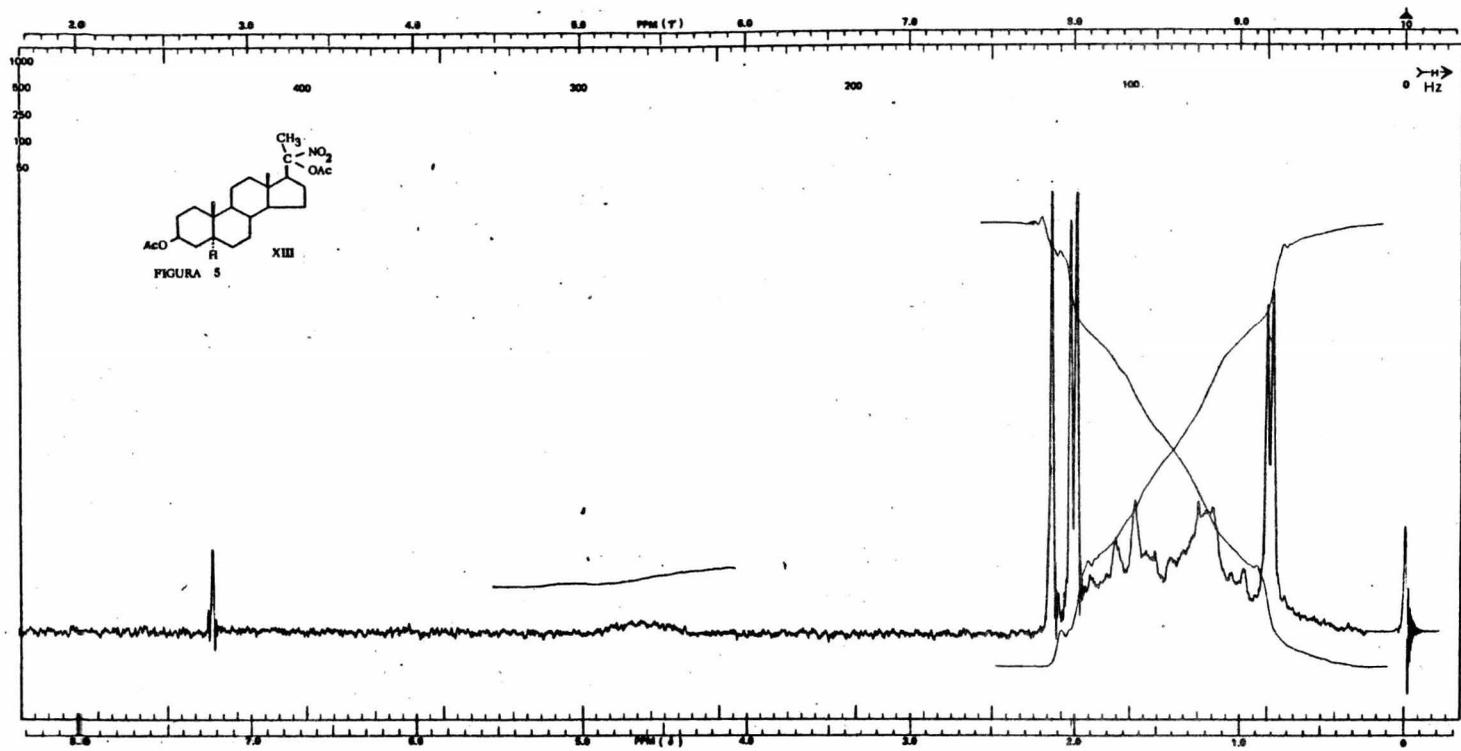


FIGURA 5

