



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

24

FACULTAD DE QUIMICA



NUMERACION AL (COMPAS)

EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

DERIVADOS HIDROFILICOS DE LA PREGNENOLONA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A:

ANGELA LOPEZ GIRAL



MEXICO, D. F.

1998

26/12/89

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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).

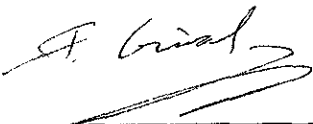
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

JURADO

PRESIDENTE Prof. GARCIA PADILLA MARIA LUISA
VOCAL Prof. CASTILLO BOCANEGRA RAFAEL
SECRETARIO Prof. MENDEZ STIVALET JOSE MANUEL
1er SUPLENTE Prof. MATA ESSAYAG RACHEL
2do. SUPLENTE Prof. HERNANDEZ LUIS FRANCISCO

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio 324 del Edificio "D" de la Facultad de Química de la UNAM; bajo la tutoría del Dr. Francisco Giral González y la supervisión técnica del Prof. Alfredo Büttinklepper Báez.

Asesor



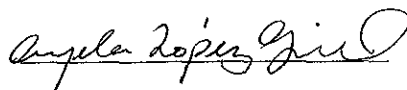
Dr. Francisco Giral González

Supervisor técnico



Prof. Alfredo Büttinklepper Báez

Sustentante



Angela López Giral

Con toda mi admiración, a mi abuelo.

A mi padres por ser un gran ejemplo y por todo su amor.

A mi hermana Doris por trazar el camino y llevarme de la mano. Te quiero mucho.

A mi hermano Rafa, por compartir conmigo los mejores goles de la vida y por haberse llevado mis mejores risas. Ra, tú sabes que ésta, es a tu salud.

Al gordo por todo su cariño y por ser siempre, mi mejor amigo.

A mi mejor coléga y amiga, Irma.

A Rueda, Toña y Vale por una hermosa amistad.

Y a ti, Corazón, con todo mi amor, por una vida juntos.

AGRADECIMIENTOS

Especialmente quiero agradecer al Prof. Alfredo Büttenklepper, por ser guía y pilar fundamental de este trabajo así como, por toda su confianza, apoyo y paciencia en la elaboración del mismo.

Al Dr. Hugo Torrens por su maravillosa colaboración a lo largo de todo este trabajo. Con mucho cariño, muchas gracias.

A Caro, Ernesto, Doña Ramona y de manera muy especial a Jesús, por conocer el significado de ser un gran equipo.

A Ingrid, Marcela e Irma por haberme dado los mejores momentos de mi carrera.

A todos mis amigos y familia, por estar siempre conmigo.

Agradezco a Mariscela Plascencia sus valiosos comentarios y su ayuda incondicional.

A la Dr. Carmen Rivera por su ayuda en la interpretación de los espectros de masas realizados para este trabajo.

A la Unidad de Servicios Analíticos de la Facultad de Química por los análisis espectroscópicos de las muestras y por su gran cooperación en la interpretación de los mismos.

Al Prof. Raúl Garza por su ayuda para la culminación de este trabajo.

A las compañías PROQUINA Y SYNTEX por haber donado la pregnenolona empleada en este trabajo.

A la UNAM por todo lo que me he dado.

RESUMEN

El estudio de los esteroides ha sido de gran importancia ya que poseen una gran diversidad de actividades biológicas, así como de aplicaciones terapéuticas.

Los esteroides como grupo tienden a ser poco solubles en agua, lo que no es sorprendente dado su alto peso molecular y su carácter lipídico. Esto dificulta frecuentemente su administración, ya que son escasamente absorbidos.

Con el propósito de proponer un modelo para la síntesis de derivados esteroides hidrofílicos, en este trabajo se estudia la monoesterificación de la pregnenolona con anhídridos de ácidos dicarboxílicos, con el fin de obtener hemiésteres de pregnenolona capaces de formar sales solubles en agua.

Como contribuciones más importantes se presenta un procedimiento tecnológicamente viable, para la síntesis de hemisuccinato de pregnenolona a partir de pregnenolona, anhídrido succínico y piridina con rendimientos del orden del 94-98% del teórico, del que no existen antecedentes bibliográficos.

Se optimizó e implementó un procedimiento de purificación del hemisuccinato de pregnenolona, que conduce, con un rendimiento global

promedio del 81-85% del teórico, al hemisuccinato de pregnenolona puro. El cual se caracterizó a través de su punto de fusión, de su comportamiento en cromatografía en película de gel de sílice, de sus espectros de infrarrojo, de masas y de resonancia magnética nuclear (^1H y ^{13}C), así como por difracción de rayos x.

Por otro lado, la formación de sales del hemisuccinato de pregnenolona no se logró con las técnicas empleadas, por lo que no es posible proponer esta vía como un modelo para la obtención de derivados esteroideos hidrofílicos.

Es necesario continuar con la investigación sobre el desarrollo de métodos para la obtención de estos derivados.

CONTENIDO

RESUMEN.....	i
I. INTRODUCCION.....	1
I.1 Historia.....	1
I.1.1 El caso de México.....	6
I.2 Generalidades sobre la pregnenolona.....	10
I.3 Importancia de la solubilidad acuosa.....	12
I.4 Derivados esteroides hidrofílicos.....	14
II. ANTECEDENTES.....	18
III. OBJETIVOS.....	22
IV. HIPOTESIS.....	23
V. METODOLOGIA.....	24
VI. PARTE EXPERIMENTAL.....	27
VI.1 Diagrama general para la síntesis.....	27
VI.2 Diagrama general para el aislamiento.....	27
VI.3 Reacciones generales.....	29
VI.3.1 Síntesis.....	29
VI.3.2 Aislamiento.....	30
VII. RESULTADOS Y DISCUSION.....	31
VII.1 Síntesis del hemisuccinato de pregnenolona.....	31

VII.1.1 Ensayos empleando $F_3B.Et_2O$ como catalizador.....	39
VII.1.2 Síntesis con ácido p-toluensulfónico como catalizador	40
VII.2 Síntesis del hemimaleato de pregnenolona.....	43
VII.2.1 Síntesis con el catalizador ácido p-toluensulfónico.....	44
VII.3 Purificación del hemisuccinato de pregnenolona.....	47
VII.3.1 Cristalizaciones y cromatografía preparativa en placa.....	48
VII.3.2 Recristalizaciones.....	54
VII.4 Análisis espectroscópico del hemisuccinato de pregnenolona.....	68
VII.4.1 Espectro en el infrarrojo.....	68
VII.4.2 Espectro de masas.....	73
VII.4.3 Espectro de resonancia magnética nuclear.....	75
VII.4.3.1 1H RMN.....	75
VII.4.3.2 ^{13}C RMN.....	82
VII.4.4 Difracción de rayos x	89
VII.5 Preparación del hemisuccinato sódico de la pregnenolona.....	91
VII.6 Sales de amonio y de bario del hemisuccinato de la pregnenolona.....	100
VIII. CONCLUSIONES.....	102
IX. BIBLIOGRAFIA.....	107
APENDICE I: Monitoreo Cromatográfico.....	115

APENDICE II: Eluyentes.....	116
APENDICE III: Reactivos.....	118
APENDICE IV: Preparación de anhídrido succínico.....	120
APENDICE V: Espectros.....	121
APENDICE VI: Especificaciones de los equipos.....	262

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Espectro en el infrarrojo de la pregnenolona	121
Figura 2. Espectro de masas de la pregnenolona.....	123
Figura 3. Espectro de resonancia magnética nuclear (^1H) de la pregnenolona.....	125
Figura 4. Espectro de resonancia magnética nuclear (^{13}C) de la pregnenolona.....	130
Figura 5. Espectro de resonancia magnética nuclear (H,H-COSY) de la pregnenolona.....	133
Figura 6. Espectro en el infrarrojo de SP10-3.....	136
Figura 7. Espectro de masas de SP10-3.....	138
Figura 8. Espectro de resonancia magnética nuclear (^1H) de SP10-3.....	140
Figura 9. Espectro de resonancia magnética nuclear (^{13}C) de SP10-3.....	143
Figura 10. Espectro de resonancia magnética nuclear (H,H-COSY) de SP10-3.....	147
Figura 11. Espectro en el infrarrojo de SP41-4.....	151
Figura 12. Espectro de masas de SP41-4.....	153
Figura 13. Espectro de resonancia magnética nuclear (^1H) de SP41-4.....	155

Figura 14. Espectro de resonancia magnética nuclear (^{13}C) de SP41-4.....	160
Figura 15. Espectro de resonancia magnética nuclear (H,H-COSY) de SP41-4.....	167
Figura 16. Espectro de resonancia magnética nuclear (H,C-COSY) de SP41-4.....	172
Figura 17. Espectro en el infrarrojo de SP54-3.....	175
Figura 18. Espectro de masas de SP54-3.....	177
Figura 19. Espectro de resonancia magnética nuclear (^1H) SP54-3.....	179
Figura 20. Espectro de resonancia magnética nuclear (^{13}C) de SP54-3.....	185
Figura 21. Espectro de resonancia magnética nuclear (H,H-COSY) de SP54-3.....	189
Figura 22. Espectro de resonancia magnética nuclear (H,C-COSY) de SP54-3.....	194
Figura 23. Espectro en el infrarrojo de STERALOIDS.....	198
Figura 24. Espectro de masas de STERALOIDS.....	200
Figura 25. Espectro de resonancia magnética nuclear (^1H) STERALOIDS.....	202
Figura 26. Espectro de resonancia magnética nuclear (^{13}C) de STERALOIDS	208
Figura 27. Espectro de resonancia magnética nuclear (H,H-COSY) de STERALOIDS.....	211
Figura 28. Espectro de resonancia magnética nuclear (H,C-COSY) de STERALOIDS.....	214

Figura 29. Difracción de rayos x de SP54-3.....	217
(RESUMEN DE DATOS)	
Figura 30. Difracción de rayos x de SP54-3.....	244
(ESQUEMAS MOLECULAS)	
Figura 31. Difracción de rayos x de SP54-3.....	255
(PUENTES DE HIDROGENO)	
Figura 32. Difracción de rayos x de SP54-3.....	258
("FIT")	
Figura 33. Espectro de masas del alcohol nitrobenílico.....	260

I. -INTRODUCCION

Dentro de los productos naturales, los esteroides constituyen una clase de compuestos ampliamente distribuidos en la naturaleza. Su estudio ha sido muy importante ya que poseen una gran diversidad de actividades biológicas, así como de aplicaciones terapéuticas.

I.1 HISTORIA

Los primeros esteroides aislados de la naturaleza fueron series de alcoholes cristalinos, la mayoría C_{27} - C_{29} , encontrados en la fracción insaponificable de lípidos derivados de animales y plantas. Estos compuestos sólidos fueron denominados esteroides (gr. *stereos*, sólido); siendo el más común el colesterol.

El colesterol fue descubierto por Michel Eugène Chevreul en 1812, cuando pudo diferenciar entre los lípidos animales saponificables y no saponificables. En 1828, Leopold Gmelin aislaba de la fracción insaponificable de la bilis de res, una preparación impura de ácido cólico, hoy identificado como uno de los ácidos biliares conocidos.

Durante las dos primeras décadas del siglo XX diversos investigadores trataron de desentrañar la compleja química de los esteroides. Tal vez las

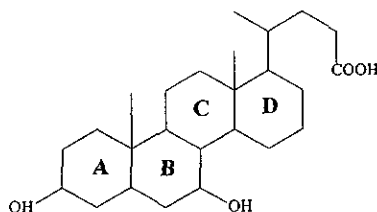
figuras más destacadas en este esfuerzo fueron: A. Windaus quien inició en 1903 sus trabajos sobre este tema, y dedicó toda su carrera científica a este capítulo y H. Wieland que realizó una extensa investigación de los ácidos biliares.

Wieland y Windaus reconocieron las relaciones estructurales entre el colesterol y los ácidos biliares y recibieron el premio Nobel en 1927 y 1928, respectivamente, por sus contribuciones a la química de los esteroides.

El problema estructural aún no estaba resuelto, pero la publicidad que se le dio estimuló a Wieland¹, en su conferencia Nobel, a proponer una fórmula provisional para los esteroides (Fig.1). Diels² había descubierto en 1927 que el colesterol y los ácidos biliares se pueden deshidrogenar con selenio produciendo criseno (Fig.2) y otros dos hidrocarburos aromáticos, de punto de fusión 127° y 226°, respectivamente; la identificación de estos últimos dos productos tuvo que esperar. El criseno parecía tan lejano de la estructura propuesta por Wieland que se consideró un producto de profundas transposiciones

colesterol debería tener una forma gruesa tridimensional, aproximada a la forma de una esfera.

No obstante, el físico inglés Bernal³ encontró en 1932 que el análisis cristalográfico con rayos X de los esteroides indicaba más bien una molécula de forma alargada y delgada. Estimulados por este descubrimiento, Rosenheim y King¹ revisaron la bibliografía, revalorizaron el aislamiento de criseno como producto de la deshidrogenación, llevado a cabo por Diels, y sugirieron para el ácido desoxicólico una estructura de perhidrocriseno (Fig.3), que justificaría plenamente los hallazgos de Bernal con rayos X.

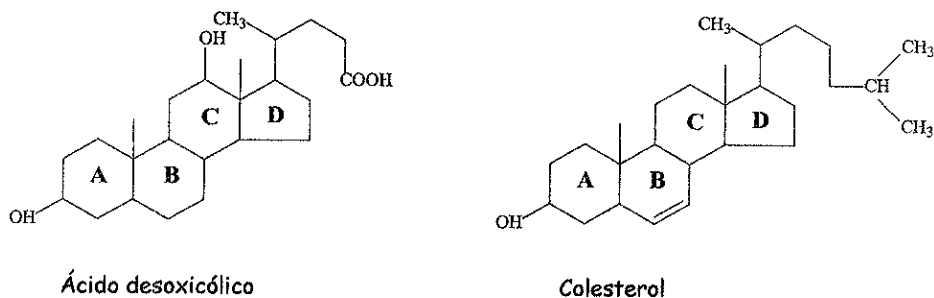


Ácido desoxicólico (Rosenheim y King)

Fig.3

De acuerdo con ello, el anillo D tendría que ser hexagonal, mientras que las demostraciones químicas aportadas por Wieland indicaban claramente que

se trataba de un anillo pentagonal. Unos meses más tarde se deducía la estructura correcta del ácido desoxicólico y con esto la del colesterol (Fig.4), en forma independiente y simultánea, por Rosenheim y King⁴, al revisar su primera sugerencia, y por Wieland y Dane⁴ quienes habían descubierto el error introducido a causa de la falla del principio de Blanc⁵, para ácidos dicarboxílicos muy sustituidos, como era el caso.

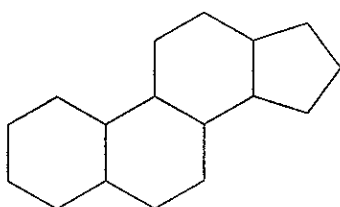


Wieland and Dane (septiembre, 1932)

Rosenheim and King (Agosto, Noviembre, 1932)

Fig.4

Así, a principio de la década de los 30, quedó perfectamente sentado para siempre que el núcleo fundamental del cual derivan los esteroides es el del perhidro-1,2-ciclopentanofenantreno (Fig.5).



Perhidro-1,2-ciclopentanofenantreno
(ciclopentanoperhidrofenantreno)

Fig.5

Sin embargo, es hasta 1936 cuando Callow y Young⁶ proponen el termino esteroide para designar aquellos compuestos químicamente relacionados con el colesterol y que contienen como núcleo de su estructura el sistema anular tetracíclico designado como perhidro-1,2-ciclopentanofenantreno (denominado más comúnmente ciclopentanoperhidrofenantreno).

I.1.1 EL CASO DE MÉXICO

En 1937, Tsukamoto y Ueno⁷ aislaron a partir de una especie japonesa de *Dioscorea*, una sapogenina precipitable con digitonina que fue denominada diosgenina y caracterizada como un derivado del Δ^5 -colestenol-3 β . Con este

descubrimiento, la pregnenolona, precursor biosintético de todas las hormonas esteroides, fue sintetizada por primera vez en el laboratorio a partir de diosgenina. Los rendimientos son buenos y el proceso es simple, abriendo así, un nuevo camino para llegar a las hormonas esteroides⁷.

A consecuencia de los trabajos realizados por Tsukamoto y Ueno, la compañía Parke-Davis, al comenzar la década de los 40, encarga al Profesor Russell Marker la búsqueda de materias primas esteroides de origen vegetal, para lo cual planeó una serie de expediciones botánicas hacia el sur de los Estados Unidos y el norte de México. Entre otros hallazgos realizados por Marker en el campo de las sapogeninas esteroides, el más importante fue, sin duda, el de encontrar una abundante fuente de diosgenina en una especie de *Dioscorea* conocida en México con el nombre de "cabeza de negro" (*D.mexicana* = *D.machrostachya*). En 1944, Marker se separó de la Universidad Estatal de Pennsylvania y se liberó también de sus conexiones con Parke Davis, asociándose con los propietarios de Laboratorios HORMONA, una empresa mexicana de origen húngaro, con los que fundó la Cía. "SYNTEX".

En el primer año Marker, con apoyo de los campesinos mexicanos para la recolección, pudo producir a partir de diosgenina y mediante la "degradación

de Marker", varios kilos de progesterona, que entonces tenía un valor de 80 dólares el gramo. No obstante, pronto se separó de SYNTEX para iniciar otra serie de aventuras.

SYNTEX buscó en Cuba a G. Rosenkranz quién inició una serie de investigaciones que fueron ampliándose sucesivamente con la ayuda de muy distinguidos colegas: C. Djerassi, F. Sondheimer, H.J. Ringold y A. Bowers. De esta manera, SYNTEX se convirtió en la empresa más destacada en el campo de la investigación sobre esteroides y de la producción de hormonas esteroides.

En 1949 se encontró en México otra especie de Dioscorea (*D.composita*), denominada por los campesinos barbasco (americanismo del latín Verbasco) el vocablo era utilizado para designar a todas las plantas que contienen sustancias que arrojadas a las aguas impiden la respiración de los peces al abatir la tensión superficial de aquellas. Esta nueva especie, producía de 3 a 10 veces más diosgenina que la cabeza de negro y, sobre todo, una diosgenina más pura, libre de sapogeninas secundarias. De esta manera se pudo abatir el costo de fabricación de la progesterona a 1.49 dólares por gramo.

En el mismo año una compañía norteamericana descubrió que la cortisona, producida hasta entonces a partir de la bilis de buey, tenía propiedades

antiinflamatorias y podía mitigar los síntomas de la artritis reumatoide, con lo que se abría un mercado potencial enorme para este producto, el cual no podía ser abastecido por los procesos tecnológicos hasta entonces practicados. Además la compañía Upjohn descubrió como obtener cortisona a partir de progesterona por medio de un proceso microbiológico, lo que provocaba un incremento en la demanda de progesterona. Con estos dos grandes descubrimientos, el desplazamiento por SYNTEX del cartel europeo fue definitivo. Pero en realidad lo que permitió la nueva posición de México en el mercado mundial, fue la interacción entre SYNTEX y las autoridades federales, las cuales establecieron tarifas de exportación prohibitivas para productos poco elaborados a partir del barbasco, así como, la negativa de permisos forestales, a las empresas competidoras, necesarios para recolectar y transportar el barbasco. Con estas dos medidas, SYNTEX tuvo un acceso casi exclusivo a la materia prima.

Un poco más tarde, SYNTEX pasó a ser parte de una empresa norteamericana la OGDEN CORPORATION, lo que terminó con la posición privilegiada de SYNTEX frente a las autoridades mexicanas. Esto provocó que SYNTEX perdiera terreno en el mercado mundial de esteroides.

El paso decisivo para que se desmoronara el control mexicano en la industria de hormonas esteroides fue condicionado por una parte por el elevado precio del barbasco que llegaron a solicitar los agricultores y por otra, el descubrimiento de sustitutos del barbasco eficientes y económicamente viables (sitoesteroles), acompañado de un avance cada vez más notorio de un competidor directo, la República Popular de China que abatieron el precio de la progesterona a menos de 0.15 dólares por gramo.

México se puede sentir orgulloso por haber sido pionero de la industria fabricante de esteroides, así como, por haberse mantenido durante muchos años como principal productor mundial de los mismos.

I.2 GENERALIDADES SOBRE LA PREGNENOLONA

Dentro de un proyecto que pretende disponer de modelos para las síntesis, tecnológicamente viables, de compuestos esteroides hidrofílicos, nuevos o conocidos, aprovechando algunos grupos funcionales característicos presentes en sus estructuras, se consideró necesario trabajar con un compuesto prototipo.

Muchas de las características de la pregnenolona la hacen un compuesto ideal para el objetivo general de este trabajo.

La pregnenolona junto con la progesterona, la gran mayoría de los corticoesteroides y muchos otros productos naturales, constituyen el grupo de los pregnanos, el cual es considerado como el grupo individual más grande de esteroides¹¹. La pregnenolona es además el precursor biosintético de todas las hormonas esteroides.¹²

En cuanto a las características estructurales, posee un doble enlace 5-6, un grupo OH en posición 3 β y una cetona en 20, grupos funcionales presentes en la gran mayoría de los esteroides(Fig.8).

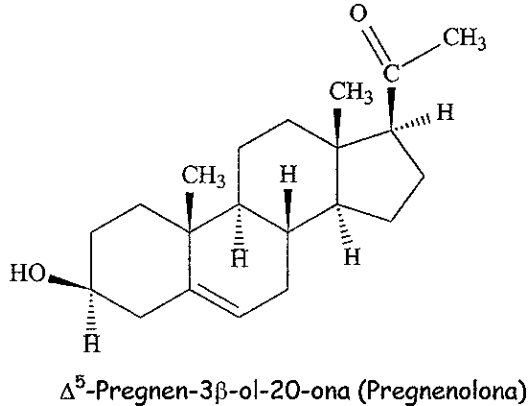


Fig.8

Otro aspecto muy importante de tomar en consideración es la toxicidad de la pregnenolona. Se ha comprobado que carece de toxicidad tanto para animales como para plantas¹³.

Por último también resulta muy importante la disponibilidad y precio de la pregnenolona ya que representa, tras la 16-deshidropregnenolona, el segundo paso en el proceso de transformación de la diosgenina en derivados esteroides farmacológicamente activos y por ende con muy poco valor agregado.

La complejidad de la cadena lateral de la diosgenina y la presencia del doble enlace en 16 de la 16-deshidropregnenolona, son poco frecuentes en la mayoría de los esteroides; esto impidió seleccionarlas como prototipo, a pesar de tener menor valor agregado que la pregnenolona.

I.3 IMPORTANCIA DE LA SOLUBILIDAD EN AGUA

Los esteroides en general tienden a ser poco solubles en agua; esto no es sorprendente en vista del tamaño de su molécula y de su carácter lipídico. La complejidad de su estructura hace que las predicciones de solubilidad no sean fáciles⁸.

Los compuestos insolubles en agua son con frecuencia escasamente absorbidos debido a la lenta disolución del sólido y/o a una muy baja concentración en solución, lo que produce una pequeña fuerza de difusión.

Para mejorar la eficacia de un fármaco generalmente es necesario recurrir a modificaciones biológicas, físicas o químicas. Entre éstas, las biológicas son consideradas como las más limitantes, las físicas un poco más flexibles que las anteriores y las químicas como las de mayor versatilidad.⁹

La base de las modificaciones químicas implica la formación de derivados ya sean irreversibles o reversibles. Los derivados irreversibles, por lo general, buscan ser análogos del compuesto original en cuanto a actividad biológica, mientras que los derivados reversibles, llamados también *profármacos* y *fármacos latentes*, son diseñados con el fin de eliminar propiedades indeseables inherentes del compuesto original como olor, baja absorción, sabor, etc.⁹

La definición más aceptada para un profármaco establece que es un precursor, farmacológicamente inerte, de un producto activo, denominado compuesto "padre". La conversión del profármaco en el compuesto "padre", ya sea por métodos químicos o enzimáticos, ocurre después de la administración¹⁰.

La mayoría de las hormonas esteroideas y de sus derivados poseen características indeseables en cuanto a solubilidad, pero gracias a la presencia de grupos funcionales oxhidrilo, fácilmente transformables, es fácil unir porciones estructurales (progrupos) al principio activo, provocando una mayor hidrosolubilidad y en consecuencia una mayor velocidad de disolución del fármaco.¹⁰

I.4 DERIVADOS ESTEROIDES HIDROFÍLICOS

Una vez seleccionada la pregnenolona como el esteroide de trabajo se analizaron las posibilidades sintéticas utilizadas para obtener derivados hidrofílicos esteroideos, objetivo principal de este trabajo.

Dentro de los derivados esteroideos hidrofílicos más comunes en la naturaleza se encuentran los glucósidos esteroideos¹⁷. Esta opción fue descartada debido a que estos compuestos presentan estructuras complejas y las síntesis no resultan sencillas, por lo que no se consideró que sirvan como modelo accesible.

Otra opción implica el aprovechamiento del doble enlace entre los carbonos 5 y 6. También fue relegada debido a la gran posibilidad de obtener

productos secundarios que afectarían tanto el rendimiento como el aislamiento del producto deseado.

Descartadas estas dos alternativas, la opción considerada fue la formación de ésteres. Dentro de ésta, existen dos posibilidades. La primera es la formación de ésteres sobre el OH en posición 3β y la segunda, sobre la cetona presente en 20, previa reducción al correspondiente alcohol. Se seleccionó la que implica al hidroxilo en 3 ya que es más representativo de una gran cantidad de esteroides, apoyado en la suposición que establece, que la esterificación de un alcohol es una reacción simple.

La esterificación se define como la formación de un éster a partir de un alcohol y un ácido carboxílico. Ésta puede resultar inconveniente desde un punto de vista experimental, dado que el aislamiento del producto deseado a partir de la mezcla de reacción en equilibrio puede requerir procedimientos complicados de purificación, por lo cual a menudo resulta deseable convertir el ácido carboxílico en un halogenuro de acilo o anhídrido, derivados más reactivos, de manera que la reacción con un alcohol sea un proceso esencialmente irreversible. Los anhídridos, si bien son menos reactivos que los halogenuros de acilo, resultan a menudo adecuados para la preparación de ésteres¹⁴.

Los efectos de la esterificación de hormonas esteroides son múltiples dependiendo del esteroide y del radical acilo. Los factores que se ven más afectados son: la estabilidad, la solubilidad, la velocidad de absorción, así como la velocidad de hidrólisis y muchas veces la actividad biológica.¹⁵

Los hemiésteres de diácidos son empleados como derivados hidrosolubles de alcoholes insolubles en agua. Esto ha sido de gran importancia en el estudio de mezclas naturales complejas de esteroides, pues permite separar los alcoholes no esteróicos (androstenoles, pregnanoles, etc.) de los demás componentes¹⁶.

Tomando en cuenta todas las razones antes expuestas, se decidió obtener hemiésteres de la pregnenolona como ejemplo de derivados hidrofílicos esteroides. Para ello se descartó la posibilidad de trabajar con halogenuros de acilo ya que debían emplearse hemihalogenuros, los cuales son difíciles de conseguir o de sintetizar. Debido a ello y a los antecedentes bibliográficos, se decidió utilizar anhídridos de ácidos dicarboxílicos.

Para la selección de los anhídridos se estableció que estos no contuvieran carbonos asimétricos que complicaran el proceso de aislamiento, así como el rendimiento del producto deseado, y que fueran derivados de ácidos presentes en los sistemas biológicos, como son el ácido succínico, el ácido

maléico y el ácido oxálico, de manera que no presentaran problemas de toxicidad.

Una vez seleccionada la pregnenolona como el prototipo de molécula esteroide y los anhídridos tipo deseados, se realizó una exhaustiva revisión bibliográfica que permitió conocer los antecedentes existentes y así llegar al diseño experimental que se presenta en este trabajo.

II. ANTECEDENTES

En 1940 la pregnenolona se empleo como un tratamiento exitoso contra la artritis reumatoide^{13,18}. Un poco más tarde Ishmael¹⁸ y su equipo de trabajo demostraron que el acetato de pregnenolona también es efectivo en el tratamiento de esta enfermedad; mientras que Lamb¹⁹ demostró la gran efectividad de éste en el tratamiento de la nocardiosis, una infección fúngica.

La pregnenolona también parece ser efectiva en ciertos casos de alopecia y de eczema seborrético²⁰.

Actualmente se sabe que la pregnenolona tiene acción sobre una multiplicidad de blancos fisiológicos; inclusive se ha comprobado que sirve como potenciador de la memoria²¹.

En diversos artículos varios autores mencionan que existen algunos problemas con la aplicación de pregnenolona por vía intramuscular, probablemente debido a su poca solubilidad en agua.

En cuanto a la información relacionada con los hemiesteres de pregnenolona o de otros esteroides, una revisión bibliográfica inicial condujo a 6 referencias relevantes de las cuales dos 38 y 49 mencionan el hemisuccinato de pregnenolona. La primera con relación a su espectro de

difracción de rayos x y la segunda con respecto a su acción hipnótica. Las otras cuatro 28-31 tratan sobre hemisuccinatos de esteroides varios.

En el diccionario de esteroides Hill¹¹ se detectó una patente sobre la actividad antialérgica de pomadas a base de hemisuccinato o hemimaleato de pregnenolona o de sus sales sódicas²³.

Mientras que Parsons³⁸ en 1966, no describe la síntesis pero reporta un p.f. de 171-3°C para el hemisuccinato de pregnenolona, indicando que corresponde al reportado en la bibliografía, pero sin proporcionar las referencias correspondientes, Gyermek⁴⁹ en 1968 reporta un p.f. de 197-8°C, tres bandas del espectro de infrarrojo y un procedimiento de síntesis y aislamiento del hemisuccinato de pregnenolona poco convencional que conduce a un rendimiento del 68%.

Por otra parte, la patente de Panzarella²³ de 1965, no describe la preparación de los hemisuccinatos ni reporta constantes ni caracterización alguna de los mismos.

Estas discrepancias reforzadas por los datos experimentales que mientras tanto habían sido encontrados en el desarrollo de este trabajo, obligaron a insistir en la búsqueda de la descripción original de la síntesis del hemisuccinato y del hemimaleato de pregnenolona.

Se encontraron trabajos que trataban básicamente sobre ensayos farmacológicos y bioquímicos del hemisuccinato de pregnenolona, pero ninguno aludía a su síntesis o caracterización.

De entre ellos, White³⁷, en su estudio de 1972 sobre la interacción del hemisuccinato de pregnenolona con la reductasa de la cortisona, describe, sin detalle, la preparación de hemisuccinato de pregnenolona, aparentemente homogéneo en dos sistemas de cromatografía en película diferentes, con un nuevo punto de fusión de 154-9°C y espectros de RMN y masa que no presenta.

En los demás artículos, Schwenk⁵² referido por Pérez²⁷, describe, en 1943, la preparación de hemisuccinatos de ácidos biliares. Loynes⁵⁰ en 1952 reporta la actividad cardiotónica del hemisuccinato de pregnenolona que obtiene de los Dr. E. Lozinski y A.S. Odell de Frost & Co. de Montreal. Truitt²² reporta en 1956, la actividad del hemisuccinato sódico de pregnenolona sobre la fosforilación oxidante del cerebro y obtuvo el producto del Dr. Michael Carlozzi de los laboratorios Pfizer. Stoppani⁵¹ en 1969, estudia el efecto inhibitor del hemisuccinato de pregnenolona sobre la transferencia electrónica y obtiene el esteroide de Mann Research Laboratories Inc.

Marginada²⁴ en 1975, estudia el hemisuccinato de pregnenolona sobre la extinción de la fluorescencia de la albúmina y obtuvo el esteroide de

Mann Research Laboratories Inc. Yamashita⁴⁰ en 1975, prepara hemisuccinato de 16 α -oxipregnenolona a partir del hemisuccinato de pregnenolona por la acción de *Streptomyces roseochromogenes*, sin indicar la procedencia del esteroide empleado y proporciona un eluyente de cromatografía en película para el éster. Irwin²⁶ en 1994, estudia el efecto potenciador o inhibidor del hemisuccinato de pregnenolona sobre el receptor del N-metil-D-aspartato y menciona que obtuvo el esteroide de Steraloids (Wilton, NH). En 1995, Pérez²⁷ estudia, la desprotección del hemisuccinato de pregnenolona con óxido de bis(tributilestaño) y solo indica que se preparó con anhídrido succínico en piridina.

Por otra parte en la colección de espectros del Sadtler, únicamente se encontró información sobre el espectro de RMN del hemisuccinato de pregnenolona (18838M).

Por medio de una investigación exhaustiva logramos localizar a uno de los proveedores mencionados en la bibliografía, Steraloids, Inc.³⁹, de quien se solicitó información y muestra del hemisuccinato de pregnenolona, que resultó reportado con otro punto de fusión diferente a todos los anteriores detectados (165-6°C) y que no fue reproducible experimentalmente con la muestra recibida.

III. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Proponer modelos de síntesis, tecnológicamente viables, para compuestos esteroides hidrofílicos, nuevos o conocidos, aprovechando los grupos funcionales característicos de moléculas esteroides típicas.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Estudiar la monoesterificación del oxhidrilo en posición 3 de la pregnenolona, con anhídridos de ácidos dicarboxílicos carentes de carbonos asimétricos (anhídrido succínico y anhídrido maleico) con el fin de obtener hemiésteres de pregnenolona que posean un carboxilo libre el cual permita la posterior formación de sales, dando lugar así, a los derivados hidrofílicos correspondientes.
- Caracterizar los productos que se logren sintetizar.

IV. HIPÓTESIS

Mediante la monoesterificación del oxhidrilo en posición 3β de la pregnenolona, con anhídridos de ácidos dicarboxílicos deben obtenerse con buen rendimiento, hemiésteres ácidos de pregnenolona, capaces de formar sales solubles en agua.

V. METODOLOGÍA

El diseño de la parte experimental se efectuó tomando en cuenta principalmente los trabajos realizados por Giral y Rojhan¹⁶, Ruzicka²⁸, Gerald²⁹, Philippon³⁰ y la patente de Syntex Brit. 840,659³¹, para la síntesis de hemisuccinatos de otros esteroides, así como los antecedentes experimentales del proyecto del cual este trabajo forma parte.

Referencia	ESTEROIDE	ANHÍD. SUCCINICO Relación Molar	PIRIDINA Relación Molar	T (°C)	t (h)	p.f. (°C)	REND (%)
28	Testosterona	2.88	18.23	125	4.5	183-5 191-3	--
29	21-oxipregnan-3,20- diona	3.38	42.12	Ambiente	18	200	99
30	Desoxicorticosterona	3.30	10.26	Calentar	1	209+1	--
31	5β-Pregnen-3-ol-21- ona-20	3.15	32.7	Ambiente	16	148.5-50	--
16	Colesterol	3.80	24	Baño maría	3	175-6	65- 80

Relación Molar en base a un mol de esteroide

TABLA 1

Analizando la información recopilada en la tabla 1 se realizó el planteamiento experimental inicial el cual se resume en las tablas 2 y 3.

EXPERIMENTO SP-1

REACTIVOS	Relación molar	MM (g/mol)	g
PREGNENOLONA	1	316.5	1
ANHÍDRIDO SUCCÍNICO	3.8	100.1	1.2
PIRIDINA	40	79.1	9.8(10ml)

Relación Molar en base a un mol de pregnenolona; MM=Masa molecular; g=gramos

TABLA 2

CONDICIONES	
Temp. (°C)	60
Tiempo (h)	MONITOREO CADA 0.5h

El monitoreo será por cromatografía en capa delgada (se deberán hacer antes pruebas de eluyentes)

TABLA 3

El esteroide es el reactivo limitante ya que es la materia prima más cara, además de disminuir con ésto la posibilidad de formación del éster neutro como producto secundario.

Debido a que la pureza del anhídrido succínico con el que se contaba inicialmente era desconocida se escogió la relación molar más alta entre las registradas en la tabla 1.

Con respecto a la piridina, la cantidad se ajustó al tamaño del equipo de trabajo con que se contaba; tomando en cuenta que además de su participación en la reacción, debe funcionar como disolvente.

Considerando que se desconocía la labilidad del producto frente a la temperatura, se decidió trabajar a 60°C , ya que esta es una temperatura media entre las reportadas. Por cálculo aproximado se dedujo que una reacción reportada en 18h a temperatura ambiente, podría tomar algo más de 1h a 60°C .

La reacción sería monitoreada con el fin de evaluar el desarrollo de la misma y con ello poder optimizar las condiciones de reacción.

VI. PARTE EXPERIMENTAL

VI.1 DIAGRAMA GENERAL PARA LA SÍNTESIS

Pesar en una matraz esférico la pregnenolona (1g)
(con barra magnética)

Añadir poco a poco la piridina hasta que se disuelva la
pregnenolona

Añadir el anhídrido succínico y luego el resto de piridina

Calentar (controlando la temperatura)

Tomar muestras cada 30min y evaluar
cromatográficamente

Parar el calentamiento 30min después de que ya no se
detecte pregnenolona en el cromatograma

VI.2 DIAGRAMA GENERAL PARA EL AISLAMIENTO

Añadir 8 partes de agua dest. al matraz de reacción y calentar a
reflujo aproximadamente 20 min.

Vaciar el contenido del matraz en 100 partes de agua dest.

Ajustar a pH de 3 con HCl dil.(1 :3)

Filtrar al vacío y lavar con varias porciones de agua hasta que el
pH del filtrado sea igual al del agua dest de lavado

Secar el sólido a 60°C hasta peso constante

- Calcular el rendimiento.
- Determinar el p.f
- Evaluar cromatográficamente (R.f)

La técnica anteriormente descrita para la síntesis es la empleada en la mayoría de las referencias revisadas, por lo que se decidió implementarla como técnica inicial y de acuerdo con los resultados obtenidos, no fue necesario hacer modificaciones importantes.

En cuanto al aislamiento, se encuentran dos técnicas descritas.

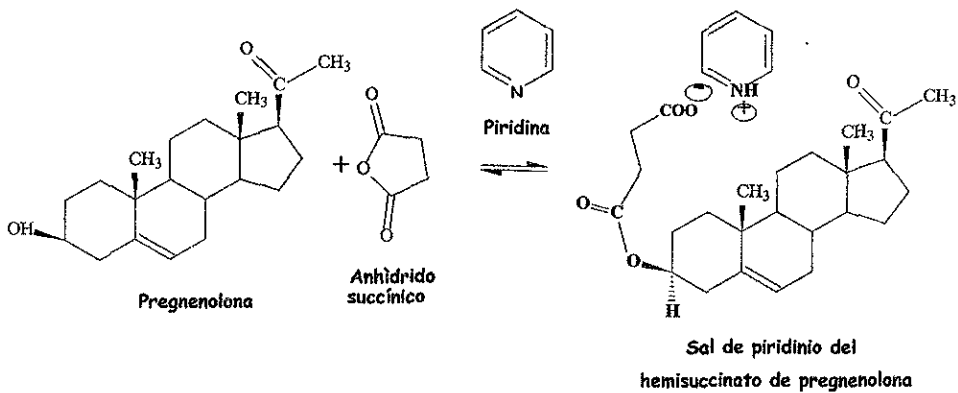
La primera que implica una extracción con éter, fue descartada en función de experiencias previas en el laboratorio referentes a problemas de reparto del producto entre la fase acuosa y la fase orgánica, cuando se trata de ésteres de alcoholes de elevado peso molecular, lo que condiciona un menor rendimiento o un proceso más complicado.

La segunda, es la anteriormente descrita. Una precipitación en agua, con posterior filtración y eficiente lavado con agua, lo cual supone una técnica más sencilla y económica que la extracción; aunado a las ventajas de trabajar con agua y no con éter y garantiza un rendimiento cuantitativo de esteroide crudo.

Las reacciones básicas que se llevan a cabo durante el proceso de síntesis y del aislamiento se exponen a continuación, así como el mecanismo de reacción propuesto.

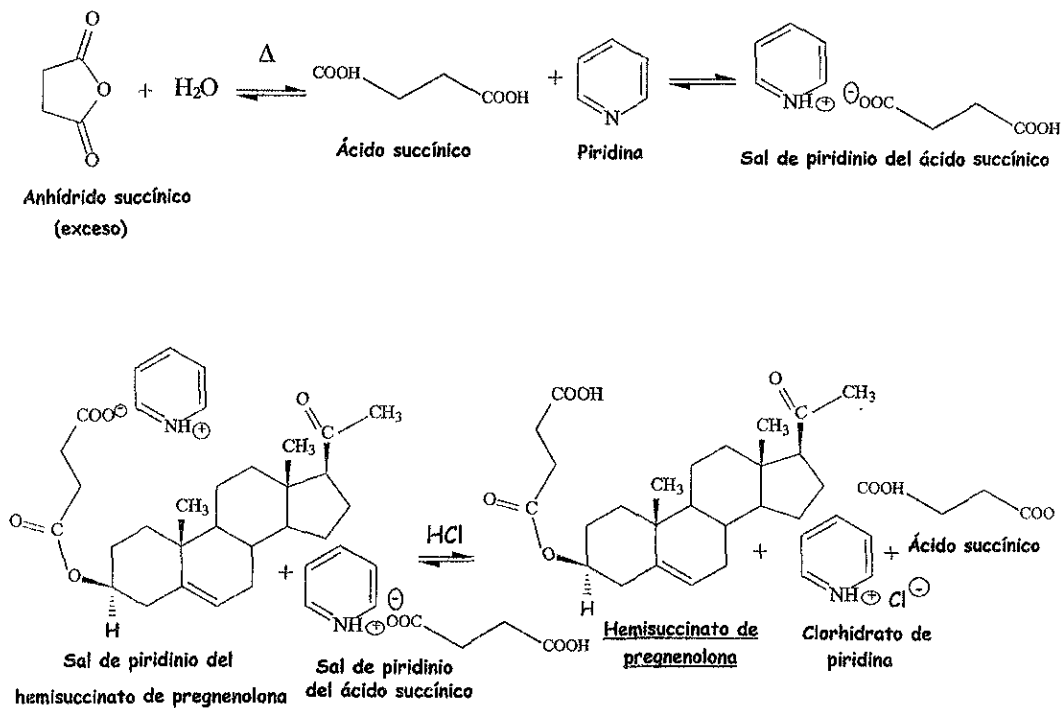
VI.3 REACCIONES GENERALES

VI.3.1 SINTESIS



La sal de piridinio del hemisuccinato de pregnenolona se encuentra disuelta con el exceso de anhídrido succínico en la piridina remanente, así como con la pregnenolona que no haya reaccionado.

VI. 3.2 AISLAMIENTO



El hemisuccinato de pregnenolona se encuentra totalmente protonado a pH=3, dado su elevado peso molecular, precipita en medios acuosos muy diluidos. Los otros productos: clorhidrato de piridina y el ácido succínico son totalmente solubles en agua en las concentraciones empleadas y se eliminan en la filtración y con los lavados. La única impureza que no se elimina en este proceso es la pregnenolona que no haya reaccionado.

VII. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

VII.1 SINTESIS DEL HEMISUCCINATO DE LA PREGNENOLONA

Exp.	Relación Molar Preg ¹ /Anh.Succ ^a /Pir ¹	T (°C)	t (h)	Rend (%)	p.f (°C)	Cromatograma (R.f)	Clave del prod.
SP1 SP2 SP3	1/3.8 ¹ /40 +3.8 ¹ (=7.6)	60 60 100	3.75 2.25 2	94	184-8	0.00,0.09, <u>0.37</u> 0.51 ^a	SP3-4
SP4	1/3.8 ¹ /40	100	6	89	179-82	0.01, <u>0.35</u> ,0.51 ^a	SP4-11
SP6	1/3.8 ² /40	100	7.5	92	183-7	0.00, <u>0.35</u> ,0.52 ^a	SP6-11
SP7	1/7.6 ² /40	100	3.5	93	184-8	0.00, <u>0.35</u> ,0.52 ^a	SP7-5
SP11	1/11.4 ² /40	100	2.5	95	182-6	0.00, <u>0.35</u> ,0.52 ^a	SP11-4
SP12	1/15.2 ² /40	100	1.5	91	177-81	0.00, <u>0.35</u> ,0.52 ^a	SP12-3
SP14	1/15.2 ³ /40	60	24	94	176-9	0.01, <u>0.26</u> ,0.47, 0.86 ^a	SP14-1
SP15	1/15.2 ³ /40	20	384 (16días)	22 84	151-65 165-74	<u>0.24</u> ^a <u>0.26</u> ,0.51,0.76 ^a	SP15-1 SP15-5
SP16	1/3.8 ² /10	100	1.5	111	174-86	0.01, <u>0.25</u> ,0.46, 0.82 ^a	SP16-1
SP20	1/3.8 ³ /10	60	24	91	176-9	0.01, <u>0.34</u> ,0.54, 0.82 ^a	SP20-1

Nota 1 : La tipografía indica el valor de R.f asignado para: *Hemisuccinato de pregnenolona* (*cursiva*); *pregnenolona* (**negrita**); *principal* (subrayado).

Nota 2: ^aTolueno:Acetona (70:30) fresco; ^a*idem*, no fresco. ^bCloroformo: Metanol (90:10); ^b*idem*, no fresco.

Nota 3: Los exponentes indican las características del reactivo empleado(ver Apéndice III).

TABLA 4

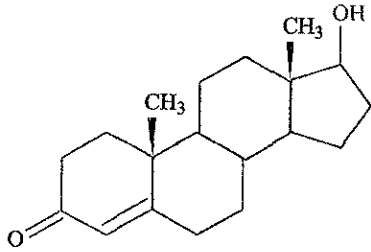
Mediante el monitoreo del avance de la reacción por cromatografía en capa delgada (Apéndice I) pudo constatarse la presencia de pregnenolona en el experimento SP1 tras 3.75h de reacción; esto llevó a hacer un replanteamiento experimental.

Debido a la dudosa pureza del anhídrido empleado se decidió doblar la cantidad a fin de desplazar el equilibrio hacia los productos (experimento SP2). Aún así, después de un tiempo considerable (2.25h), la reacción no parecía haber terminado, entonces se aumentó la temperatura basándonos en los datos de Ruzicka²⁸ y de Giral y Rojhan¹⁶(ver Tabla1). Con ello se consiguió finalizar la reacción al cabo de 2h adicionales, a 100°C (experimento SP3), ya que en los cromatogramas de monitoreo, la mancha correspondiente a la pregnenolona ya no se detectó aún aplicando el triple de la concentración.

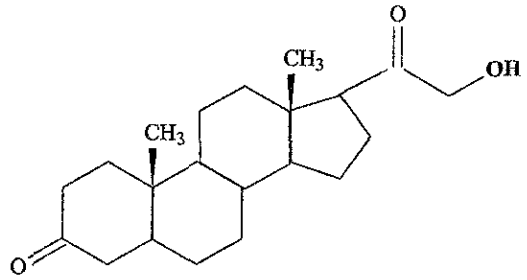
Con las modificaciones necesarias realizadas sobre el planteamiento inicial, se decidió efectuar un nuevo experimento.

En el experimento SP4 se guardan las relaciones molares planteadas para el experimento SP1 pero se cambió la temperatura de trabajo a 100°C, con lo que logramos que la reacción se llevara a cabo en 6h.

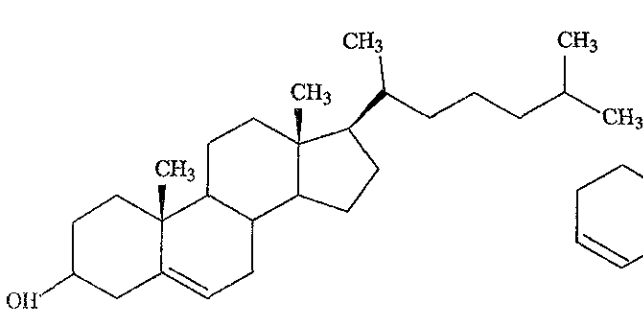
Una vez constatado que la reacción requería de una temperatura más elevada, se procedió a analizar cuidadosamente las estructuras de los compuestos citados en las referencias principales. (Tabla 1)



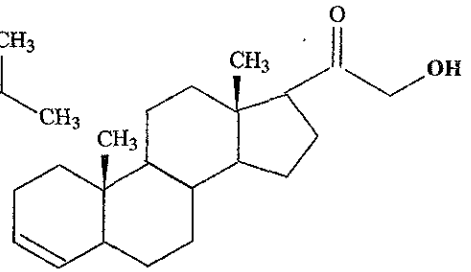
Testosterona



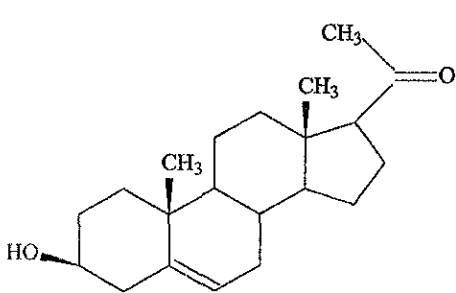
21-oxipregnan-3,20-diona



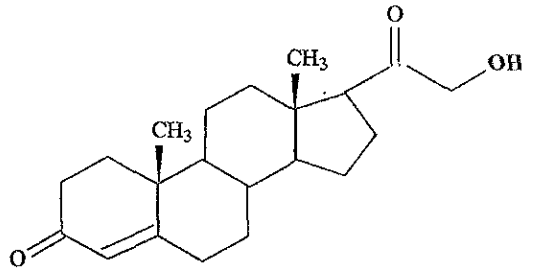
Colesterol



5β-Pregnen-3-ol-21-ona-20



PREGNENOLONA



Desoxicorticosterona

Se observa que aquellos compuestos cuya síntesis se reporta en condiciones más suaves (temperatura ambiente y tiempo prolongado) corresponden a alcoholes primarios, mientras que aquellos cuya síntesis se reporta a temperaturas más elevadas, son alcoholes secundarios al igual que la pregnenolona. Los alcoholes secundarios requieren de condiciones más drásticas, por lo que podemos afirmar que presentan una menor reactividad que los alcoholes primarios para reacciones de esterificación de esteroides con anhídridos de ácidos dicarboxílicos.

Debido a que no fue posible conseguir en plaza un anhídrido de buena calidad se decidió sintetizarlo (ver Apéndice IV). Con este reactivo se llevó a cabo un nuevo experimento para eliminar la incertidumbre que pudiera generar la calidad del anhídrido sobre los resultados. Los resultados del experimento SP6 muestran que al parecer la calidad del anhídrido influye sobre el rendimiento y el tiempo de la reacción.

Una reacción a 100°C durante 6-7h involucrando una molécula de esteroide pareció a todas luces, inadecuada, ya que se pretendía una síntesis tecnológicamente viable, es decir con buen rendimiento y buena calidad de producto, cosa que resultaba dudosa en esas condiciones y por ello se decidió doblar la cantidad de anhídrido en el experimento SP7. Los resultados fueron

satisfactorios, se logró disminuir el tiempo de reacción aproximadamente a la mitad, sin afectar el rendimiento ni la calidad. Con estos resultados y en el afán de estudiar la cinética de la reacción, así como de mejorar las condiciones de la misma, se realizó un nuevo experimento (SP11) con el triple de la cantidad de anhídrido propuesta inicialmente y una vez más, los resultados fueron satisfactorios, el tiempo se redujo en un 71%. En el experimento SP12 con el cuádruple de la cantidad de anhídrido inicial, el tiempo de reacción nuevamente se redujo en un 60% y se acercó al tiempo inicialmente planeado de 1h de reacción.

Trabajar a temperaturas elevadas no es lo recomendable, ya que en muchos casos se fomenta la formación de productos secundarios, además de implicar un gasto energético. Con el fin de modificar esto y guiándose por la regla general de que con cada 10°C de aumento en la temperatura se disminuye aproximadamente a la mitad el tiempo de reacción, se calculó el tiempo que se requeriría para la reacción a temperatura ambiente.

Se estimó que la reacción tardaría 16 días por lo que se llevó a cabo el experimento SP15 que no pudo conservarse en agitación permanente sino sólo esporádica. Al parecer, el no haber utilizado agitación constante permite que una pequeña parte del producto (22%) cristalice. Es interesante notar que

este representa un producto más "limpio" respecto a los demás obtenidos en los experimentos anteriores, ya que sólo presenta la mancha correspondiente al producto de interés.

Por otro lado también se llevó a cabo un experimento en dónde la temperatura se fijó en 60°C como inicialmente se había programado y un tiempo de reacción estimado de 24h. Los resultados arrojados por este experimento (SP14) fueron congruentes con lo esperado. El producto aislado tiene características similares a los anteriores y las condiciones de tiempo y temperatura son más adecuadas.

A pesar de que los resultados obtenidos en los experimentos SP6, SP7, SP11 y SP12 fueron satisfactorios, las condiciones de reacción aún no convencían, ya que debía emplearse una gran cantidad de anhídrido.

Analizando cuál es el efecto neto del aumento de la cantidad de anhídrido, se observó que la concentración influye sobre la velocidad de la reacción. Si las solubilidades de los reactivos lo permiten al disminuir la cantidad de disolvente logramos aumentar la concentración de los reactivos sin necesidad de emplear grandes cantidades de los mismos.

Se escogió trabajar con la concentración utilizada en el experimento SP12, ya que fue el de menor tiempo de reacción obtenido y de esta manera se llevó a cabo el experimento SP16, con la cuarta parte de piridina, o sea 10 moles/mol que de todas maneras exceden la mol/mol requerida para la reacción y dejan un exceso de 9 moles como disolvente. En efecto, la disolución inicial fue buena en caliente y como se observa en la tabla 4, el resultado obtenido respecto al tiempo de reacción, fue el esperado, ya que es exactamente igual al del experimento SP12. El rendimiento obtenido fue adecuado.

Basado en los resultados de los experimentos SP16 y SP14, se decidió efectuar el experimento SP20 que reunía características de ambos. El resultado fue satisfactorio y permitió obtener un producto crudo similar a los anteriores trabajando a 60°C durante 24h y con la cuarta parte de la piridina inicial.

Una vez que se lograron establecer las condiciones ideales para la síntesis se decidió hacer lotes más grandes (experimentos SP24 y SP50) que permitieran obtener una mayor cantidad de producto (aprox. 5g en cada experimento), necesaria para realizar pruebas posteriores.

EXPERIMENTOS SP24 Y SP50

Exp.	Relación Molar Preg ² /Anh.succ. ³ /Pir ¹	T (°C)	t (h)	Rend (%)	p.f (°C)	Cromatografía (R.f)	CLAVE del prod.
SP24	1/3.8/10	60	24	94	178-83	0.02,0.10, <u>0.41</u> ,0.61, 0.81 ^b	SP24-1
SP50	1/3.8/10	60	24	98	176-81	0.02, <u>0.40</u> ,0.62 ^b	SP50-1

Nota 1: La tipografía indica el valor de R.f asignado para: *Hemisuccinato de pregnenolona* (cursiva); pregnenolona (negrita); principal (subrayado).

Nota 2: ^b Cloroformo: Metanol (90:10); ^bidem, no fresco.

Nota 3: Los exponentes indican las características del reactivo empleado (ver Apéndice III).

TABLA 4a

Paralelamente a los experimentos realizados con piridina; se hicieron pruebas alternas para la síntesis del hemiéster, utilizando catalizadores (ácidos de Lewis), ya que se encontraron antecedentes relacionados^{32,33}. Por un lado se trabajó con eterato de trifluoruro de boro (BF₃.Et₂O) en escala de tubo de ensaye (50mg de esteroide) y sin aislar el producto y por otro con ácido para-toluensulfónico (p-CH₃C₆H₄SO₃H).

En las tablas 4b y 4c que se presentan a continuación se resumen los resultados obtenidos para ambos casos.

VII. 1.1 ENSAYOS EMPLEANDO BF₃·Et₂O COMO CATALIZADOR

PREGÑENOLONA Relación molar (Rel. Mol)	ANHD. SUCCI. Rel. Mol	HEMISUCC. DE PREG. Rel. Mol.	F.3. Et ₂ O ¹ Rel. Mol	ETER ¹ (partes)	CHCl ₃ ¹ (partes)	T (°C)	t (h)	Cromatograma	Clave del prod.
1 ¹	1.22	-	3.8	-	60	20	24	0.0,0.13,0.34, 0.44,0.52,0.70 ^a	SP9-1
1 ¹	1.22	-	3.8	160	40	20	24	0.0,0.07,0.13, 0.28,0.38,0.49,0.65, 0.75 ^b	SP8-1
-	1.22	-	3.8	-	60	20	24	-	SP9-2
-	-	1(SP3-4)	3.8	-	60	20	24	0.03,0.24,0.42, 0.72 ^a	SP9-3
1 ¹	1.22	-	3.8	-	120	20	24	0.31,0.46,0.78 ^a	SP9-4
1 ¹	-	-	3.8	-	120	20	24	0.46,0.78 ^a	SP9-5
1 ¹	1.22	-	3.8	120	-	20	24	0.0,0.10,0.28,0.29, 0.45,0.54,0.76 ^b	SP17-1
En el experimento SP17-1 se le añadió 30p de CHCl ₃									
En el experimento SP17-2 se evaporó el éter y al CHCl ₃ se le añadieron 50p de MeOH									
En el experimento SP17-2 se evaporó el MeOH, se obtuvo un sólido de p.f. 145-75 °C									
EIDCP41 ¹	1.22	-	4	-	60	20	24	0.11,0.31,0.36,0.48, 0.63,0.72,0.80 ^b	SP17-2
						Refrí	48	0.03,0.20,0.35, 0.45,0.76 ^b	SP17-4
							24	0.36,0.53,0.86 ^a	SP19-1

Nota 1: La tipografía indica el valor de R f asignado para: *Hemisuccinato de pregnenolona (curativa)*, pregnenolona (negrita); principal (subrayado).

Nota 2: ^aTolueno; Acetona (70:30) fresco; ^bidem, no fresco; ^cidem, no fresco; ^dCloroformo; Metanol (90:10); ^eidem, no fresco

Nota 3: Los exponentes indican las características del reactivo empleado (ver Apéndice III).

TABLA 4b

VII.1.2 SINTESIS CON ACIDO p-TOLUENSULFONICO COMO CATALIZADOR

Exp.	Preg	Anh. succínico	Ác. p-toluensulfónico ¹	CHCl ₃ ¹ (partes)	T (°C)	t (h)	Rend (%)	p. f (°C)	Cromatograma (R. f)	Clave del prod.
SP21	1 ¹	3.8 ²	1x 10 ⁻⁶	60	20	24	—	—	0.00,0.28,0.31, 0.46,0.55,0.78 ^a	SP21-1
HSP1	1 ²	15 ³	0.06	50	58	2	84	160-71	0.03,0.27,0.53 0.61,0.77 ^a .	HSP1-6

Nota 1: La tipografía indica el valor de R. f asignado para: *Hemisuccinato de pregnenolona (cursiva); pregnenolona (negrita); primetil (subrayado).*

Nota 2: ^aTolueno:Acetona (70:30) fresco, ^a *idem*, no fresco.

Nota 3: Los exponentes indican las características del reactivo empleado (ver Apéndice III).

TABLA 4c

Los resultados obtenidos con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ muestran que los productos obtenidos se encuentran impurificados con un mayor número de productos secundarios, en comparación con los obtenidos empleando piridina. Es además importante notar que la mancha principal en estos experimentos, no corresponde a la del hemisuccinato de pregnenolona sino a un producto con un R.f mayor (0.76-0.78) en algunos casos, o a la pregnenolona misma, en otros. Esto puede atribuirse a que el $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ es un catalizador de varias reacciones, tales como deshidratación de alcoholes³⁴ y acilación de cetonas con anhídridos para dar como resultado β -dicetonas³⁵.

Tratando de determinar la naturaleza del producto de R.f 0.78, se efectuó el experimento SP9-2 en que se excluyó el esteroide. La ausencia de productos en su cromatograma demostró que el producto de R.f 0.78 no es atribuible a los reactivos empleados ni a reacción entre ellos.

En el experimento SP9-3 se sustituyó la pregnenolona por hemisuccinato de pregnenolona (SP3-4) y el producto de R.f 0.78 también se formó, lo que demuestra que no es exclusivo de la pregnenolona.

El experimento SP19-1 se realizó con una muestra disponible en el laboratorio de etilentiocetal de la pregnenolona y en este caso no se detectó el

producto de R.f 0.78, lo que en combinación con los experimentos SP9-2 y SP9-3 parece indicar que dicho producto de R.f 0.78 deriva del grupo cetónico de la pregnenolona o de su hemisuccinato. En ambos casos (pregnenolona y hemisuccinato) se origina un producto de igual R.f, 0.78, probablemente el hemisuccinato de pregnenolona se hidroliza primero a pregnenolona y ésta, por la presencia del eterato de trifluoruro de boro, da origen al producto con R.f de 0.78.

El producto obtenido en la prueba con ácido p-toluensulfónico (SP21-1) presentó un aspecto físico que hacía pensar en un producto "limpio": cristales muy definidos, blancos y brillantes (ver tabla 4c). Por esto, se decidió experimentar con una reacción a mayor escala y con diferente proporción de reactivos, tratando de simular las condiciones escogidas como óptimas para el caso de la síntesis con piridina.

El producto obtenido, más blanco que el precedente del proceso con piridina, posee un p.f más bajo y más extendido, el rendimiento alcanzado es de sólo 84%. El proceso de aislamiento es además molesto, pues se presentan inconvenientes emulsiones al tratar de eliminar el ácido p-toluensulfónico remanente.

Por las razones anteriormente expuestas se descartaron las dos opciones alternas de síntesis, con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ y con $\text{p-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$.

VII.2 HEMIMALEATO DE PREGNENOLONA

Una vez que se establecieron en definitiva las mejores condiciones para la síntesis del hemisuccinato de pregnenolona; se procedió con la síntesis del hemimaleato. Este derivado es de sumo interés, ya que ofrece una nueva posición funcionalizable (doble ligadura en la cadena hidrofílica) que puede servir para introducir otro grupo hidrofílico.

Primero se ensayó el método con piridina, que para el caso del hemisuccinato de pregnenolona había resultado ser mejor. En la tabla 5 se recopilan los resultados obtenidos.

VII.2 SINTESIS HEMIMALEATO DE PREGNENOLONA

Exp.	Relación Molar Preg ² /Anh.Maleico ¹ /Pir ²	T (°C)	t (h)	Rend (%)	p.f (°C)	Cromatograma R.f	Clave del prod.
MP1	1/3.8/10	60	24	143	230-55	0.01, 0.09, 0.42, 0.48, <u>0.81</u> ^a	MP1-1

Nota 1: La tipografía indica el valor de R.f asignado para: *Hemimaleato de pregnenolona* (cursiva); *pregnenolona* (negrita); *principal* (subrayado).

Nota 2: ^aTolueno:Acetona (70:30) fresco; ^a*idem*, no fresco.

Nota 3: Los exponentes indican las características del reactivo empleado(ver Apéndice III).

TABLA 5

Los resultados del experimento MP1 no fueron muy satisfactorios ya que se obtienen varios productos secundarios y resulta fácil identificar el producto principal. El sólido prácticamente negro obtenido, hace pensar que se requieren condiciones más suaves para llevar a cabo la reacción.

Se evaluó la síntesis con ácido p-toluensulfónico como catalizador, en donde las condiciones son mucho más suaves. Se determinó la solubilidad del ácido p-toluensulfónico en cloroformo: 0.33g/100ml, siendo la de la pregnenolona y del anhídrido maléico de 17 y 53g/100ml respectivamente.

VII.2.1 SINTESIS CON ACIDO p-TOLUENSULFONICO COMO CATALIZADOR

Exp	Relación Molar Preg ² /Anh. Maléico ¹ /ác. p-CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₃ H.H ₂ O	CHCl ₃ (partes)	T (°C)	† (h)	Rend (%)	p.f (°C)	Cromatograma (R.f)	CLAVE del prod.
MP2	1/14.5/0.05	15 ¹	60	5.5	--	--	0.01,0.11, <u>0.28</u> 0.37,0.47, 0.57,0.64, <u>0.77</u> ^a	MP2-16
MP3	1/14.5/0.05	15 ¹	60	5	85	72-86	0.02,0.12, <u>0.32</u> , 0.39, <u>0.64,0.80</u> ^b	MP3-6
MP5	1/14.5/0.05	15 ¹	Ambiente	3días + 8h	33	149-53	0.06,0.12, <u>0.31, 0.72</u> ^b	MP5-3
MP6	1/14.5/0.05	15 ¹	Ambiente	4días + 8h	84	109-20	0.03,0.12, <u>0.23,0.43,</u> <u>0.63,0.85</u> ^b	MP6-5

Nota 1: La tipografía indica el valor de R.f asignado para: *Hemimaleato de pregnenolona* (cursiva); *pregnenolona* (negrita); *principal* (subrayado).

Nota 2: ^aTolueno:Acetona (70:30) fresco; ^aidem, no fresco. ^bCloroformo: Metanol (90:10) fresco

Nota 3: Los exponentes indican las características del reactivo empleado (ver Apéndice III).

TABLA 5a

La reacción MP2 se monitoreó cromatográficamente (Apéndice I), el procedimiento empleado para el aislamiento de MP2-16 condujo a la formación de emulsiones. El producto es una goma difícil de manejar, que al parecer se descompone a 60°C. Para MP3 se sustituyó el aislamiento por una extracción, reemplazando la destilación del cloroformo por evaporación del mismo a temperatura ambiente; aquí se logró obtener un producto más manejable con aspecto ceroso que se intentó transformar en cristalino, consiguiendo solo, en el mejor de los casos, al disolverlo en acetona y precipitarlo con agua un producto en agujas blancas de p.f. 147-75°C que se designó MP3-7 y cuyo cromatograma no difiere en número de componentes ni de sus R.f al de MP3-6. El trabajar a temperatura ambiente (experimentos MP5 y MP6) arrojó mejores resultados, dando productos de aspecto más puro y con un menor número de manchas, aunque aún de consistencia cera. Las características de los productos obtenidos hicieron pensar en reacciones de polimerización.

La purificación de los productos obtenidos no fue satisfactoria. (Tabla 5b)

Crudo	Características del crudo	TRATAMIENTO	REND (%)	p. f. (°C)	Cromatograma (R. f.)	Clave del prod.
MP3-6	0.02, 0.12, <u>0.32</u> , 0.39, 0.64 , 0.80 ^b	ACETONA-H ₂ O	--	147-?	0.03, 0.10, <u>0.30</u> , 0.39, 0.63 , 0.79 ^b	MP3-7
MP6-5	0.03, 0.12, <u>0.32</u> , 0.43, 0.63 , 0.85 ^b	Eter i-propílico (200p)	60	89-94	0.02, 0.06, <u>0.18</u> , 0.46 ^b	MP6-7

Nota 1: La tipografía indica el valor de R.f asignado para: *Hemimaleato de pregnenolona (cursiva)*; pregnenolona (negrita); principal (subrayado).

Nota 2: ^aTolueno:Acetona (70:30) fresco; ^{a'}*idem*, no fresco. ^bCloroformo: Metanol (90.10) fresco.

Nota 3: Los exponentes indican las características del reactivo empleado (ver Apéndice III).

TABLA 5b

Decidimos no seguir trabajando con este derivado ya que se salía de los objetivos de este trabajo en donde se buscaban técnicas sencillas y derivados simples.

VII.3 PURIFICACION DEL HEMISUCCINATO DE PREGNENOLONA

Se llevó a cabo la purificación del producto crudo obtenido por síntesis que, al lado de otras impurezas, se encuentra contaminado con pregnenolona y presenta, por lo general color café en tonos variables.

En la tabla 6 se registran algunas solubilidades de la pregnenolona y de su hemisuccinato encontradas en la bibliografía o determinadas experimentalmente en este trabajo, especialmente para éste último compuesto, ya que no se detectaron datos correspondientes en la bibliografía.

SOLUBILIDADES DE LA PREGNENOLONA Y EL
HEMISUCCINATO DE PREGNENOLONA

DISOLVENTE	PREGNENOLONA		HEMISUCCINATO DE PREGNENOLONA	
	ambiente	50°C	ambiente	50°C
Éter isopropílico	--	--	117	110
Benceno	110*	--	30	10
Cloroformo	5*	--	--	10
Acetato de etilo	90*	--	--	20
Benceno : Metanol (60 :40)	12	--	3.3	--
Acetona	165*	--	--	20
Metanol	--	--	--	10

Nota 1: La solubilidad está expresada en partes

Nota 2: * datos tomados de Merck Index 11ed.

TABLA 6

Esta información resulto indispensable para la purificación por cristalización y recristalización.

VII.3.1 CRISTALIZACIONES Y CROMATOGRAFÍA PREPARATIVA EN PLACA

En la tabla 7 se compilan, por tipos de disolventes empleados, más no por secuencia experimental, los resultados obtenidos.

De los ensayos realizados, solamente aquellos efectuados con benceno-hexano, acetato de etilo, cloroformo, acetona y metanol representan cristalizaciones propiamente dichas, habiendo incluido las primeras tres, un tratamiento previo con 10% de carbón activado y 10% de filtroayuda; en los casos que se emplearon hexano, piridina y agua, se trata, más bien, de lavados del producto crudo.

Prácticamente en todos los casos se trabajaron las aguas madres resultantes con objeto de monitorear tanto la pureza del producto obtenido como el balance de sólidos totales y con ello la eficacia y eficiencia del tratamiento empleado.

VII. 3.1 CRISTALIZACIONES Y CROMATOGRAFÍA PREPARATIVA EN PLACA

Clave del crudo	Características de los crudos	TRATAMIENTO	REND (%)	p. f (°C)	Cromatograma (R.f)	Clave del producto
SP3-4	0.00,0.09,0.37,0.51 ^a 184-8	Benceno/Hexano(70p) (1.2/1)	82	165-7	0.02,0.24,0.41 ^a	SP3-5
SP3-4 + SP4-11	0.00,0.09,0.37,0.51 ^a 184-8 0.01,0.35,0.51 ^a 179-82	Benceno/Hexano(85p) (1/1.8)	93	169-71	0.01,0.23,0.43 ^a	SP3,4'
SP24-1	0.02,0.10,0.41,0.61,0.81 ^b 178-83	Benceno/Hexano(86p) (1/1.7)	88.7	172-5	0.07,0.44,0.82 ^b	SP41-1
SP50-1	0.02,0.40,0.62 ^b 176-81	Benceno/Hexano(60p) (1/1.1)	92	171-4	0.02,0.56,0.73 ^b	SP54-1
SP6-11	0.00,0.35,0.52 ^a 183-7	AcOEt (10p)	18	176-85	0.0,0.27,0.44 ^a	SP18-1
SP16-1	0.01,0.25,0.46,0.82 ^a 174-86	H2O (33p) + Δ	120.3	177-81	0.01,0.29,0.47, 0.86 ^a	SP16-4
SP16-1	0.01,0.25,0.46,0.82 ^a 174-86	Hexano (10p)	54	180-2	0.00,0.38,0.84 ^a	SP16-5
SP7-5	0.00,0.35,0.52 ^a 184-8	Hexano (5p)	95	174-8	0.01,0.36,0.55, 0.79 ^a	SP25-1
SP24-1	0.02,0.10,0.41,0.61,0.81 ^b 178-83	Hexano (10p)	98.3	177-82	0.03,0.46,0.58 ^b	SP39-1

CONTINUA...

...CONTINUACIÓN

SP24-1	0.02,0.10,0.41,0.61,0.81 ^b 178-83	Hexano (20p)	88	179-82	0.02,0.45,0.60 ^b	SP48-1
HSP1-6	0.03,0.27,0.53,0.61,0.77 ^a 160-71	Hexano ¹ (10p)	88	163-72	0.21,0.50,0.79 ^b 0.26	HSP1-8 HSP1-9
SP24-1	0.02,0.10,0.41,0.61,0.81 ^b 178-83	Piridina (2p)	10	178-82	0.02,0.31,0.52 ^b	SP42-1
SP24-1	0.02,0.10,0.41,0.61,0.81 ^b 178-83	CHCl ₃ (5p)	29	169-81	0.03,0.09,0.15,0.38 0.71 ^b	SP44-1
SP24-1	0.02,0.10,0.41,0.61,0.81 ^b 178-83	Acetona (20p)	5	175-83	0.02,0.09,0.15,0.40 0.72 ^b	SP44-4
SP11-4	0.00,0.35,0.52 ^a 182-6	Placa preparativa ^a Banda R.f=0.63	44	151-3 161-6	0.0,0.22,0.58,0.79, 0.90 ^{ac}	SP34-1
SP11-4	0.00,0.35,0.52 ^a 182-6	Paca analítica ^a Banda R.f=0.33	24.5	155-9	0.21,0.51,0.69, 0.78 ^a	SP37-1
HSP1-6	0.03,0.27,0.53,0.61,0.77 ^a 160-71	MeOH ¹ (5p)	23	175-9	0.44,0.54,0.76 ^a	HSP1-10

Nota 1: La tipografía indica el valor de R.f asignado para: *Hemisuccinato de pregnenolona (cursiva)*; *pregnenolona (negrita)*; *principal (subrayado)*.

Nota 2: ^aTolueno:Acetona (70:30) fresco; ^bidem, no fresco; ^cCloroformo: Metanol (90:10); ^didem, no fresco.

Nota 3: Los exponentes indican las características del reactivo empleado(Ver Apéndice III).

Nota 4: Los números en paréntesis indican las partes (p) de disolvente empleadas para aislar el producto.

Nota 5: El * implica tratamiento con 10% de carbón activado y 10% de filtrado.

TABLA 7

En la mayor parte de los resultados se observa una disminución del punto de fusión respecto al producto crudo, en vez del incremento correspondiente, común en las purificaciones de compuestos orgánicos por cristalización.

Solamente con agua, acetona, hexano y benceno-hexano se alcanzaron rendimientos elevados, pero de entre ellos, los productos obtenidos con agua y con acetona, no modificaron sensiblemente su composición, sobre todo, en cuanto a la intensidad de las manchas de las impurezas principales en el cromatograma correspondiente.

En este sentido, tampoco fueron atractivos los resultados obtenidos con los disolventes que condujeron a bajos rendimientos, excluidos los casos de SP16-5 y de HSP1-9 en los que con tratamiento de hexano, se obtuvo un producto exento de pregnenolona, en el primer caso (probablemente debido a la naturaleza del crudo empleado) y un producto puro en las aguas madres, en el segundo.

Este efecto, aparentemente discordante, del tratamiento con hexano, derivado de estos experimentos, fue aprovechado en el proceso de recrystalización, como se detalla más adelante.

Los resultados más atractivos fueron los obtenidos con la mezcla benceno-hexano. En efecto, en esos experimentos, los resultados son

consistentes, los rendimientos alcanzados son elevados, el decremento del punto de fusión de los productos obtenidos, que al parecer es la tendencia en la purificación, fue máximo, el intervalo de fusión de los mismos, fue mínimo y las impurezas presentes se detectan en menor proporción (intensidad de las manchas en los cromatogramas) que en el material de partida. Los puntos de fusión, en estos casos, se encontraban cercanos a uno de los descritos en la bibliografía³⁸.

Debe mencionarse que al realizar gran parte de estos experimentos, aún no había podido encontrarse en la bibliografía correspondiente el punto de fusión del hemisuccinato de pregnenolona y que cuando esto ocurrió, tampoco hubo posibilidad de emplearlo como referencia, ya que se detectaron reportados cuatro puntos de fusión diferentes:

REFERENCIA	PUNTO DE FUSIÓN (°C)
Jeffery, J. y White, I. ³⁷	154-9
Parsosns, J. et al. ³⁸	171-3
Steraloids. ³⁹	165-66 / (170-80)*
Gyemerck, L. ⁴⁹	197-8

*Determinado experimentalmente.

Debido a esto consideramos importante reenfocar el trabajo hacia la obtención de una muestra completamente pura, que permitiera definir sus constantes y comprobar su naturaleza por espectroscopia, tal y como si se tratara de un compuesto nuevo, no descrito.

Por cromatografía preparativa en placas analíticas y preparativas, se obtuvieron, en poco rendimiento, los productos de más bajo punto de fusión, pero más impuros que los obtenidos con benceno-hexano.

Sin embargo estos puntos de fusión son parecidos al de HSP1-9, material cromatográficamente puro, obtenido, en bajo rendimiento, de las aguas madres del tratamiento con hexano del producto sintetizado con ácido p-toluensulfónico y parecidos, a su vez a otro de los puntos de fusión descritos en la bibliografía³⁷.

En vista de que no teníamos el punto de fusión de referencia y debíamos apoyarnos en rendimiento y calidad según cromatograma; lo más sensato era trabajar con recristalizaciones, ya que no logramos encontrar una técnica de cristalización lo suficientemente eficiente.

VII.3.2 RECRISTALIZACIONES

En la tabla 8 se recopilan los resultados obtenidos en los experimentos de recristalización.

Por recristalización de metanol (20p) se lograron resultados repetitivos conducentes a productos con bajo rendimiento y con una sola impureza (SP10-3 y SP41-2) o ninguna (SP10-2) y con un punto de fusión ahora mayor al del material de partida. El empleo de menores proporciones de metanol, con el fin de incrementar el rendimiento, condujo a productos más impuros.

En esta fase, se decidió evaluar, por espectrometría, la naturaleza de la muestra SP10-3, ya que no se disponía de suficiente cantidad de SP10-2.

El espectro en el infrarrojo (Figura 6) muestra bandas correspondientes al grupo cetónico a 1704cm^{-1} y de éster a 1734cm^{-1} y se comparo con los espectros en el infrarrojo reportados para la pregnenolona (Sadler 9600 y muestras del laboratorio), para el ácido succínico (Aldrich 13-438-4), para el acetato de pregnenolona (muestras del laboratorio), para el hemisuccinato de testosterona (Sadler 29134K), androsterona (Sadler 29130K) y para el hemisuccinato de colesterilo (Sadler 41152P), mostrando ser congruente excepto por una banda a 3434cm^{-1} en la región de los oxhidrilos.

VII.3.2 RECRISTALIZACIONES

Clave del producto	Características de los cristalizados	TRATAMIENTO	REND (%)	p. f (°C)	Cromatograma (R. f)	Clave del producto
SP3-4 ⁱ	0.01,0.23,0.43 ^a 169-71°C	MeOH (5p)	28	178-85	0.32 ^a	SP10-2
SP3-4 ⁱ	0.01,0.23,0.43 ^a 169-71°C	MeOH (5p)	35	176-83	0.02,0.30 ^a	SP10-3
SP3-5	0.02,0.24,0.41 ^a 165-7°C	MeOH (0.6p)	61	170-9	0.06,0.30,0.47 ^a	SP23-3
SP3-5	0.02,0.24,0.41 ^a 165-7°C	MeOH (10p)	28	171-6	0.03,0.36,0.54,0.63 ^a	SP23-5
SP41-1	0.07,0.44,0.82 ^b 172-5°C	MeOH (5p)	30.6	182-5	0.02,0.35 ^a	SP41-2
SP39-1	0.03,0.46,0.58 ^b 177-82°C	MeOH (20p)	42	184-6	0.03,0.33,0.55 ^a	SP39-3
SP3-5	0.02,0.24,0.41 ^a 165-7°C	MeOH: H ₂ O (30p) (1:4)	92	167-9	0.05,0.33,0.55 ^a	SP23-1
SP3-4 ⁱ	0.01,0.23,0.43 ^a 169-71°C	Tratamiento CHCl ₃ /Hexano(20.7p) (1/3.14)	64	170-3	0.02,0.30,0.53 ^a	SP13-1
SP41-1	0.07,0.44,0.82 ^b 172-5°C	Hexano (20p)	98	164-7	0.02,0.62 ^b	SP41-4
SP41-1	0.02,0.07,0.44,0.82 ^b 172-5°C	Hexano (20p)	98	164-7	0.02,0.62 ^b	SP41-6

...CONTINUA

CONTINUACIÓN

SP54-1	0.02,0.56,0.73 ^b 171-4°C	Hexano (20p)	94	173-5	0.02,0.62 ^b	SP54-3
SP54-3	0.02,0.62 ^b 173-5°C	Hexano(20p)	96	172-5	0.58 ^b	SP54-7
SP54-1	0.02,0.56,0.73 ^b 171-4°C	Hexano (20p)	90	169-72	0.02,0.62 ^b	SP59-1
SP41-1	0.07,0.44,0.82 ^b 172-5°C	Eter isopropílico (240p)	60	165-8	0.56 ^b	SP53-1
SP41-4+ SP41-6	0.02,0.07,0.44,0.82 ^b 172-5°C	Eter isopropílico (20p)	54	163-9	0.57 ^b	SP53-3
SP54-3	0.02,0.62 ^b 173-5°C	Eter isopropílico (20p)	63	171-5	0.58 ^b	SP54-5

Nota 1: La tipografía indica el valor de R.f asignado para: *Hemisuccinato de pregnenolona (cursiva); pregnenolona (negrita); principal (subrayado).*

Nota 2: ^aTolueno, Acetona (70:30) fresco; ^a, *idem*, no fresco; ^b Cloroformo; Metano (90:10); ^b, *idem*, no fresco.

Nota 3: Los exponentes indican las características del reactivo empleado(ver Apéndice III).

TABLA 8

El espectro de masas (Figura 7) presenta el ión molecular (M^+) 417 con baja intensidad, como es de esperarse en esteroides sustituidos en 3 cuando no se registran a muy baja temperatura, ya que la fragmentación clásica en esa posición, por reacción retro Diels-Alder, conduce mayoritariamente al fragmento con dobles enlaces 1,5 ó 3,5, si el esteroide contenía doble enlace 5-6, como es el caso. En efecto, con máxima intensidad se observa la señal correspondiente al fragmento m/z 298.3 y 299.3. ello permite concluir que se trata de un derivado de la pregnenolona sustituido en 3 y con m/z 416. Por otra parte, los fragmentos m/z 118, 117 y 72 indican la presencia del hemisuccinato.

Sin embargo los resultados obtenidos no fueron aceptables ya que por una parte, un rendimiento tan bajo no compaginaba con el objetivo de este trabajo, que plantea como parte importante el ofrece un modelo optimizado para la síntesis de derivados esteroides hidrofílicos y por otra, con la certeza que proporcionaba el monitoreo cromatográfico de la reacción de síntesis en el sentido de que el material crudo debería contener mucho más producto que el aislado en forma aparentemente pura.

Debido a ello y a las limitantes que imponía la solubilidad del producto, se intentó efectuar una recristalización empleando de nuevo una mezcla de disolventes pero diferente a la empleada en la cristalización original y se

ensayó el cloroformo-hexano, obteniendo un producto impuro y con mal rendimiento.

Fue por tratamientos con hexano con lo que se logró el objetivo.

Los productos SP41-4, SP41-6 y SP54-3, presentan solo la impureza de bajo R.f (aprox. 0.02) de intensidad muy ténue y aunque parecidos a los obtenidos con metanol, su rendimiento y calidad es superior.

Los intervalos de fusión son cerrados, lo que hace pensar en productos puros, aunque curiosamente, productos que siguieron exactamente los mismos procedimientos de:

- Síntesis, SP24-1 y SP50-1 (Tabla 4); Cristalización, SP41-1 Y SP54-1 (Tabla 7) y Recristalización, SP41-4, SP41-6 Y SP54-3 (Tabla 8).

dan como resultado final productos con diferentes puntos de fusión.

La única diferencia que existe entre estos productos es la cantidad que se manejó: 100mg aproximadamente para el caso de SP41-4 y SP416, y 4g para el producto SP54-3. Cuando se trabaja con cantidades pequeñas la pérdida del disolvente durante la recristalización es más relevante que cuando se manejan volúmenes grandes y esto podría provocar variación en el rendimiento y tal vez en la calidad.

El experimento SP59-1 representa el intento de repetir idénticamente el proceso que condujo a SP41-4 pero partiendo de SP54-1 en vez de SP41-1. El resultado fue un producto con punto de fusión intermedio a SP54-3 y SP41-1. Buscando una explicación para este evento, se decidió volver a recrystalizar los productos implicados empleando otro disolvente. Los resultados obtenidos usando éter isopropílico revelaron que en todos los casos, SP53-1, SP53-3 Y SP54-5 , se obtiene un producto puro pero de punto de fusión bajo para los procedentes de material con punto de fusión bajo, y alto para los otros. De modo de que por ambas rutas se llega inexplicablemente a dos productos puros idénticos cromatográficamente pero de diferentes puntos de fusión : uno bajo (SP53-3 y uno alto SP54-5). La recrystalización directa de SP41-1 (es decir sin pasar por un intermediario tratado con hexano, como SP41-4 y SP41-6) conduce también a un producto puro de punto de fusión bajo como SP41-4 pero idéntico a SP54-5 de punto de fusión alto.

El tratamiento con hexano de SP54-3 produjo un producto puro con el punto de fusión alto y en un rendimiento total de $98 \times 92 \times 94 \times 96 = 81\%$ del teórico a partir de la pregnenolona.

Sin embargo para fines prácticos el producto SP54-3 es de calidad satisfactoria y su rendimiento es de $98 \times 92 \times 94 = 85\%$ empleando disolventes económicos y recuperables (benceno y hexano).

Notese que por síntesis con ácido p-toluensulfónico se obtiene un producto crudo apenas con 84% de rendimiento, luego ese proceso conduciría a un producto puro con mucho menor rendimiento global.

De todo ello deriva el siguiente procedimiento definitivo para la preparación de hemisuccinato de pregnenolona:

1) SINTESIS

REACTIVOS	PARTES
Pregnenolona	1
Anhídrido succínico	1.2
Piridina	2.5

Se disuelve la pregnenolona en la cantidad necesaria de piridina bajo agitación y al abrigo de la humedad atmosférica y se agrega el anhídrido sin que toque las paredes del recipiente, enjugando con el resto de piridina.

Se mantiene en agitación a 60°C durante 30h. El producto de reacción se trata con 10 partes de agua y se calienta a reflujo, bajo agitación durante 1h. Se vierte sobre 24 partes de agua fría y se ajusta el $\text{pH}=3$ con ácido

clorhídrico diluido (1:3) y bajo agitación. Se filtra y el sólido color arena, se lava con agua hasta que el pH del agua de filtrado sea igual al del agua de lavado y el producto se seca hasta peso constante.

RENDIMIENTO: 98% PUNTO DE FUSIÓN: 176-81°C

2) CRISTALIZACIÓN

Una parte del producto crudo se trata con 50 partes de benceno, 0.1 partes de carbón activado y 0.1 partes de filtroayuda y se calienta a reflujo, bajo agitación, durante 20min. Se filtra, escurre y lava varias veces con benceno y se concentra a 28 partes. Se agrega lentamente hexano hasta aparición de turbiedad (30 partes) sin dejar de agitar ni calentar. Se enfría al aire bajo agitación continua, y luego con agua helada durante 30 min y se filtra, escurre y lava con hexano frío.

RENDIMIENTO: 92% PUNTO DE FUSIÓN: 171-4°C

3) RECRISTALIZACIÓN (PURIFICACIÓN FINAL)

Una parte del producto cristalizado se calienta con 20 partes de hexano en un recipiente con condensador. Se filtra en caliente, escurre y lava con poco hexano frío. RENDIMIENTO: 94% PUNTO DE FUSIÓN: 173-5°C

Dando lugar a un:

RENDIMIENTO GLOBAL: 85%.

En esta etapa se logró conseguir una muestra de hemisuccinato de pregnenolona comercial, de Steraloids.

Las características reportadas por el proveedor son las siguientes:

5-PREGNEN-3 β -OL-20-ONE HEMISUCCINATE

(Hemisuccinato de 5-pregnen-ol-3 β -ona-20)

Número de catálogo: Q5525

Formula: C₂₅ H₃₆ O₅:

Masa Molecular: 416.6;

Rotación: +21.6° Chf/MeOH.

Punto de fusión: 165-66°

El punto de fusión reportado para la muestra comercial, designada con la clave STERALOIDS, no pudo ser verificado.

CLAVE DEL PRODUCTO	P.f (°C)	
	Proveedor	Determinado experimentalmente
STERALOIDS	165-66	170-80

El producto comercial, STERALOIDS, consiste de cristales grandes de aspecto grasoso y con una ligera coloración amarilla. Este aspecto físico y el punto de fusión determinado nos hicieron dudar de la calidad del producto.

Para este momento ya se disponía de las referencias en donde se reporta el punto de fusión del hemisuccinato de pregnenolona:

REFERENCIA	PUNTO DE FUSIÓN (°C)
Jeffery, J. y White, I. ³⁷	154-9
Parsons, J. et al. ³⁸	171-3
Steraloids. ³⁹	165-66
Gyermek ⁴⁹	197-8

TABLA 9

Es sorprendente ver la incongruencia de estos datos.

Otra constante reportada es el R.f del hemisuccinato de pregnenolona, en un sistema de $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (90:10) correspondiente a un valor de 0.33⁴⁰, con el que si coincidimos.

Con el fin de comparar los diferentes productos obtenidos entre si y con la muestra comercial obtenida, se realizaron dos cromatogramas en placas de gel de sílice de 20cm X 20cm, con los dos sistemas de eluyentes empleados a lo

largo de este trabajo, y aplicando las muestras que consideramos de mayor importancia:

	PLACA I. Tolueno:Acetona (70:30)	PLACA II. CHCl ₃ :MeOH (90:10)
CLAVE DEL PROD.	Cromatografía (R.f)	Cromatografía (R.f)
SP41-1	0.01,0.22	0.40
SP41-4	0.19	0.37
SP41-6	0.20	0.38
SP53-3	0.20	0.36
PREGNENOLONA	0.52	0.62
STERALOIDS	0.18	0.36
SP54-1	0.02, 0.19	0.35
SP54-3	0.20	0.37
SP54-5	0.20	0.36
SP59-1	0.23	0.41

Nota 1: Las muestras se prepararon en tubo de vidrio.

Nota 2: Las muestras están 3 veces más concentradas que lo que se utilizó normalmente.

TABLA 10

De los datos recopilados en la tabla 10, se puede deducir que SP41-1 y SP54-1 son iguales y que todos los demás: SP41-4, SP41-6, SP53-3, STERALOIDS, SP54-3, SP54-5 y SP59-1 son iguales entre sí.

Para establecer equivalencias definitivas, se evaluaron distintos puntos de fusión de mezcla.

PUNTOS DE FUSIÓN DE MEZCLA

No. de mezcla	Mezcla	p. f de mezcla (°C)
1	SP41-4 + SP41-6 (164-7°C) (163-5°C)	164-75
2	SP41-4 + SP41-6 + SP53-3 (164-7°C) (163-5°C) (163-9°C)	164-75
3	SP41-4 + SP54-3 (164-7°C) (173-5°C)	168-77
4	SP41-4 + STERALOIDS (164-7°C) (170-80°C)	171-81
5	SP54-3 + SP54-5 (173-5°C) (171-5°C)	171-6
6	SP54-3 + SP54-7 (173-5°C) (172-5°C)	173-7
7	SP54-5 + SP53-3 (171-5°C) (163-9°C)	169-80
8	SP54-3 + STERALOIDS (173-5°C) (170-80°C)	170-81
9	SP41-4 + SP54-3 + STERALOIDS (164-7°C) (173-5°C) (170-80°C)	169-80

Nota: El punto de fusión de la muestracomercial de STERALOIDS, reportado en esta tabla es el obtenido experimentalmente en este trabajo.

TABLA 11

Las muestras SP54-3 y SP54-7 parecen ser las mas puras ya que no se abaten entre si sus puntos de fusión en mezcla y si, en cambio SP54-3 sufre abatimiento de su punto de fusión en mezcla con SP41-4, SP54-5 y STERALOIDS.

SP41-4, SP41-6 y SP53-3 y STERALOIDS parecen ser iguales entre sí y SP54-5 más puro que SP53-3.

Resulta inexplicable que muestras cromatográficamente homogéneas e iguales posean puntos de fusión diferentes y en mezcla, acusen aparentes diferencias entre sí.

En efecto entre 163-9°C funden SP53-3 y SP53-1; entre 171-5°C funden SP54-5 y SP54-7 y entre 170-80°C funde STERALOIDS todas con la misma única mancha cromatográfica y por punto de fusión de mezclas SP54-7 más pura que SP54-5 y ésta a su vez que SP53-3 y STERALOIDS pero que, por otra parte, SP54-7 no difiera en mezcla de SP54-3 que es menos pura cromatográficamente.

Sabiendo que en ocasiones los esteroides se presentan en modificaciones polimórficas, como es el caso de la testosterona con 4 polimórfos: forma I (p.f 155°C), II (p.f 148°C), III (p.f 144°C) y IV (143°C) o de la deshidropregnenolona con 1 polimorfo y 7 pseudopolimorfos³⁶. Se consideró la posibilidad de que el hemisuccinato de pregnenolona presentara algún poliformismo que pudiera explicar el tener productos con diferentes puntos de fusión. Por otro lado en muchos casos los disolventes utilizados en las

recristalizaciones pueden llegar a cristalizar intramolecularmente impurificando en cierto modo el producto, lo que se podría ver reflejado en un cambio del punto de fusión y no detectarse cromatográficamente.

Se solicitó la evaluación de los productos: SP41-4, SP54-3 Y STERALOIDS por difracción de rayos x, al fin de poder detectar alguna diferencia en el arreglo cristalino. Debido a problemas fuera de nuestro alcance sólo se anexan los resultados de SP54-3 al final del análisis de espectros.

Los productos obtenidos, se evaluaron por espectroscopía en el infrarrojo, por espectroscopía de masas y por resonancia magnética nuclear. Los resultados se comentan en el siguiente capítulo.

VII.4 ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO DEL HEMISUCCINATO DE PREGNENOLONA

VII.4.1 ESPECTRO EN EL INFRARROJO.

Las señales más importantes de los espectros en el infrarrojo (i.r) obtenidos se presentan en la siguiente tabla:

COMPUESTO	C=O (C-20)	C=O (éster)	C-O (éster)	C=O (ácido)	C-O (ácido)	O-H (ácido)	O-H (3β)	FIG
Pregnenolona	1,683 (2.3%T)	--	--	--	--	--	3,506 (28%T)	1
SP10-3	1,704 (5.6%T)	1,734 (23.0%T)	1,090 (81.6%T) 1,182 (34.0%T) 1,230 (66.9%T)	1,704 (5.6%T)	1,322 (56.4%T)	3,434 (ancha) (76.5%T)	--	6

SP41-4	1,704 (8.2%T)	1,732 (30.1%T)	1,026 (64.5%T) 1,182 (35.3%T) 1,230 (68.6%T)	1,704 (8.2%T)	1,322 (58.2%T)	3,434 (ancha) (60.3%T)	--	11
SP54-3	1,704 (4.8%T)	1,732 (23.6%T)	1,090 (84.7%T) 1,182 (33.1%T) 1,230 (65.5%T)	1,704 (4.8%T)	1,322 (51.8%T)	Ensanchamiento del espectro entre 3,400 y 2,900	--	17
STERALIDS	1,704 (11.7%T)	1,732 (23.2%T)	1,068 (82.1%T) 1,182 (33.1%T) 1,230 (61.3%T)	1,704 (11.7%T)	1,322 (50.6%T)	Ensanchamiento del espectro entre 3,400 y 2,900	--	23

TABLA 12

Los espectros en el infrarrojo de la pregnenolona y de cada uno de los productos obtenidos indican la presencia de grupos funcionales que corresponden a los esperados.

Las cetonas presentan una banda de absorción de alargamiento C=O alrededor de 1715cm^{-1} y de 1705cm^{-1} cuando son de más de 7 miembros⁴¹. En la tabla anterior se puede observar que la banda de absorción de alargamiento que presenta la cetona en C-20 para todos los productos es de 1704cm^{-1} lo que corresponde con la teoría, mientras que para la pregnenolona esa banda está desplazada hacia un campo más bajo y es menos intensa que en los productos. Ello se debe a que la banda de $1,704\text{cm}^{-1}$ engloba también a la correspondiente al carbonilo del ácido presente en los productos y no en la pregnenolona, ya que las bandas de absorción de alargamiento del ácido correspondientes al carbonilo, aparecen entre $1,700-1,725\text{cm}^{-1}$, y en general son más intensas que las de los carbonilos cetónicos⁴².

Las bandas del carbonilo correspondientes a los ésteres usualmente aparecen alrededor de 1735cm^{-1} , cosa que sucede en todas nuestras muestras. Las bandas correspondientes al C-O de éster normalmente son 2 o más entre $1300-1000\text{cm}^{-1}$ y frecuentemente se encuentran encimadas, en nuestros casos es posible distinguir claramente 3 de esas bandas. Evidentemente las señales

del grupo éster no aparecen en la figura 1, que corresponde al espectro en el i.r. de la pregnenolona.

En general la señal del C-O del ácido, es fuerte entre $1,320-1,210\text{cm}^{-1}$; en nuestras muestras corresponde a $1,322\text{cm}^{-1}$ (con 50.6-58.2% de T).

En realidad la señal más importante y característica de un ácido es una banda de estiramiento, generalmente muy ancha, en la zona $3,000-2,500\text{cm}^{-1}$, a menudo interfiere con la absorción del C-H (2 bandas alrededor de $3,000\text{cm}^{-1}$)⁴². En las muestras SP54-3 y STERALOIDS (Figuras 10 y 13) si se puede apreciar un ensanchamiento del espectro que haría pensar que está ocurriendo interferencia entre las señales del O-H del ácido y de los C-H presentes, aunque esta señal en todos los espectros está definida en $2,938\text{cm}^{-1}$ y en $2,850\text{cm}^{-1}$. Lo que es interesante es que para las muestras SP10-3 Y SP41-4 (figuras 4 y 7) aparece una señal ancha en $3,434\text{cm}^{-1}$, que haría pensar más en un O-H alcohólico que en el de un ácido, lo que llevaría a considerar una posible contaminación.

Las bandas de alargamiento del O-H son anchas entre $3,500-3,650\text{cm}^{-1}$. La correspondiente al OH en 3β de la pregnenolona es muy clara.

En todos los espectros hay además señales de metilo y metileno, como son las bandas en $1,358\text{cm}^{-1}$ para los metilos y en 1434cm^{-1} para los metilenos.

Otro grupo funcional importante que no se incluyó en la tabla es el doble enlace 5-6. El =C-H usualmente se presenta una vibración de alargamiento (*stretching*) entre $3,000-3,300\text{cm}^{-1}$ como se explicó anteriormente (C-H). También existe la vibración de alargamiento del C=C en la región entre $1600-1675\text{cm}^{-1}$, pero muy a menudo son bandas muy débiles. En la única figura en que se alcanza a detectar claramente es en la 6 en 1626cm^{-1} (80.4%T), y por último la vibración de flexión (*bending*) del =C-H fuera del plano en la región de $1,000-650\text{cm}^{-1}$, se nota en las figuras de los espectros en el i.r. apareciendo como pequeñas bandas en esta región.

Al parecer existe una mayor similitud entre los espectros correspondientes a las parejas de compuestos SP10-3 y SP41-4, y SP54-3 y STERALOIDS. Estos dos últimos parecen estar más puros que los dos primeros.

VII.4.2 ESPECTRO DE MASAS

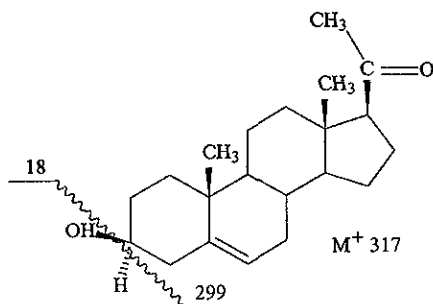
El espectro de masas de la pregnenolona es complejo, debido a que se presentan rupturas de diversos enlaces para producir los fragmentos de los anillos. A continuación se comparan los espectros obtenidos para los productos con el de la pregnenolona, recalcando las diferencias que ponen de manifiesto la esterificación llevada a cabo.

FIG. 2	FIG. 7	FIG. 12	FIG.18	FIG.24
Pregnenolona	SP10-3	SP41-4	SP54-3	STERALOIDS
m/z	m/z	m/z	m/z	m/z
--	417(13%)	417(45%)	417(8%)	417(5%)
391(11%)*	391.2(10%)*	391(12%)*	391(47%)*	391(33%)*
317(60%)	--	--	--	--
299(80%)	299.3(100%)	299(100%)	299(3%)	299(8%)
281(10%)	281(21%)	281(20%)	--	--
--	--	--	279(10%)	279(10%)
255(10%)	255.2(12%)	255(13%)	--	--
231(8%)	--	--	--	--
213(8%)	213(8%)	213(8%)	--	--
154(100%)	154(73%)	154(35%)	154(25%)	154(25%)
149(75%)	149(17%)	149(21%)	149(100%)	149(100%)
91(32%)	91(46%)	91(65%)	--	--
57(15%)	57(14%)	57(23%)	57(28%)	57(23%)
43(59%)	43(15%)	43(71%)	43(21%)	43(15%)

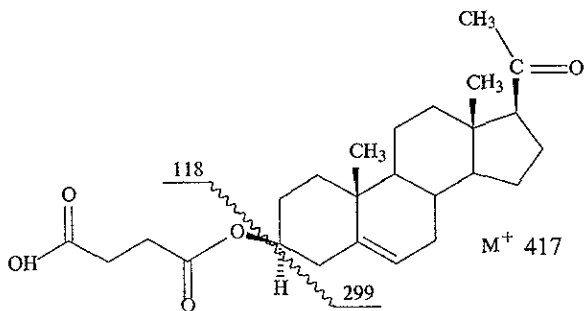
NOTA: * señales que aparecen también para la matriz (alcohol nitrobenzílico) Figura 29.

TABLA 13

En el espectro de la pregnenolona se detecta el ión molecular (M^+) de 317 que corresponde a su peso molecular. El grupo oxhidrilo es relativamente inefectivo como estabilizador de carga y la pérdida de agua en los esteroides, en general, ocurre con considerable facilidad, tanto térmicamente como con impacto electrónico⁴³, lo que conduce al fragmento de 299 ($M^+ - 18$).



En todas las muestras se detecta el ión molecular M^+417 que corresponde al peso molecular del hemisuccinato de pregnenolona y un m/z de 299 que corresponde a la pérdida del agrupamiento en 3 (ácido succínico M^+118).



Estos fragmentos son los más importantes, ya que son los que evidencian la esterificación del OH en 3β de la pregnenolona, para dar lugar al hemisuccinato de la misma.

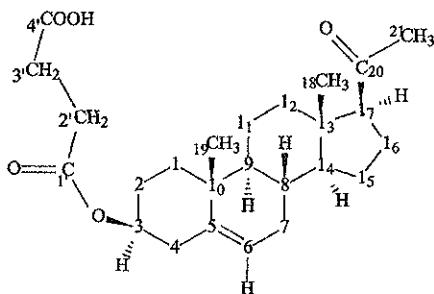
Nuevamente las parejas SP10-3 y SP41-4, y SP54-3 Y STERALOIDS presentan patrones de fragmentación similares entre sí, aunque, en realidad, no hay diferencias muy notorias entre las cuatro muestras.

VII.4.3 ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

VII.4.3.1 ^1H

Por el gran número de protones unidos al esqueleto de ciclopentanoperhidrofenontreno, los esteroides presentan un espectro complejo, donde las señales para metilenos y metinos son difíciles de distinguir manifestándose como amplias absorciones entre 0.5 y 2.2 ppm⁴⁴. Dentro de este ámbito, para la pregnenolona, las señales de los metilos angulares, el protón del oxhidrilo, el protón vinílico y el protón del C-3, geminal al hidroxilo, emergen visiblemente separadas del resto de las señales.(FIG.3)

En los espectros de resonancia protónica las señales que presentaron las muestras se comparan con la pregnenolona en la siguiente tabla.



COMP.	H-3 ppm	H-6 ppm	H-21 Ppm	H-19 ppm	H-18 ppm	H-O Alcohol ppm	H-O Ácido ppm
PREG. Fig. 3	3.375	5.368 5.340	2.077	1.008	0.601	3.662 3.647	--
SP10-3 Fig. 8	4.531	5.384 5.367	2.066	1.041	0.603	--	10.720
SP41-4 Fig. 13	4.581	5.442 5.439	2.121	1.096	0.659	--	10.680
SP54-3 Fig. 19	4.585	5.436 5.422	2.118	1.093	0.655	--	10.720
STERL Fig. 25	4.530	5.386 5.370	2.066	1.040	0.601	--	10.729

TABLA 14

Como puede observarse en los espectros correspondientes a las muestras; el próton del oxhidrilo alcohólico se encuentra ausente en todos los casos, lo que es congruente con que se encuentre esterificado.

Los protones de OH fácilmente pueden formar puentes de hidrógeno, intercambiarse, y tener carácter ácido; por ésto, sus señales químicas se ven influenciadas notablemente por la concentración, la temperatura, el disolvente y las impurezas tales, como el agua, de modo que su desplazamiento químico es variable. En general se ha establecido que los -OH de alcoholes presentan un δ entre 1-5 ppm; mientras que los -OH de ácidos lo hacen entre 9-13 ppm⁴⁵.

En el espectro de la pregnenolona, esta señal se presenta como un doblete en 3.662 y 3.647 ppm por su acoplamiento con el próton en 3,; lo que queda dentro del intervalo de los OH alcohólicos. Para las muestras las señales aparecen alrededor de 10.700 ppm, lo que corresponde a un -OH de ácido (el correspondiente al carboxilo libre del ácido succínico).

La dificultad para la formación del hemisuccinato sódico de la pregnenolona, hizo considerar la posibilidad de la presencia de un éster neutro, el cual, al no poseer un carboxilo libre, no permitiría la formación de la sal. La presencia del hidrógeno ácido, anteriormente discutido, descarta esta posibilidad.

En la pregnenolona, el protón metínico axial (H-3), adyacente al grupo oxhidrilo, está separado de las señales del resto del esqueleto. Este protón aparece en forma de un multiplete centrado en 3.375. Por su posición está acoplado a cuatro protones: dos axiales y dos ecuatoriales,

cuyas líneas se traslapan. El valor de desplazamiento químico esperado para el HOCHR^1R^2 , considerando a R^1 y R^2 como sustituyentes alcoholos simples y el corrimiento provocado por el OH^{45} , debe aparecer en $3.2 + 0.10$ ppm. Considerando que los OH axiales producen grandes incrementos, del orden de 0.5ppm y en cambio los OH ecuatoriales afectan ligeramente a los protones axiales, del orden de 0.1 ppm⁴⁶. Podemos concluir que el H-3 se encuentra en posición axial.

En los espectros de las muestras, la señal del H-3 se encuentra desplazada entre 1.15 y 1.21 ppm, lo que confirma la esterificación de la pregnenolona. Otro aspecto importante es que la amplitud del multiplete se conserva en todos los casos por lo que podemos decir que el H-3 sigue conservando su posición axial; una reducción drástica de dicha amplitud, indicaría una posición ecuatorial para el H-3 estaría en, lo que provocaría un cambio en la configuración.

La posición de los protones en C-18, C-19 y C-21 concuerda, con los valores dados en la bibliografía, siendo 0.63, 1.02 y 2.13 ppm respectivamente^{46,47}.

El protón vinílico (H-6) aparece como un doblete centrado en 5.3 ppm, con señales de base ancha, por el acoplamiento con los dos protones en 7. La presencia de esta señal en las muestras indica que el doble enlace no ha sufrido modificación alguna durante los procedimientos de obtención.

Como se mencionó anteriormente, la asignación de los hidrógenos restantes es un tanto complicada. Gracias a la resonancia magnética en dos dimensiones de correlación (de siglas COSY, por su nombre en inglés) homonuclear, (H,H-COSY), y heteronuclear, (C,H.COSY) este proceso se facilita. En este tipo de espectros, es posible ver la interacción entre los hidrógenos, en la homonuclear, y entre los carbonos con los hidrógenos en la heteronuclear. Se seleccionaron las muestras más adecuadas para evaluarlas por este tipo de espectroscopía ya que, no fue posible evaluar todas las muestras por este tipo de espectroscopía, debido a que es muy costosa.

Los datos obtenidos se resumen en la siguiente tabla:

COPM.	(H,H-COSY)	(H,C-COSY)
PREGNENOLONA	Fig.5	--
SP10-3	Fig.10	--
SP41-4	Fig.15	Fig.16
SP54-3	Fig.21	Fig.22
STERALOIDS	Fig.27	Fig.28

TABLA 15

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Con la interpretación de las señales más importantes se logró una asignación general de los hidrógenos restantes:

H	δ (ppm)
1, 9	1.149, 1.138 mtp
2, 16	1.854, 1.843, 1.826, 1.812, 1.813 mtp
4	2.316, 2.290 dbt
7	1.984, 1.968, 1.947, 1.935, 1.923 mtp
8, 15	2.156, 2.150, 2.128, 2.113, 2.102, 2.089 mtp
9	1.218, 1.203, 1.194, 1.186 mtp
11, 12	Muchas señales entre 1.676-1.471
16	1.902, 1.891, 1.879, 1.854 mtp
17, 2', 3'	2.633, 2.602, 2.582, 2.576, 2.565, 2.559, 2.548, 2.542, 2.525 mtp

dbt= doblete; mtp= multiplete.

TABLA 16

Es importante mencionar que esta es una asignación tentativa. Las señales más importantes, son las presentes en las muestras para los metilenos de la cadena sustituyente: H-2' Y H-3', las cuales se empalman con las del H-17. Esto no ocurre así; en la pregnenolona, ya que sólo está presente el H-17 que da señales claramente definidas como tripletes, a 2.624 ppm, 2.594 ppm y 2.564 ppm (Figura 3). De ello podemos concluir que las señales a 2.602, 2.576, 2.559, 2.548, 2.542 y 2.525 ppm son las de los metilenos 2' y 3'.

Para la pregnenolona existen dos señales que no aparecen en ninguna de las muestras. La primera es un triplete con valor centrado de

desplazamiento de 2.800 ppm y la segunda un singulete a 2.834 ppm. No se encontró una explicación para este evento; pero es importante mencionar que en el espectro de resonancia protónica en dos dimensiones (Figura 5) se puede observar que estos protones sólo interactúan con ellos mismos, lo que podría deberse a que no pertenecen a la molécula principal.

Se compararon cada una de las muestras con la materia prima; la que se presenta a continuación.

Haciendo una comparación solamente entre los espectros de los productos obtenidos, podemos concluir, de manera general, que prácticamente son idénticos.

En nuestro caso es importante no omitir ninguna diferencia, ya que estamos buscando una explicación para la divergencia entre los puntos de fusión de los distintos productos obtenidos. En la siguiente tabla se presentan las diferencias encontradas.

COMP.	7.780 ppm, 7.713 ppm (multiplete)	4.262 ppm, 4.253 ppm 4.253 ppm, 4.234 ppm (multiplete)
SP10-3	No	No
SP41-4	No	No
SP54-3	Si (+ +)	Si (+)
STERALOIDS	Si (+)	Si (+ +)

Nota: +, se refiere a intensidad

TABLA 17

Una vez más, observamos que existe una mayor similitud, por un lado entre los productos SP10-3 y SP41-4 y por otro entre SP54-3 y STERALOIDS.

La presencia de las señales con δ de aproximadamente 7.7 ppm hace pensar en alguna impureza del tipo aromático, el benceno aparece a $\delta=7.27$ ppm. No hay que olvidar que para la cristalización de SP54-3 se empleó benceno; aunque también para SP41-4, pero al ser una impureza, no es ilógico que aparezca en uno sí y en el otro no. En cuanto a la muestra STERALOIDS el proveedor no explica de que fue cristalizada, pero probablemente también pudo emplearse algún aromático.

En cuanto al otro grupo de señales que aparecen con un δ aproximado de 4.250 ppm, también podrían ser impurezas, los protones de alcohol dan señales en esa región⁴⁸. Como en el caso de la pregnenolona, en el espectro bidimensional (Figura 5), se observa en ambos casos que estos protones sólo interactúan con ellos mismos, lo que apoya la idea de que pertenezcan a una impureza y no a la molécula principal.

Es importante mencionar que los espectros se compararon con el reportado en el Sadtler (1838M) para el hemisuccinato de pregnenolona, y no se encontró ninguna diferencia importante.

VII.4.3.2 ¹³C

La asignación de las señales de cada carbono, es un proceso más fácil ya que éstas aparecen separadas y bien definidas.

El espectro que se anexa para la muestra SP41-4 (Figura 11) fue de gran ayuda, ya permite asignar directamente las señales a cada tipo de carbono. Con estos datos y con los de la espectroscopía en dos dimensiones H-C, es posible asignar los protones a los carbonos correspondientes.

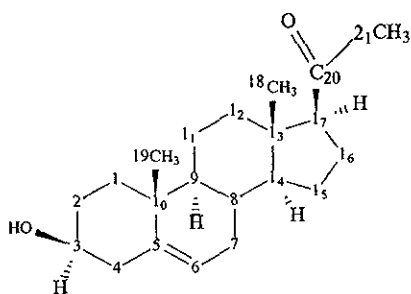
A continuación se presenta una tabla en donde se recopilaron los datos de los espectros de RMN de la pregnenolona y de sus derivados.

Carbono	PREG. Fig.3	SP10-3 Fig.9	SP41-4 Fig.11	SP54-3 Fig.20	STERAL. Fig.26
1	39.447	38.778	38.773	38.606	38.740
2	32.703	28.394	28.397	28.235	28.360
3	71.651	74.414	74.418	74.246	74.380
4	43.248	39.350	39.343	39.431	39.300
5	142.355	140.720	140.720	140.514	140.66
6	121.370	122.910	122.901	122.724	122.89
7	32.438	32.436	32.430	32.274	32.400
8	32.494	32.583	32.591	32.421	32.530
9	57.570	57.453	57.450	57.282	57.410
10	37.314	37.328	37.330	37.164	37.290
11	21.797	21.715	21.717	21.563	21.680
12	25.069	25.025	25.029	24.882	25.010

13	44.323	44.286	44.290.	44.122	44.260
14	51.067	50.847	50.850	50.663	50.740
15	23.353	23.326	23.337	23.440	23.240
16	38.204	37.753	37.755	37.598	37.720
17	63.945	63.898	63.897	63.727	63.850
18	13.425	13.410	13.417	13.277	13.40
19	19.752	19.591	19.584	19.453	19.570
20	208.288	208.286	208.320	208.128	208.37
21	31.428	31.426	31.420	31.283	31.43
1'	--	172.167	172.170	171.958	172.15
2'	--	29.082	29.108	28.956	29.080
3'	--	29.800	29.854	29.911	29.800
4'	--	173.558	173.582	173.452	173.63

TABLA 18

Primero analizaremos las señales comunes entre la pregnenolona y las muestras, es decir, aquellas que presentan los carbonos del esqueleto esteroide.



Como se esperaba, los carbonos 1 (C-1) de cada una de las muestras no presentaron desplazamientos diamagnéticos marcados, con relación al C-1 de la pregnenolona. Los desplazamientos diamagnéticos de los C-2 y C-4, así como el desplazamiento paramagnético de C-3, confirman la esterificación del hidroxilo de la pregnenolona.

La señal de C-3 aparece a campos más bajos para la pregnenolona debido a la función oxhidrilo.

La señal para el C-5 en todos los casos aparece alrededor de 141 ppm así como las del C-6 en 122 ppm, lo que se ajusta a la teoría, ya que las señales de $-C=C-$ usualmente aparecen aproximadamente entre 140-100 ppm⁴⁸.

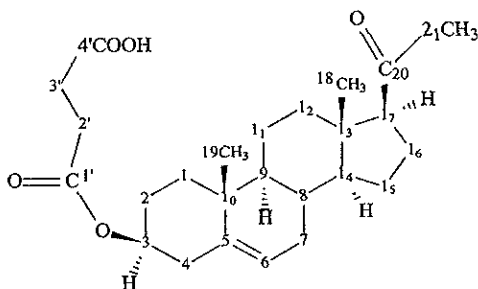
Los carbonos terciarios C-17, C-9 y C-14 están más desprotegidos que los metilenos o los carbonos cuaternarios, de allí que aparezcan con $\delta=63.945$, $\delta=57.570$ y $\delta=51.067$ respectivamente; no obstante el carbono terciario C-8 no presenta esta desprotección, debido a la interacción 1-3 diaxial entre los dos grupos metilos y el hidrógeno.

Las señales de los carbonos cuaternarios C-10 ($\delta=37.314$), C-13 ($\delta=44.323$) y el secundario C-11 ($\delta=21.797$) aparecen a campos altos, por razones similares.

El C-20, quien soporta la función carbonilo, presenta un desplazamiento de $\delta=208.288$ ppm. Usualmente las señales para los carbonilos de cetona aparecen entre 210 y 220 ppm⁴⁸.

Por la presencia del doble enlace en el C-5, el metilo angular de C-19, presenta la señal de $\delta=19.752$ ppm, ubicada a campos más bajos que el correspondiente a C-18 ($\delta= 13.425$ ppm).

Ahora analizando las señales particulares obtenidas para las muestras, observamos que aparecen todas las señales correspondientes al sustituyente.



Para C-1' aparece una señal con un δ aproximado de 172.15 ppm, lo que establece la bibliografía, que los carbonilos de éster se observan alrededor de 165-175 ppm⁴⁸. En cuanto a los C-2' y C-3' los desplazamientos obtenidos también son los esperados, la diferencia de desplazamiento se debe a que el C-3' está unido a un carbonilo de ácido lo que produce que aparezca a campos más bajos, mientras que el C-2'

aparece a campos más altos por estar unido a un carbonilo de ester. Por último el C-4' es el que presenta un δ a campos muy bajos típico de carbonilos de ácidos⁴⁸.

La ausencia de estas señales en los espectros de la pregnenolona, corrobora una vez más la esterificación de la misma.

También se observan algunas señales atribuibles a impurezas,

Carbono	PREG.	SP10-3	SP41-4	SP54-3	STERAL.
Impureza	--	--	206.171	206.000	206.265
Impureza	--	--	--	131.802	131.900
Impureza	--	--	--	129.404	129.354
Impureza	--	--	--	68.087	68.000
Impureza	43.296	--	--	--	--

TABLA 19

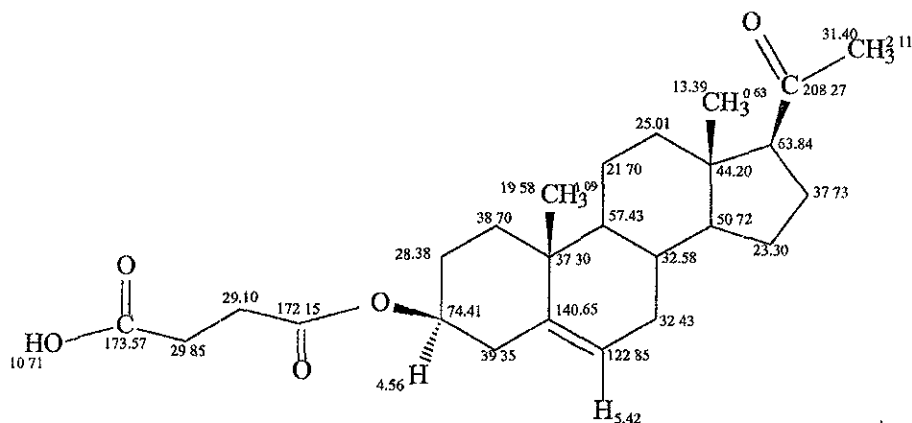
lo que es congruente con lo obtenido en los espectros de resonancia magnética protónica. De hecho, gracias a los espectros bidimensionales (C,H-COSY), es posible relacionar las señales de los protones asignados a impurezas anteriormente con las de los carbonos recopiladas en la tabla anterior.

Señales de ^1H (SP10-3 Y STERALOIDS)	Señales de ^{13}C (SP10-3)	Señales de ^{13}C (STERALOIDS)
7.780 ppm, 7.713 ppm (multiplete)	131.802 ppm 129.404 ppm	131.900 ppm 129.354 ppm
4.262 ppm, 4.253 ppm 4.253 ppm, 4.234 ppm (multiplete)	68.087 ppm	68.00 ppm

TABLA 20

También se observa que para la pregnenolona hay un C con $\delta = 43.296$, sin asignación, que seguramente también se podría relacionar con las señales de protones asignadas a impurezas anteriormente, pero debido a que no se cuenta con el espectro bidimensional de la pregnenolona esto no es posible.

A continuación se presenta la molécula del hemisuccinato de pregnenolona con las asignaciones de desplazamientos promedio.



VII.4.4 DIFRACCIÓN DE RAYOS X

Los resultados que aquí se presentan corresponden al producto SP54-3; el resto de los productos también fueron evaluados pero no se han obtenido los resultados por problemas fuera de nuestro alcance, por lo que no se anexan.

Inicialmente la evaluación por difracción de rayos x se planteó con el fin, de buscar diferencias en la cristalización que pudieran explicar las divergencias entre los puntos de fusión de los productos obtenidos, del producto comercial STERALOIDS y de los puntos reportados en la literatura para estos compuestos; gracias a la ayuda otorgada por la Unidad de Servicios Analíticos de la Facultad de Química de la UNAM, para la interpretación de los resultados, a continuación se presenta un análisis general de los que se consideraron, como más relevantes para este trabajo.

En primer lugar es importante hacer notar que con estos resultados se completa la caracterización de nuestro producto. Se observa claramente el arreglo espacial de los átomos de la estructura esperada y se dan tanto longitudes de enlace como ángulos de torsión (Figura 30). No hay isómeros sino una sola molécula que no muestra haber sufrido algún cambio en la orientación de sus sustituyentes.

Observando los datos del cristal notamos que el grupo espacial es P1 con un Z(número de moléculas por celda unitaria) de 4, esto quiere decir que el cristal mínimo teórico está conformado por un arreglo de 4 moléculas idénticas (Figura 31). Estas se encuentran asociadas por puentes de hidrógeno (señalados con líneas entramadas en la Figura 32), en la tabla anexa a esta figura, las últimas tres columnas se refieren a la longitud de enlace de cada uno de los puentes de hidrógeno presentes. De estos valores los correspondientes a la antepenúltima columna designada como H ... A, en donde A es oxígeno, son notoriamente muy bajos, lo que quiere decir que el enlace es corto y por lo tanto de alta energía. Seguramente esto, podría influir sobre el punto de fusión. La formación del cristal mínimo teórico, depende sensiblemente de las condiciones de cristalización, por lo que es factible pensar en que pudiera construirse un cristal con distinta simetría, por ejemplo, con 2 moléculas por celda unitaria y no 4, lo que definitivamente alteraría el punto de fusión. También es interesante notar el arreglo molecular del derivado obtenido, al introducir una cadena flexible es muy importante saber cual es la orientación preferida y al parecer es sobre el plano de la molécula, con lo que vemos que el hemisuccinato de pregnenolona es una molécula prácticamente plana (Figura 33).

VII.5 PREPARACIÓN DEL HEMISUCCINATO SÓDICO DE LA PREGNENOLONA

Para obtener los derivados hidrofílicos deseados se intentó sintetizar alguna sal del hemisuccinato de pregnenolona. En la tabla 21 se han sintetizado los resultados obtenidos.

Siguiendo el procedimiento descrito por Laubach²⁹ para la preparación de la sal sódica del hemisuccinato de la 21-oxipregnan-3,20-diona, se trató el crudo con 20 partes de NaHCO_3 0.12N. Al tratar de extraer con cloroformo u éter el producto de reacción (diluído con agua y a pH=9), que espuma fuertemente, se obtuvieron emulsiones muy difíciles de romper y que al neutralizar a pH=6, condujeron a una fracción soluble en el medio orgánico (SP3-10, Rend.=39%; p.f 161-72°C, que pareció ser producto crudo un poco más impuro) y otra insoluble en éste y en agua (SP3-9, Rend.=1%). El residuo acuoso produjo al acidulrse a pH=3 un hemisuccinato algo más puro que el crudo de partida (SP3-11, Rend.=5%; p.f 175-9°C) y que no fue extraído por el cloroformo o el éter ni a pH=9 ni a pH=6. Sin embargo, debió haberse formado algo de sal de sodio, de lo contrario no se explicarían la espuma, las emulsiones y la distorsión en el comportamiento de las solubilidades de la pregnenolona y de su hemisuccinato.

VII.5 PREPARACIÓN DEL HEMISUCCINATO SÓDICO DE PRÉGNENOLONA

Clave del crudo	Características del crudo	TRATAMIENTO	REND (%)	p. f (°C)	Cromatograma (R. f)	Clave del prod.
SP3-4	0.0,0.09,0.37,0.51 ^a 184-8	NaHCO ₃ 0.119N	1	--	0.00, <u>0.12^a</u>	SP3-9
			39	161-72	0.00,0.04,0.10, <u>0.28</u> ,0.44	SP3-10
			5	175-9	0.0, <u>0.23</u> ,0.43 ^a	SP3-11
SP7-5	0.00,0.35,0.52 ^a 184-8	NaHCO ₃ 0.075N H ₂ O/CHCl ₃	1	200-?	0.00, <u>0.18</u> ,0.54 ^a	SP26-1
			7	--	0.01, <u>0.22</u> ,0.50,0.61, <u>0.82^a</u>	SP26-5
			89	--	0.00, <u>0.18</u> ,0.54, <u>0.82^a</u>	SP26-2
SP26-2	0.00,0.18,0.54,0.82 ^a --	NaOH 0.05N NaOH 0.075N	13	147-55	0.00,0.04,0.08, <u>0.24</u> ,0.51, 0.61,0.79,0.88 ^a	SP26-11
			22	147-57	0.00,0.04,0.08, <u>0.24</u> ,0.51 0.61,0.79,0.88 ^a	SP26-12
SP11-4	0.00,0.35,0.52 ^a 182-6	NaOH-- 0.16N H ₂ O/Benceno : MeOH (60 : 40)	-	-	-	--
SP11-4	0.00,0.35,0.52 ^a 182-6	CHCl ₃ / Na ₂ CO ₃ 2N	56 17	230-X 165-70	0.00, <u>0.17</u> ,0.53,0.91 ^a 0.00, <u>0.25</u> ,0.51,0.89 ^a	SP33-1 SP33-4
SP24-1	0.02,0.10,0.41,0.61, 0.81 ^b 178-83	CHCl ₃ / NaOH al 10 %/ Ácido succínico.	52 34	178-83 171-6	0.02, <u>0.32</u> ,0.54,0.90 ^a 0.02, <u>0.35</u> ,0.54, 0.91 ^a	SP38-3 SP38-4

SP24-1	0.02,0.10,0.41,0.61, 0.81 ^b 178-83	CHCl ₃ / NaOH al 10 %	88.8 7	177-82 195-200	0.03,0.28,0.55,0.94 ^a 0.02,0.16,0.54 ^a	SP38-1 SP38-6
SP16-1	0.01,0.25,0.46,0.82 ^a 174-86	NaOH (3,3p)	150	180-	0.00,0.57,0.90 ^a	SP16-2

Nota 1: La tipografía indica el valor de R_f asignado para: *Hemisuccinato de pregnenolona (cursiva)*; *pregnenolona (negrita)*; *principal (subrayado)*.

Nota 2: ^aTolueno Acetona (70:30) fresco; ^b *idem*, no fresco; ^c *idem*, no fresco; ^d Cloroformo; Metanol (90:10); ^e *idem*, no fresco.

Nota 3: Los exponentes indican las características del reactivo empleado (ver Apéndice III).

TABLA 21

En un segundo experimento se emplearon 26 partes de NaHCO_3 0.075N, con lo que 1% del crudo resulta insoluble en el medio alcalino y en el orgánico con el que se extrajo, y está constituido por producto crudo sin reaccionar (SP26-1). De la fase alcalina extraída y depurada de cloroformo y de sólidos imponderables, por filtración, se obtuvo, tras acidulación, 7% de un producto (SP26-5), que contiene hemisuccinato más impuro que el crudo. Este hemisuccinato es probablemente el que atravesó por la etapa de sal de sodio pero, curiosamente, no le fue separada la pregnenolona durante la extracción con cloroformo en medio alcalino. Un 89% restante (SP26-2) se encuentra en cloroformo como hemisuccinato parecido al crudo de partida, pero cruzó el filtro en medio acuoso-alcalino junto con la pregnenolona que lo impurifica posiblemente gracias a la acción emulsificante de la pequeña cantidad de sal de sodio formada.

En un intento encaminado a incrementar la basicidad, se extrajo el producto obtenido como material no reaccionado del experimento anterior (SP26-2) disuelto en cloroformo, con NaOH 0.05N. De la fase alcalina resultante se extrajo con cloroformo, tras acidulación a $\text{pH}=3$, un 13% de un hemisuccinato muy impuro (SP26-11). Esto permite concluir que en este caso un 13% pudo formar la sal sódica.

La fase clorofórmica remanente, conteniendo el hemisuccinato que no reaccionó (apx. 87%), se extrajo ahora con NaOH 0.075N y de la fase alcalina extraída con cloroformo se aisló, tras acidulación y nueva extracción con cloroformo, un 22% de hemisuccinato (SP26-12), bastante impuro que pudo haber formado la sal de sodio.

Aparentemente el incremento de la normalidad del álcali favorece la formación de la sal de sodio, aunque ésta no haya sido aislada ni detectada.

En un intento de realizar la reacción en fase homogénea, utilizando un disolvente que permitiera la disolución del crudo y la presencia de agua suficiente para disolver el NaOH y aprovechando experiencias previas en el campo, se trató el crudo con 15 partes de NaOH 0.13N en benceno:metanol 60:40 conteniendo 2.9% de agua y se monitoréo cromatográficamente la reacción a intervalos de 1h.

No se pudo detectar ni disminución de la mancha correspondiente al hemisuccinato, ni la aparición de un producto de bajo R.f, como es de esperarse para la sal de sodio, ni aumento en la mancha correspondiente a la pregnenolona, por hidrólisis del hemisuccinato.

Al aumentar la normalidad de la sosa a 0.16, se observó a las 46h un aumento de la mancha de la pregnenolona así como de la mancha de origen. Bajo

estas condiciones y a ese tiempo se hidroliza el hemisuccinato formando succinato de sodio.

Tomando en consideración el trabajo de Ruzicka²⁸ en el que se prepara el hemisuccinato de testosterona, un alcohol también secundario, empleando carbonato de sodio 2N, se extrajo repetidamente una solución clorofórmica de hemisuccinato crudo (SP24-1) con carbonato de sodio acuoso 2N y tras de neutralizar a pH=7 los extractos, a fin de evitar una hidrólisis, se extrajeron con cloroformo. La fase acuosa neutra resultante, donde debería encontrarse el hemisuccinato sódico, no produjo material alguno al acidularse a pH=3 y la fase clorofórmica contuvo un producto en 17% de rendimiento (SP33-4), que resultó muy similar al crudo de partida.

El cloroformo de la extracción a pH=7, produjo un 56% de rendimiento un producto impuro de alto punto de fusión (SP33-1), que podría ser la sal sódica impura pero que por solubilidad no debería encontrarse allí.

Durante la síntesis del hemisuccinato de pregnenolona con ácido para toluensulfónico como catalizador, se pudo observar que el producto de reacción en agua a pH=7 resultaba turbio, aún después de filtrado al acidularlo a pH=4, precipita totalmente.

Resultaba pues curioso que el hemisuccinato de pregnenolona formado no se encontrara insoluble y se consideró que podrían esta ocurrieno uno de estos dos eventos o ambos:

El hemisuccinato de pregnenolona podría estar a pH=7 como sal sódica soluble en agua y a su vez emulsificcando la pregnenolona no reaccionada o bien el ácido succínico presente en la mezcla de reacción y procedente de la hidrólisis del exceso de anhídrido empleado, podría estar como sal de sodio ($pK_1= 4.16$; $pK_2=5.61$) a pH=7 y actuar como emulsificante del hemisuccinato formado y de la pregnenolona no reaccionada.

Con objeto de esclarecer lo anterior, se efectuó un experimento en el que se suspendieron en agua cantidades de hemisuccinato de pregnenolona (SP24-1) y de ácido succínico equivalentes a las presentes en la mezcla de reacción tras la hidrólisis del exceso de anhídrido succínico. En estas condiciones se tenía 9 veces más de la requerida por la solubilidad del ácido succínico presente (6.8g/100ml).

El resultado fue, en efecto, una suspensión que al ajustar a $p=7$ con NaOH al 10% se enturbia, resulta muy difícil de filtrar y produce finalmente un residuo (SP38-3; Rend=52%; p.f 178-83°C; R.f 0.02,0.32,0.54,0.90) equivalente al material de partida.

Es decir que en esas condiciones, a pH=7, un 52% del hemisuccinato es insoluble y filtrable.

El filtrado turbio, precipita parcialmente a medida que se le acidula y a pH=4 lo hace totalmente y rinde un producto (SP38-4; Rend=34%; p.f. 171-6°C; R.f. 0.02,0.35,0.54,0.91) que también puede considerarse hemisuccinato de pregnenolona crudo y que se encontraba en suspensión y pasaba el filtro, en esas condiciones.

Una vez comprobado en efecto y con el fin de determinar si se debía al ácido succínico o al hemisuccinato, se agitó con agua una solución de hemisuccinato de pregnenolona (SP24-1) a pH=5, sin producirse emulsión alguna, pero al ajustar el pH=7 con NaOH 10% se enturbió. Se diluyó más y se destiló el cloroformo, pero el producto resultante, que ese encuentra aún a pH=7, contiene un sólido que se asienta por reposo, por otra parte queda en suspensión, no separable por filtración. Al calentarse flocula y puede aislarse (SP38-1). Del filtrado transparente, pudo aislarse, por eliminación del agua en rotavapor, un 1% de un producto (SP38-6) que contiene pregnenolona y que por su elevado punto de fusión podría ser la sal de sodio impura.

El experimento corroboró que tanto el ácido succínico como el hemisuccinato de pregnenolona, producen a pH=7 una emulsión en agua en la

que parte del hemisuccinato de pregnenolona se encuentra en suspensión. La sal de sodio probablemente se forma en cantidades muy pequeñas (1%).

Se puede decir que la formación de la sal de sodio del hemisuccinato de pregnenolona no es una reacción simple. En ningún caso fue posible detectar ni aislar la sal de sodio. Al parecer se forma en muy baja proporción y esta pequeña proporción de la sal de sodio del hemisuccinato de la pregnenolona funciona como un jabón, ya que un común denominador de todos los experimentos es que se producen emulsiones y espuma e inclusive, en la mayoría de los casos se logró detectar pregnenolona en la fracción acuosa y hemisuccinato de pregnenolona en la clorofórmica, lo que no sucedería sin un agente emulsificante.

Más tarde se localizaron algunas referencias bibliográficas en donde se menciona la dificultad para formar la sal de sodio de algunos hemisuccinatos esteroides. Aparentemente se puede emplear sosa metanólica en cantidades equimolares y luego secar el producto a presión reducida. Este experimento no se intentó por falta de tiempo, pero teóricamente vemos que una vez más el problema radica en el aislamiento de la sal ya que, la porción equimolecular debe implicar una reacción al 100%, por lo que es muy fácil que el producto se encuentre impurificado con sosa en exceso.

VII.6 SALES DE AMONIO Y DE BARIO DEL HEMISUCCINATO DE PREGNENOLONA

Habiendo observado que el hemisuccinato reacciona en parte con los álcalis, pero sus sales resultan difíciles de aislar del medio alcalino en que son estables, sin que queden impurificadas con el excedente del álcali empleado, se juzgó conveniente ensayar la formación de sales de amonio, ya que el excedente, en éste caso, puede ser eliminado junto con el agua empleada para la reacción, sin que deje residuo alguno y el producto de la reacción sería la sal de amonio, en todo caso, impurificada con el hemisuccinato que no hubiera reaccionado y que podría eliminarse por extracción del sólido con un disolvente orgánico.

Clave del crudo	Características del crudo	TRATAMIENTO	REND (%)	p.f (°C)	Cromatograma (R.f)	Clave del prod.
SP24-1	0.02,0.10,0.41,0.61, 0.81 ^b 178-83	NH4OH 1.075N	26	135-8	0.02, <u>0.44</u> , 0.61 ^b	SP58-1
			37	173-5	0.02, <u>0.45</u> , 0.62 ^b	SP58-2
SP24-1	0.02,0.10,0.41,0.61, 0.81 ^b 178-83	TOL/NH4OH 2.15N	55	165-83	0.03, <u>0.26</u> 0.72,0.89 ^b	SP55-3
SP24-1	0.02,0.10,0.41,0.61, 0.81 ^b 178-83	CHCl3/AGUA DE BARITA	1	--	0.02, <u>0.23</u> , 0.70 ^{b'}	SP56-1

Nota 1: La tipografía indica el valor de R.f asignado para: *Hemisuccinato de pregnenolona* (cursiva); pregnenolona (negrita); principal (subrayado).

Nota 2: ^aTolueno:Acetona (70:30) fresco; ^{a'}idem, no fresco. ^bCloroformo: Metanol (90:10); ^{b'}idem, no fresco

Nota 3: Los exponentes indican las características del reactivo empleado (ver Apéndice III).

TABLA 22

El tratamiento del hemisuccinato de pregnenolona (SP24-1) con 30 partes de hidróxido de amonio 1.075N, extendiendo el producto de reacción sobre una superficie grande, para la rápida evaporación del agua con el amoníaco remanentes a temperatura ambiente y en corriente de aire, condujo, lamentablemente, a un material (SP58-1) que no difiere del producto de partida más que en un punto de fusión más bajo.

A fin de investigar la extensión en que puedan formarse las sales metálicas del hemisuccinato de pregnenolona a partir de álcalis acuosos, se intentó prepara una sal de bario, seguramente insoluble y sin propiedades tensoactivas que interfirieran en su aislamiento y que, probablemente debía tener un grado de pureza tal, que por descomposición pudiera generar una sal metálica pura. Sin embargo, como se observa en la tabla 20, los resultados nuevamente no fueron satisfactorios.

Resumiendo, puede afirmarse que a través de los métodos ensayados, empleando alcális acuosos en agua o en medio orgánico, no fue posible aislar sus sales con el hemisuccinato de pregnenolona y que queda por aclarar la razón por la que en esas condiciones, estas sales, como las de algunos otros hemisuccinatos esteroideos, resultan de tan difícil formación.

VIII. CONCLUSIONES

- Se exploraron tres técnicas de síntesis para el hemisuccinato de pregnenolona.
- Se estudio la cinética de esterificación de la pregnenolona con anhídrido succínico en presencia de piridina, a 100°C, 60°C y temperatura ambiente.
- Se constató la diferencia de la velocidad de reacción en condiciones análogas entre un esteroide con oxhidrilo secundario y uno con oxhidrilo primario y se encontró así explicación a varios datos bibliográficos aparentemente discrepantes.
- Se optimizó un procedimiento tecnológicamente viable, para la síntesis de hemisuccinato de pregnenolona crudo a partir de pregnenolona, anhídrido succínico y piridina con rendimientos del orden del 94-98% del teórico, del que no existen antecedentes bibliográficos, pues en ningún caso se detallan las condiciones empleadas para sintetizar este compuesto a partir de dichos reactivos.

- Se determinó la solubilidad aproximada del hemisuccinato de pregnenolona crudo en 7 disolventes orgánicos diferentes.
- Por vía experimental, se optimizó e implementó un procedimiento de purificación del hemisuccinato de pregnenolona crudo obtenido, que conduce con un rendimiento promedio de 86-87% en peso, es decir, un rendimiento global promedio del 81-85% del teórico, al hemisuccinato de pregnenolona puro. Se encontró que la pregnenolona es muy difícil de separar.
- Se caracterizó el hemisuccinato de pregnenolona puro a través de su punto de fusión, de su comportamiento en cromatografía en película de gel de sílice en aproximadamente 30 sistemas de eluyentes diferentes, de sus espectros en el infrarrojo, de masas y de resonancia magnética nuclear (^1H y ^{13}C) así como difracción de rayos x.
- Se puede decir que se describe por primera vez el hemisuccinato de pregnenolona en base a las siguientes consideraciones:

- Aunque citado en la bibliografía, sólo en un caso se describe su síntesis por un procedimiento criticable y conducente a un producto cuyas características apuntan más a una pregnenolona impura que al producto deseado.
 - La bibliografía adicional consigna 3 otros puntos de fusión más, uno de los cuales se aproxima al encontrado en este trabajo y el de la muestra comercial adquirida no coincide con el reportado por el proveedor.
 - Solamente se encuentra reportado el espectro de resonancia magnética nuclear protónica.
- Dos de las muestras sintetizadas y cromatográficamente puras, poseen más similitud entre sí que una tercera y sus discrepancias espectroscópicas para con ésta, parecen indicar la presencia de una impureza en ellas.
 - Se enfrentó un problema bibliográfico, consistente en la imposibilidad de localizar la descripción de la síntesis así como, de una explicación sobre la incongruencia de los puntos de fusión reportados para un compuesto reseñado y bastante empleado en pruebas farmacológicas y bioquímicas como es el hemisuccinato de pregnenolona.

- No fue posible identificar ni aislar la sal de sodio del hemisuccinato de pregnenolona preparado por reacción del hemiéster con álcalis (NaOH, NH₄OH y Ba(OH)₂ en medio acuoso u orgánico (benceno-metanol) aunque se considera, debido al comportamiento de las mezclas de reacción, que esta se forma en pequeñas cantidades, dependientes de la normalidad del álcali.

- El hemisuccinato sódico de la pregnenolona parece no ser estable a pH inferior a 7 y poseer, aun en presencia de muy pequeñas cantidades del mismo, un fuerte poder emulsificante en agua, que origina que compuestos como la pregnenolona y su hemisuccinato no puedan separarse por filtración de las fases acuosas en que se encuentran en suspensión.

- Tampoco pudo aislarse, aunque probablemente si formarse, el hemimaleato de pregnenolona, siguiendo el procedimiento descrito para el hemisuccinato.

- En el caso del hemimaleato de pregnenolona, a pesar de ser citado un par de veces, la bibliografía resulta aún más pobre que para el hemisuccinato.

- Se recomienda investigar tanto la naturaleza de las dos muestras puras de punto de fusión discrepante, como la causa de la dificultad en la formación de la sal de sodio del hemisuccinato de pregnenolona.

- Es necesario continuar con la investigación sobre el desarrollo de métodos de obtención de estos derivados.

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Fieser, L. and Fieser, M.. **Natural Products Related to Phenanthrene**. 3rd. Ed. Reinhold Publ. Corp. N.Y, 137(1949).
2. *ibid.* pág. 139
3. *ibid.* pág. 138
4. *ibid.* pág. 141
5. *ibid.* pág. 140
6. Schoenheimer, R. and Evans, E.. **Annual Review of Biochemistry**. U.S.A. VI. 139(1937).
7. Fieser, L. y Fieser, M.. **Química Orgánica Superior**. Tratados y Manuales Grijalbo. España., 1895-1896.(1966)

8. Florence, A.T, and Attwood,D.. **Physicochemical Principles of Pharmacy.**
2nd. Ed. Macmillian. Hong Kong. 135. (1994)
9. Sinkula, A.A. and Yalkowsky, S.H. *J. Pharm. Sci.* **65**,181-210.(1975)
10. Riley, T.N. *J. Chem. Educt.* **65**, 947-953.(1988)
11. Hill, R.A.et al. **Dictionary of Steroids. Chemical DATA, Structures and bibliographies.** Chapman & Hall. Great Britain. H-01136, 1991.
12. Devlin, **Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations.** 4th.
Ed.Wiley-Liss. E.U.A, 899-900. (1997)
13. Freeman,H, et. al. **Therapeutic efficacy of delta 5 pregnenolone in rheumatoid arthritis.** *J.Amer.Med.Asoc.* **143**, 338-44.(1950)
14. Pine, S., et.al. **Química Orgánica.** McGraw-Hill. México. 334-5. (1988)

15. Wilson, C. *Textbook of organic medicinal and pharmaceutical Chemistry*.
6th ed. J.B. Lippincott. Toronto. 765.
16. Giral, F., Rojahn, C. "Productos Químicos y Farmacéuticos". Atlante.
México. vol.III. 1655-56.(1946)
17. Lange, W. and Amudson, M. *J. Pharm. Sci.* **51**, 1102-1106.(1962)
18. Guest, M., Kammeree, W. and Berson, S. *J.A.M.A.* **143**, 338-344.(1950)
19. Lamb, J et al. Pregnenolone acetate in treatment of mycetoma
(Nocardiosis). *Amer.Med.Asoc. Archives of Dermatology and Syphilology*.
67(2). 141-145.(1953)
20. Leggenhager, R. Erfahrungen mit Pregnenolon in Dermatologie.
Dermatologica. **114**, 266. (1957)
21. Flood, J. et al. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 10806-10.(1995)

22. Truitt, E et al. Anesthesia. LIV. Effects of Viadril (21-hydroxypregnane-dione) and some water-soluble steroids on brain oxidative phosphorylation) *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* **92**, 297-8.(1956)
23. Frank Panzarella, Doak Pharmaceutical Co., Inc., Pregnenolone hemisuccinate compositions and therapy. U.S Pat. (3,197,367).
27/VII/1965
24. Margineda, A. et al. Structural requirements for the action of steroids as quenchers of albumin fluorescence. *Anales Asoc. Quím Argentina.* **63**, 213-238. (1975)
25. Lubowe, I. U.S. Pat.4,474,763. Skin Preparation. New York, July, 7. (1982)
26. Irwin, R., et al. Steroid Potentiation and Inhibition of N-Methyl-D-Aspartate Receptor-Mediated Intracellular Ca⁺⁺ Responses: Structure-Activity Studies. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 1994. **271**. p.p. 677-682.

27. Pérez, M. and Maier, M. **Mild Deprotection of Steroid Esters by Bis(tributyltin)oxide.** *Tetrahedron Letters*. 36(19), 3311-3314.(1995)
28. Ruzicka, L. and Welstein, A. "Esters of testosterone and the androsterone series". *Helv. Chim. Acta*. 19, 1141-6.(1936)
29. Laubach, G. (to Chas, Pfizer & Co., Inc), "Water soluble esters of pregnanones" U.S. Pat. 2,708,651, May 17, 1955.
30. Philippon, Hempel, Kaspar, et al. (Schering A.G.) "Bacteria-inhibiting steroids". U.S. Pat. 3,415,817 . Appl.02 Mar, 1965.
31. "Pregnane-21-ol-3,20-dione-21-hemisuccinate". Syntex, S.A. Brit. Pat 840,659, July 6, 1960.
32. Hill, M.J. *Amer. Chem. Soc.* 75, 3,020. (1953)
33. Pine, S., et.al. *Química Orgánica*. McGraw-Hill. México. 332.(1988)

34. March, J. **Advanced Organic Chemistry. Reactions, mechanisms and structures.** 4th Ed. Wiley and Sons. E.U.A. 101. (1992)
35. *ibid.* pág. 491
36. Florence, A.T., Attwood, D.. **Physicochemical Principles of Pharmacy.** 2nd. Ed. Macmillan. Hong Kong. 135. (1994)
37. White, H. and Jeffery, J. **Structural Features of Ring A and the Interaction of 20-oxosteroids with Cortisone Reductase.** *Eur. J. Biochem.* **25**, 409-14. (1972)
38. Parsons, J. ,etal. **X-Ray Diffraction powder DATA for Steroids: Supplement VII.** *Henry Ford Hosp. Med. Bull.* **14**, 387-397. (1966)
39. Steraloids Inc. P.O. Box 310 Wilton N.H. 03086, U.S.A. Cat. No.: Q5525. **5-Pregnen-3 β -ol-20-one Hemisuccinate.** (1998).
40. Yamashita, H., etal. *Agric. Biol. Chem.* **39**(10) 2077-8. (1975)

41. Nakanishi. **Infrared Spectroscopy**. Cap.II. Table.8. p.p.38.
42. *ibid*.p.p.39
43. Balieu E. et.al. *Bull.Soc.Chim.Biol.* **44**, 823-39. (1962)
44. Tòkes, L., Djerassi, C. *J.Org.Chem.* **32**,1012-18.(1967)
45. Friebolin, H. **Basic One- and Two- Dimensional NMR Spectroscopy**.
2ndEd.VCH. Alemania. 38.(1993)
46. Kirk, D., etal. **A Survey of yhe High-field 1H NMR Spectra of the Steroid Hormones, their Hydroxylated Derivatives, and Related Compounds**. *J.Chem:Soc: PERKIN TRANS.* **2**,1567-1594.(1990)
47. Krysztof, J. **NMR Spectra of some Cyanosteroids**. *Steroids.* **19**(2). 189-196.(1972)

48. Friebolin, H. **Basic One- and Two- Dimensional NMR Spectroscopy.**
2aed.VCH. Alemania. 42-43.(1993)
49. Gyermek, L., Iriarte, J. and Crabbe, P. -**Steroids. CCCX. Structure-
activity relationship of some steroidal hypnotici agents.** *J.med.Chem.*,
11 (1) 117-25 (1968).
50. Loynes, J.S. and Gowdey, C.W. -**Cardiotonic activity of certain steroids
and bile salts.** *Canad. J med. Sci.*, 30, 325-32. (1952)
51. Stoppani, A. O.M., Brignone, C.M.C. de, and Brignone, J.A. - **Structural
requirements for the action of steroids as inhibitors of electron
transfer.** *Arch. Bioche. Biophys.*, 127, 463-75. (1968)
52. Schwenk, E., Riegel, B., Moffett, R.B. and Stahl, E. - **The preparation of
the homologs of 3-hydroxy-12-ketocholanic acid.** *J. Amer. Chem Soc.*,
65, 549-51. (1943)

APENDICE I

MONITOREO CROMATOGRÁFICO

Se utilizaron placas de 5x10cm de gel de sílice 60 con indicador F₂₅₄ de un espesor entre 0.2-0.25mm (Merck).

Las placas se activaron a 100°C durante 1h y se conservaron todo el tiempo en desecador.

Los testigos se prepararon en tubos Eppendorf de 1.5ml a una concentración de 10mg/ml y las muestras se diluyeron convenientemente para alcanzar una concentración aproximadamente igual.

Para la preparación de las muestras se utilizó inicialmente diclorometano como disolvente. A partir del experimento SP36 se cambió de disolvente por la mezcla benceno-metanol (60:40).

Las muestras se aplicaron con micropipetas de vidrio de 5 μ l (DRUMMONN MICROCAPS).

La elución de las placas se efectuó con los eluyentes resultantes de las pruebas realizadas (Apéndice II).

Para el revelado de las placas secas al aire, se siguió el siguiente esquema:

1. Observación con luz ultravioleta de λ corta.
2. Aspersión con H₂SO₄ 5N y revelado a 100°C durante 5-10min.
3. Observación inmediata con luz ultravioleta de λ larga.

APENDICE II ELUYENTES

MEZCLA	PROPOR.	ORIGEN R.f	PROD R.f	PREG R.f	SUPERIOR R.f	RELACION RfProd/Rfpreg	OBSERVACIONES
Tolueno:Acetona	90 :10	0.02,0.06	0.09	0.26	-	0.29	Todas las muestras corren poco
Tolueno:Acetona	80 :20	0.02,0.20	0.21	0.40	-	0.52	En general no hay buena separación entre manchas
██████████	██████████	0.02	0.36	0.56	0.76	0.64	Hay buena separación pero la mancha del producto principal se colea un poco
Tolueno:Acetona	50 :50	0.00	0.51	0.64	-	0.80	No hay separación
Tolueno: Etanol	80 :20	0.00,0.16	0.52	0.56	-	0.93	No hay separación entre la mancha del producto y la de la pregnenolona
AcOEt:Acetona	90 :10	0.00,0.14	0.43	0.53	-	0.81	No hay separación
AcOEt:Acetona	70 :30	0.09	0.51	0.64	-	0.80	No hay separación
AcOEt:Acetona	50 :50	0.10	0.56	0.65	0.74	0.86	No hay separación
AcOEt:EtOH	90 :10	0.00	0.47	0.60	-	0.78	No hay separación
AcOEt:EtOH	70 :30	0.00,0.32	0.58	0.68	-	0.85	No hay separación
AcOEt:EtOH	25 :75	0.01,0.45	0.69	0.80	-	0.86	No hay separación
AcOEt:EtOH	50 :50	0.47	0.66	0.78	-	0.85	No hay separación
AcOEt:H2O	90 :10	-	0.57	0.57	-	1	No hay separación
AcOEt:Hexano	90 :10	0.02	0.47	0.64	0.76	0.73	La mancha del producto principal corre muy bien pero la separación con la pregnenolona es muy poca
AcOEt:Hexano	80 :20	0.02	0.30	0.55	0.71	0.54	Hay buen corrimiento y buena separación entre las muestras.
AcOEt:Hexano	75 :25	0.03	0.33	0.57	0.71	0.58	Muy parecido al anterior
AcOEt:Hexano	50 :50	0.02	0.07	0.40	0.59	0.18	La separación entre el producto y la pregnenolona es buena pero el producto casi no se despegó del origen

CONTINUA. .

CHCl ₃ :Acetona	90 :10	0.01	0.12	0.45	0.74	0.27	No hay buena separación entre las manchas del origen y la del producto pero sí entre éste y la pregnenolona
CHCl ₃ :Acetona	70 :30	0.03	0.23	0.55	0.76	0.42	Hay buen corrimiento y buena separación
CHCl ₃ :Acetona	50 :50	0.02	0.40	0.66	0.79	0.61	No hay buena separación entre el producto y la pregnenolona
CHCl ₃ :Acetona	40 :60	0.02	0.43	0.65	0.75	0.66	Buena separación y buen corrimiento
CHCl ₃ :Acetona	30 :70	0.03	0.45	0.73	0.77	0.62	No hay buena separación entre producto y pregnenolona
CHCl ₃ :Hexano	90 :10	0.04	0.04	0.14	0.21	0.28	No hay separación
CHCl ₃ :MeOH	80 :20	0.03	0.26	0.71	0.94	0.80	Buena separación. Disminuye la separación y aumenta el corrimiento
CHCl ₃ :Benceno	90 :10	0.02	0.78	0.78	0.78	1	No hay separación
CHCl ₃ :AcOEt	90 :10	0.02	0.10	0.41	0.69	0.59	No hay separación entre las manchas de origen y el producto pero sí entre éste y la pregnenolona
CHCl ₃ :AcOEt	50 :50	0.02	0.22	0.51	0.69	0.43	Al parecer hay muy buena separación pero no corren mucho.
CHCl ₃ :AcOEt	30 :70	0.02	0.21	0.55	0.67	0.38	Mejor que el anterior ya que hay más corrimiento sin castigar la separación
CHCl ₃ :AcOEt	20 :80	0.03	0.26	0.57	0.72	0.46	Muy bueno corrimiento y separación
AcOEt:Acetona	50 :50	0.10	0.56	0.65	0.74	0.86	No hay separación
Benceno:MeOH	60 :40	0.02	0.61	0.73	0.80	0.83	No hay separación

Inicialmente se empleó el sistema Tolueno:Acetona (70:30) y se encontró que es muy importante emplearlo recién preparado a fin de que los resultados sean reproducibles. Más tarde se tomó de la bibliografía relacionada⁴⁰ el sistema Cloroformo: Metanol (90:10) que mostró funcionar muy bien, ya que permite mayor desarrollo de las sustancias y una buena separación entre las mismas. También resulta importante emplearlo recién preparado.

APENDICE III

REACTIVO	CARACTERÍSTICAS	PROCEDENCIA
ACETATO DE ETILO ¹	Destilado 68.5-94 °C	LAB.324 Fac.Química, UNAM
ACETATO DE ETILO ²	Reactivo Analítico	QUÍMICA, JVC
ACETONA	Destilada	LAB.324 Fac.Química, UNAM
ÁCIDO CLORHÍDRICO	Reactivo Analítico	BAKER
ÁCIDO p-TOLUENSULFÓNICO	Monohidratado, Reactivo Analítico	B.T.K.
ÁCIDO SUCCÍNICO	p.f. 185-88°C	LAB.324 Fac.Química, UNAM
ÁCIDO SULFÚRICO	Reactivo Analítico	MALLINCRODT
ANHÍDRIDO ACÉTICO	Reactivo Analítico	MONTERREY
ANHÍDRIDO MALEICO ¹	p.f. 51-3°C (pureza 99%)	MERCK-SCHUCHARDT
ANHÍDRIDO SUCCÍNICO ¹	p.f. 124-5°C	LAB.324 Fac.Química, UNAM
ANHÍDRIDO SUCCÍNICO ²	p.f. 105-7°C	LAB.324 Fac.Química, UNAM
ANHÍDRIDO SUCCÍNICO ³	p.f. 100-6°C	LAB.324 Fac.Química, UNAM
BENCENO ¹	Reactivo Analítico	MERCK
BENCENO ²	Destilado, 68-71°C	LAB.324 Fac.Química, UNAM
BICARBONATO DE SODIO	xxxx	B.T.K.
CARBONATO DE SODIO	xxxx	BAKER
CLOROFORMO ¹	Reactivo Analítico	MALLINCRODT
CLOROFORMO ²	Reactivo Analítico	UNI888RQ
CLORURO DE METILENO ¹	xxxx	B.T.K.
CLORURO DE METILENO ²	Reactivo Analítico	BAKER
CLORURO DE METILENO ³	Destilado, 36°C	LAB.324 Fac.Química, UNAM
DIOXANO	Destilado, 90-1°C	GEDEON RIDCHER

ETER ETÍLICO (anh.)	Reactivo Analítico	MALLENCKRODT
ETER ISOPROPÍLICO	Tratado con bisulfito de sodio	B.T.K.
ETERATO DE TRIFLUORURO DE BORO	Anhidro	B.T.K.
HEXANO ¹	xxxx	B.T.K.
HEXANO ²	Destilado. 57-8.5°C	LAB.324 Fac.Química, UNAM
HEXANO ³	Reactivo Analítico	MERCK
HEXANO ⁴	Hexanos para HPLC	CHROMANORM
HIDRÓXIDO DE AMONIO	xxxx	BAKER
HIDRÓXIDO DE BARIO	xxxx	BAKER
HIDRÓXIDO DE POTASIO	xxxx	B.T.K.
HIDRÓXIDO DE SODIO	xxxx	BAKER
METANOL ¹	Destilado	LAB.324 Fac.Química, UNAM
METANOL ²	Destilado. 58°C	LAB.324 Fac.Química, UNAM
METANOL ³	xxxx	BAKER
METANOL ⁴	Absoluto. Reactivo analítico	BAKER
PAPEL pH	pH indicador escala 1-13	TÉCNICA QUÍMICA
PIRIDINA ¹	Pureza 99.8%	BAKER
PIRIDINA ²	Reactivo Analítico	BAKER
PLACA ANALÍTICA	Gel de sílice con indicador (20x20)	MERCK
PLACA PREPARATIVA	Gel de sílice con indicador (20x20)	MERCK
PREGNENOLONA ¹	p.f. 189-94°C	SYNTEX
PREGNENOLONA ²	p.f. 193-6°C	PROQUINA
TOLUENO ¹	Destilado. 101°C	LAB.324 Fac.Química, UNAM
TOLUENO ²	Destilado. 98.5°C	LAB.324 Fac.Química, UNAM

xxxx No hay especificaciones

APENDICE IV

PREPARACIÓN DE ANHÍDRIDO SUCCÍNICO⁴⁹

Sustancias:

- 30g de ácido succínico¹.
- 50ml. Anhídrido acético¹.
- Éter etílico

Material:

- Matraz redondo (250ml) con refrigerante de reflujo y trampa de cloruro de calcio en la boca.
- Embudo Büchner y matraz Kitasato para filtración al vacío.

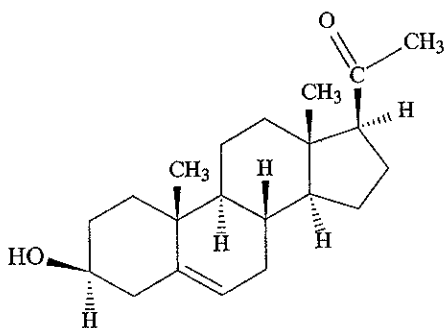
Procedimiento:

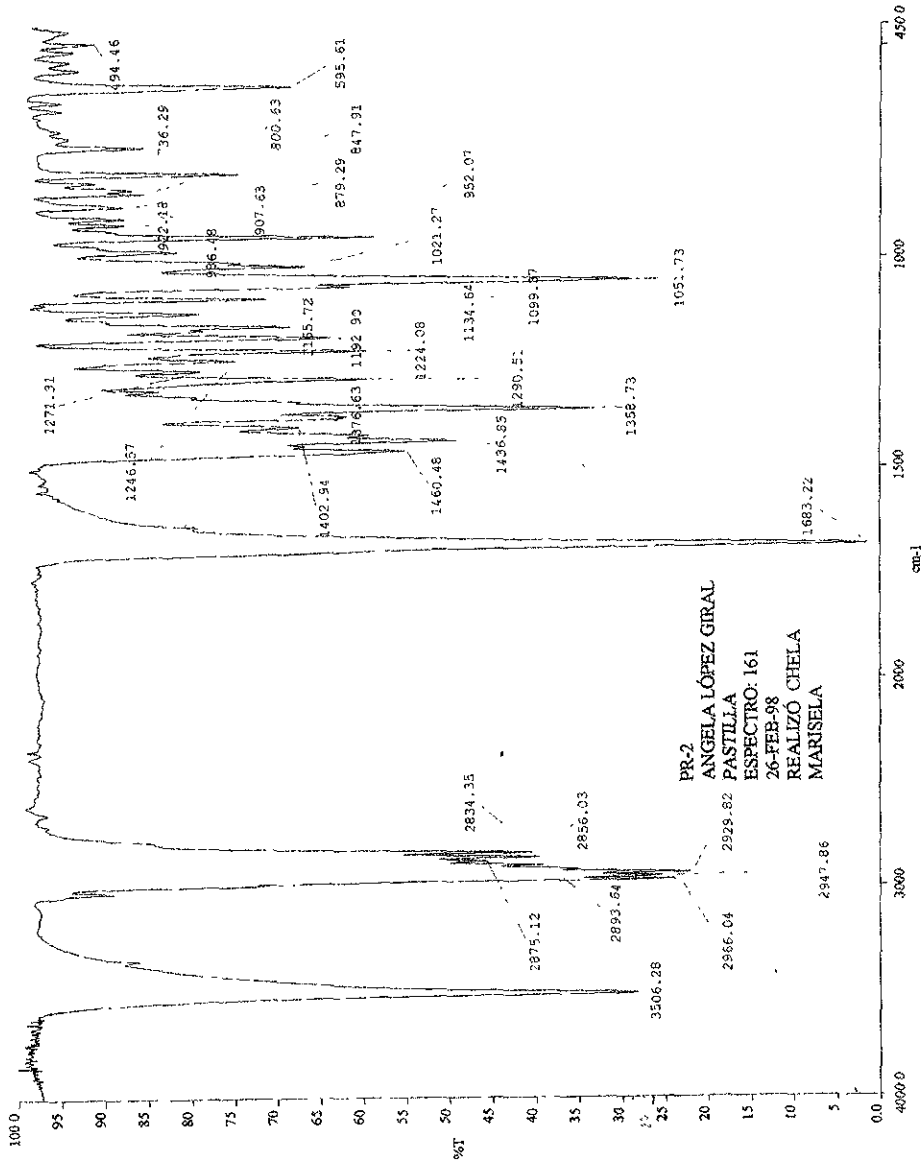
El ácido succínico y el anhídrido acético se colocan en un matraz redondo con refrigerante de reflujo y trampa de CaCl_2 y se calienta agitando suavemente hasta obtener una solución transparente. Conseguido esto, se calienta durante 1h, al cabo de la cual se retira del calentamiento sin quitar el refrigerante ni la trampa de CaCl_2 y se deja enfriar en reposo. Cuando comienza a cristalizar se introduce en hielo. Los cristales formados se filtran con vacío y se lavan varias veces con éter (teniendo mucha precaución para que no se hidrate el producto con la humedad del ambiente).

APENDICE V

ESPECTROS

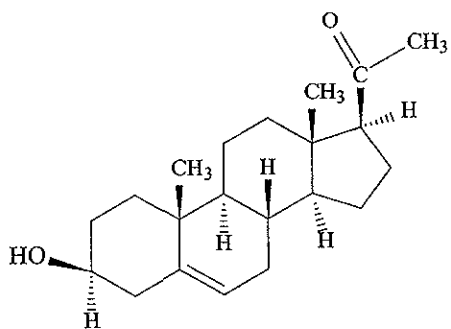
FIGURA 1. ESPECTRO EN EL INFRARROJO DE LA PREGNENOLONA





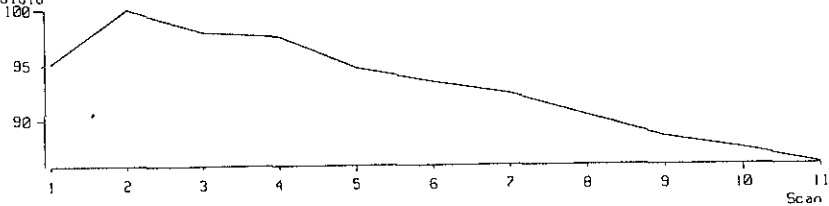
122

FIGURA 2. ESPECTRO DE MASAS DE LA PREGNENOLONA



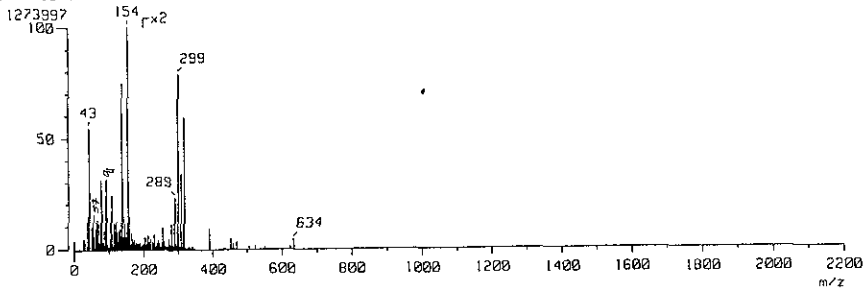
[TIC]

Date : 00-Mar-98 17:31
Data : OT542_PR-2_001
Sample: MATRIZ: Alcohol 3-nitro benzoico
Note : Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigacion (USAI), F O UNAM
Inlet : Direct Ion Mode : FAB+
Ion Species : Normal Ion (MF-Linear)
TIC Range : m/z 0 to 2200 Output RT Range : 0.00 to 1.54 min
20361616



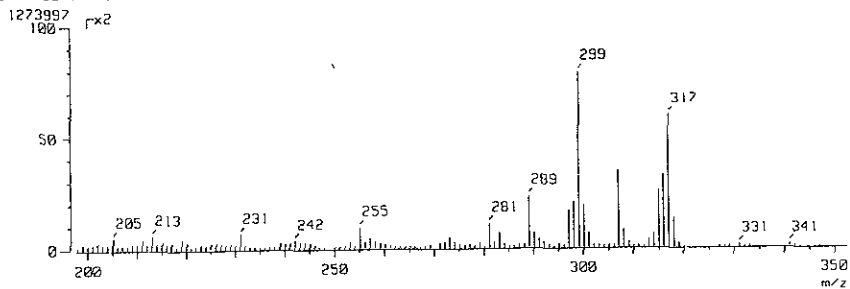
[Mass Spectrum]

RT : 0.77 min Scan# : (3,9) Temp : 6.4 deg C
Ion Mode : FAB+ Int : 121.50



[Mass Spectrum]

RT : 0.77 min Scan# : (3,9) Temp : 6.4 deg C
Ion Mode : FAB+ Int : 121.50



[Mass Spectrum]

RT : 0.77 min Scan# : (3,9) Temp : 0.0 deg C
Ion Mode : FAB+ Int : 121.50

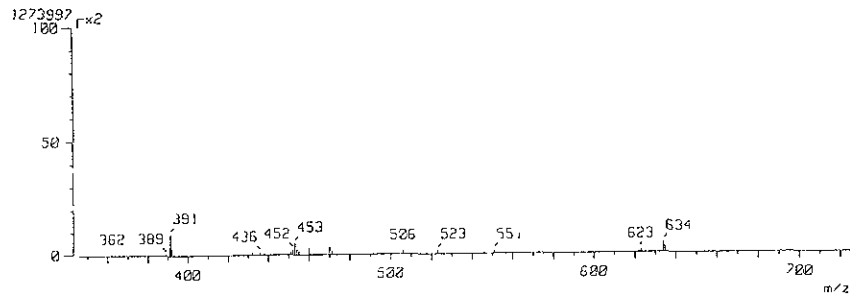
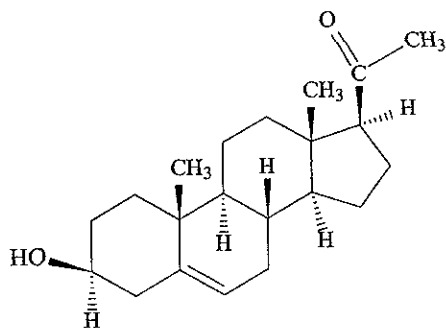
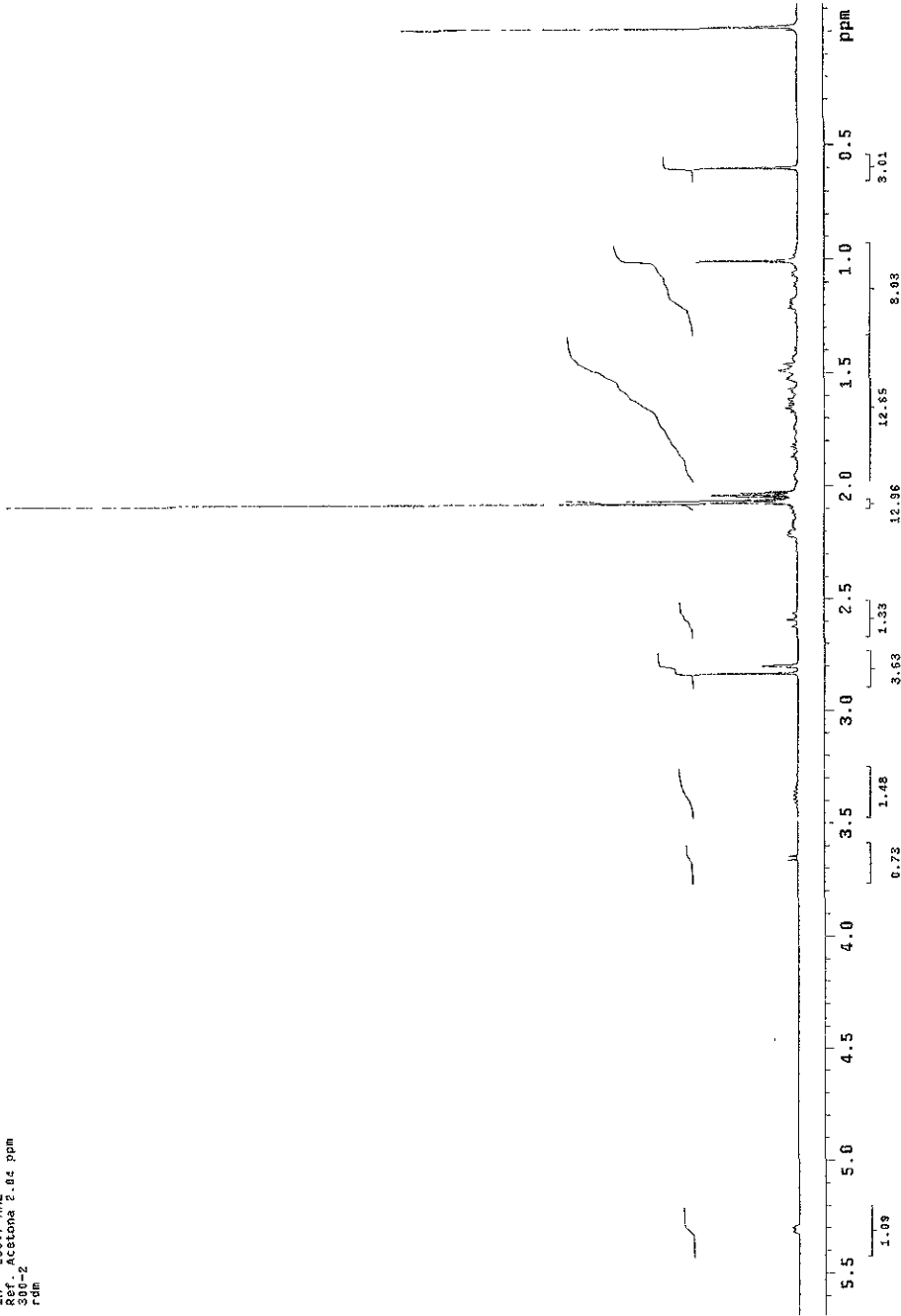


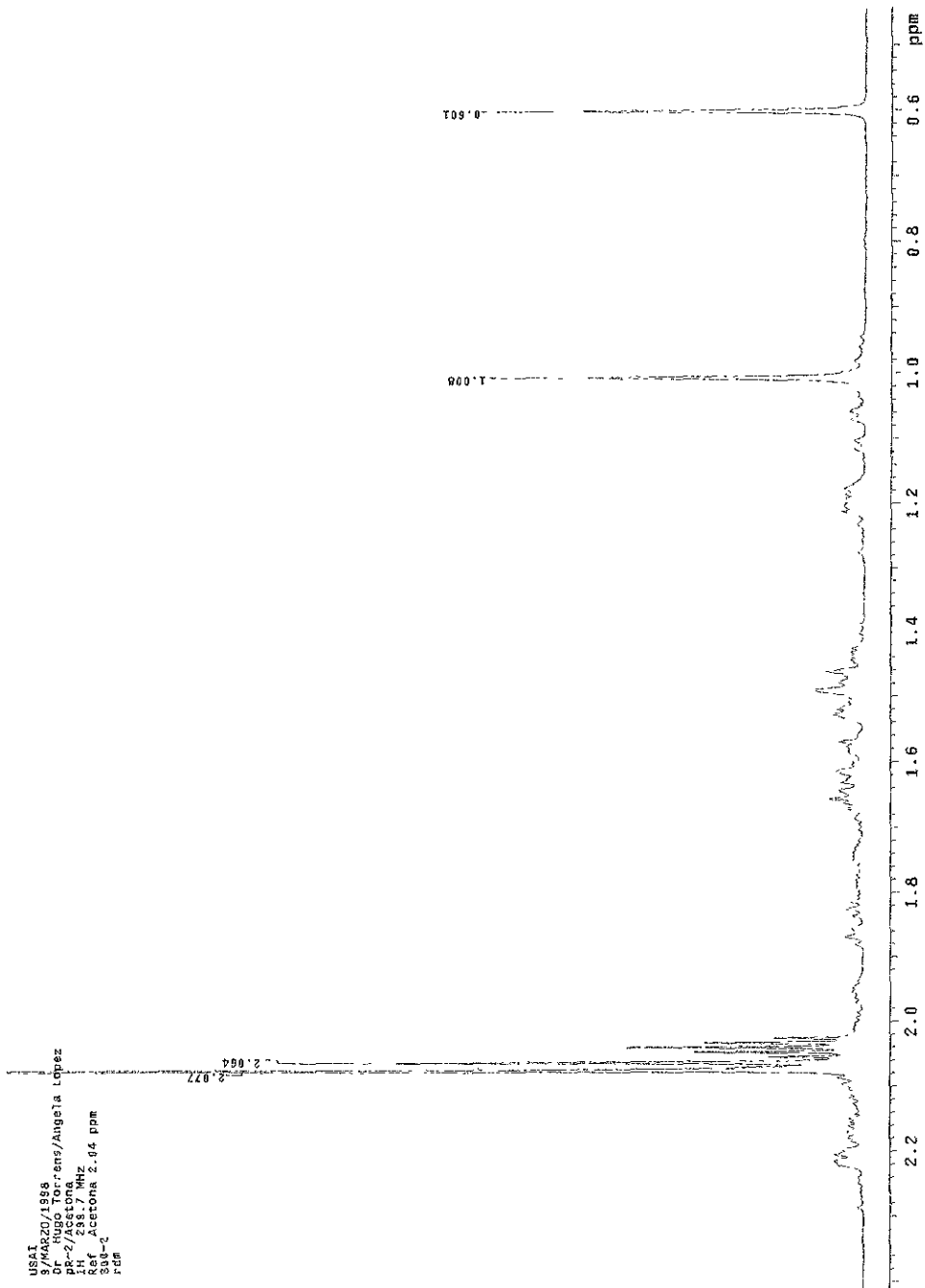
FIGURA 3. ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (^1H) DE LA PREGNENOLONA



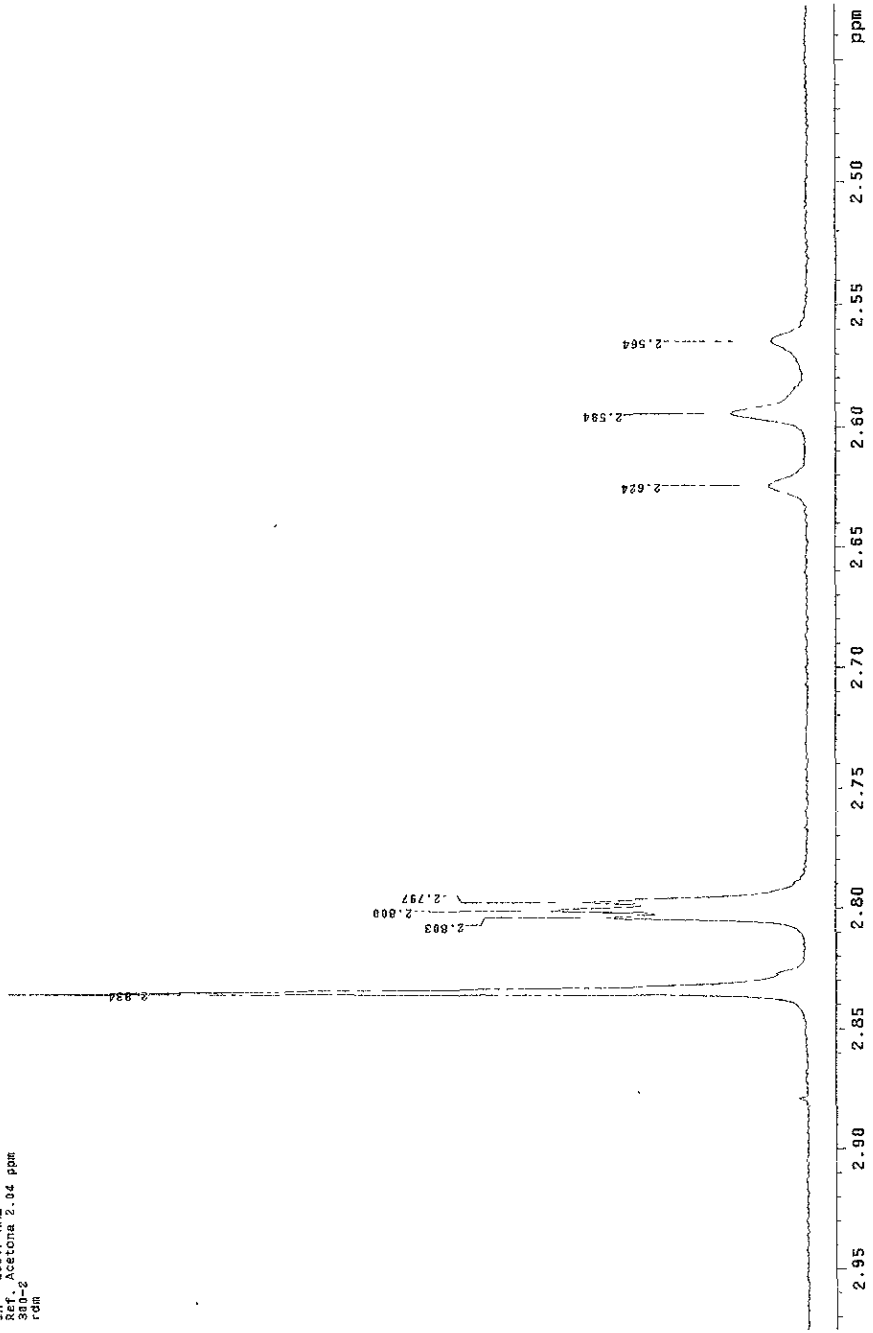
9/11/82
07/14/82/1986
Dr. Hugo Torrens/Angela Lopez
PR-2/Acetona
LN 288.7 MHz
301-Acetona 2.04 ppm
rdm



USAI
9/MARZO/1988
1700 mg
100 mg - ems/Angela Lopez
DP-2/USCDOA
1H 258.7 MHz
Ref Acetona 2.65 ppm
338-2
FDR



S//MAK2D/1386
PR-2/acetone
1H 289.7 MHz
Ref. Acetone 2.04 ppm
380-2
TOM



USAI
9/MARZO/1988
Dr. Hugo Torrens/Angela Lopez
Ref. Acetona 2
300-Z
rdm

3.662

3.392

3.375

3.358

3.410

3.429

3.336

3.323

3.283

ppm

3.25

3.30

3.35

3.40

3.45

3.50

3.55

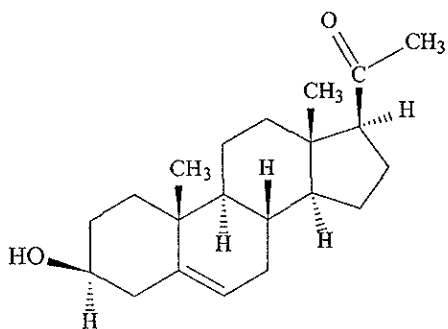
3.60

3.65

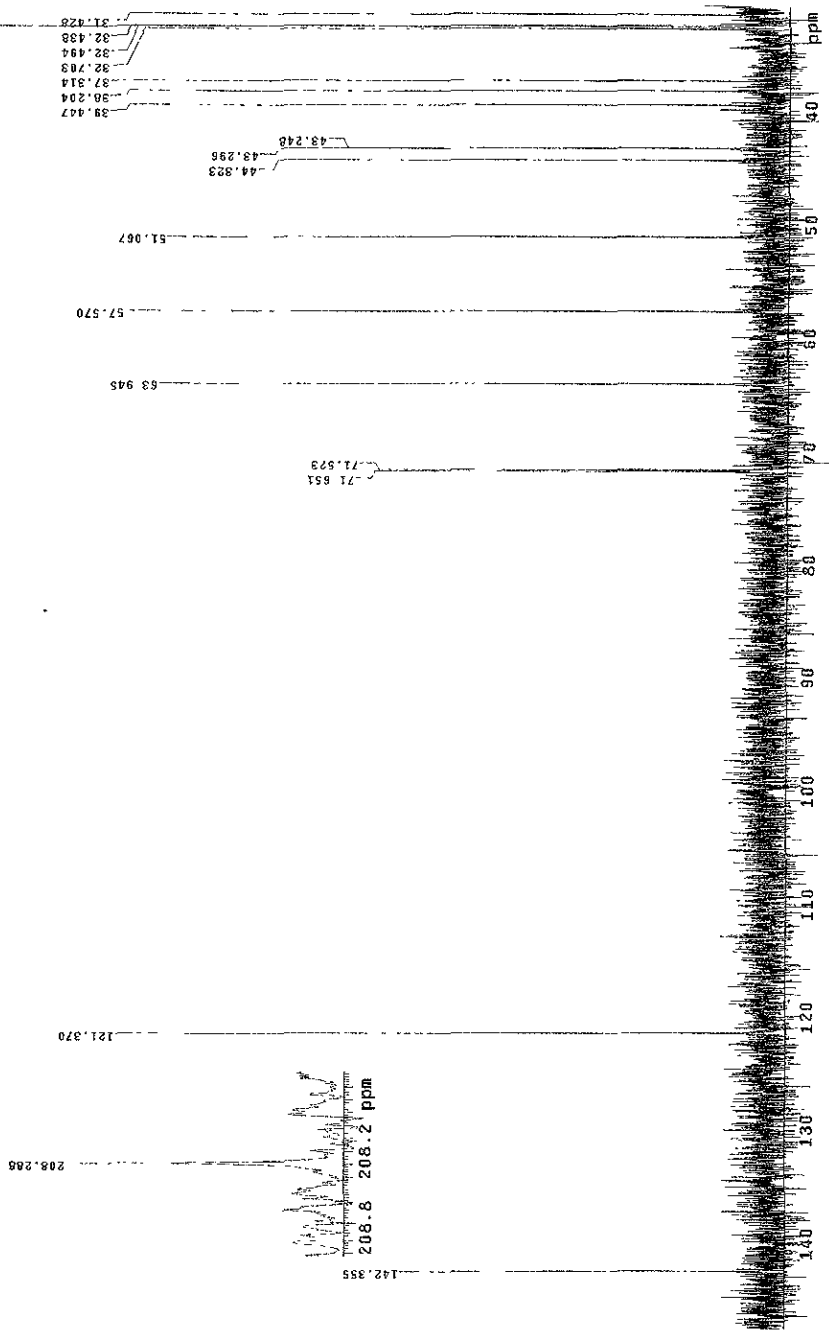
3.70

129

FIGURA 4. ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (^{13}C) DE LA PREGNENOLONA



USAF
 MAR 20 1988
 Dr. Hugo Torres/Angelita Lopez
 PR-2/ALCETONA
 13C 75.3 MHz
 300-2 Acetona 25.8 ppm
 rdb



USAT
9/MARZO/1958
Dr. Hugo Torrens/Angela Lopez
PC-2/Acetona
MHz
Res. Acetona 23.6 ppm
300-2
rdm

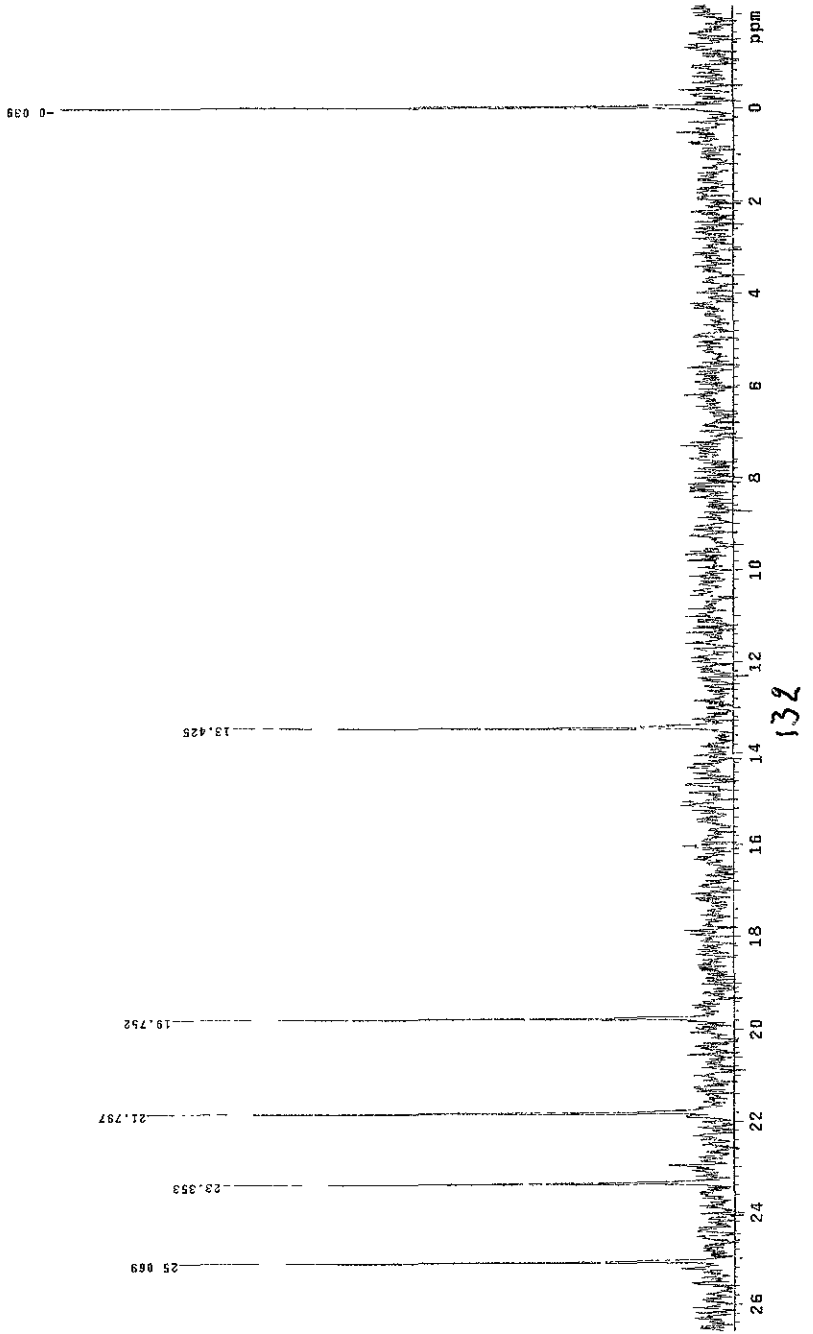
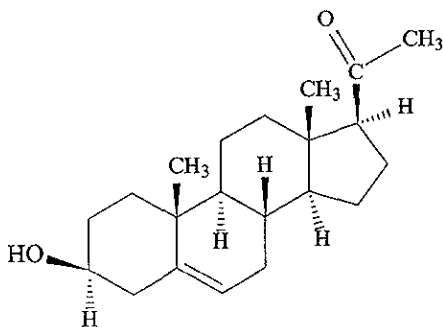


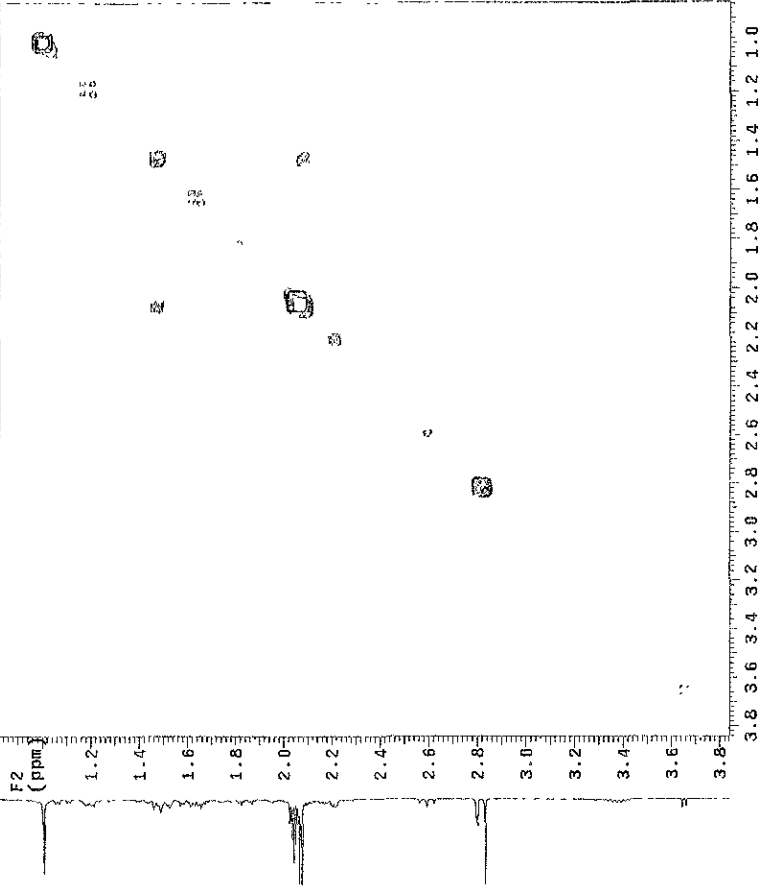
FIGURA 5. ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR
(H,H-COSY) DE LA PREGNENOLONA



USAT
 9/24/820/1988
 Dr. Hugo Torrents/Angela Lopez
 PK-2/Acetona
 H1 298.7 MHz
 200-Acetona 2.04 ppm
 rdm

Solvent: Acetone
 Ambient temperature
 INOVA-300 "Inv300-2"
 PULSE SEQUENCE: rctlayh
 Relax. delay arrayed

Acq. time 0.231 sec
 Width 2212.4 Hz
 2D Width 2212.4 Hz
 128 points
 128 increments
 OBSERVE H1, 299.5982718 MHz
 DATA PROCESSING
 F1 D6, BEP, PROCESSTIME 5.00
 F1 Size 1024 x 1024
 Total time 21 minutes



F1 (ppm)

S/MARZO/1338
 Dr. Hugo Torrents/Angelia Lopez
 PK-2/Acetona
 28.74 MHz
 Ref. Acetona 2 04 ppm
 300-2
 .rdm

Solvent: Acetone
 NMR/500 temperature
 NMR/500
 PULSE SEQUENCE: rct1xjh
 Relax. delay arrayed

Acq. time 0.231 sec
 Width 2212.4 Hz
 F1 width 2212.4 Hz
 F2 width 2212.4 Hz
 128 increments
 OBSERVE HI, 239.6982718 MHz
 DATA PROCESSING
 F1 DATA PROCESSING
 F2 DATA PROCESSING
 Sine bell 0.029 sec
 FT size 1024 x 1024
 Total time 21 @ 10 minutes

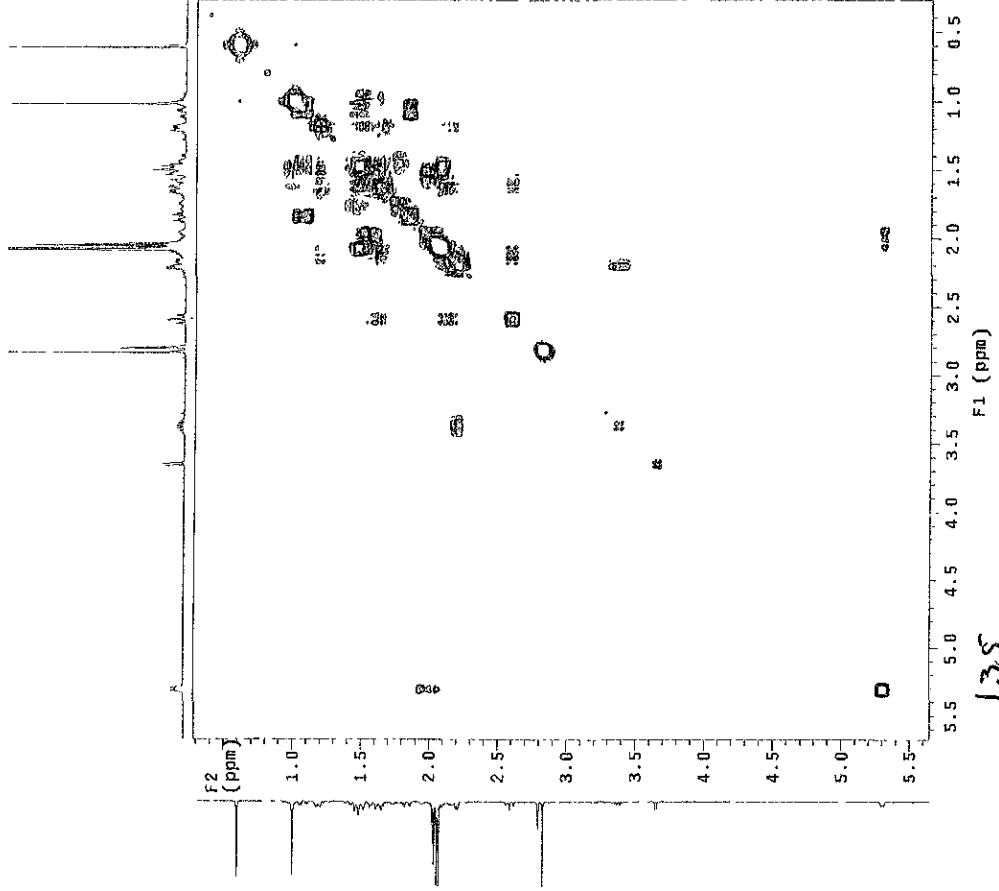
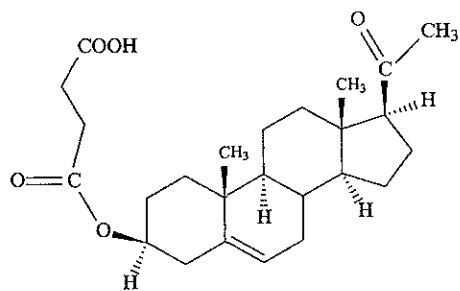
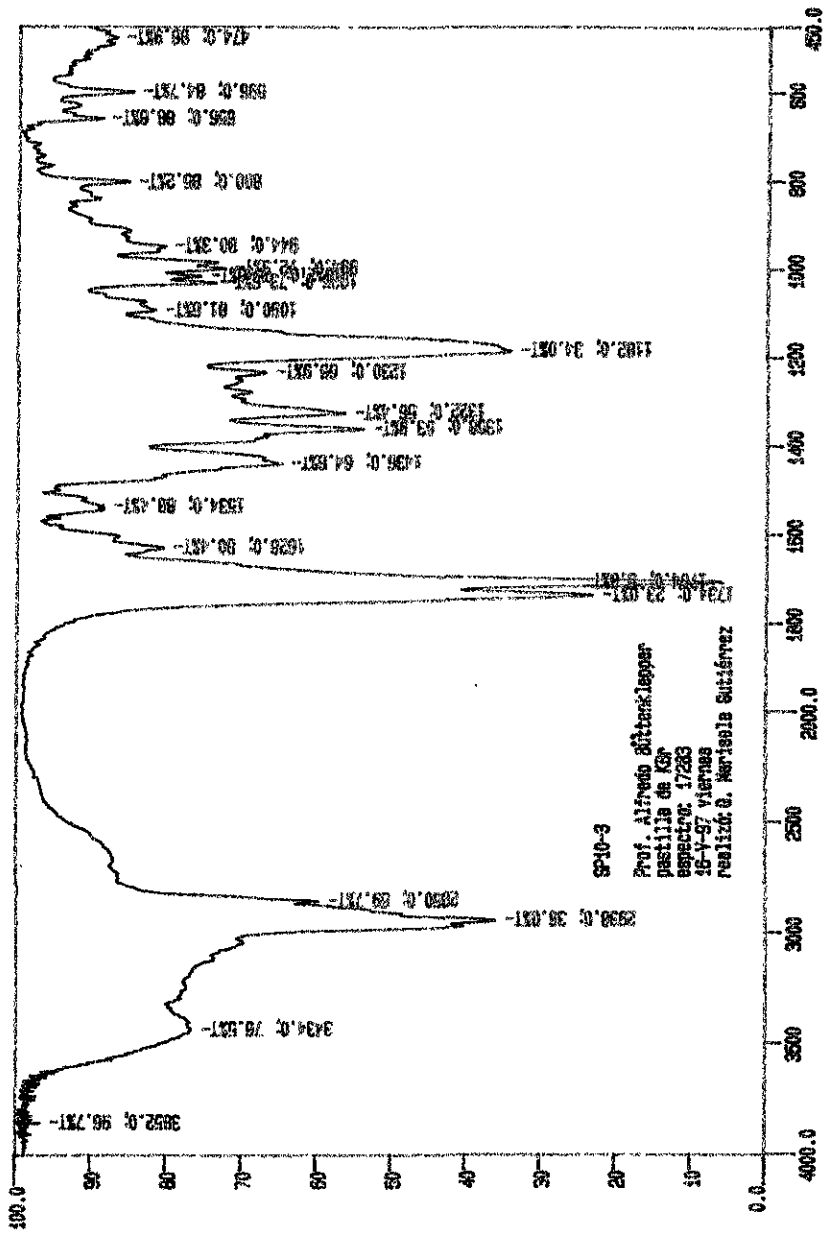


FIGURA 6. ESPECTRO EN EL INFRARROJO DE SP10-3



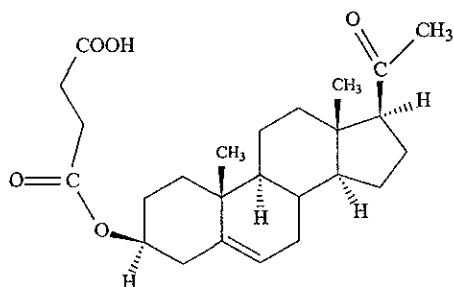


SP-10-3
 Prof. Alfredo Bittenslepper
 Pastilla de KBr
 Espesidade: 17283
 18-11-57 Viçosa
 Realizado G. Norberto Sullgravez

OK-1

137

FIGURA 7. ESPECTRO DE MASAS DE SP10-3



[TIC]
 Data : 07055_5P103_003 Date : 10-Jun-97 13:37
 Sample: Matriz: Alcohol Nitrobenzilico
 Note: Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigacion (USAI), F.O. UNAM
 Inlet: Direct Ion Mode: FAB+
 Ion Species: Normal Ion [MF-Linear]
 TIC Range: m/z 0 to 2200 Output RT Range: 0.00 to 1.30 min

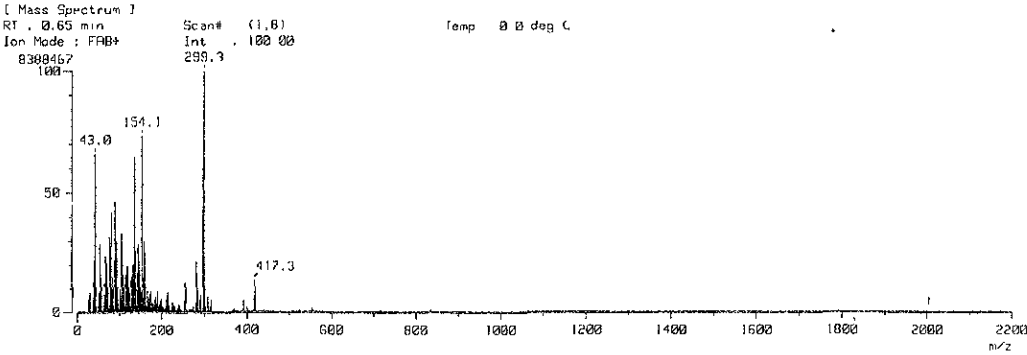
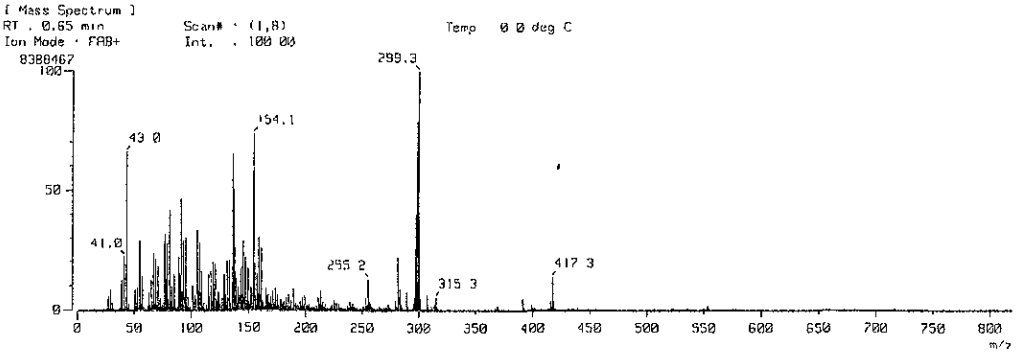
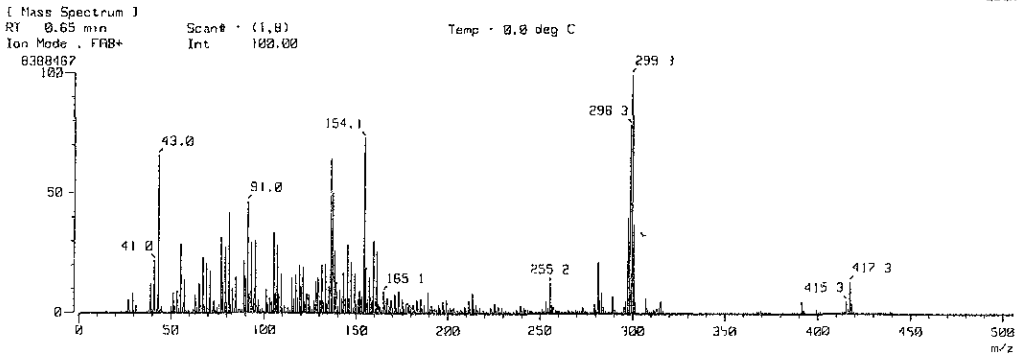
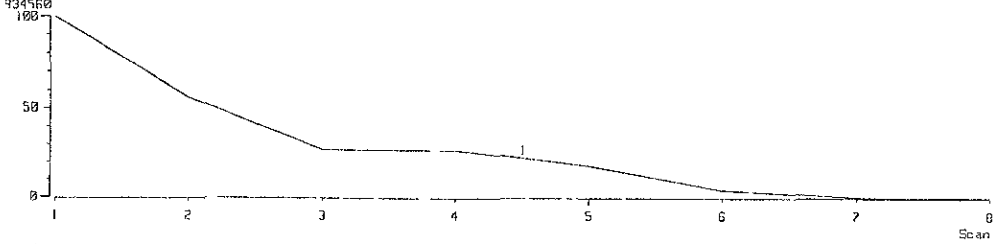
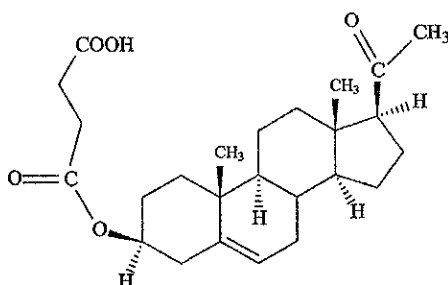
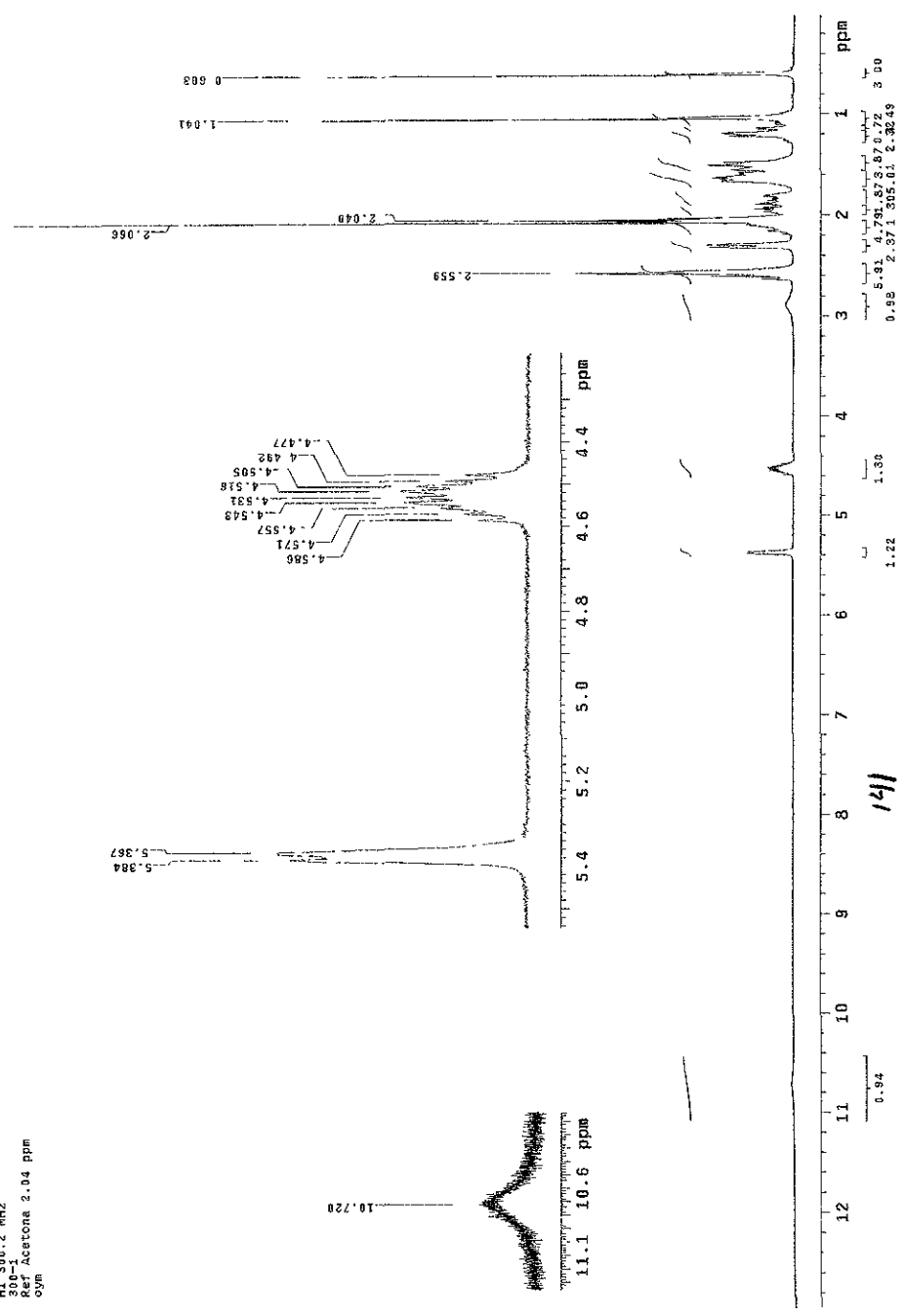


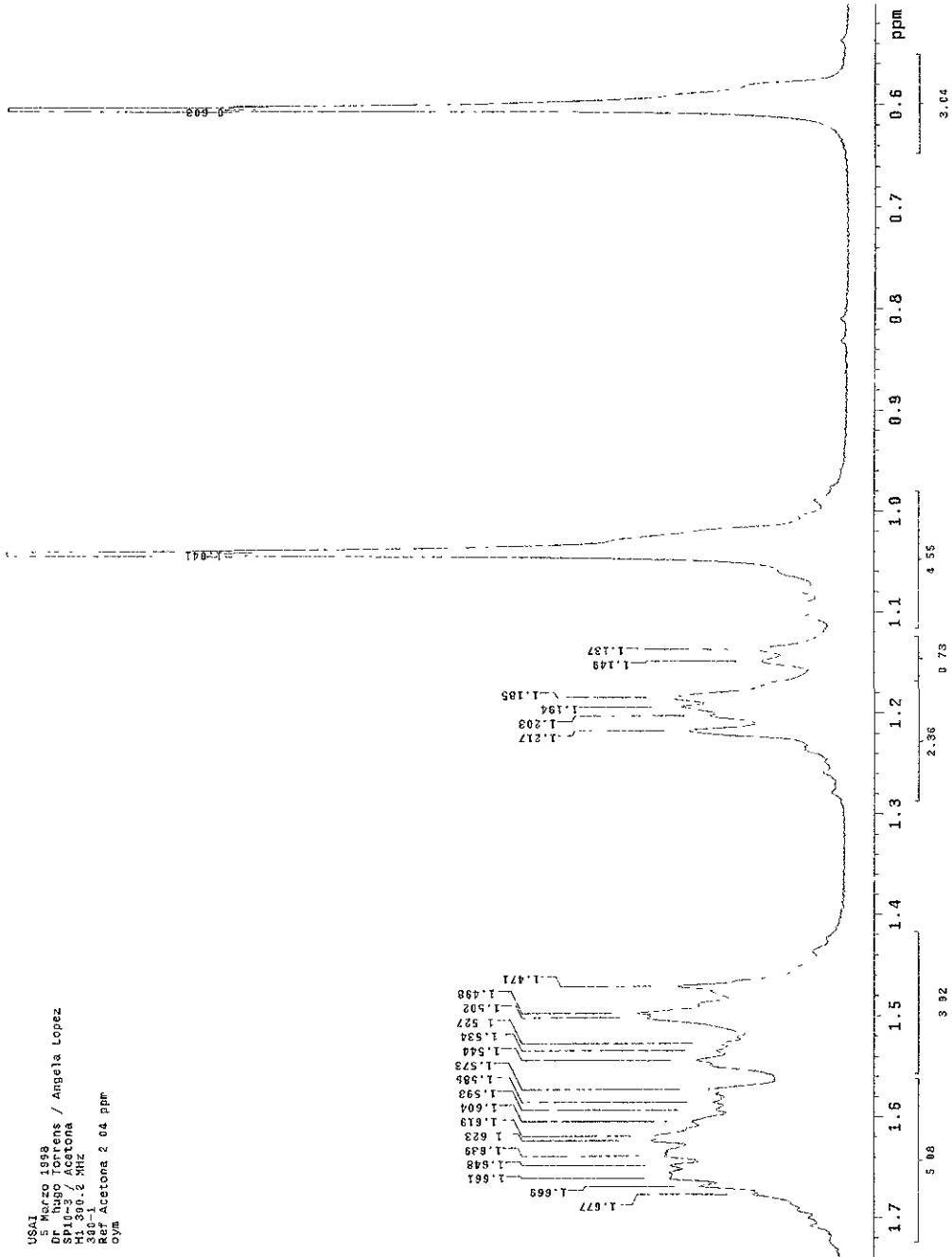
FIGURA 8. ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (^1H) DE SP10-3



UG41
 5 Marzo 1993
 Dr. Hugo Torrens / Angela Lopez
 SP18-3 / Acetona
 H₂ 300.2 MHz
 Ref Acetona 2.04 ppm
 oym

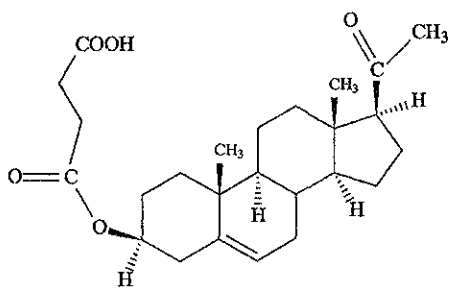


USAI
5 Marzo 1988
Dr. Hugo Torres / Angela Lopez
H1 300 MHz
380-1
Ref Acetona 2 04 ppm
oym

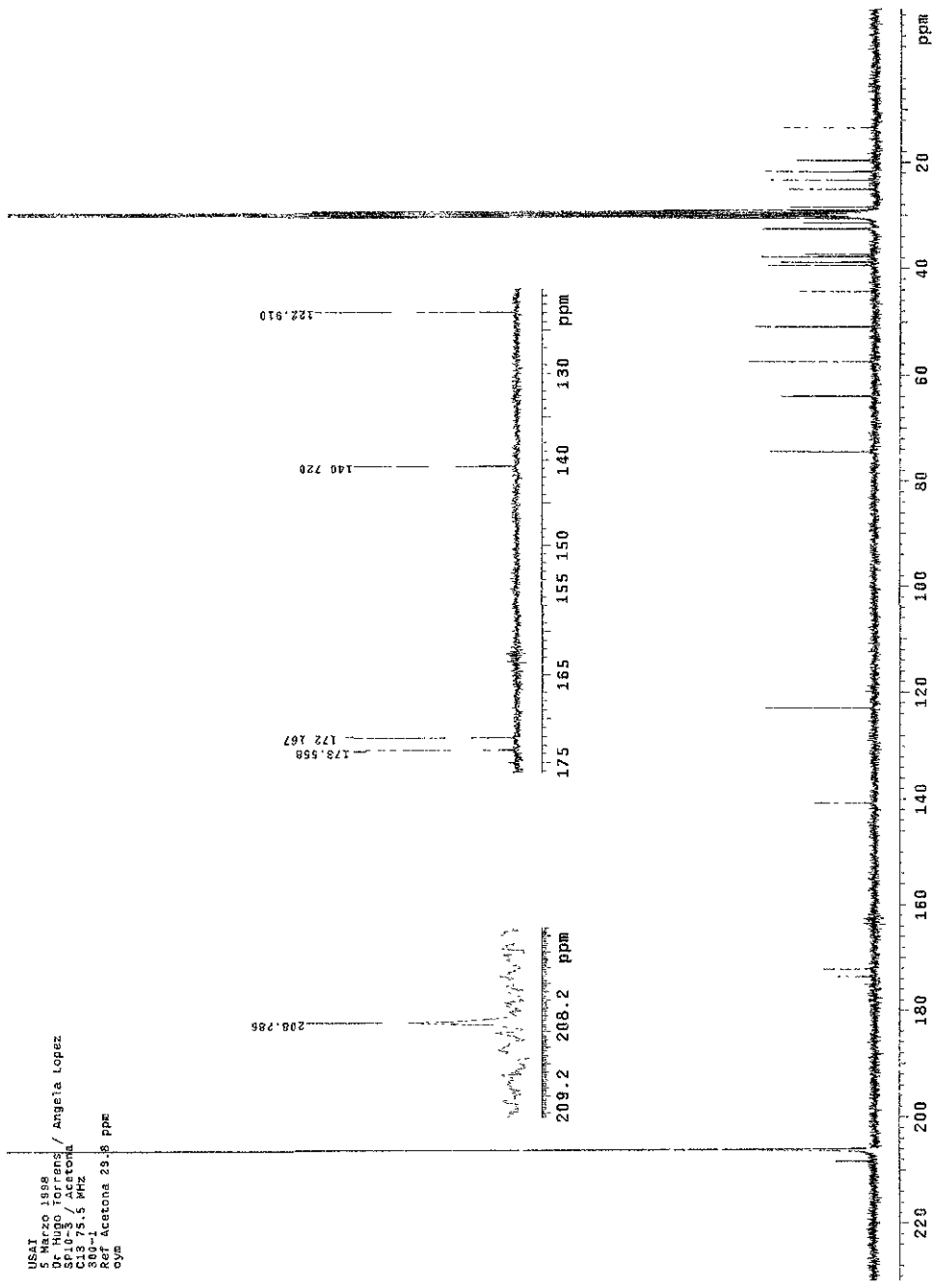


142

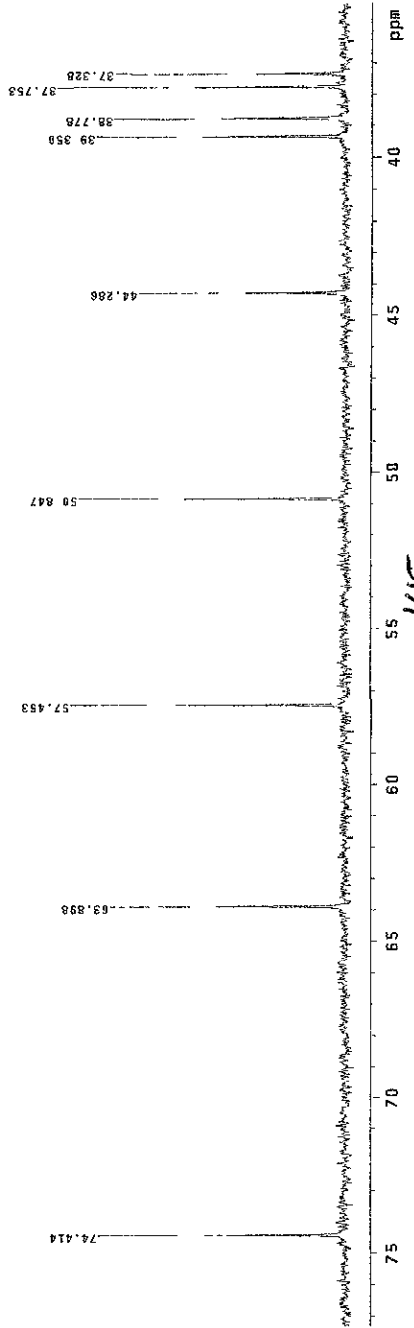
FIGURA 9. ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR
(^{13}C) DE SP10-3



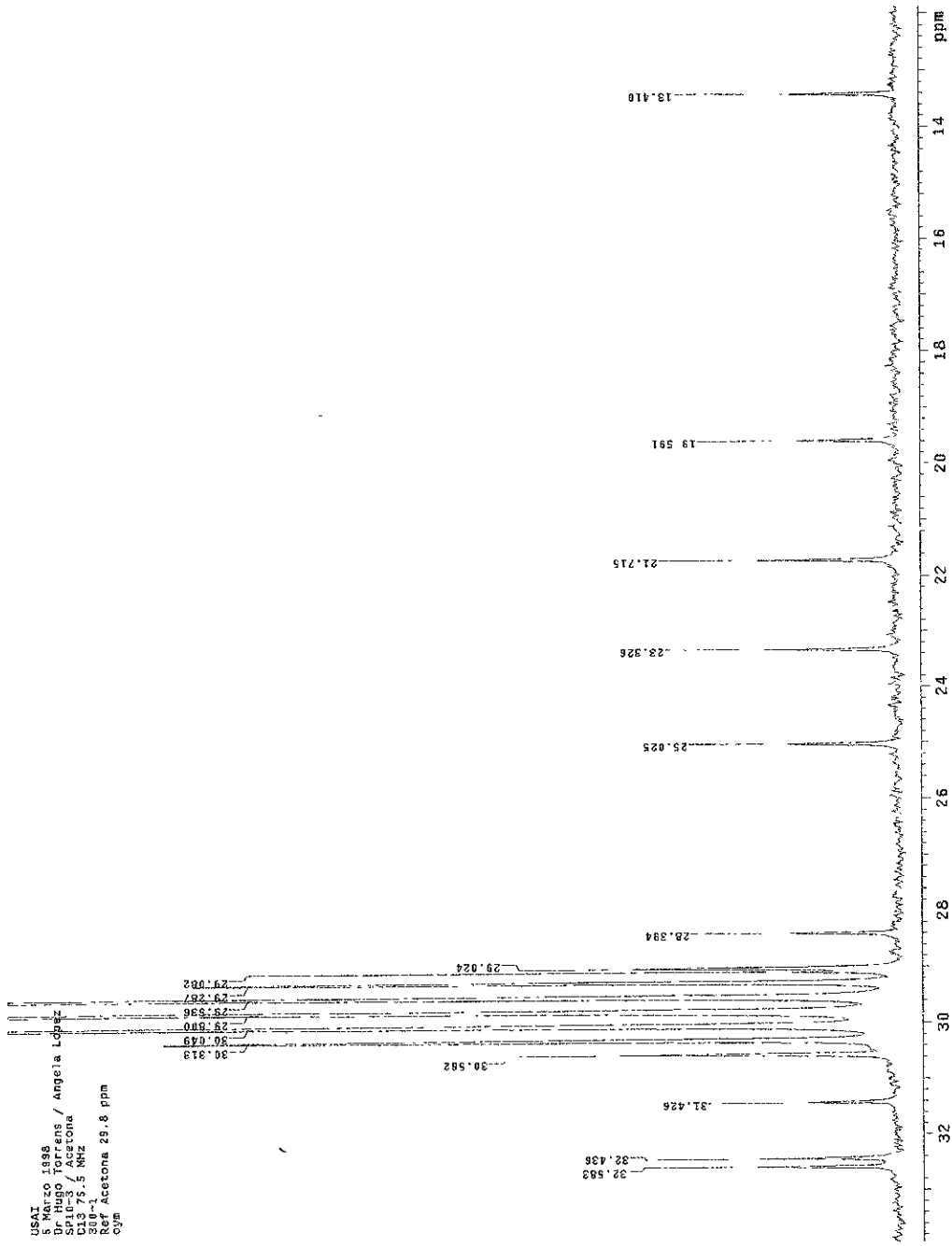
USAI
5 Marzo 1996
S. Lopez / Angela Lopez
SP10-3 / Acetona
C13 75.5 MHz
300--1
Ref acetona 23.8 ppe
Sym



5 Marzo 1996
Dr. Rugo Torrens / Angela Lopez
C13 75.5 Acetona
300-1 MHz
Ref Acetona 23.8 ppm
oym

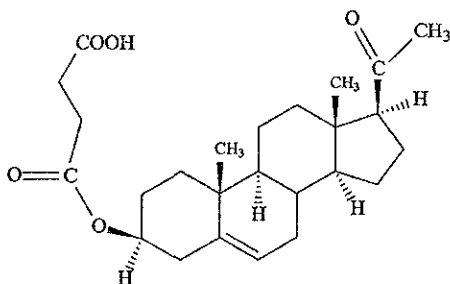


USAI
March 0, 1988
Dr Hugo Torrens / Angela Lopez
SP10-3 / Acetona
D13 75.5 MHz
P88
P89 Acetona 29.8 ppm
cym



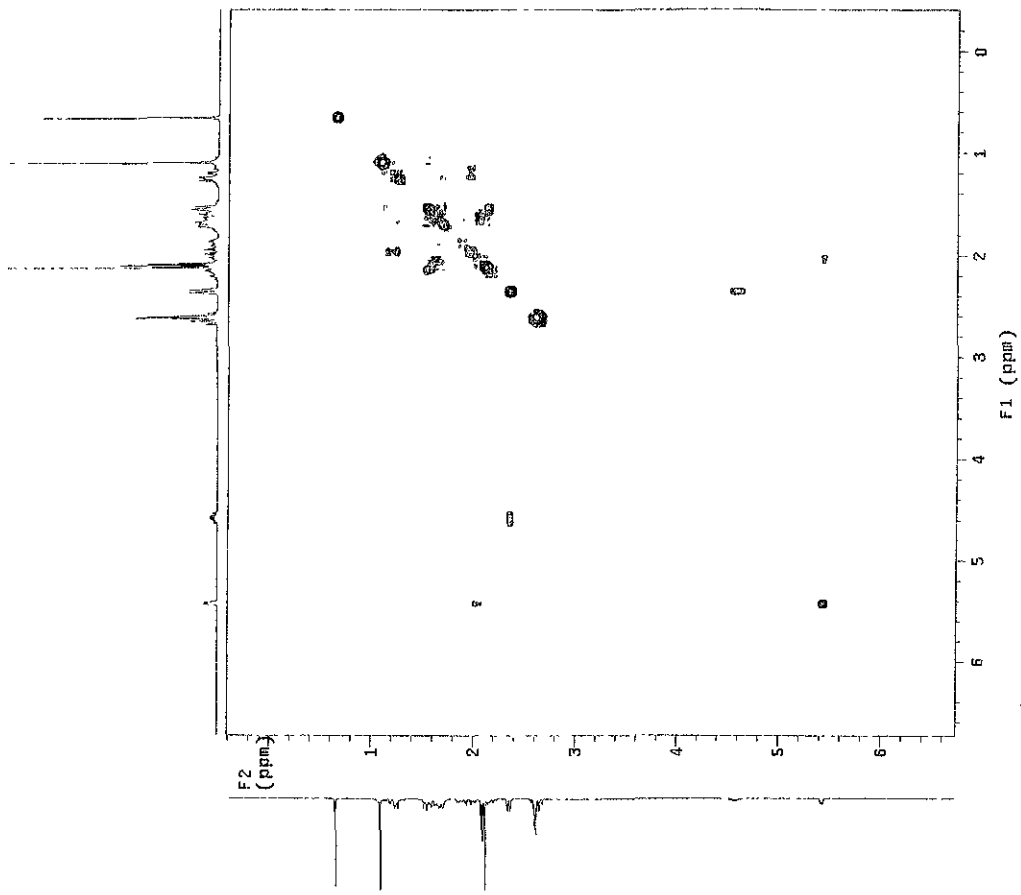
9/16

FIGURA 10. ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR
(H,H-COSY) DE SP10-3



USA
INCO 1338
Dr. Hugo Torrens/Anbela Lopez
SP41-4/Acetona & Deuterada
H1 299.7 MHz
300.72
rbs/rbc

Solvent: Acetone
Ambient temperature
INVA-300 Inv300-2
PULSE SEQUENCE: rslayh
Relax. delay arrayed
Acq. time 0.239 sec
Width 2139.7 Hz
FID width 2139.7 Hz
Channels 2
128 increments
OBSERVE H1 299.6882560 MHz
DATA PROCESSING
SINUS 0.000 sec
FID 0.000 sec
Sine bell 0.030 sec
FT size 1024 x 1024
Total time 10 minutes

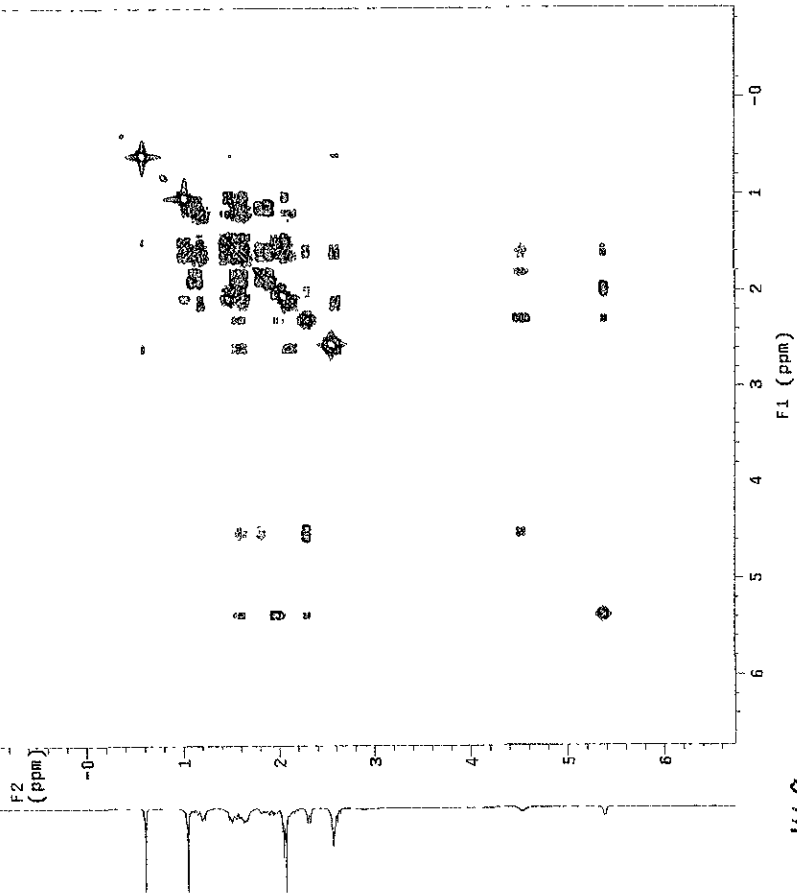


148

USAI
5 Marzo 1988
Dr. Hugo Torrens / Angela Lopez
SP10-3 / Acetona
300-1 300.2 MHz
Ref Acetona 2.04 ppm
0.0%

Solvent - Acetone
Pulse sequence - zgpg30
INDOR=300, INVDOR=1
PULSE SEQUENCE: zgpg30
Relax. delay arrayed

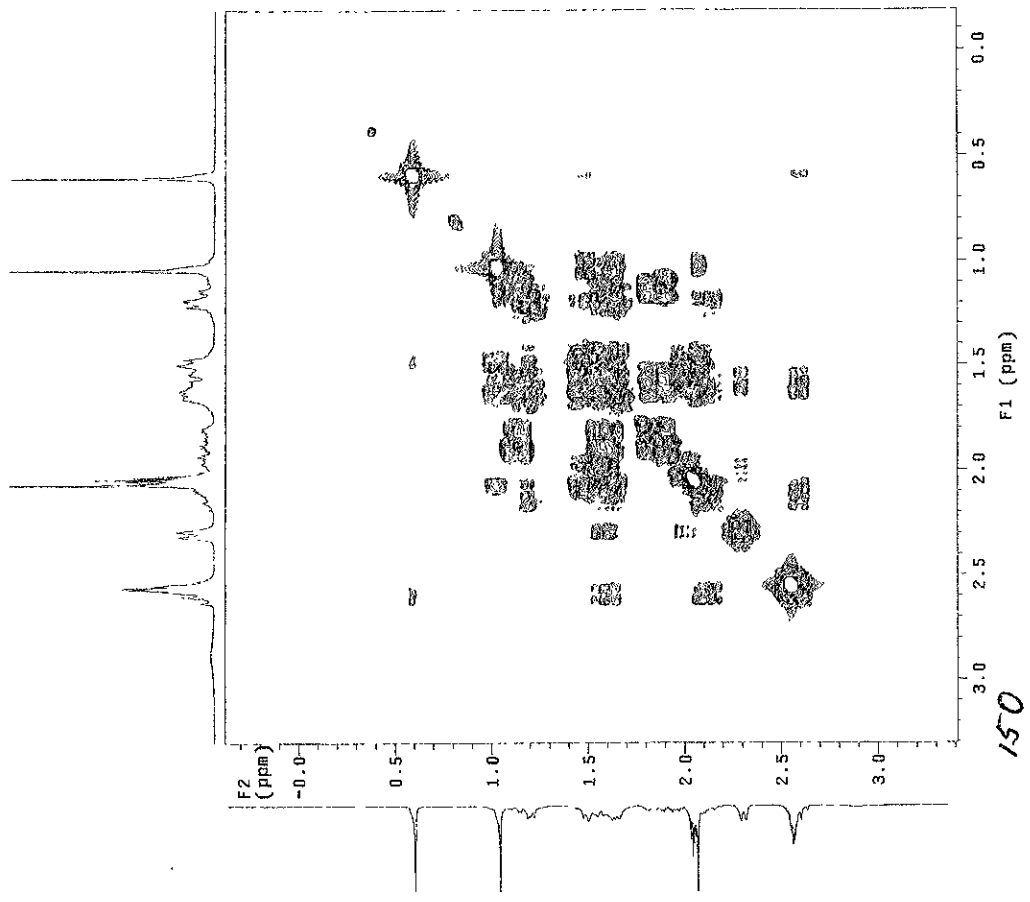
Acq. time 0.223 sec
Width 236.9 Hz
Center F2 300.135 MHz
Averaged repetitions
256 increments
OBSERVE HI 300.2344037 MHz
DATA PROCESSING
SOLVENT SUPPRESSION
F1 DATA PROCESSING
Sine bell 0.056 sec
FT size 1024 x 1024
Total time 21 minutes



149

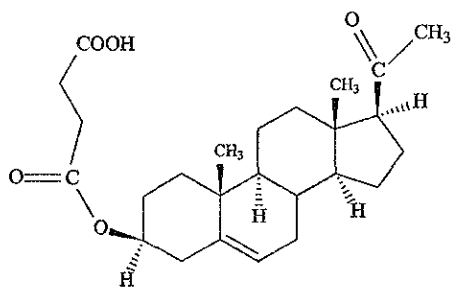
USAZ
 5 Marzo 1998
 S Merzo 1998
 SP10-300 Acetona / Angela Lopez
 SP10-300 Acetona
 COSY 300.2 MHz
 300-1
 Ref Acetona 2.04 ppm
 Cym

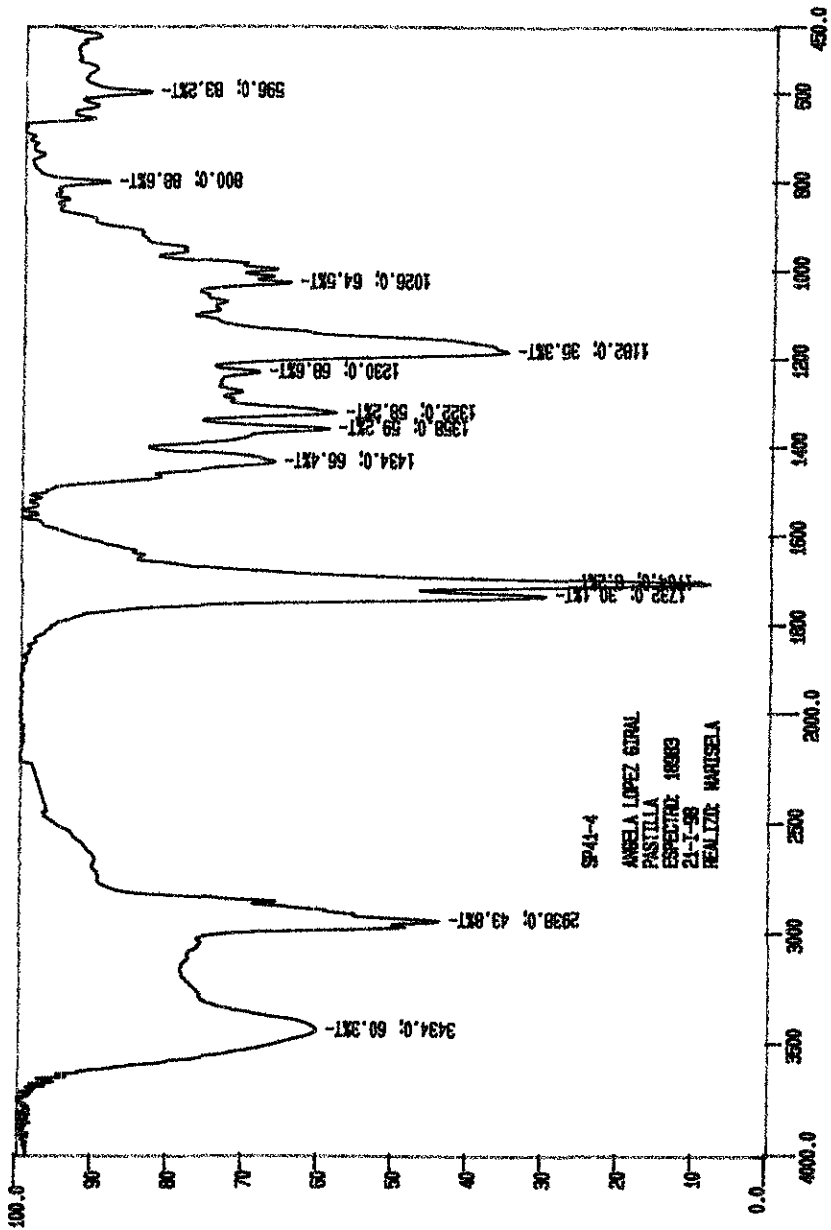
Solvent: Acetone
 Ambient temperature
 INOVA-300 ¹Hx¹³C-1"
 PULSE SEQUENCE: relayh
 Relax. delay arrayed
 Acq. time 0.292 sec
 Acq. ch 22528 Hz
 2D Width 2285.9 Hz
 Arrayed repetitions
 256 increments
 Data processing
 Sine bell 0.2344037 MHz
 Sine bell 0.111 sec
 F1 DATA PROCESSING
 Sine bell 0.056 sec
 F2 Data processing
 Total time 21 minutes



150

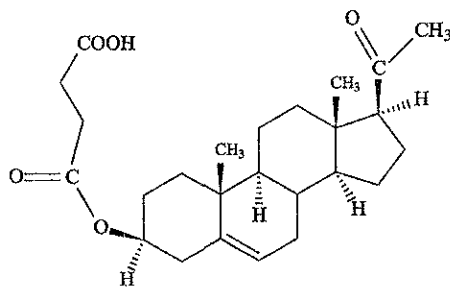
FIGURA 11. ESPECTRO EN EL INFRARROJO DE SP41-4





152 CM-1

FIGURA 12. ESPECTRO DE MASAS DE SP41-4



[TIC]

Data : OT504 SP41-4

Date : 27-Feb-98 14:18

Sample : MATRIZ: Alcohol 3-nitro benzoico

Note : Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigacion (USAI), F.O. UNFM

Inlet : Direct

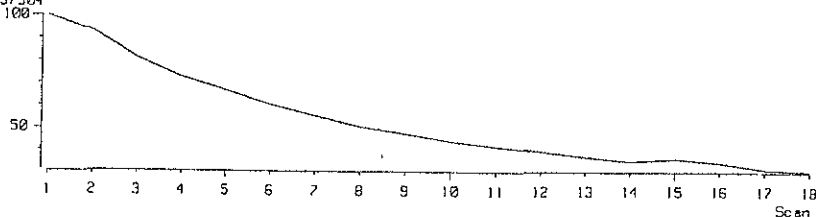
Ion Mode : FAB+

Ion Species : Normal Ion [MF-Linear]

TIC Range : m/z 0 to 2200

Output RT Range : 0.00 to 2.62 min

49237304



[Mass Spectrum]

RT : 0.93 min

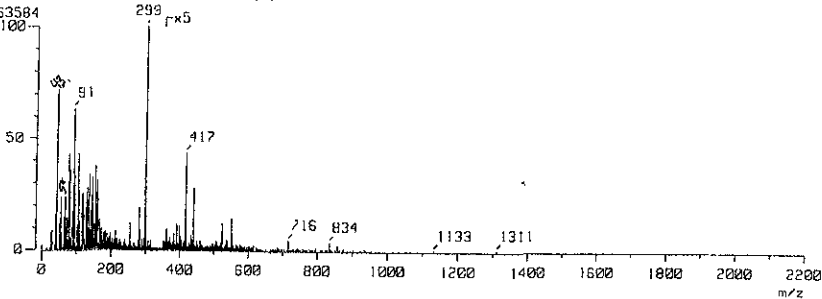
Scan# : (3,12)

Temp : 6.4 deg C

Ion Mode : FAB+

Int. : 110.97

1163584



[Mass Spectrum]

RT : 0.93 min

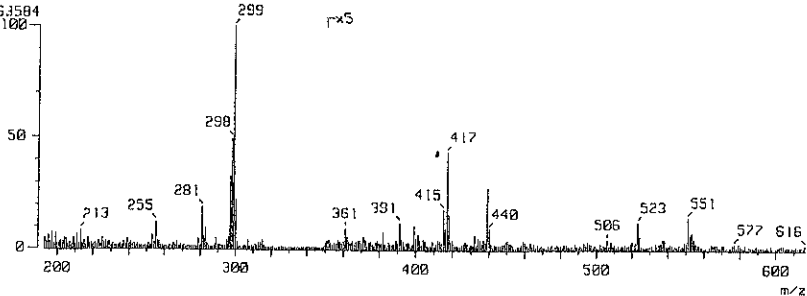
Scan# : (3,12)

Temp : 6.4 deg.C

Ion Mode : FAB+

Int. : 110.97

1163584



[Mass Spectrum]

RT : 0.93 min

Scan# : (3,12)

Temp : 0.0 deg.C

Ion Mode : FAB+

Int. : 110.97

1163584

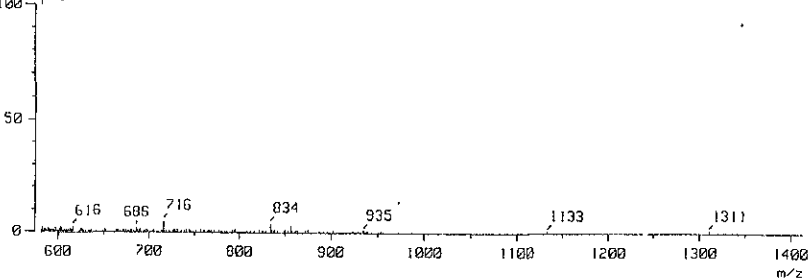
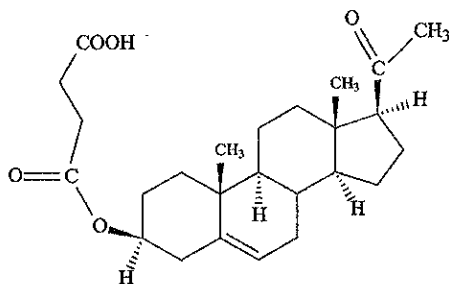
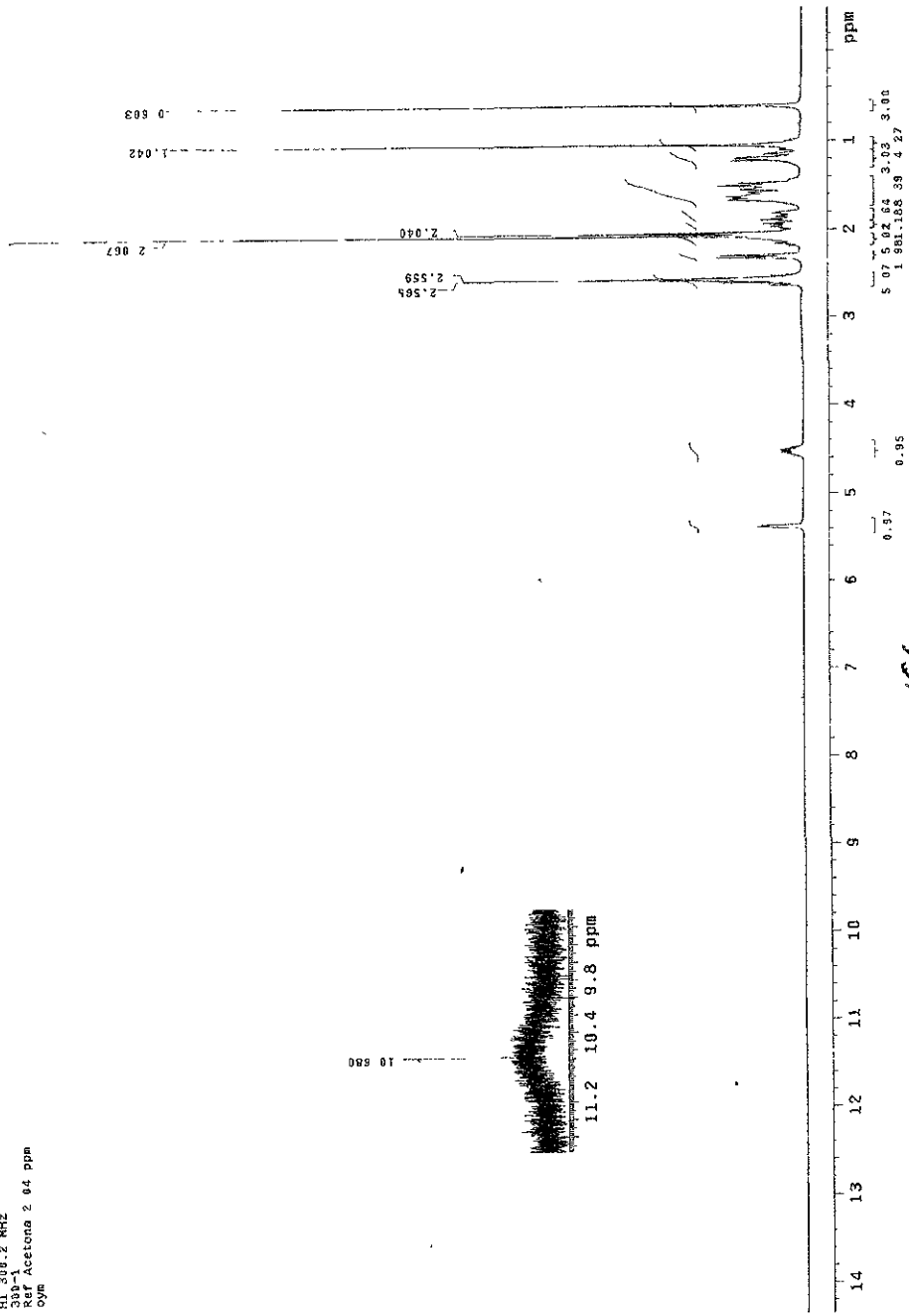


FIGURA 13. ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR
(¹H) DE SP41-4

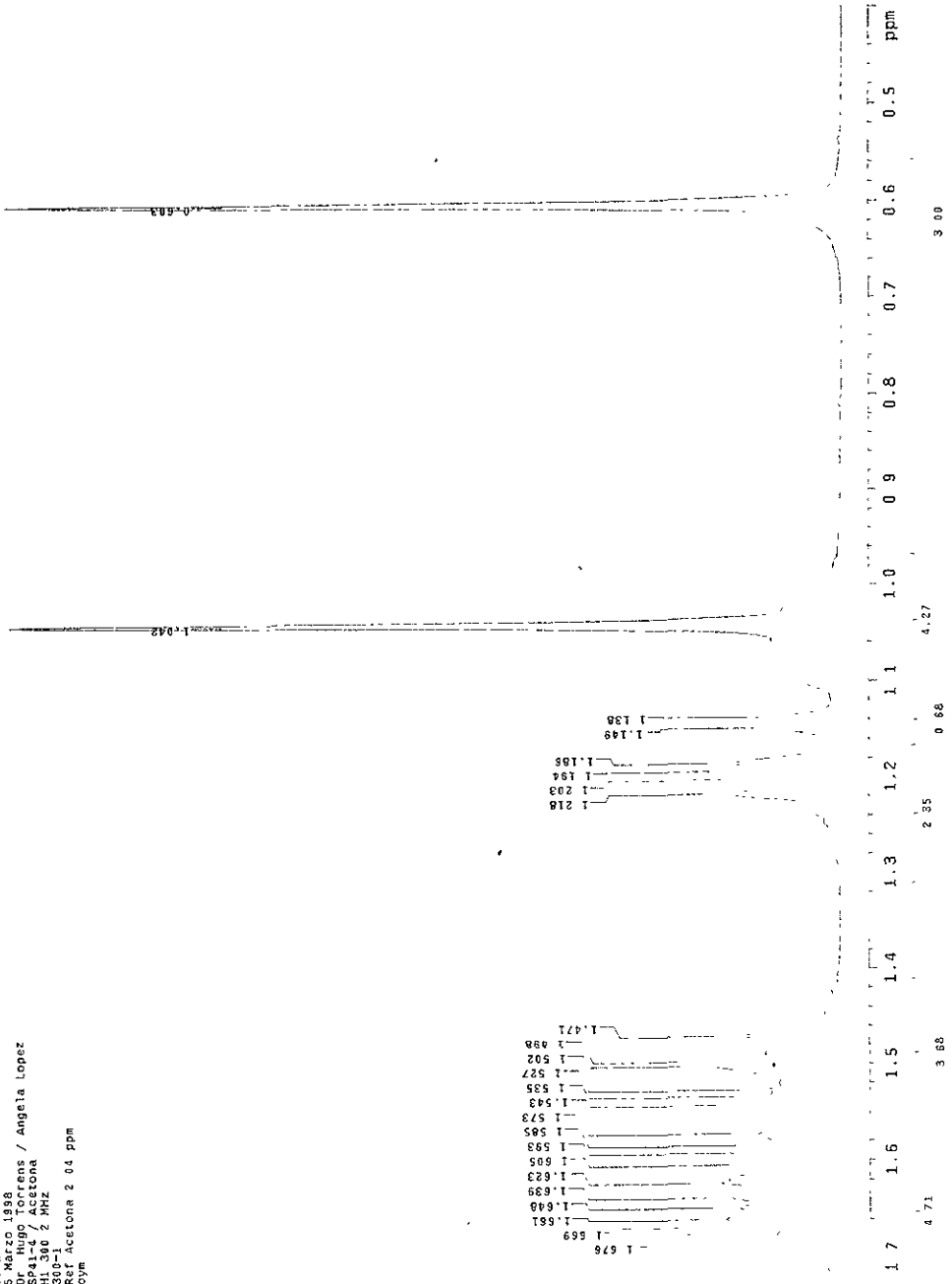


5 Marzo 1938
Sra. Hugo Carreras / Angela Lopez
Sra. Hugo Carreras
H1 308.2 KHZ
300-1
Ref Acetona 2.84 ppm
Oym



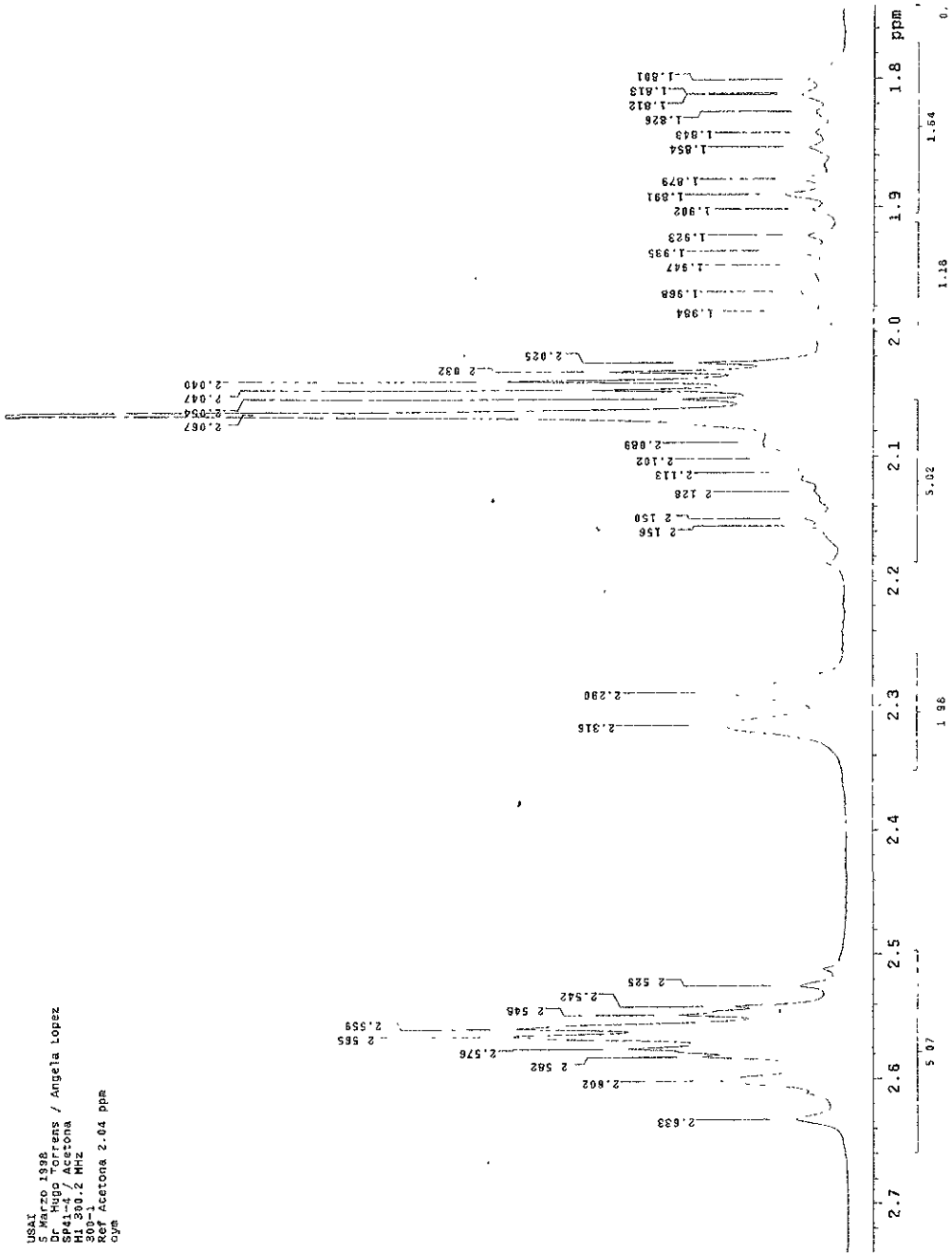
156

USAI
 5 Marzo 1988
 Dr. Hugo Torrens / Angela Lopez
 SP-41-4 / Acetona
 100-2 MHz
 300-1
 Ref Acetona 2.04 ppm
 OYM



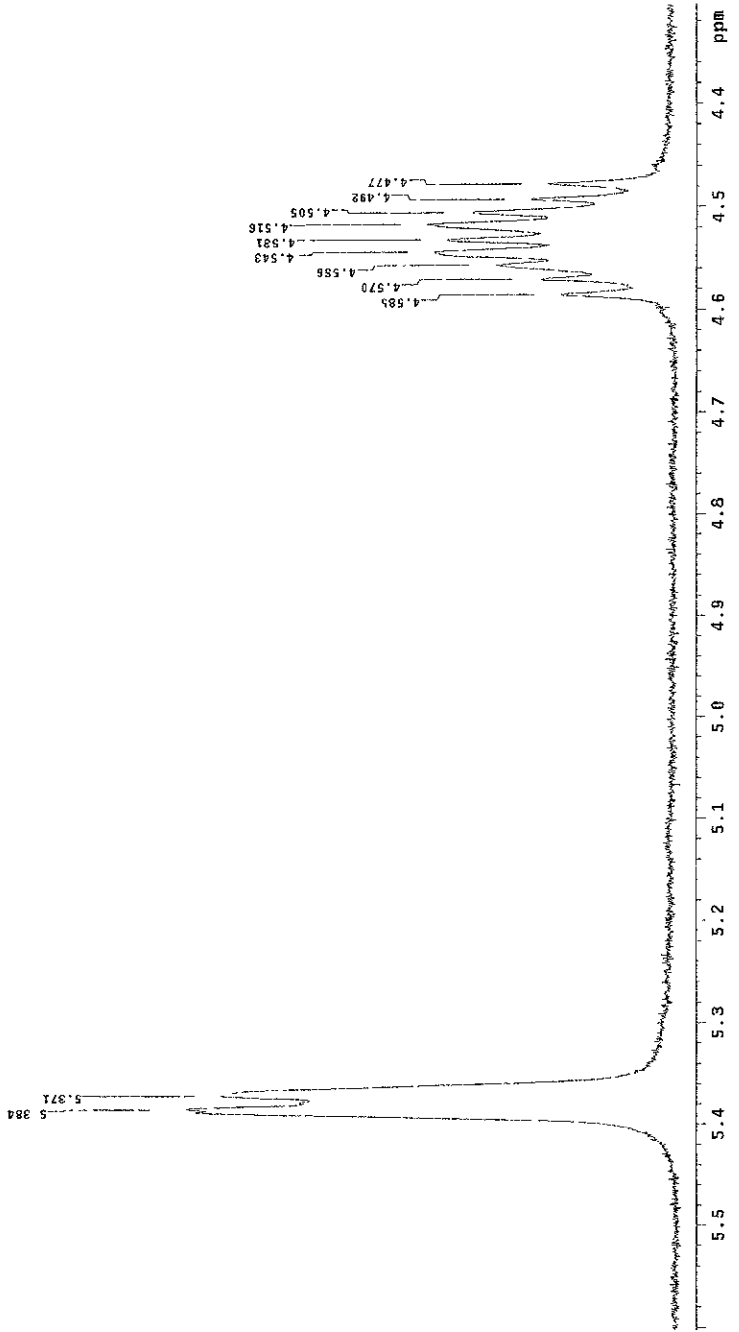
157

US&I
 5 Marzo 1998
 Dr. Hugo Torrens / Angela Lopez
 R4430.2 Acetona
 300-1
 Ref Acetona 2.04 ppm
 oya



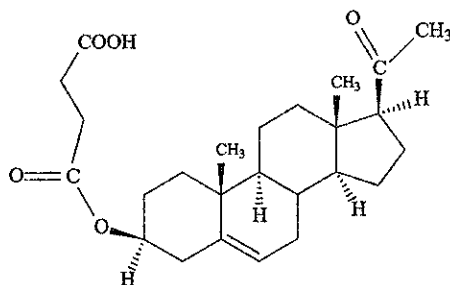
A91

USAI
5 Marzo 1988
Dr. Guido Correns / Angela Lopez
SPL - Acetona
H1 300.2 MHz
300-1
Ref Acetona 2.04 ppm
Oye

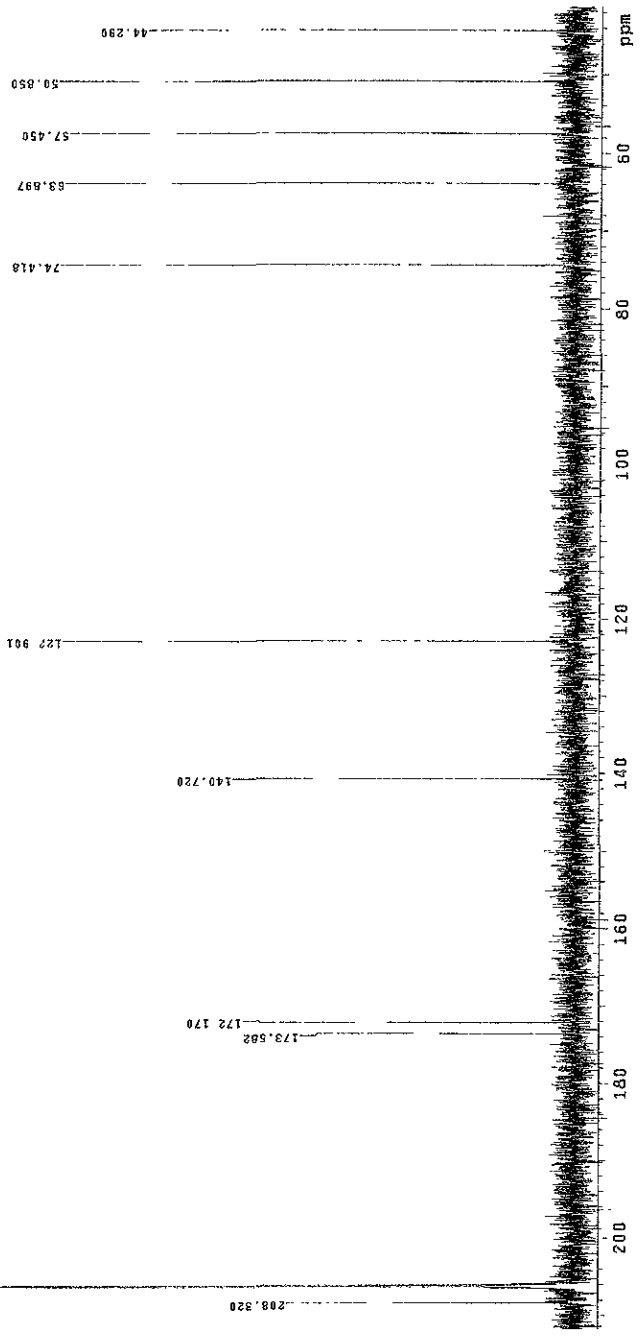


159

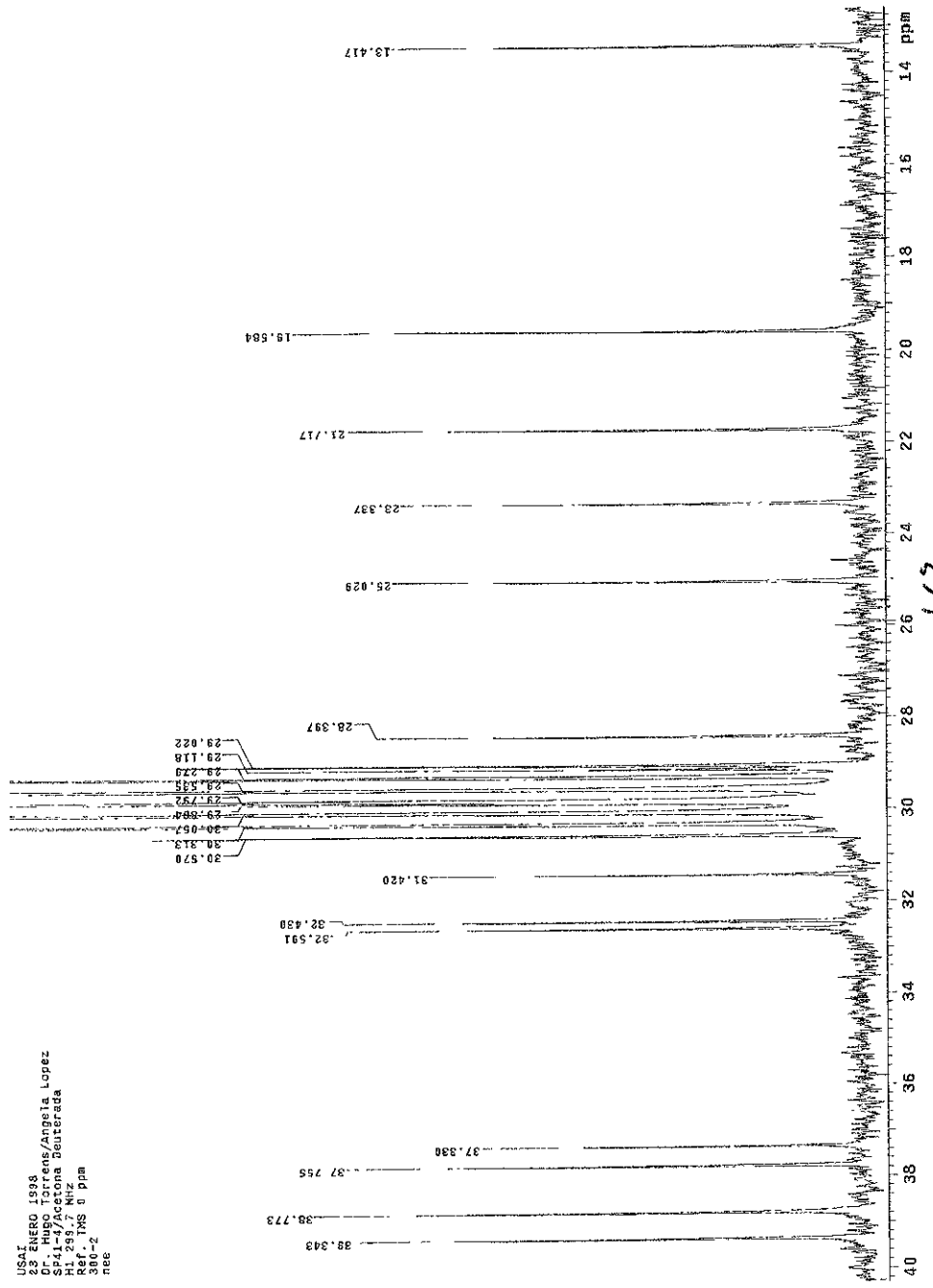
FIGURA 14. ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR
(^{13}C) DE SP41-4



USA
NERO 1989
Dr. Hugo Torrens/Angela Lopez
R4 135/Arcana delterada
R5f 135/OK
Ref: TMS 0 ppm
30012
nec

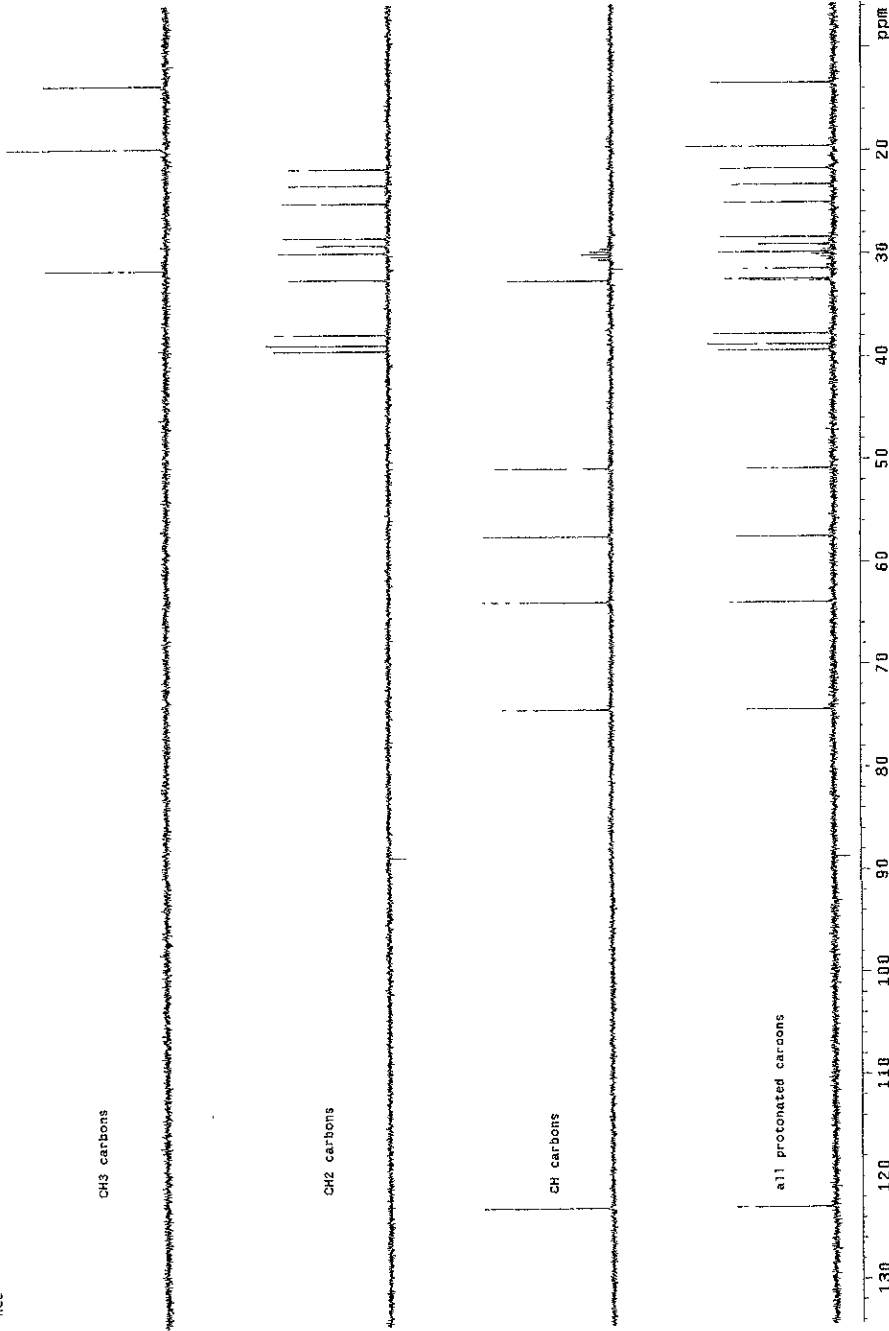


US441
 INERO 1986
 CEMERO T. Iones/ANGELA Lopez
 SP. 1-3/Acciona Deuterada
 H1 259.7 Mhz
 Ref. TMS 0 ppm
 800-2
 REC

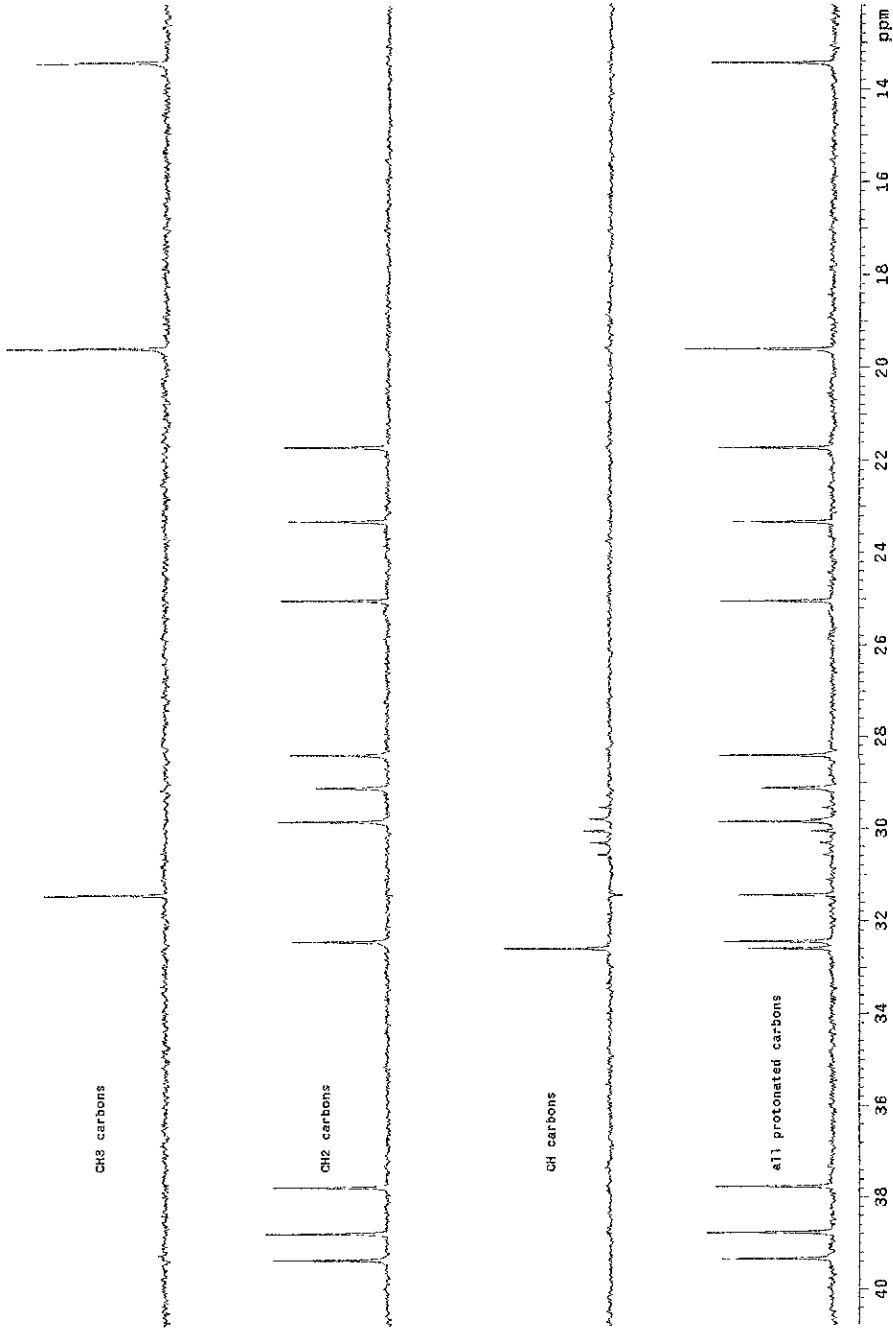


163

Dr. Hugo Torrens/Angela Lopez
Rta. 33 / Colonia Guadalupe
Rif. TMS 0 ppm
300-2
nee



USAI
27 ENERO 1968
Dr. Hugo Torrens/Angelia Lopez
SP41-4/Accions Deuterada
R1 259.7 MHz
300-2 TMS 0 ppm
nes



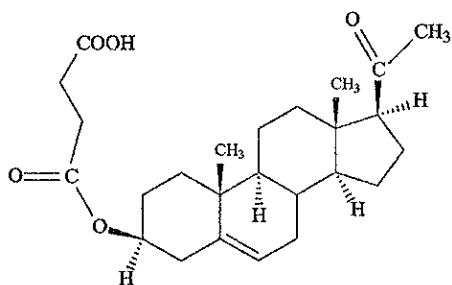
ADEPT SPECTRUM ANALYSIS

index	frequency	ppm	intensity
1 D	9262.6	122.901	48.877
2 D	5608.2	74.413	42.146
3 D	4814.7	63.884	52.016
4 D	4329.5	57.446	48.177
5 D	3831.5	50.838	44.884
6 T	2964.9	39.340	43.198
7 T	2922.0	38.770	45.883
8 T	2845.2	37.752	42.903
9 D	2455.4	32.580	40.207
10 T	2444.6	32.436	38.532
11 Q	2369.0	31.434	45.391
12 T	2250.0	29.854	41.402
13 T	2193.8	29.108	27.079
14 T	2140.6	28.402	40.693
15 T	1886.8	25.035	40.099
16 T	1757.4	23.319	37.365
17 T	1636.6	21.715	39.173
18 Q	1476.4	19.590	59.822
19 Q	1011.1	13.416	48.912

Number of protonated carbons: 19

CH : 6
 CH2: 10
 CH3: 3

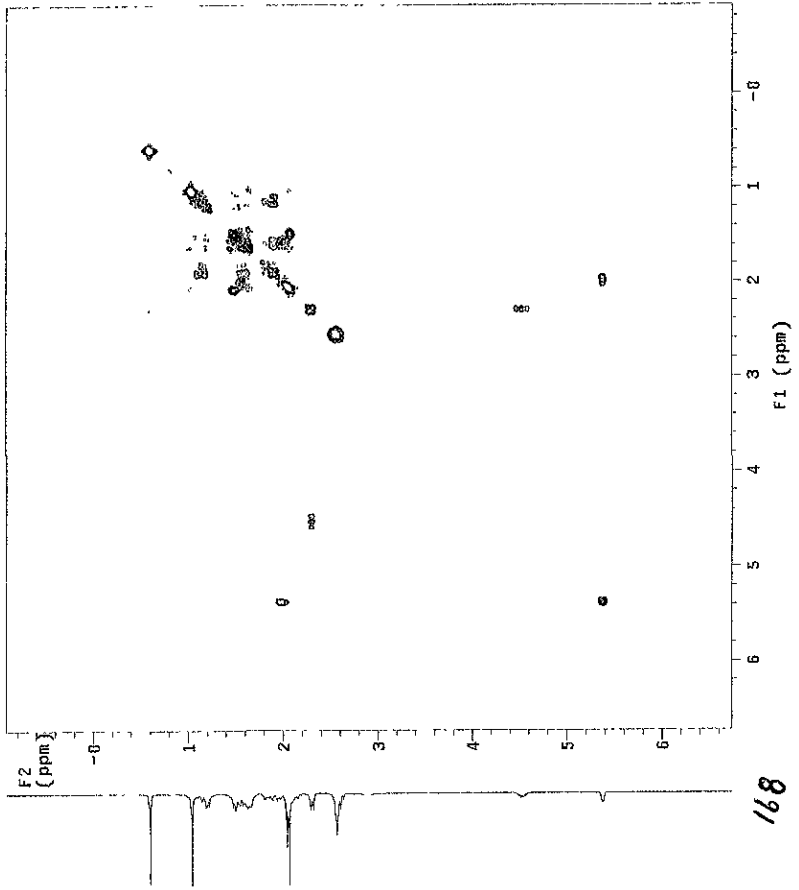
FIGURA 15. ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR
(H,H-COSY) DE SP41-4



UJVA
S. Marzo 1585
Dr. Hugo Torrens / Angela Lopez
Spiro-S / Acetona
CDSY 300.2 MHz
F1: 1000000000
Ref Acetone 2.04 ppm
0.0%

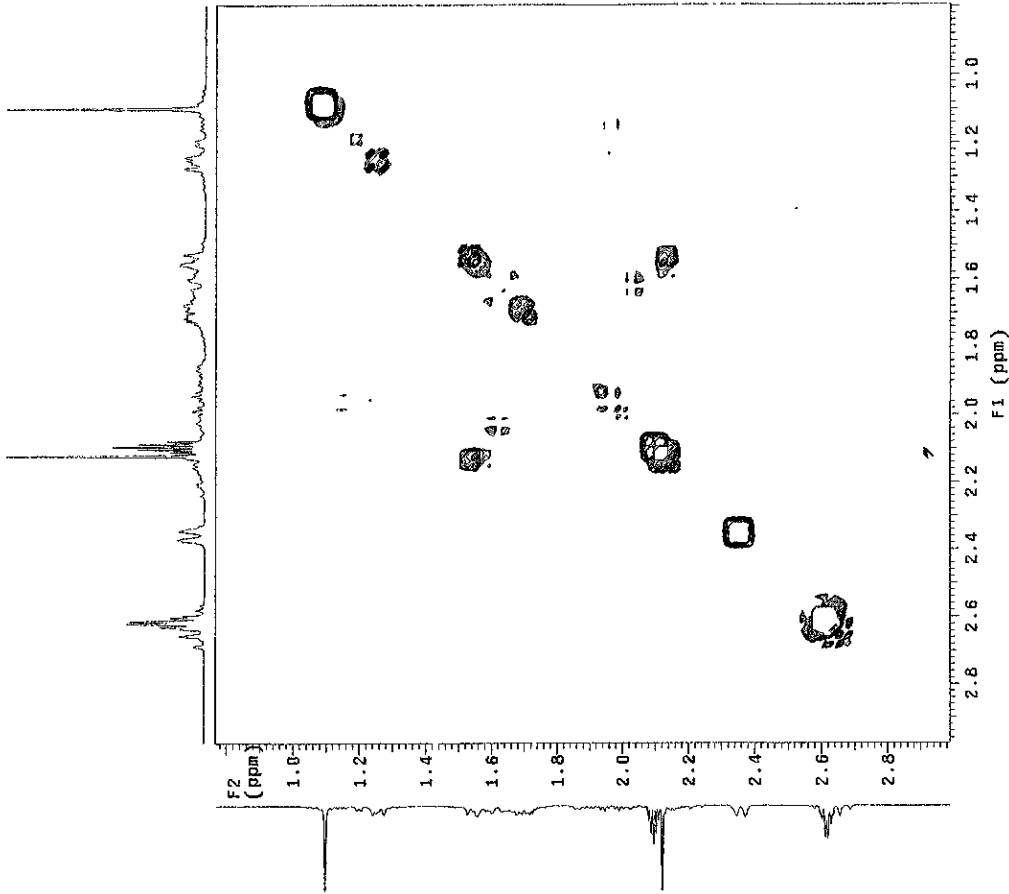
Solvent: Acetone
Ambient temperature
F1: 1000000000
IN04-300-SP1000-2V
PULSE SEQUENCE: zgpg30
Relax. delay arr: 0.058

Acq. time 0.223 sec
Width 2336.0 Hz
F2: 1000000000
Arranged repetitions
256 increments
OBSERVE: H1, 300 2344037 MHz
DATA PROCESSING 1
F1: 1000000000
F1 DATA PROCESSING
Sine bell 0.056 sec
FT size 1024 x 1024
Total time 21 minutes



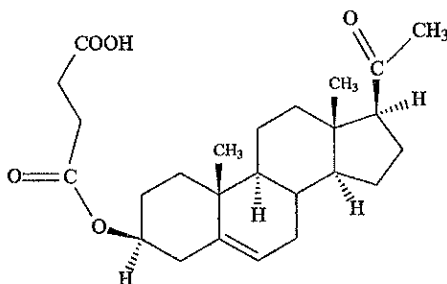
USAI
INSTRON 1588
DR. Hugo Torrens/Angela Lopez
SP41-4/Acetona Buterada
F1, 295.7 MHz
300-2
fda/ncc

Solvent: Acetone
Ambient temperature
INOVA-500 "INV500-2"
PULSE SEQUENCE: FSIggh
Relax. delay arrayed
Acq. time 0.233 sec
Width 2139.7 Hz
20 Width 2139.7 Hz
20 Channels 128
128 increments
OBSERVE F1, 295.5962550 MHz
20 Channels 128
DATA PROCESSING
MS PROCESSING
F1 DATA PROCESSING
Sine bell 0.030 sec
FT size 1024 X 1024
Total time 10 minutes



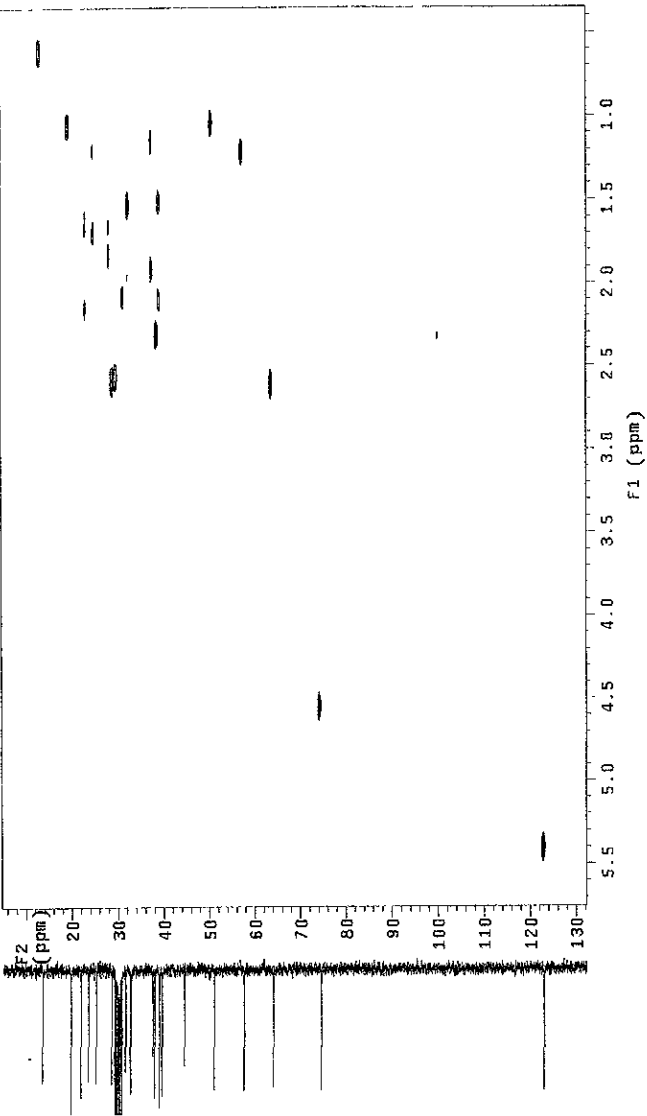
170

FIGURA 16. ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR
(H,C-COSY) DE SP41-4



UNAT
15 ENVEGO 1988
Dr. Hugo Torrens/Angela Lopez
SP41-1/Acetona Beuterada
F1 295.7 MHz
396-2 TMS 0 ppm
rms/nee

Solvent: Acetone
Ambient temperature
INDVA-300 -jnv300-2"
PULSE SEQUENCE: hetcor
Relax. delay arrayed
Acq. time 1.5826 Hz
2D Width 2138.7 Hz
Arrayed repetitions
128 increments
SPECTRAL WIDTH 3581261 MHz
DECUPLE H1, 245.5982041 MHz
Power 42 dB,
on during acquisition
off during delay
Spectrum separated
DATA PROCESSING
Sine bell 0.026 sec
F1 DATA PROCESSING
Sine bell 0.024 sec
F2 Sine bell 0.024 sec
Total time 2.5 hours



173

USAI
18 EMERO 1998
T. Torres/Andr a Lopez
SP41L-4/Acetona Deuterada
H1 289.7 MHz
Ref. TMS 0 PPM
300-72
relaxase

solvent: acetona
solvent temperature
INOVA-300 "inv300-2"
PULSE SEQUENCE: hzcor
Relax. delay arrayed
Acq. time 0.052 sec
Width 19607.0 Hz
Sweep 19607.0 Hz
Arrayed repetitions
128 increments
OBSERVE C13, 75.3591251 MHz
DECUPLE H1, 289.6992041 MHz
on during acquisition
off during delay
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Sine bell 0.024 sec
F1 DATA PROCESSING
F1 size 2146 X 512
Total time 2.5 hours

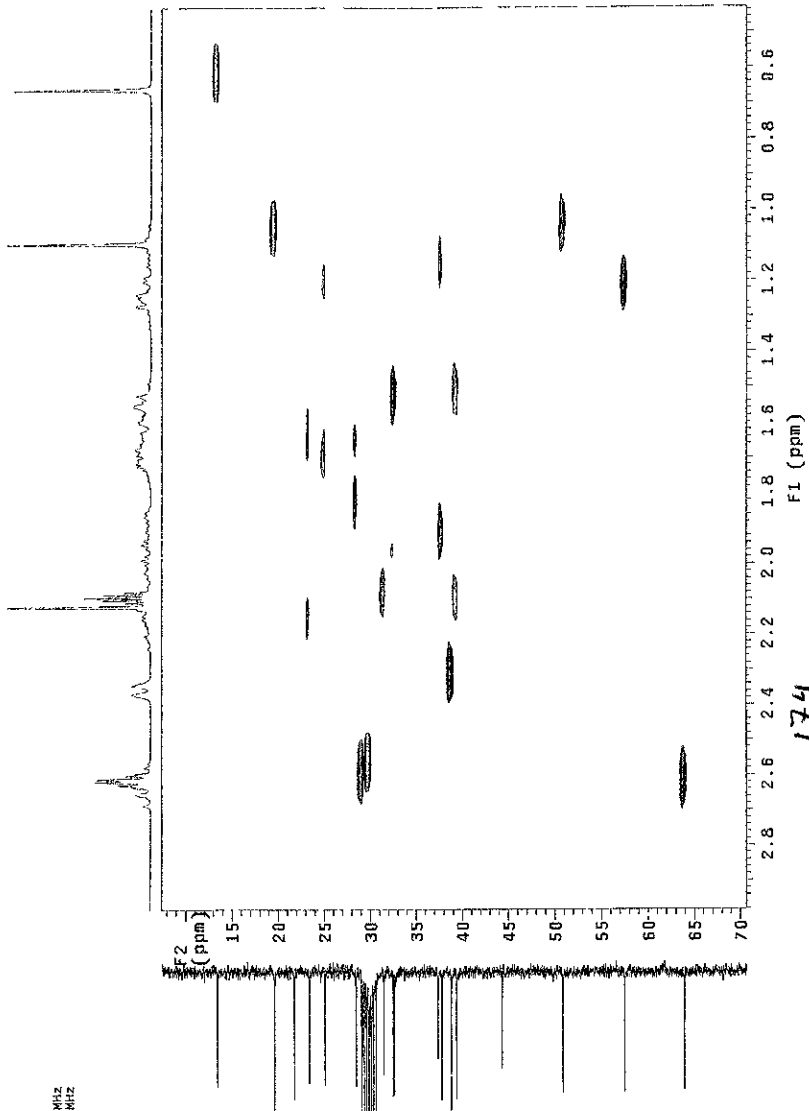
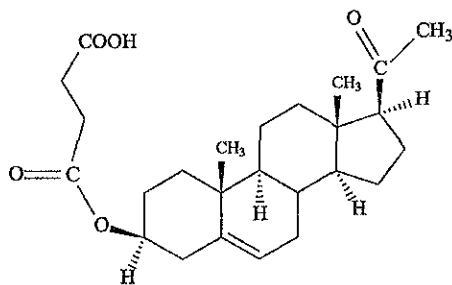
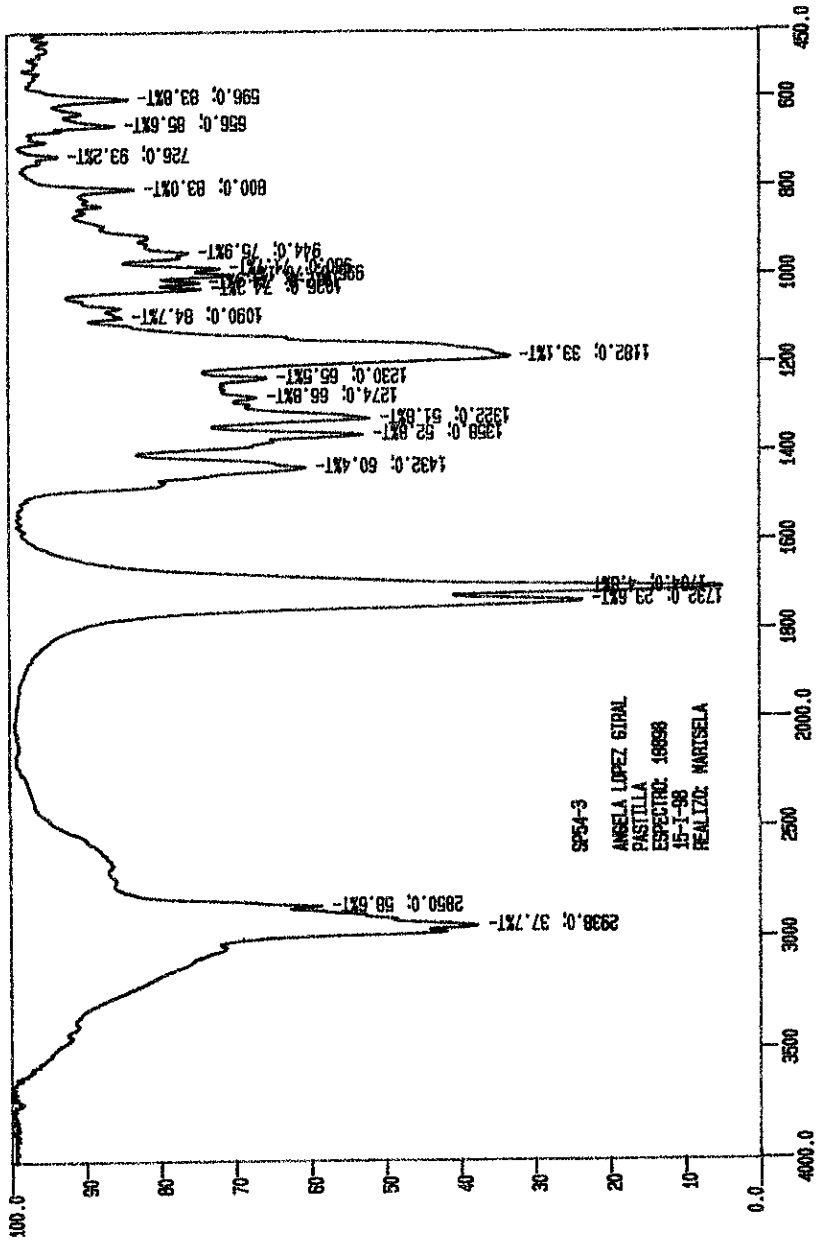


FIGURA 17. ESPECTRO EN EL INFRARROJO DE SP54-3



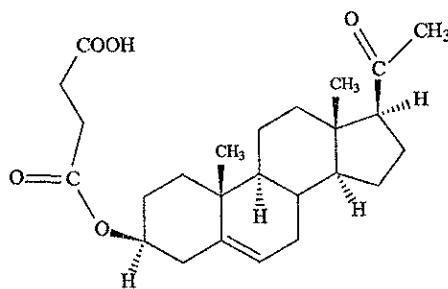


SP54-3
 ANGELA LOPEZ GIRAL
 PASTILLA
 ESPECTRO: 18898
 15-1-88
 REALIZO: MARTISELA

1-43

971

FIGURA 18. ESPECTRO DE MASAS DE SP54-3



[TIC]

Data : 01505 SP54-3 001

Date : 27-Feb-98 14:31

Sample: MATRIZ: Alcohol 3-nitro benzoico

Note : Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigacion (USAI), F.O UNAM

Inlet : Direct

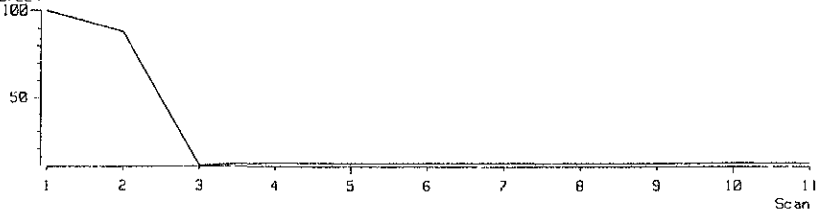
Ion Mode : FAB+

Ion Species : Normal Ion [MF-Linear]

TIC Range : m/z 0 to 2200

Output RT Range : 0.00 to 1.54 min

126807224



[Mass Spectrum]

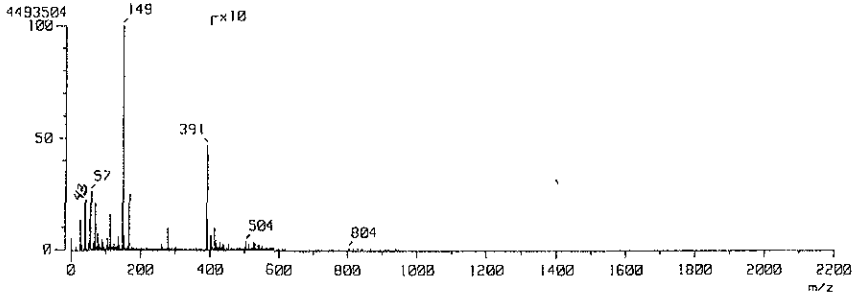
RT : 0.62 min

Scan# : (2,8)

Temp : 6.4 deg C

Ion Mode : FAB+

Int. : 428.53



[Mass Spectrum]

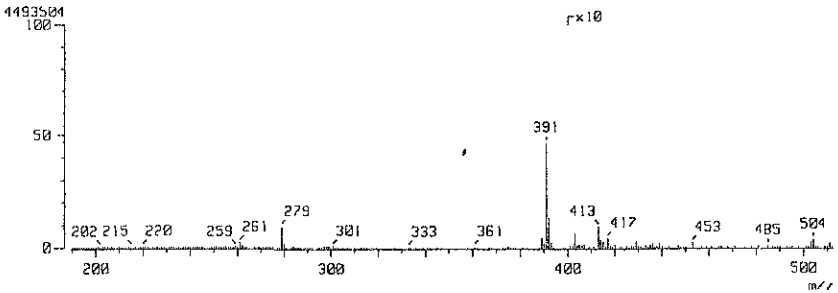
RT : 0.62 min

Scan# : (2,8)

Temp : 6.4 deg.C

Ion Mode : FAB+

Int. : 428.53



[Mass Spectrum]

RT : 0.62 min

Scan# : (2,8)

Temp : 0.0 deg.C

Ion Mode : FAB+

Int. : 428.53

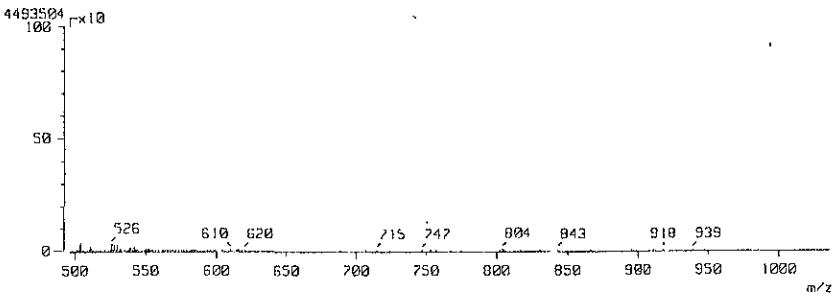
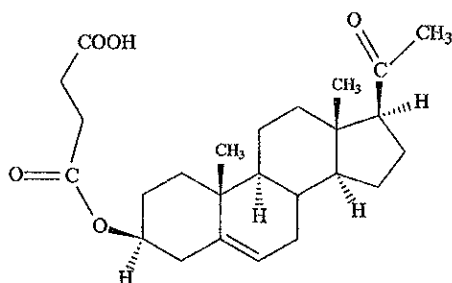
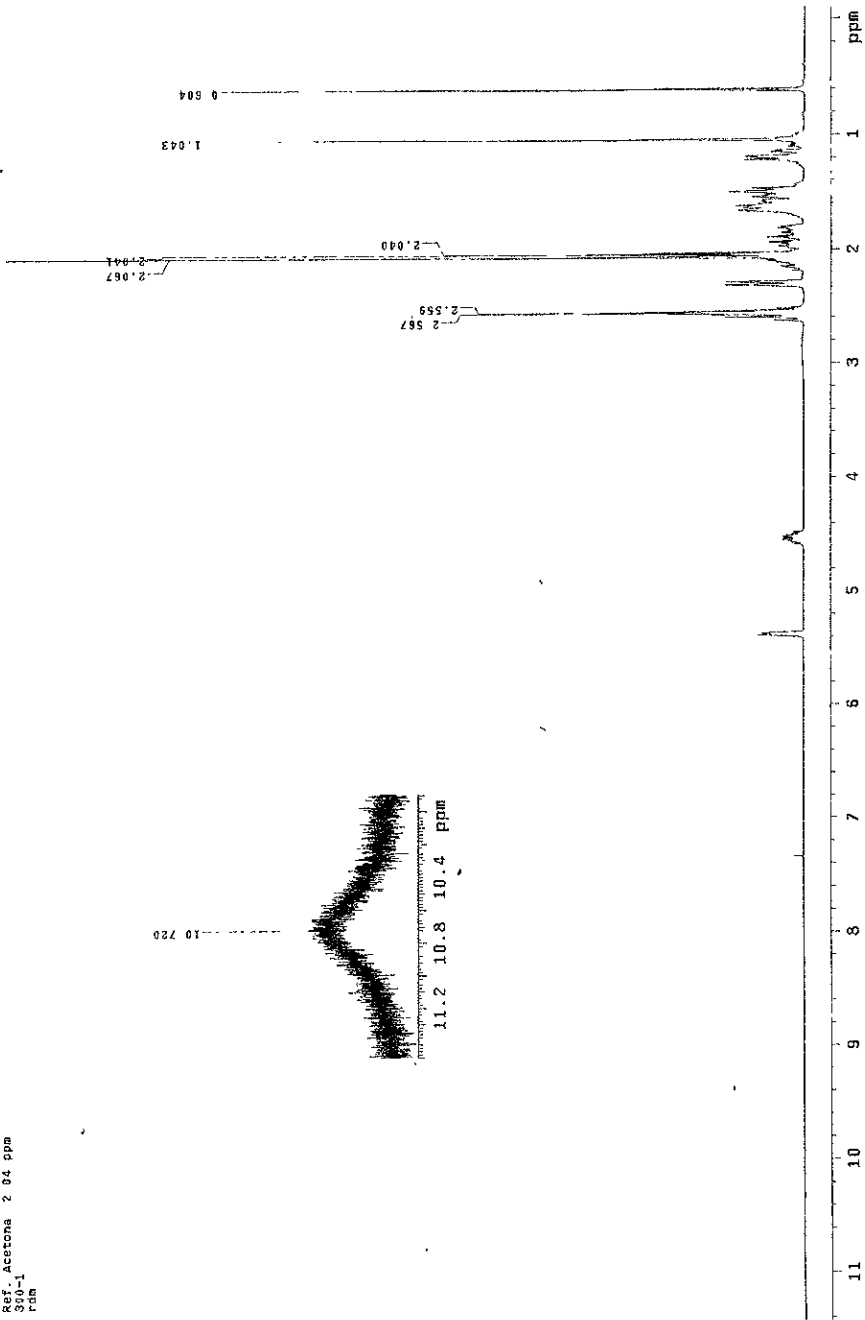


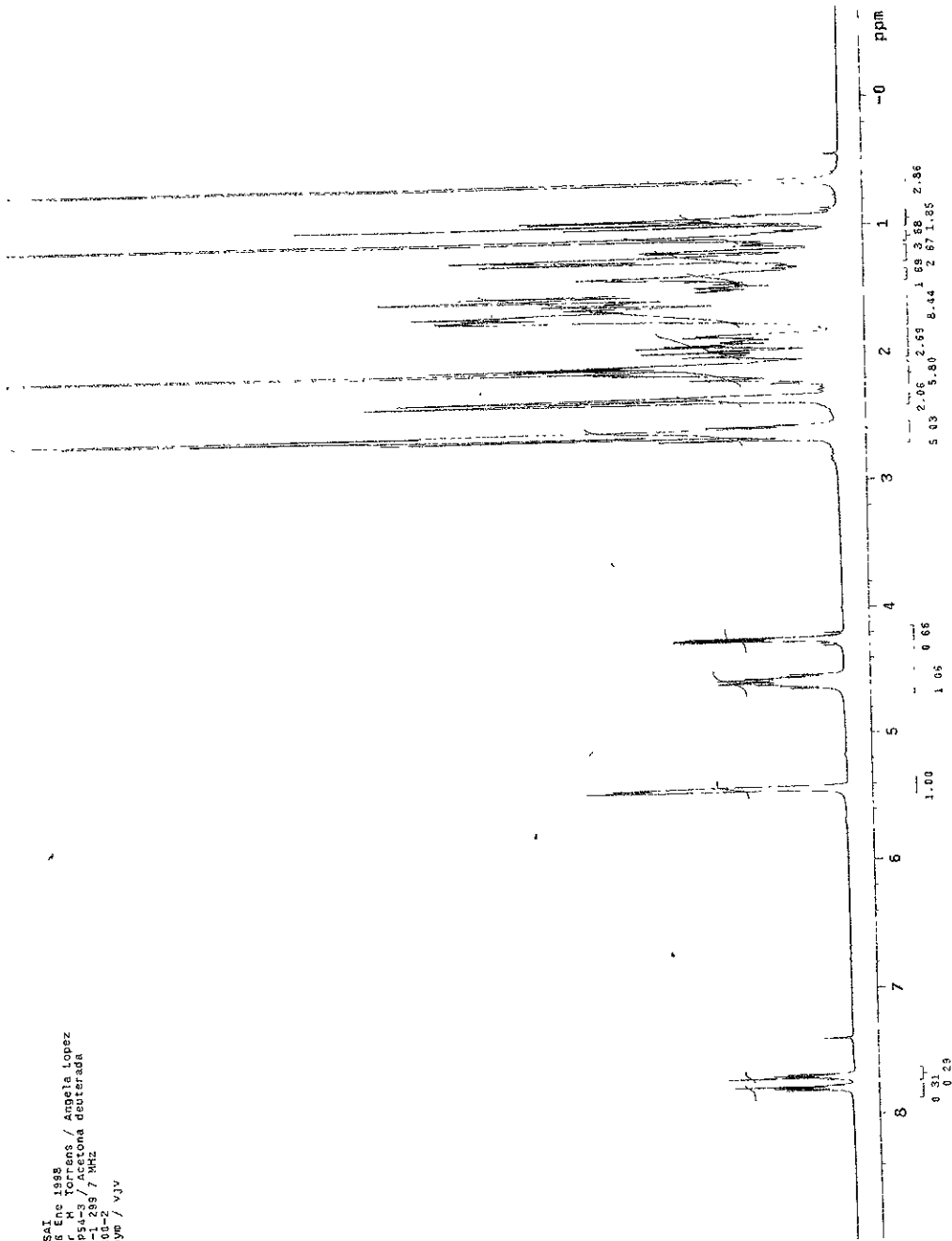
FIGURA 19. ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR
(¹H) DE SP54-3



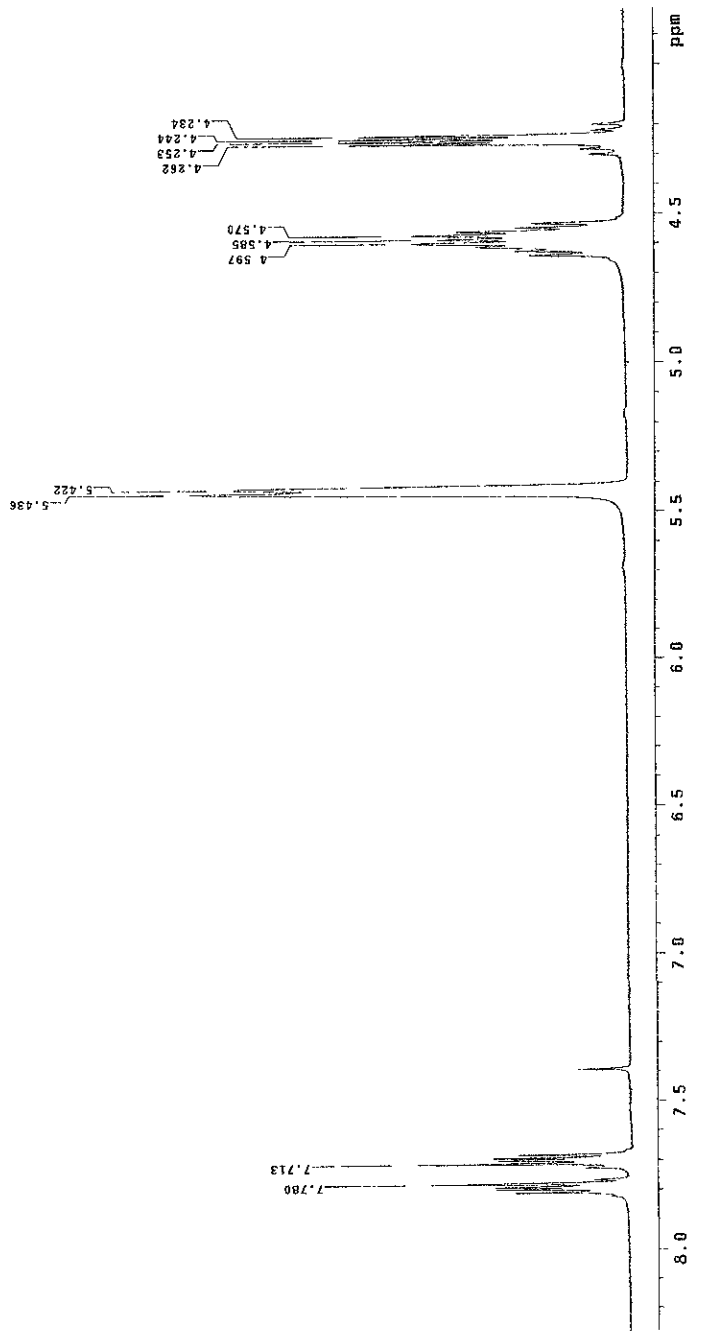
USAX
07/14/2015
Dr. Hugo Torres/Angela Lopez
SP54-3/Acetona
1H 300.2 MHz
Ref. Acetona 2.04 ppm
100



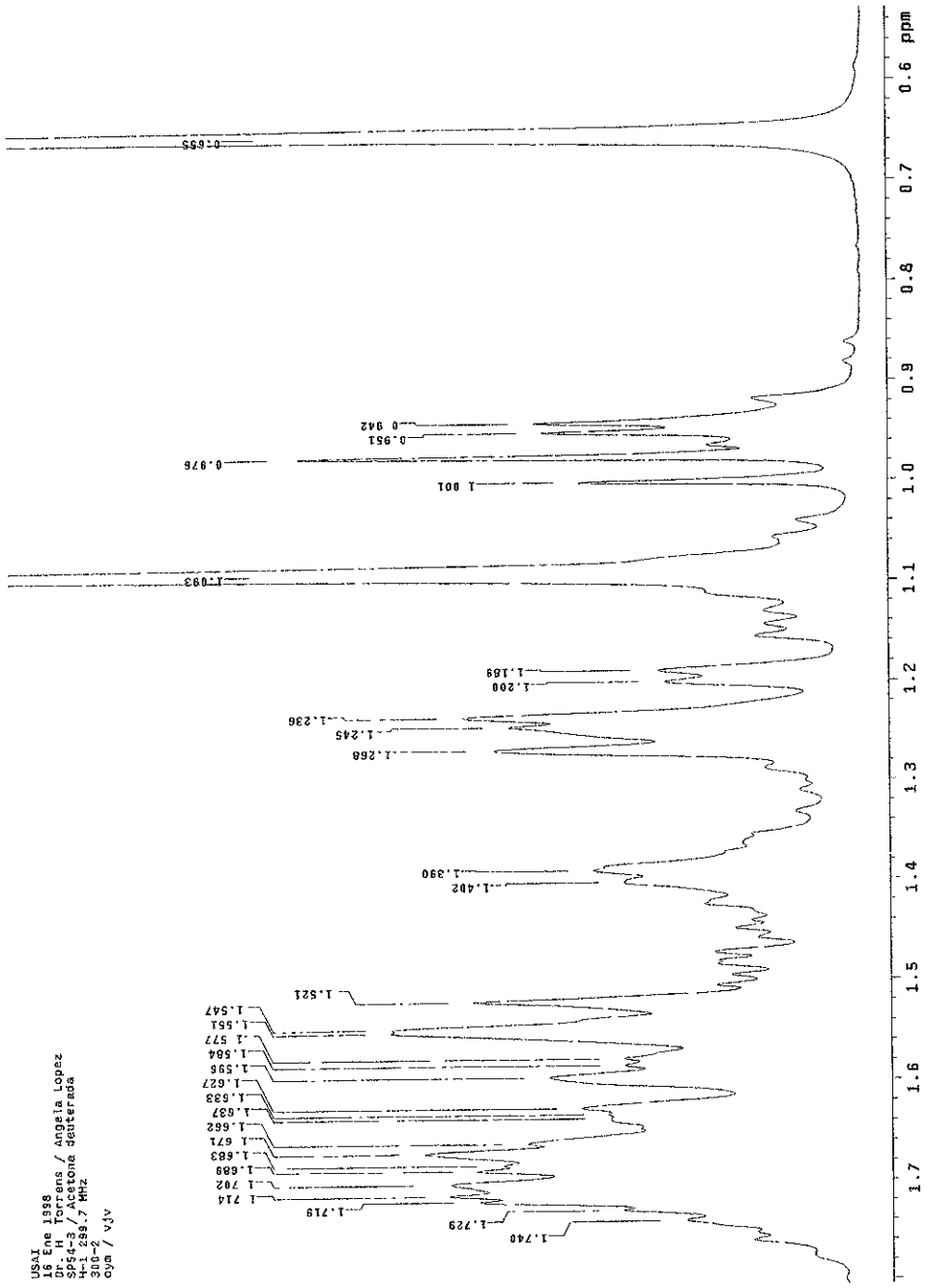
USAI 1988
Dr. K. Torrens / Amelia Lopez
SP54-3 / acetona deuturada
H-1 299.7 MHz
301-2
OYO / VJV



USCF
June 1998
Dr. H. Torrens / Angela Lopez
SP54-5 / Acetoni d'aurada
H-1 299.7 MHz
300-2
C38 / 131v

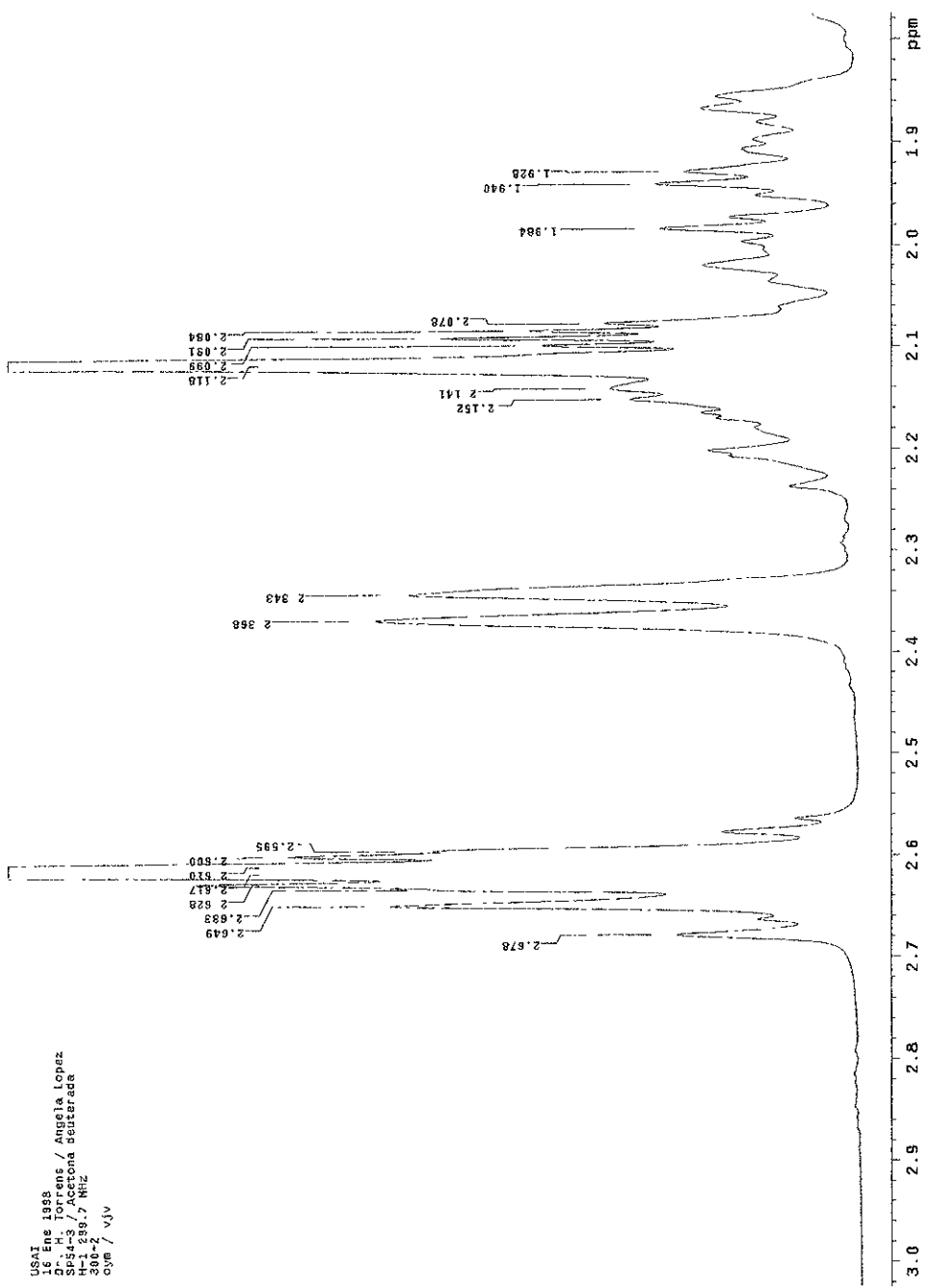


USAI
 16 Ene 1998
 Dr. H. Terreros / Angela Lopez
 Laboratorio de Química de Materiales
 4-14-288, 7 MHz
 300-2
 cym / vjv



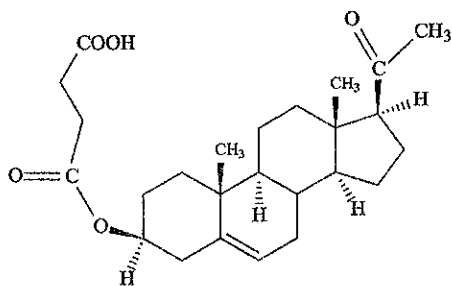
183

USAI
16 Ems 1968
17 J. J. Mac / Angela Lopez
SP-4-3 / Acetona Butirada
H-1 899.7 MHz
300-2
CYM / VJV

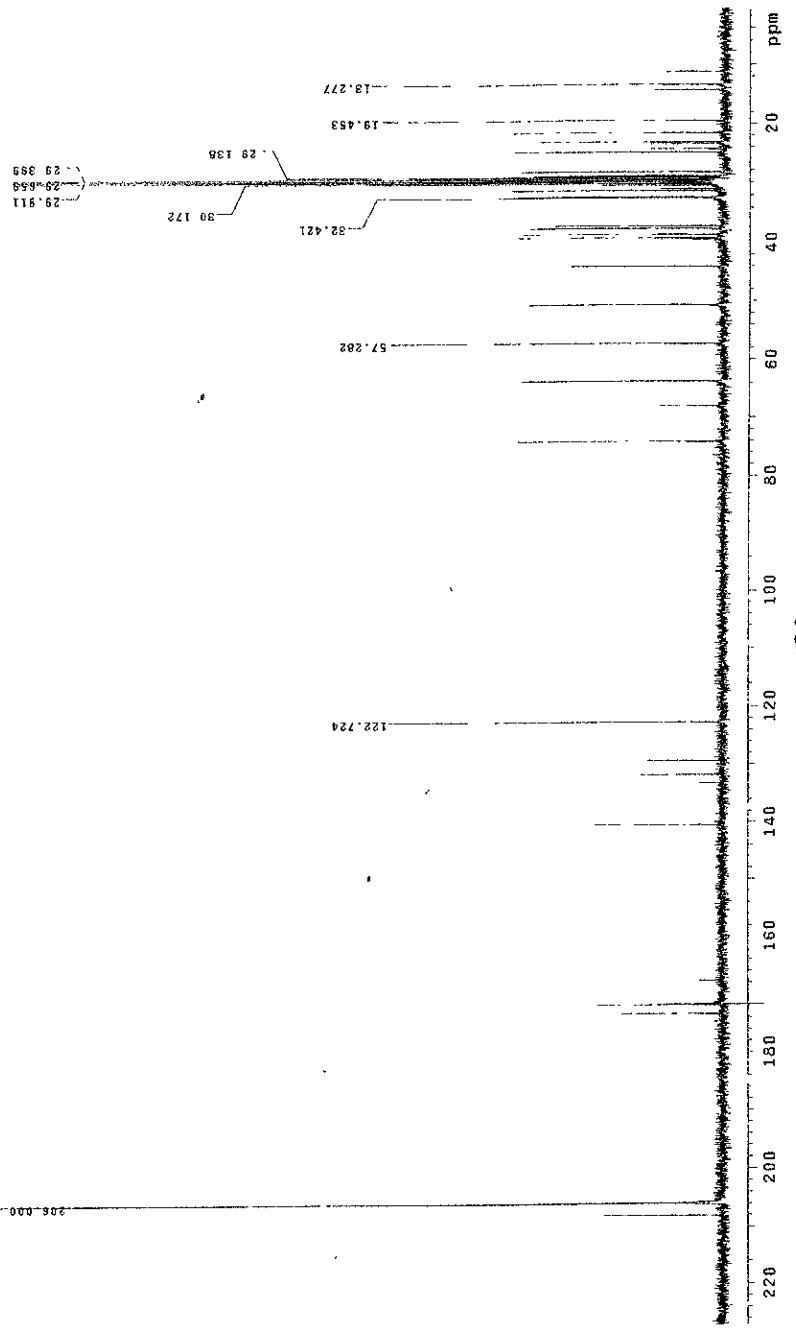


184

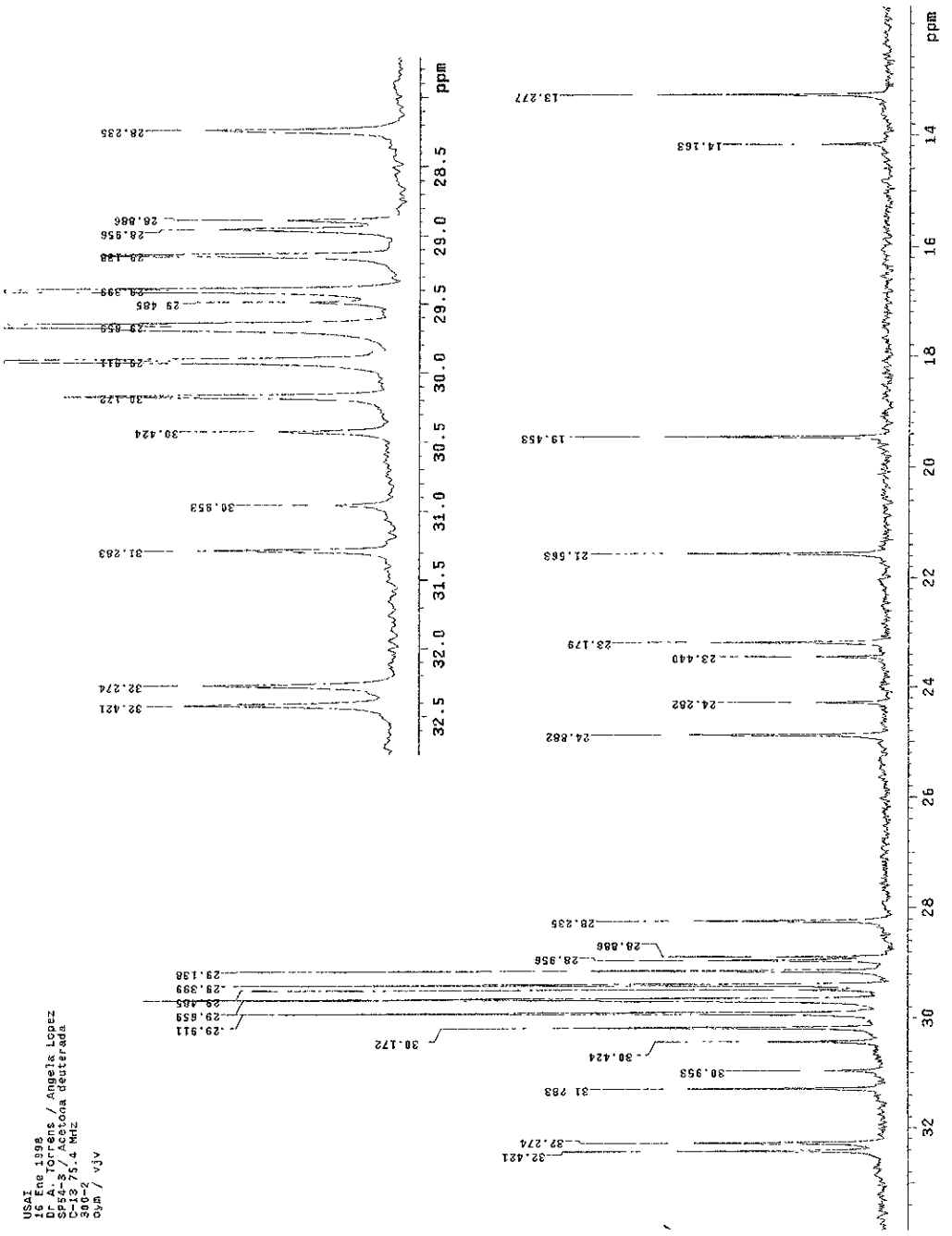
FIGURA 20. ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (^{13}C) DE SP54-3



USCIB
16/ Ene 1988
Dr. A. Torrens / Anglia Lopez
SP54-3 / Acetona deuturada
C-13 75.4 MHz
QNP 7
OVM / VJY

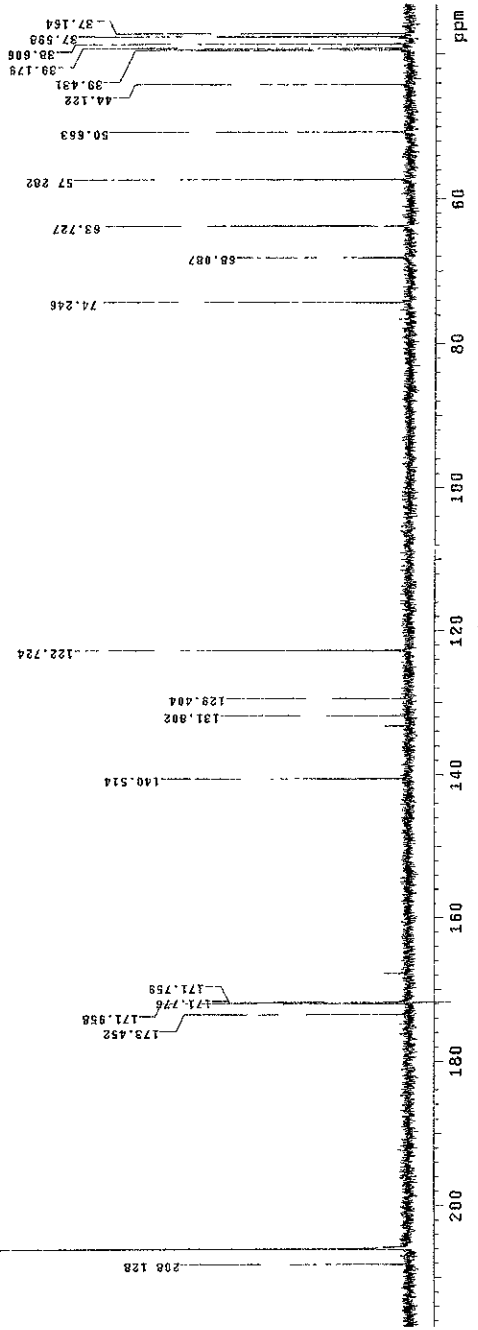
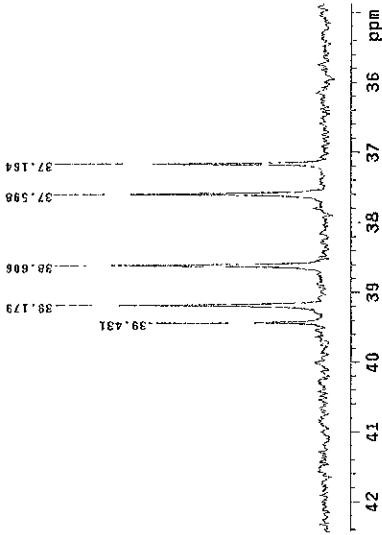


USAI Inc. 1999
 Dr. A. Torrens / Angeles Lopez
 SP54-3 / Acetona deuturada
 C-13 75.4 Mhz
 300-2
 oym / xjv



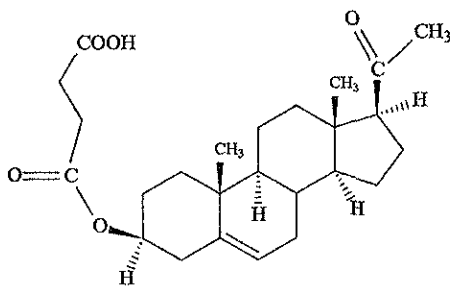
101

USAI
 16 Ene 1988
 D. Casas / Argelia Lopez
 SP54-3 / Casona Bouteradi
 C-13 75 / 4 MHz
 300-2
 oys / v/v



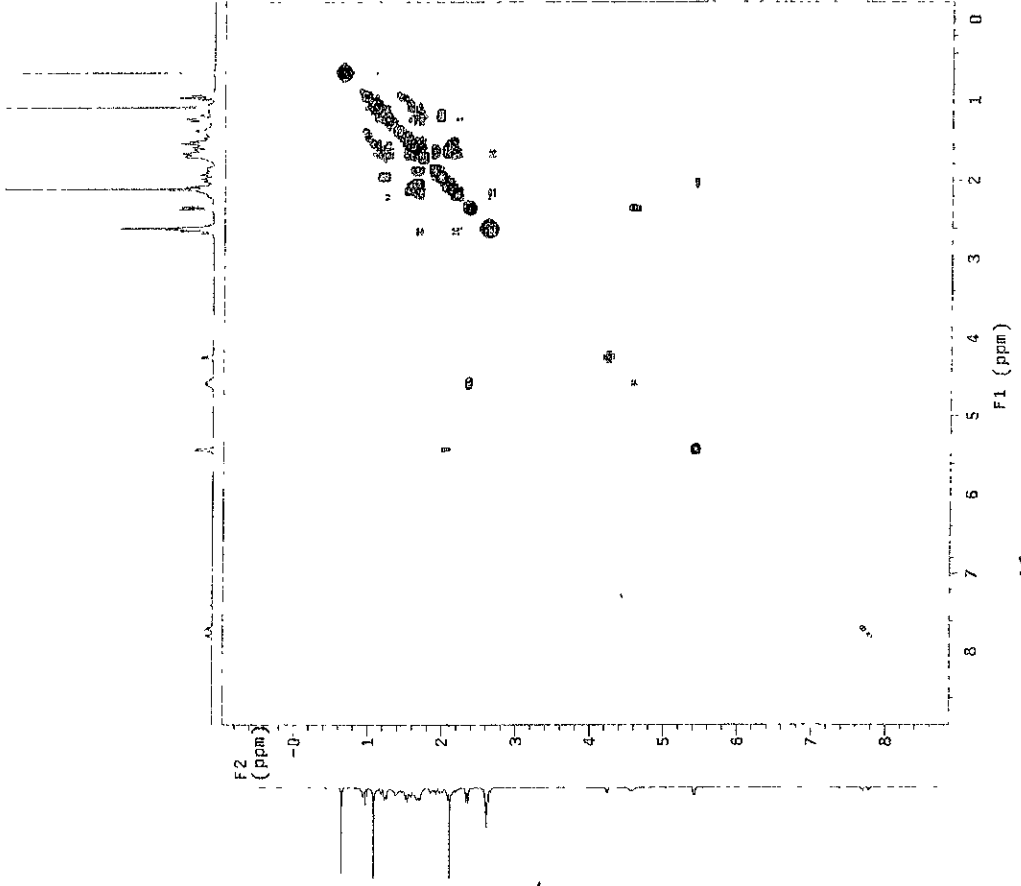
881

FIGURA 21. ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR
(H,H-COSY) DE SP54-3



USAI
18 Ene 1988
Torrens / Angela Lopez
SPE-3 / Acciona delcorava
H-1 299.7 MHz
300-2
oym / vjv

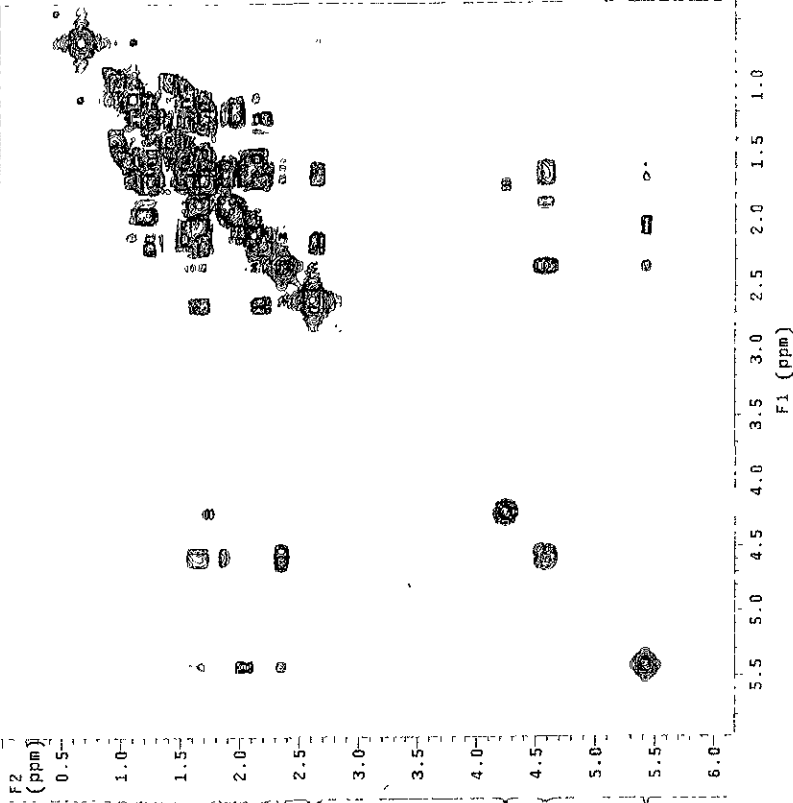
Solvent: Acetone
NOVA-300 (mv300-2)
PULSE SEQUENCE: r010uh
Relax delay arrayed
Acq. time 0.175 sec
Width 5844.1 Hz
Xtraed repetitions
255 increments
OBSERVE H1, 299.6802580 MHz
DATA PROCESSING
F1 DATA PROCESSING
Sine bell 0.022 sec
FT size 2048 x 2048
Total time 20 minutes



Dr. A. Torrens / Angela Lopez
SP54-3 / Acetona deuturada
H-1 298.7 MHz
03m / vjv

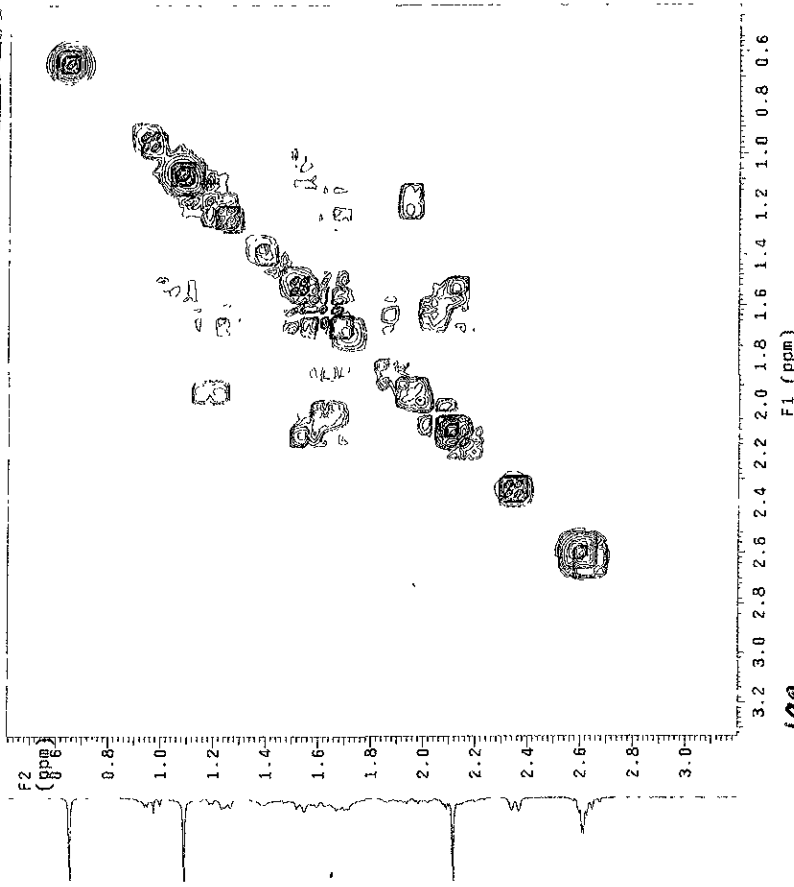
Solvent: Acetone
Ambient temperature
INVA-300 "INV300-2"
PULSE SEQUENCE: relayh
Relax. delay arrayed

Acq. time 0.175 sec
Width 5844.1 Hz
2D Width 5844.1 Hz
Arrayed repetitions
OSSEPPrements 29.5382560 MHz
DATA PROCESSING
Sine bell 0.045 sec
F1 DATA PROCESSING
Time 00:02:22.248
F1 size 2048 x 2048
Total time 20 minutes



Dr. A. Torrens / Angelia Lopez
 S254-3 / Acetona deuturada
 330-2
 oya / vjv

Solvent: Acetone
 Ambient temperature
 INOVA-300 "INV300-2"
 PULSE SEQUENCE: relayh
 Relax. delay arrayed
 Acq. time 0.175 sec
 Width 5844.1 Hz
 20 Width 5844.1 Hz
 256 type repetitions
 OBSERVE CH: 295.6382550 MHz
 DATA PROCESSING
 Sine bell 6.088 sec
 Sine bell 0.022 sec
 Sine bell 0.022 sec
 FT size 2048 x 2048
 Total time 20 minutes



USAI
 18 Ene 1990
 SP54-3 / Acetona desturada
 H-1 299.7 MHz
 300-2
 oym / vjv

Solvent: Acetone
 Ambient temperature
 INOVA-300 "inv300-2"
 PULSE SEQUENCE: relayv
 Relax. delay arrayed

Acq. time 0.175 sec
 Width 5844.1 Hz
 20 Width 5844.1 Hz
 Arrayed repetitions
 255 increments
 OBSERVE F1 IN 299.6902560 MHz
 Sine bell 0.008 sec
 Sine bell 0.022 sec
 Sine bell 0.022 sec
 Sine bell 0.022 sec
 Total time 29 minutes

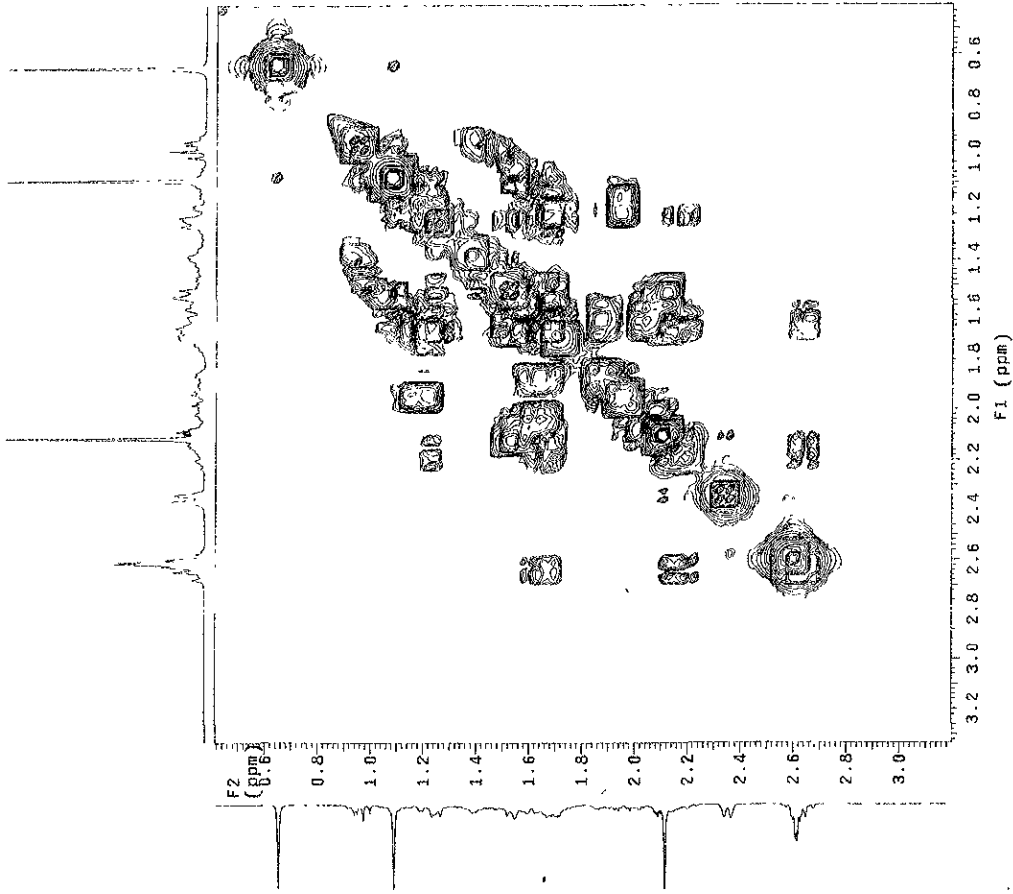
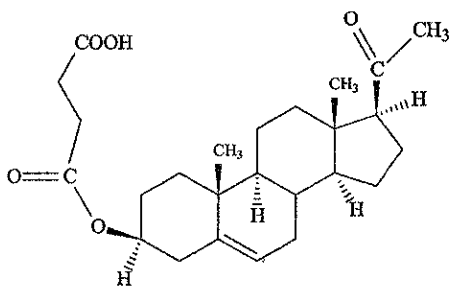
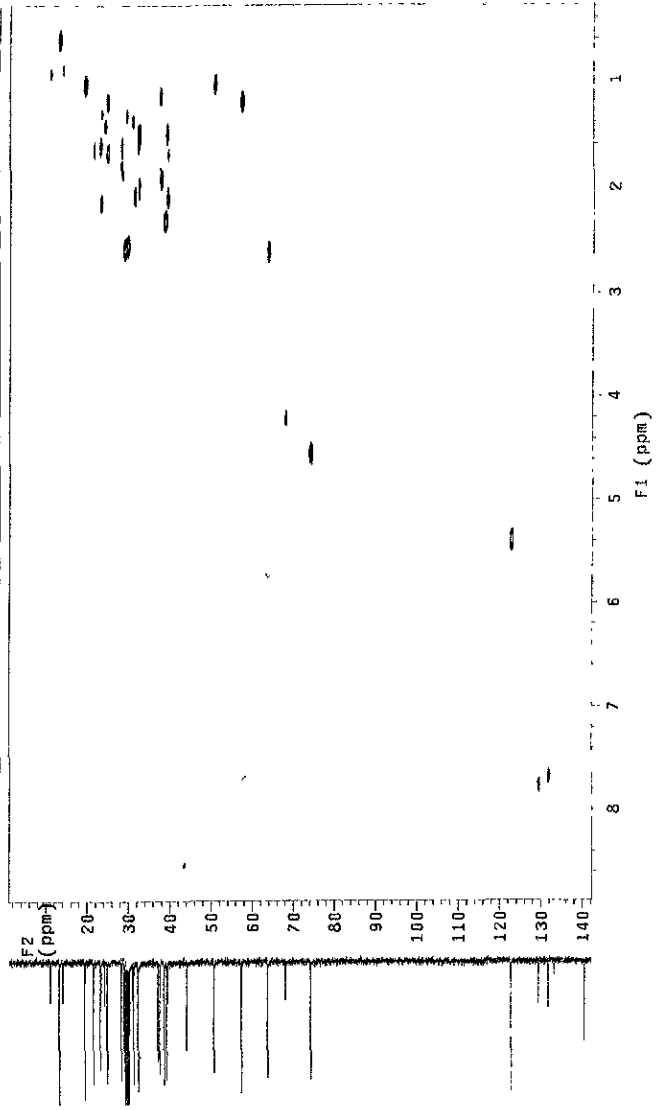


FIGURA 22. ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (H,C-COSY) DE SP54-3



USAI
16 Ene 1998
Dr. A. Torrens / Angela Lopez
S54-3 / Acetona deuturada
300-2 73.4 MHz
OJM / vjv

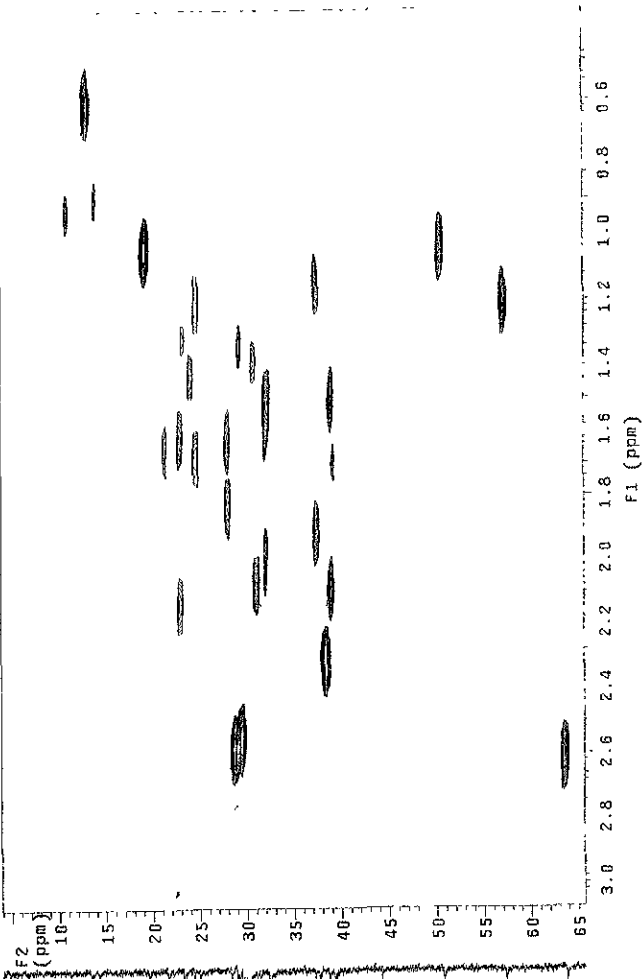
Solvent: Acetone
Ambient temperature
INNOVA-300 "inv300-2"
PULSE SEQUENCE: hetcor
Relax delay arrayed
CROSS POLARIZATION
Width 21453.5 Hz
2D Width 5844.1 Hz
Arrayed repetitions
0.58 sec/element
DECOUPLE H1, 253.6597545 MHz
Power 42 dB
on during acquisition
during acquisition
WALTZ16 on
DATA PROCESSING
Sine bell 0.024 sec
F1 DATA PROCESSING
0.024 sec
F2 size 2048 x 1024
Total time 2.7 hours



195

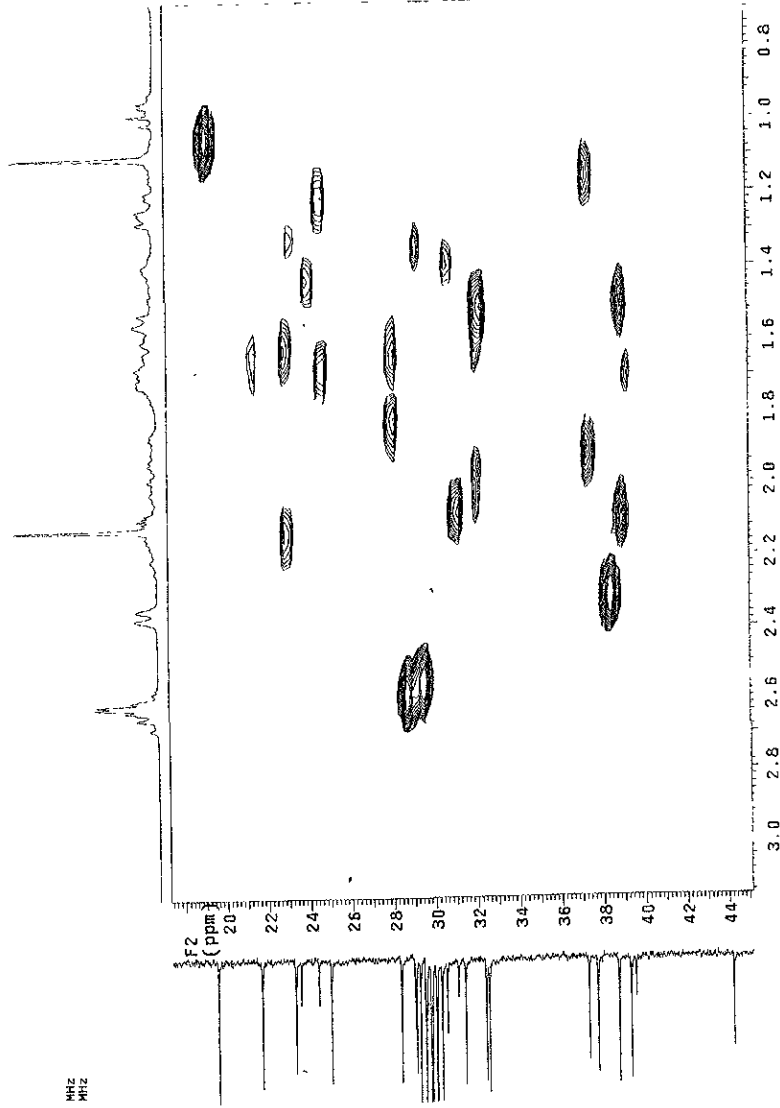
USAF
Sept 1998
Dr A. Torrens / Angela Lopez
SP43-3 / Acetona deuterada
Cm 1375.4 MHz
DUM / VJV

Solvent: Acetone
Ambient temperature
INDVA-380 "InV380-2"
PULSE SEQUENCE: hetCOR
Relax delay 6.000000 sec
Acq time 21.4535 Hz
Width 20.000000 Hz
ZD Width 5844.1 Hz
Arrayed repetitions
256 increments
256 increments
DECUPLE M1, 298.6387545 MHz
Power 42 dB
on during acquisition
off during delay
off during delay
DATA ACQUIRED
DATA PROCESSING
Sine bell 0.024 sec
F1 DATA PROCESSING
Sine bell 0.024 sec
Sine bell 0.024 sec
Total time 2.7 hours



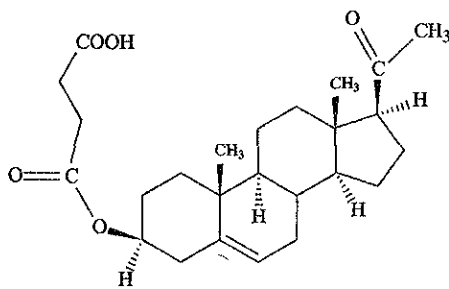
uoma
16 Ene. 1998
Dr. A. Torrens / Angsia Lopez
C-13 / 75.4 MHz
306-2
oym / vjv

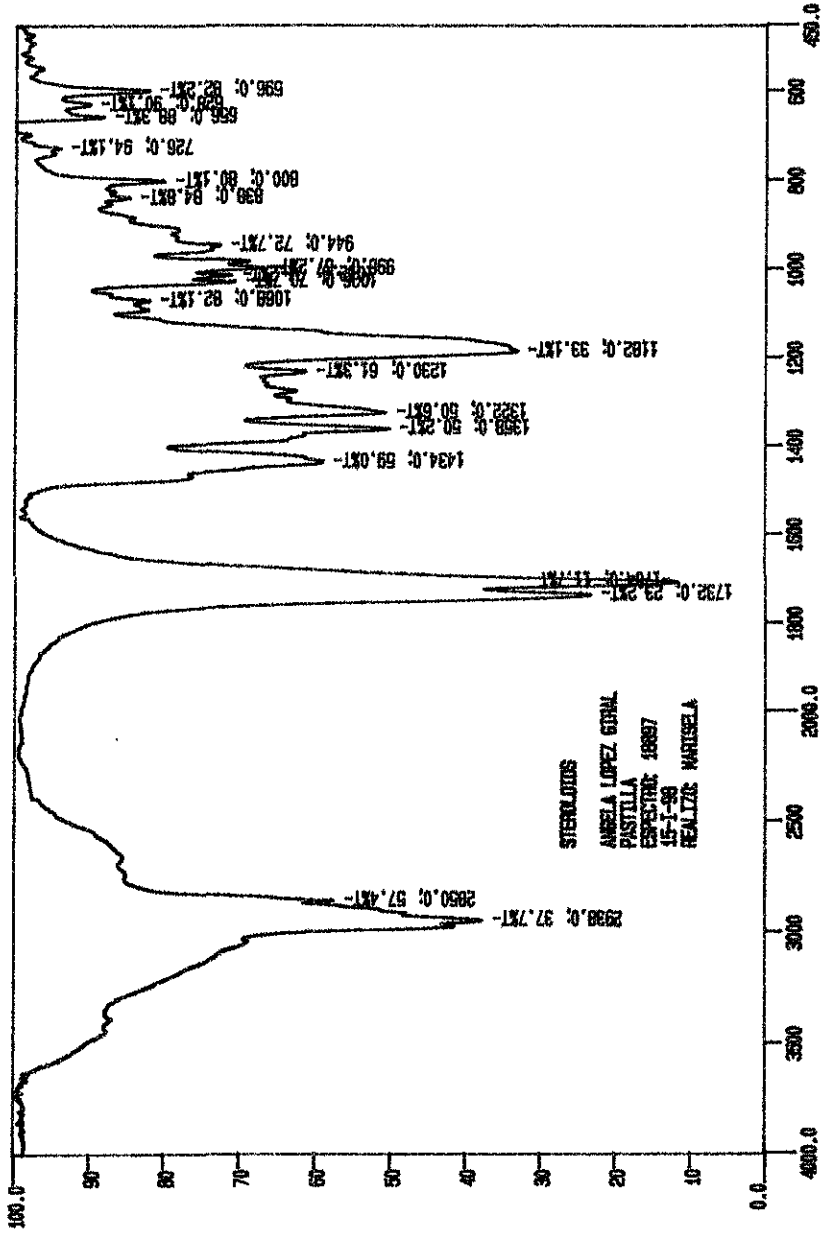
Solvent: Acetone
Ambient Temp: 30.12°C
INOVA-300 (Mn-300-2)
PULSE SEQUENCE: mzgpcar
SOLVENT DELAY: 0.049 sec
Acq. time: 0.049 sec
Width: 21453.5 Hz
2D Width: 5844.1 Hz
2F Width: 10000.0 Hz
2F Offset: 0.000 Hz
OBSERVE CH: 75.3591388 MHz
DECUPLE CH: 289.6597545 MHz
Power: 42 dB
On during acquisition
Off during relaxation
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Sine bell 0.824 sec
FT Size: 65536
F2 Size: 1024
F1 Size: 2048 x 1024
Total time: 2.7 hours



197

FIGURA 23. ESPECTRO EN EL INFRARROJO DE STERALOIDS

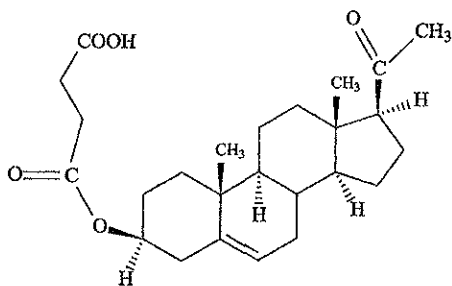




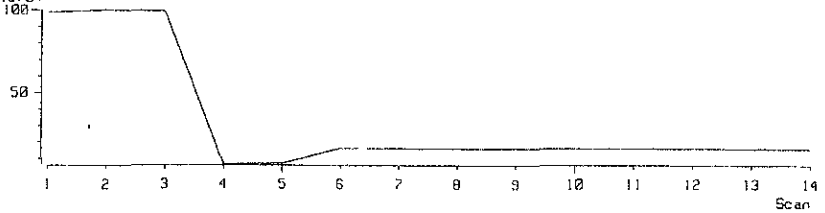
CM-1

199

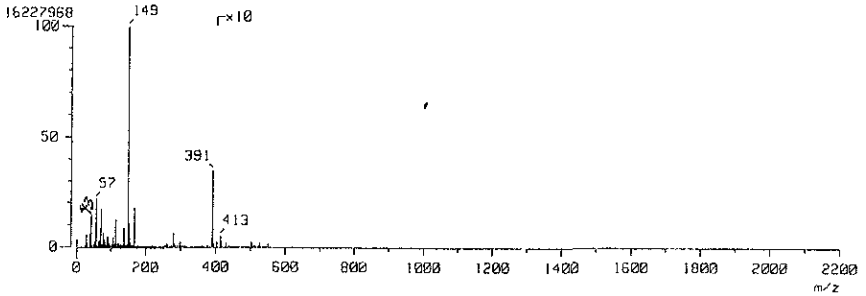
FIGURA 24. ESPECTRO DE MASAS DE STERALOIDS



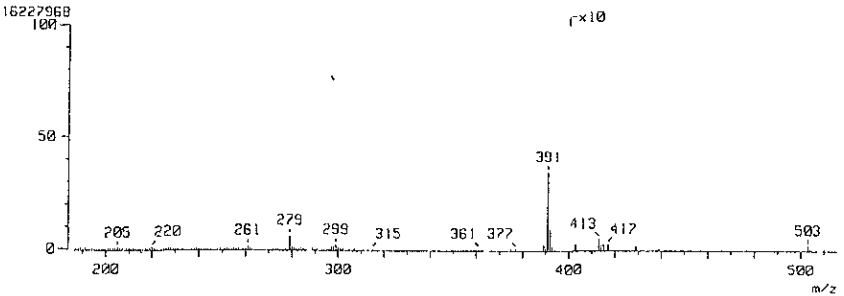
(TIC)
 Data : OT506 STERALOID5 001 Date : 27-feb-98 14.40
 Sample: MATRIZ: Alcohol 3-nitro bencilico
 Note : Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigacion (USAI), F O UNAM
 Inlet Direct Ion Mode : FAB+
 Ion Species : Normal Ion [MF-Linear]
 TIC Range m/z 0 to 2200 Output RI Range : 0.00 to 2.01 min
 509012704



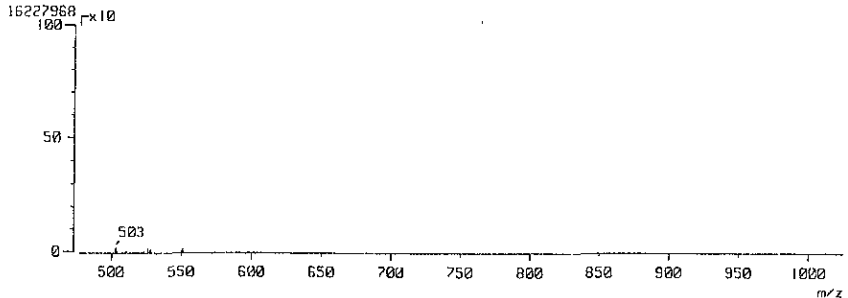
(Mass Spectrum)
 RT : 1.24 min Scan# : (7,12) Temp : 6.4 deg.C
 Ion Mode : FAB+ Int. : 1547.62



(Mass Spectrum)
 RT : 1.24 min Scan# : (7,12) Temp : 6.4 deg.C
 Ion Mode : FAB+ Int. : 1547.62

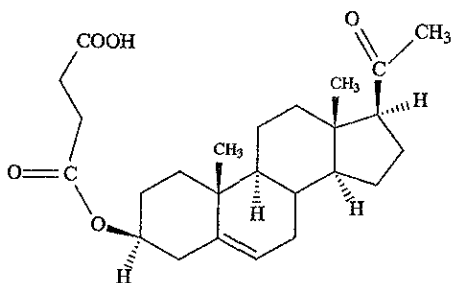


(Mass Spectrum)
 RT : 1.24 min Scan# : (7,12) Temp : 0.0 deg.C
 Ion Mode : FAB+ Int. : 1547.62

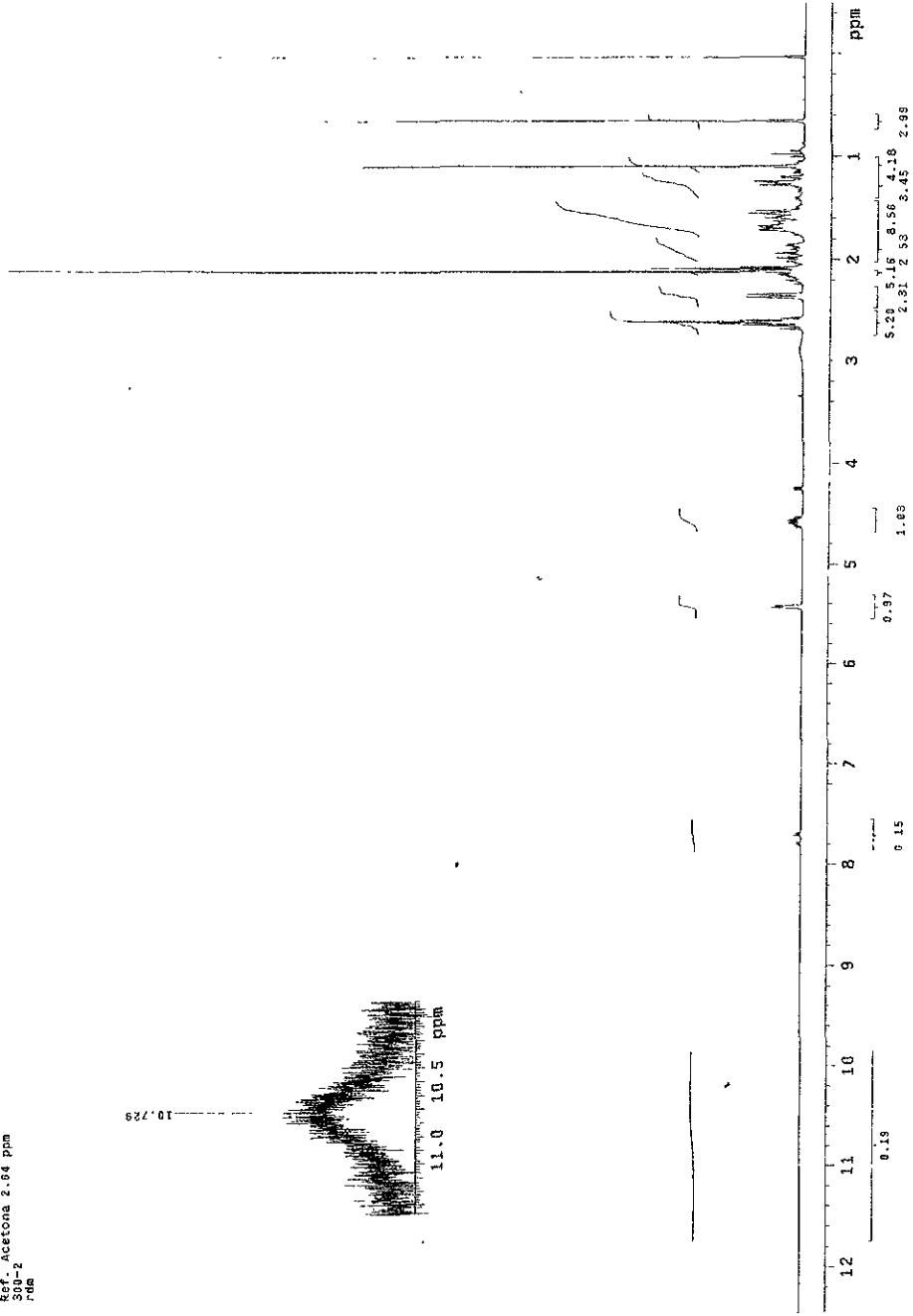
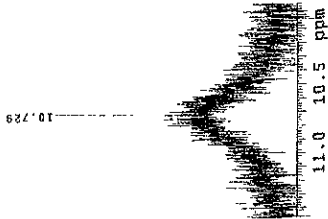


201

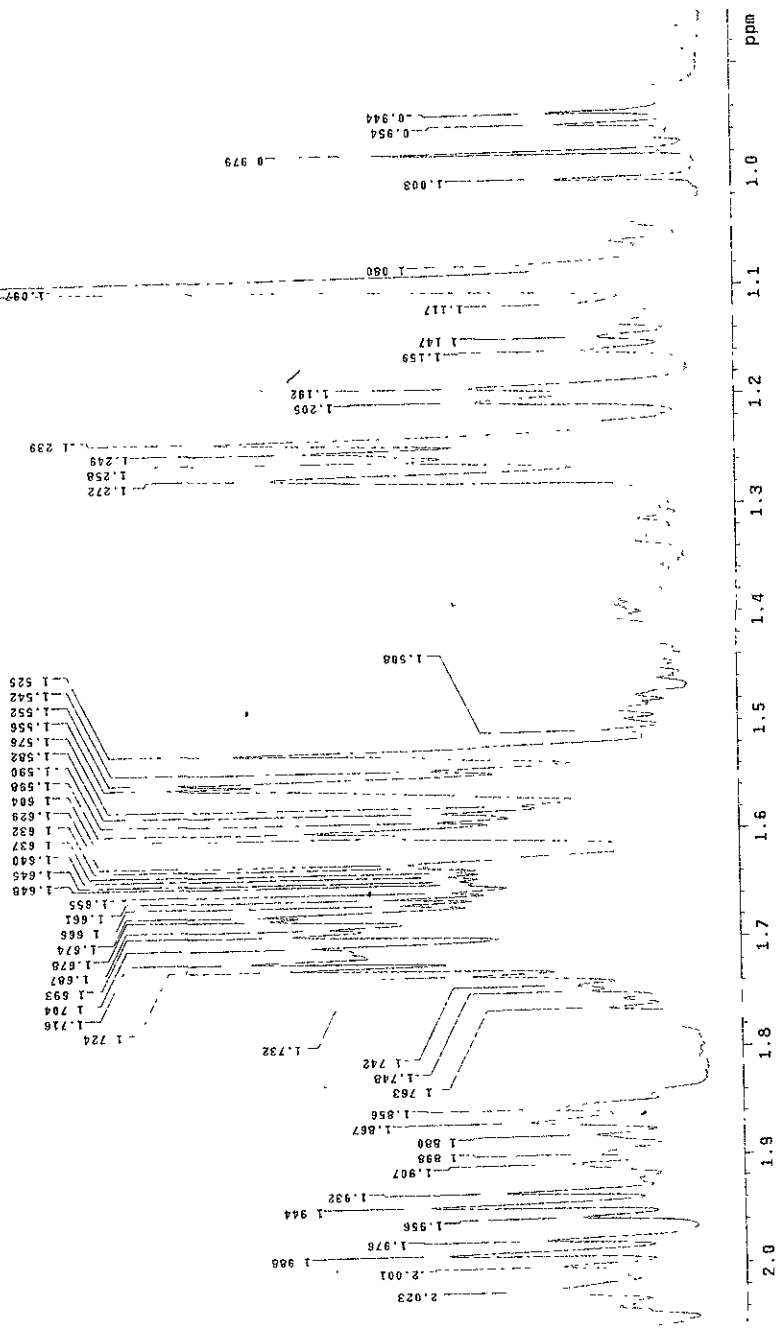
FIGURA 25. ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (^1H) DE STERALOIDS



USAT
27/MARZO/1988
Dr. Hugo Ortens/Angela Lopez
C/E. 6053/ Acetona
1H 231.7 MHz
Ref. Acetona 2.04 ppm
300-2
FHM

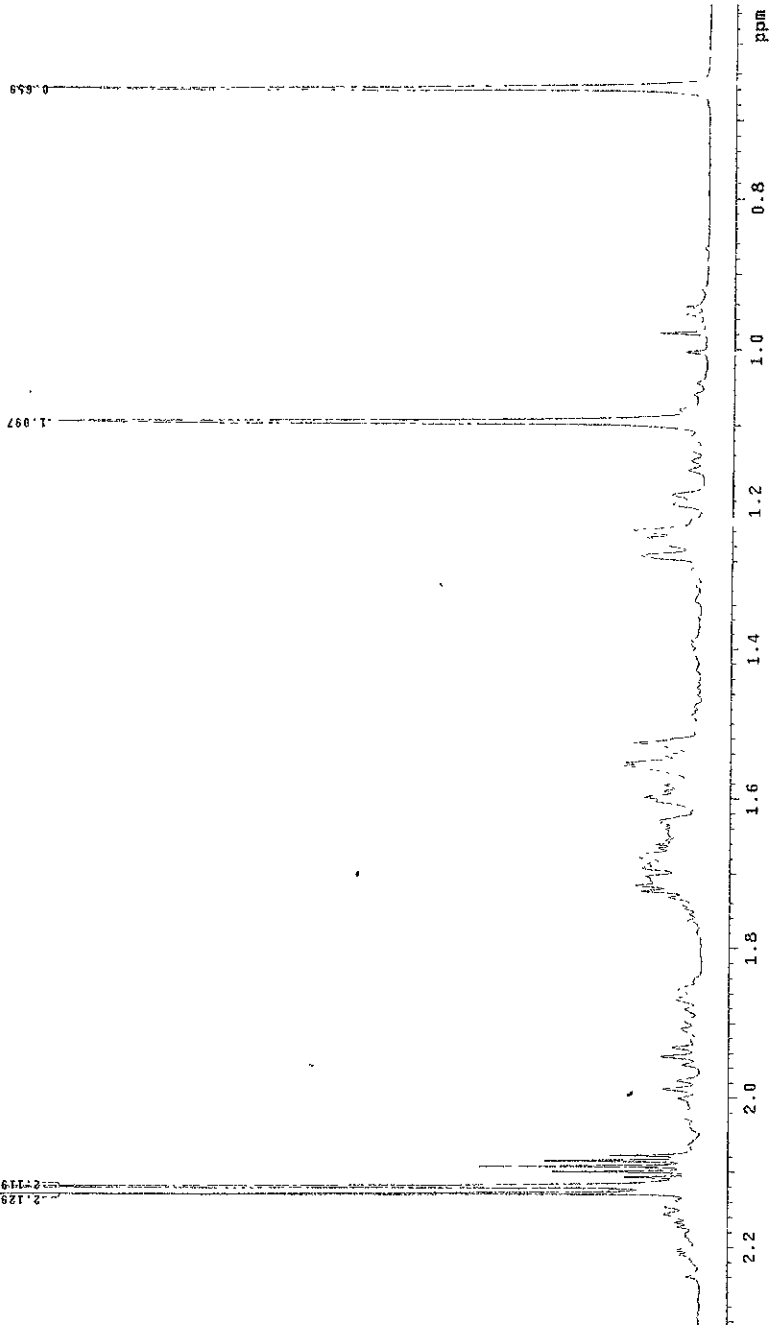


5/MARZO/1983
 STERALDIOS/Acetona
 IH 289.7 MHz
 90° - Acetona 2.04 ppm
 PDB



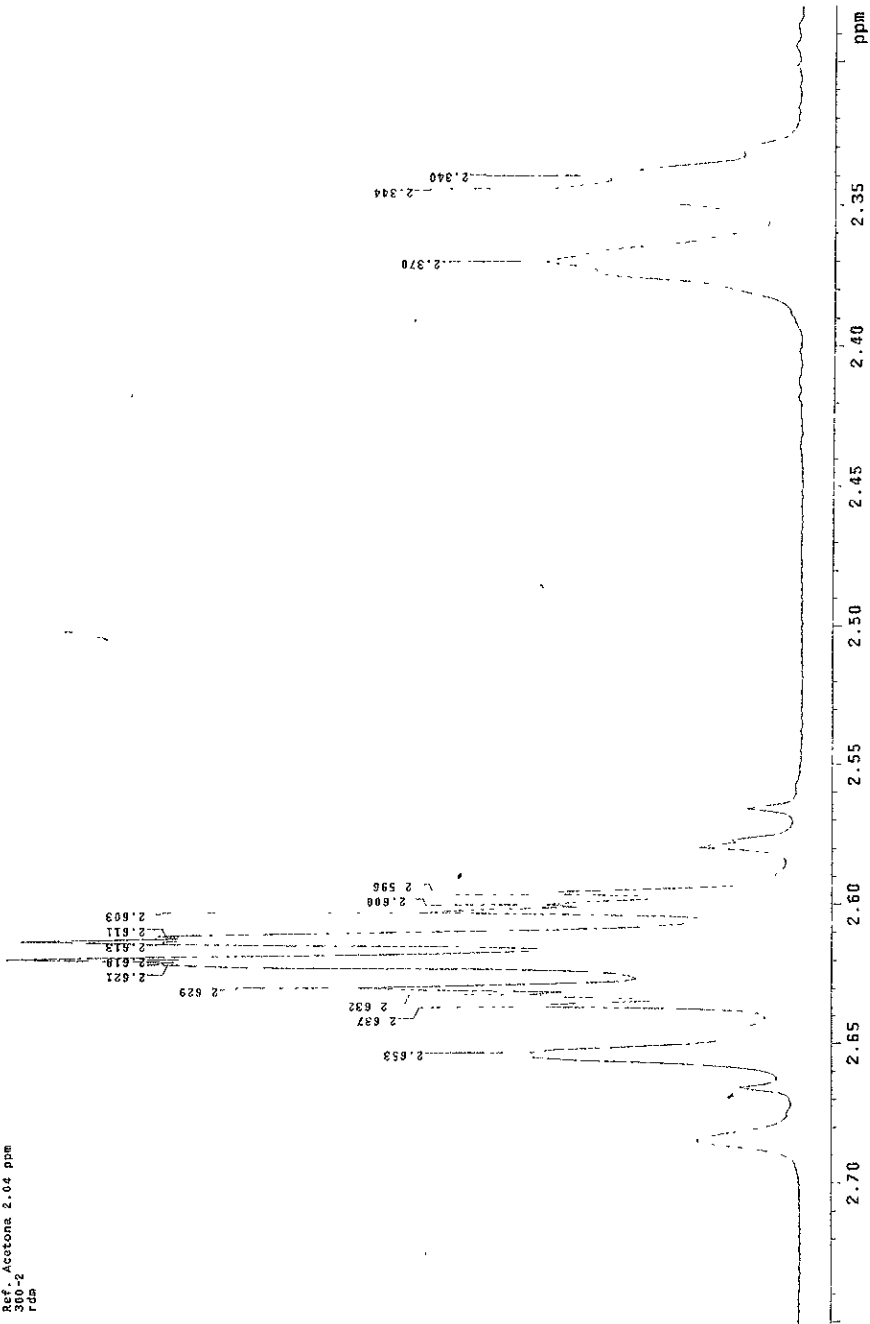
204

USAI
9/MARZO/1988
Dr. Hugo Torres
SERVIO/101/101
UH 239.7 MHz
Ref. Acetone 2
306-2
PDB



205

USA1
5/MARZO/1988
STEREALDINS/ANGELA LOPEZ
STEREALDINS/ACETONA
IN 299.7 MHZ
Ref. Acetona 2.04 ppm
300-M2
F32



206

USA1
 9/MAR20/1988
 Dr. Hugo Torrents/Angelia Lopez
 STERALGIDS/Acetona
 1M 298.7 MHz
 300-2 Acetona 2.04 ppm
 r 6m

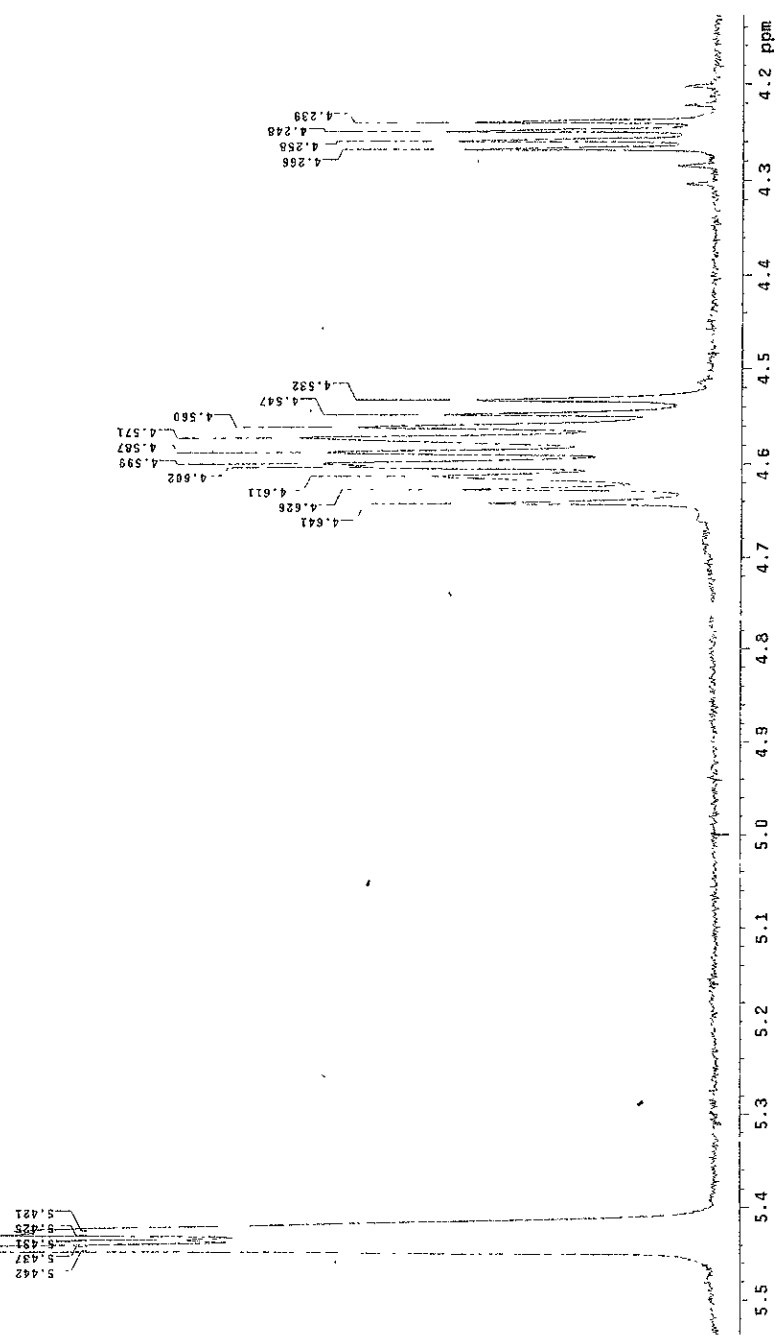
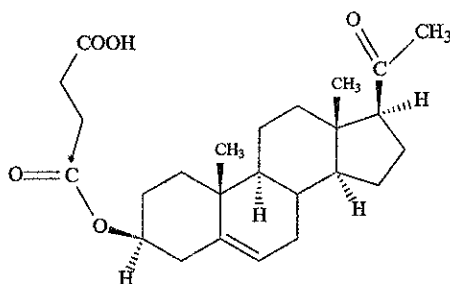
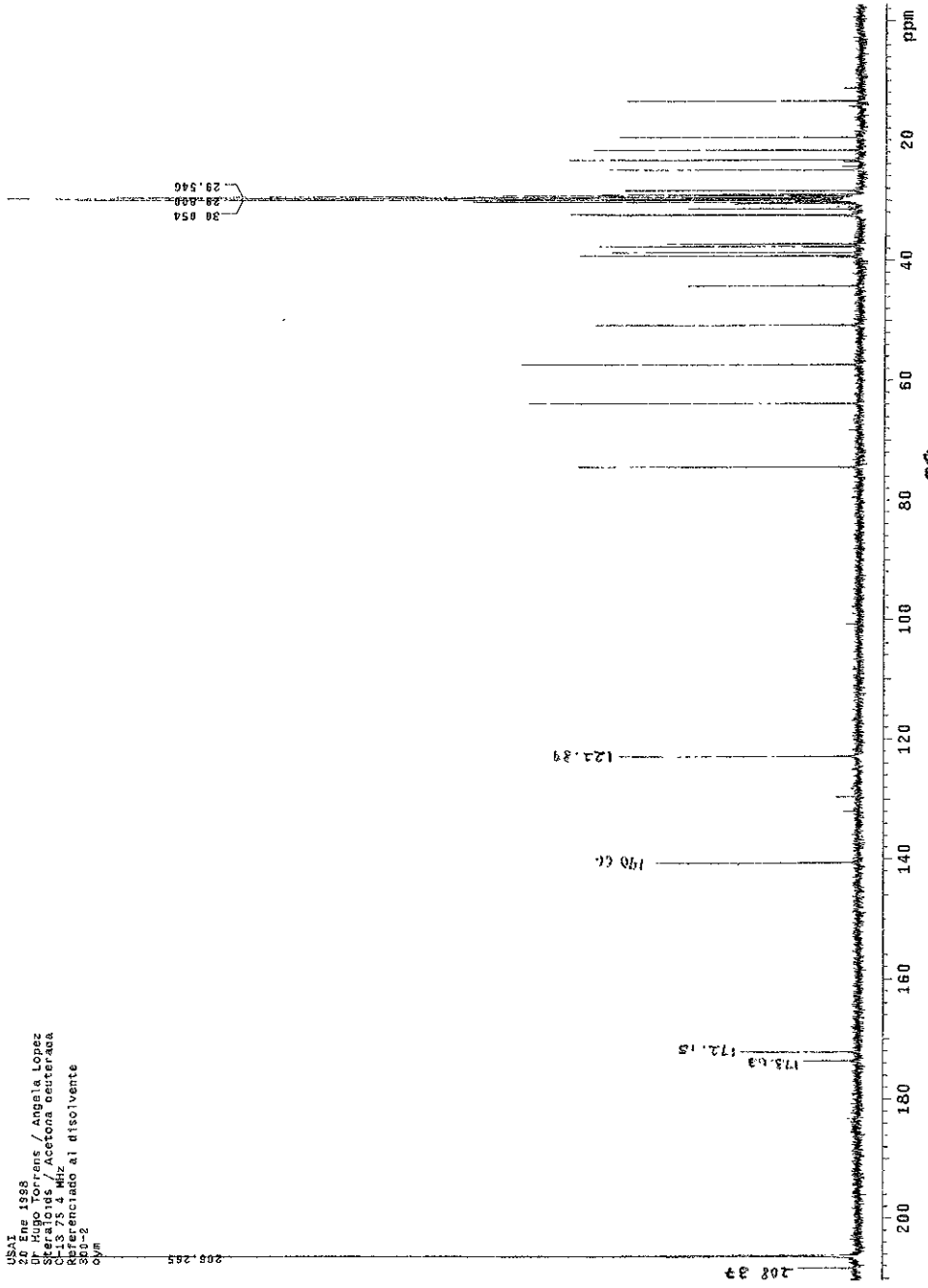


FIGURA 26. ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (^{13}C) DE STERALOIDS



UNAF
Oct. Emp. 1988
Dr. Hugo Torrens / Angeles Lopez
Sferaloids / Acetona neutraaa
C-13. 75.4 MHz
Referenciado al disolvente
200-2



20 Ene 1993
Dr. Hugo Correns / Angela Lopez
C-13 75.4 MHz
Referenciado al disolvente
S80-2
Oym

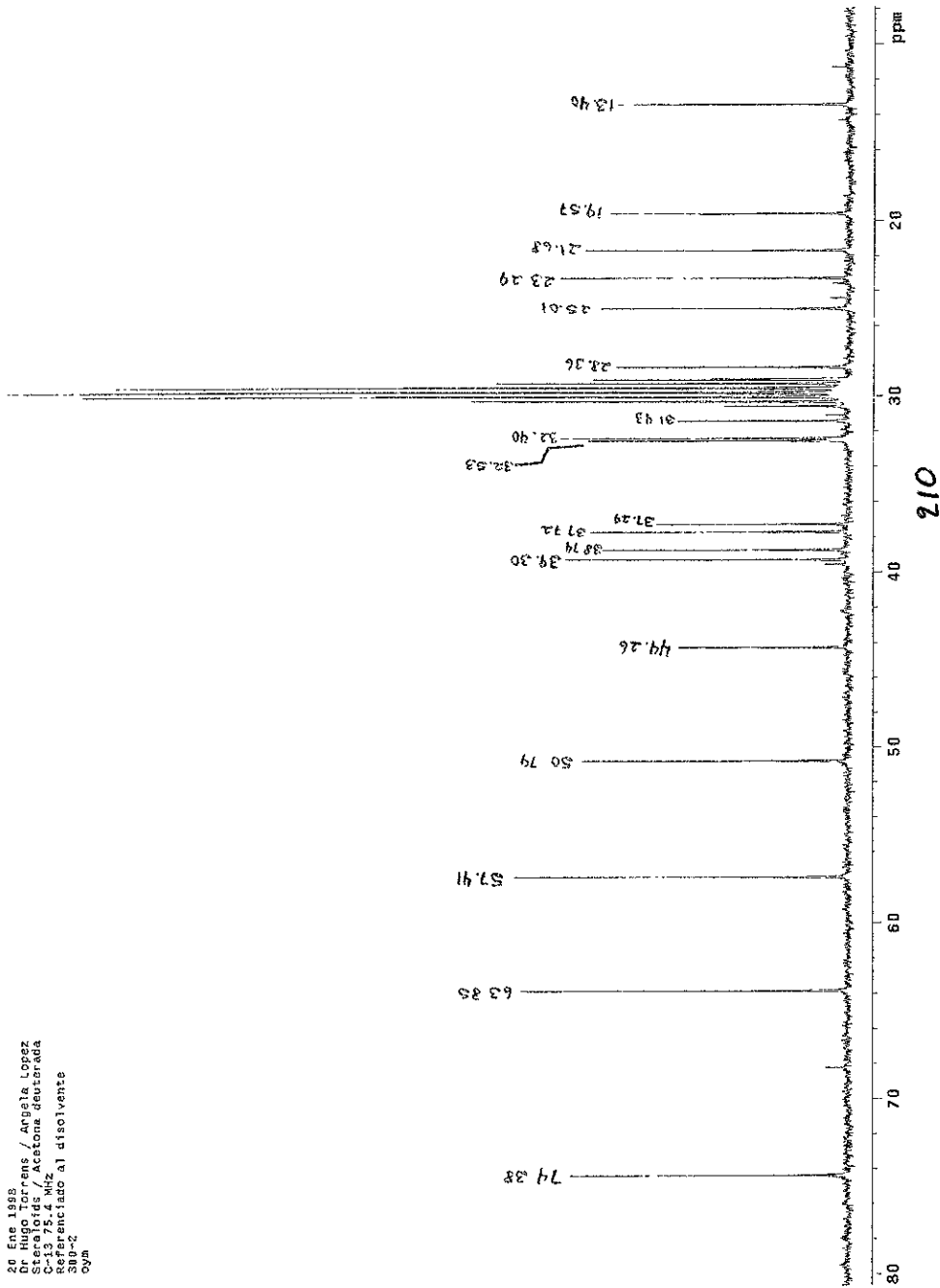
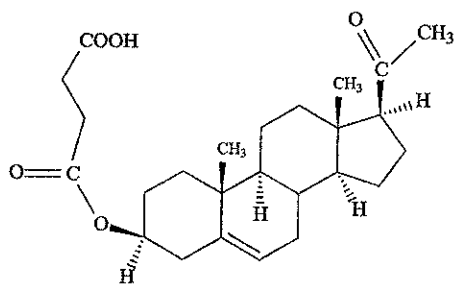


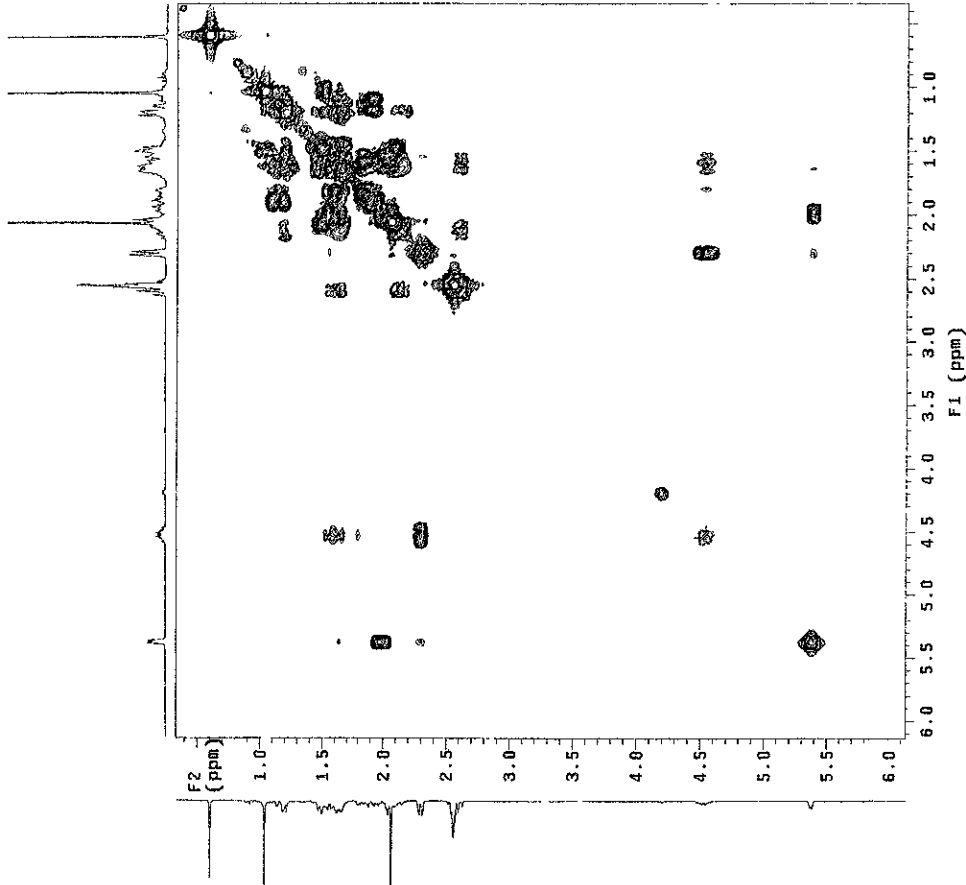
FIGURA 27. ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (H,H-COSY) DE STERALOIDS



Steraloids /Acetona Deuterada
H1 299.7 MHz
QNP-22

Solvent: Acetone
Solvent temperature
INOVA-300 "inv300-2"
PULSE SEQUENCE: relaxh
Relax. delay arrayed

Acq. time 0.147 sec
Date_ 173818
20 Width 1738.8 Hz
Arrayed repetitions
128 increments
OBSERVE H1 299.682723 MHz
Date_ 173818
DS time bell 0.074 sec
F1 DATA PROCESSING
Sine bell 0.037 sec
F1 size 512 X 512
Total time 10 minutes

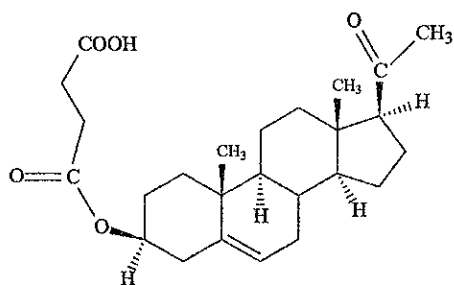


USAI
26 ENERO 1995
Dr. Hugo Torrent/Angelia Lopez
Steroids/Acetona Deuterada
29.7 MHz
360-22
ovb

Solvent: Acetone
Ambient temperature
INOVA-300 "inv310-2"
PULSE SEQUENCE: relayb
Relax. delay arrayed
Acq. time 0.147 sec
Width 1758.8 Hz
29 Width 1758.8 Hz
Arrayed repetitions
Number of scans 1
Observer HJ
QSCNUPR HT 299.698273 MHz
DATA PROCESSING
Sine bell 0.074 sec
F1 DATA PROCESSING
Sine bell 0.074 sec
F2 0.12 sec
F1 0.12 sec
Total time 10 minutes

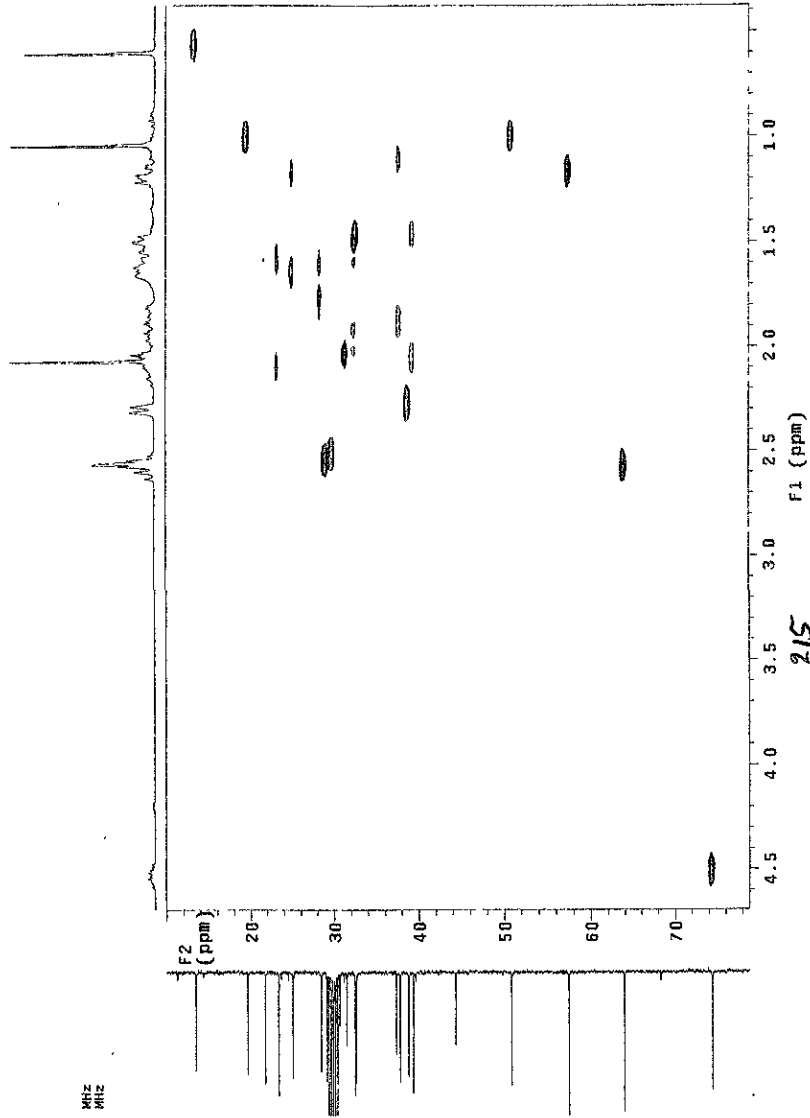


FIGURA 28. ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (H,C-COSY) DE STERALOIDS



June 1988
 Of Hugo Terrans / Angela Lopez
 Steroids / Acetona deuterada
 C-13 75.4 MHz
 Referenciado al disolvente
 300-2 / nce

Solvent: Acetone
 Ambient temperature
 File: hctcor_steroids
 INVA-300 "inv300-2"
 PULSE SEQUENCE: hctcor
 Relax. delay arrayed
 Acq. time 18.00 sec
 Width 18622.0 Hz
 20 Width 2139.7 Hz
 Arrayed repetitions
 128 increments 75.3591281 MHz
 128 channels 75.3591281 MHz
 OSCULPE "H", 265.6892041 MHz
 Power 42 dB
 on during acquisition
 off during delay
 ALL PARAMETERS RELATED
 QNTL PROCESSING
 Sine bell 8.426 sec
 F1 DATA PROCESSING
 Sine bell 0.030 sec
 Total time 2.5 hours



215

USAI
 20 Ene 1988
 Ferreras / Angéla López
 Sfrancidis / Acciona eutiorada
 C-13 75.4 MHz.
 Referenciado al disolvente
 300-2
 oys / nee

Solvent: Acetone
 Ambient temperature
 File: Hitcor_Steraloids
 INOVA-380 "Inv328-2"
 PULSE SEQUENCE: hitcor
 Relax. delay arrayed
 Acq. time 9.052 sec
 Watch 1302.6 Hz
 20.000 MHz
 Arrayed repetitions
 128 increments
 OBSERVE C13, 75.3591281 MHz
 PROBE QNP 13, 239.5892041 MHz
 PULPROG zgpg30
 on during acquisition
 WALTZ-16 modulated
 SFOFF 100.000 MHz
 Sine bell 0.028 sec
 F1 DATA PROCESSING
 Sine bell 9.038 sec
 FT Size 2048 x 512
 Total time 2.5 hours

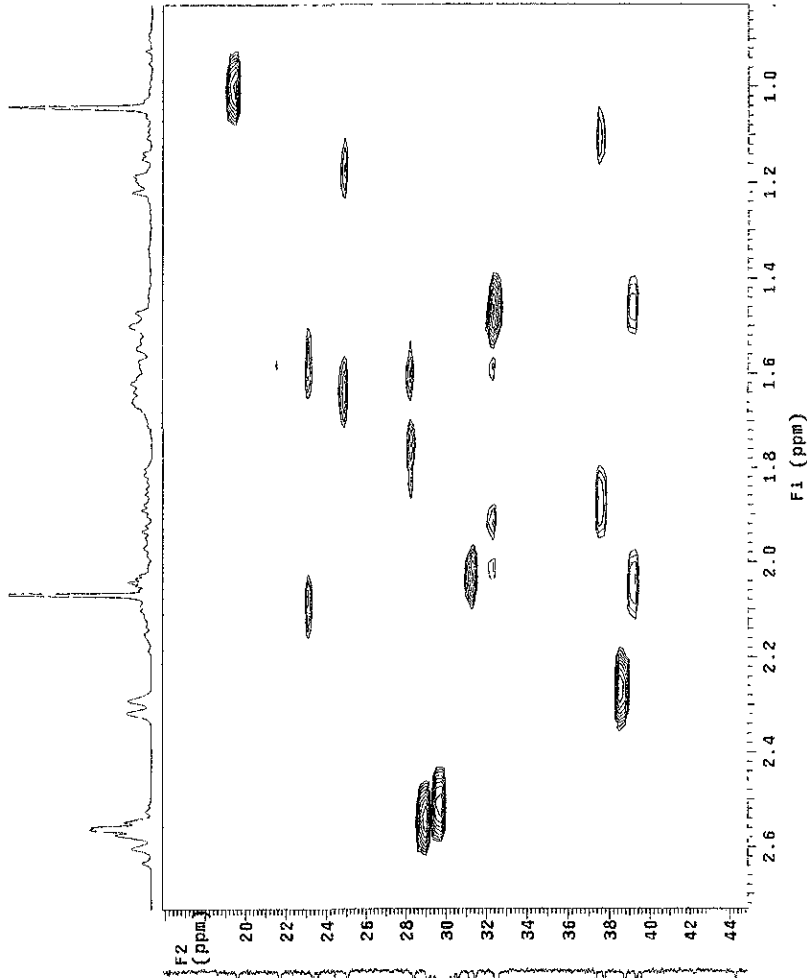
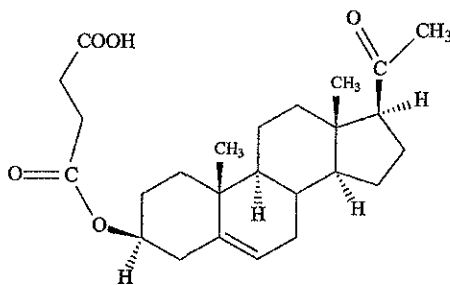


FIGURA 29. ESPECTRO DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE SP54-3
(RESUMEN DE DATOS)



Structure Determination Summary
 Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación
 Facultad de Química, U.N.A.M., México, D.F.

Crystal Data

Empirical Formula	C ₂₅ H ₃₆ O ₅
Color, Habit	Colorless, irregular
Crystal size	0.5 x 0.3 x 0.3 mm ³
Crystal System	Triclinic
Space group	<i>P</i> 1
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 11.469 (1) <i>b</i> = 11.817 (1) <i>c</i> = 17.648 (1) Å α = 96.92 (1) β = 104.91 (1) γ = 95.20 (1) °
Volume	2280.6 (3) Å ³
<i>Z</i>	4
Formula weight	416.54
Density (calc.)	1.213 g.cm ⁻³
Absorption coefficient	0.083 mm ⁻¹
<i>F</i> (000)	904

Data Collection

Diffractometer used	Siemens P4/PC
Collected at	Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, I.P.N., México.
Radiation	Mo- <i>K</i> _α (λ = 0.71073 Å)
High-voltage and tube current	50 KV, 30 mA
Temperature	298 K
Monochromator	Highly oriented graphite crystal
2 θ Range	3.5 - 50 °
Scan type	$\theta/2\theta$
Scan speed	Variable speed, 4 to 60 °. mn ⁻¹ in ω
Scan range (ω)	0.90 ° + separation between the <i>K</i> _{α1} and the <i>K</i> _{α2} positions
Background measurement	Stationary crystal and stationary counter at beginning and end of scan, each for 25% of total scan time
Standard reflections	2 measured every 98 reflections: 0 2 $\bar{9}$, 6 $\bar{1}$ $\bar{4}$
Correction from standards	min: 0.99, max: 1.01
Index ranges	-1 ≤ <i>h</i> ≤ 13, -13 ≤ <i>k</i> ≤ 13, -21 ≤ <i>l</i> ≤ 20
Reflections collected	9296
Independent reflections (a)	9294 (<i>R</i> _{int} = 7.24 %)
Completeness	99.7 % to 2 θ = 50 °
Reflections with <i>F</i> _o > 4 σ (<i>F</i> _o)	6750
< <i>I</i> / σ (<i>I</i>) > (all data)	11.25
Absorption correction	Not applied

Solution and Refinement

System used	SHELXTL 5.03 and SHELX97
Wilson's statistics	$\langle E^2 - 1 \rangle = 0.877$
Solution	Direct methods and difference Fourier maps
Refinement method	Full matrix least-squares
Quantity minimized	$\Sigma [w (F_o^2 - F_c^2)^2]$
Absolute configuration	Absolute structure cannot be determined reliably
Extinction correction	$x = 0.0097(12)$ where $F_c^* = kF_c [1 + 0.001 x F_c^2 \lambda^3 / \text{Sin}(2\theta)]^{-1/4}$
Hydrogen atoms	Riding model, fixed isotropic U
Restraints, constraints (b)	None, except for floating origin
Weighting scheme	$w = [\sigma^2 (F_o^2) + (0.1097 P)^2 + 0.76 P]^{-1}$ where $P = (\max [F_o^2, 0] + 2 F_c^2) / 3$
Parameters Refined	1082
Final R indices ($I > 2 \sigma(I)$) (a)	$R_1 = 6.34 \%$, $wR_2 = 17.01 \%$
Final R indices (all data) (a)	$R_1 = 8.91 \%$, $wR_2 = 19.28 \%$
Goodness-of-fit (a)	1.012
Largest and mean Δ/σ	0.160, 0.034
Data-to-parameters ratio	9294 / 1082
Largest difference peak	0.734 e. \AA^{-3}
Largest difference hole	-0.246 e. \AA^{-3}
Solution and refinement by	Sylvain Bernès, USAI, FQ-UNAM, México, D.F.

$$(a) \quad R_m = \frac{\sum |F_o^2 - \langle F_o^2 \rangle|}{\sum F_o^2}, R_1 = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|}, wR_2 = \sqrt{\frac{\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2}{\sum w(F_o^2)^2}}, S = \sqrt{\frac{\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2}{m - n}}$$

For R_{int} , both summations involve all input reflections for which more than one symmetry equivalent is averaged. For S , m is the number of observed reflections and n is the number of parameters refined.

(b) For non-hydrogen atoms.

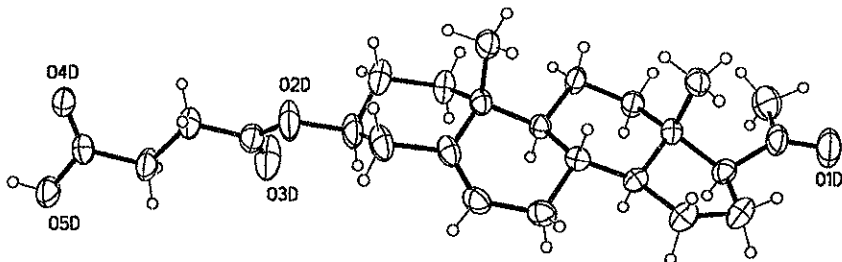


Table 1. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement coefficients ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

Atom	<i>X/a</i>	<i>Y/b</i>	<i>Z/c</i>	<i>U(eq)</i>
C(1A)	6708(8)	-476(6)	7726(6)	140(4)
C(2A)	6982(8)	-1722(6)	7613(6)	127(3)
C(3A)	8203(8)	-1747(5)	7491(4)	88(2)
C(4A)	9172(7)	-1089(5)	8198(4)	82(2)
C(5A)	8913(6)	152(5)	8341(3)	65(1)
C(6A)	9754(6)	1003(5)	8399(4)	80(2)
C(7A)	9629(6)	2235(5)	8542(4)	71(2)
C(8A)	8504(5)	2468(4)	8804(3)	53(1)
C(9A)	7436(5)	1584(5)	8320(4)	77(2)
C(10A)	7669(6)	328(5)	8407(4)	79(2)
C(11A)	6222(7)	1863(6)	8444(8)	166(6)
C(12A)	6002(7)	3123(7)	8355(8)	18(5)
C(13A)	7043(5)	3946(5)	8930(5)	91(2)
C(14A)	8208(5)	3673(4)	8722(3)	58(1)
C(15A)	9133(5)	4698(4)	9152(4)	69(1)
C(16A)	8400(6)	5729(5)	9156(4)	80(2)
C(17A)	7057(6)	5214(5)	8783(5)	100(2)
C(18A)	7141(9)	3870(7)	9814(6)	134(4)
C(19A)	7600(10)	1(6)	9226(5)	137(4)
C(20A)	6060(11)	5789(9)	9099(11)	281(11)
C(21A)	5178(8)	5823(8)	8365(7)	139(4)
C(1'A)	8929(6)	-3310(5)	6861(4)	72(2)
C(2'A)	9156(6)	-4526(4)	6856(3)	69(2)
C(3'A)	9410(9)	-5026(5)	6107(4)	97(2)
C(4'A)	9622(6)	-6238(4)	6042(3)	68(2)
O(1A)	6302(10)	6785(10)	9555(7)	239(5)
O(2A)	8423(5)	-2952(3)	7410(3)	94(2)
O(3A)	9130(10)	-2740(5)	6415(5)	208(5)
O(4A)	9671(5)	-6817(3)	6558(2)	87(1)
O(5A)	9686(7)	-6661(4)	5351(3)	129(2)
C(1B)	3002(5)	3159(4)	5266(3)	60(1)
C(2B)	2940(6)	4448(4)	5405(3)	72(2)
C(3B)	3999(6)	5021(4)	6064(3)	63(1)
C(4B)	5203(6)	4826(4)	5893(4)	72(2)
C(5B)	5276(5)	3551(4)	5703(3)	64(1)
C(6B)	6222(6)	3098(5)	6043(5)	95(2)
C(7B)	6433(7)	1864(5)	5906(5)	116(3)
C(8B)	5504(5)	1186(4)	5174(4)	65(1)

Table 1 (Continued). Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement coefficients ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

Atom	<i>X/a</i>	<i>Y/b</i>	<i>Z/c</i>	<i>U(eq)</i>
C(9B)	4245(5)	1540(4)	5151(3)	51(1)
C(10B)	4188(5)	2837(4)	5094(3)	52(1)
C(11B)	3230(5)	734(4)	4531(3)	62(1)
C(12B)	3302(5)	-537(4)	4578(3)	59(1)
C(13B)	4524(4)	-867(4)	4522(3)	49(1)
C(14B)	5479(5)	-99(4)	5199(3)	64(1)
C(15B)	6665(6)	-627(5)	5229(5)	97(2)
C(16B)	6219(7)	-1938(5)	5001(5)	106(3)
C(17B)	4823(5)	-2057(4)	4753(3)	61(1)
C(18B)	4697(7)	-766(5)	3710(4)	86(2)
C(19B)	4188(7)	3091(4)	4269(3)	80(2)
C(20B)	4262(6)	-3091(4)	4111(4)	70(2)
C(21B)	2930(6)	-3363(5)	3883(4)	81(2)
C(1'B)	3312(8)	6673(5)	6613(4)	91(2)
C(2'B)	3368(6)	7943(4)	6722(3)	70(2)
C(3'B)	2971(8)	8414(5)	7412(4)	94(2)
C(4'B)	2964(6)	9683(4)	7529(3)	68(1)
O(1B)	4871(5)	-3673(4)	3812(4)	130(2)
O(2B)	3980(4)	6264(3)	6190(2)	70(1)
O(3B)	2565(7)	6049(4)	6819(4)	133(2)
O(4B)	3081(5)	10288(3)	7052(2)	86(1)
O(5B)	2801(6)	10078(3)	8210(3)	111(2)
C(1C)	7387(5)	3829(5)	3468(4)	78(2)
C(2C)	7464(6)	5142(5)	3656(4)	86(2)
C(3C)	8771(5)	5641(4)	3995(3)	62(1)
C(4C)	9504(5)	5338(4)	3427(3)	54(1)
C(5C)	9424(4)	4039(4)	3246(3)	47(1)
C(6C)	10431(5)	3534(4)	3398(3)	53(1)
C(7C)	10465(4)	2272(4)	3250(3)	56(1)
C(8C)	9275(4)	1626(4)	2714(3)	44(1)
C(9C)	8207(4)	2074(4)	2968(3)	50(1)
C(10C)	8161(5)	3393(4)	2925(3)	54(1)
C(11C)	6981(5)	1340(4)	2530(4)	74(2)
C(12C)	7025(5)	37(4)	2557(4)	70(2)
C(13C)	8063(4)	-388(4)	2254(3)	51(1)
C(14C)	9238(4)	357(3)	2759(3)	44(1)
C(15C)	10261(5)	-282(4)	2574(4)	64(1)
C(16C)	9742(5)	-1553(4)	2461(4)	72(2)

Table 1 (Continued). Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement coefficients ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

Atom	<i>X/a</i>	<i>Y/b</i>	<i>Z/c</i>	<i>U(eq)</i>
C(17C)	8393(5)	-1604(4)	2431(3)	62(1)
C(18C)	7838(7)	-342(5)	1375(3)	82(2)
C(19C)	7627(6)	3602(4)	2077(3)	76(2)
C(20C)	7618(6)	-2616(5)	1880(5)	95(2)
C(21C)	6331(8)	-2838(6)	1944(7)	148(4)
C(1'C)	9775(6)	7483(4)	4681(3)	61(1)
C(2'C)	9663(6)	8741(4)	4789(3)	78(2)
C(3'C)	10240(7)	9325(4)	5592(3)	81(2)
C(4'C)	10080(6)	10571(4)	5706(3)	68(2)
O(1C)	7988(6)	-3193(5)	1427(4)	159(3)
O(2C)	8799(4)	6894(3)	4150(2)	67(1)
O(3C)	10642(4)	7067(3)	5019(2)	79(1)
O(4C)	9961(6)	11146(3)	5190(3)	110(2)
O(5C)	10057(6)	10975(3)	6406(2)	110(2)
C(1D)	1498(5)	-855(4)	269(4)	69(2)
C(2D)	1666(7)	-2117(4)	80(4)	83(2)
C(3D)	2612(7)	-2224(4)	-371(3)	83(2)
C(4D)	3809(6)	-1559(5)	114(4)	78(2)
C(5D)	3670(5)	-310(4)	330(3)	59(1)
C(6D)	4426(5)	509(5)	190(3)	64(1)
C(7D)	4421(5)	1748(4)	387(3)	61(1)
C(8D)	3594(4)	2055(4)	916(3)	47(1)
C(9D)	2419(4)	1199(4)	665(3)	45(1)
C(10D)	2663(5)	-55(4)	714(3)	50(1)
C(11D)	1488(5)	1570(4)	1095(3)	58(1)
C(12D)	1234(5)	2817(4)	1048(3)	57(1)
C(13D)	2388(5)	3644(4)	1334(3)	49(1)
C(14D)	3265(4)	3272(4)	860(3)	49(1)
C(15D)	4294(5)	4274(4)	1066(4)	67(1)
C(16D)	3637(5)	5328(4)	1176(4)	70(2)
C(17D)	2327(5)	4902(4)	1123(3)	55(1)
C(18D)	2909(6)	3702(4)	2226(3)	65(1)
C(19D)	3066(6)	-302(4)	1580(3)	70(2)
C(20D)	1721(7)	5701(4)	1595(3)	71(2)
C(21D)	451(8)	5407(6)	1575(5)	99(2)
C(1'D)	2290(6)	-4068(4)	-1154(3)	66(1)
C(2'D)	2569(6)	-5261(4)	-1203(3)	68(1)
C(3'D)	2466(9)	-5836(4)	-2010(3)	91(2)

Table 1 (Continued). Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement coefficients ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

Atom	<i>X/a</i>	<i>Y/b</i>	<i>Z/c</i>	<i>U(eq)</i>
C(4'D)	2644(5)	-7068(4)	-2094(3)	60(1)
O(1D)	2277(6)	6606(4)	1965(3)	109(2)
O(2D)	2852(6)	-3416(3)	-499(2)	103(2)
O(3D)	1504(6)	-3740(4)	-1640(3)	120(2)
O(4D)	2692(4)	-7647(3)	-1585(2)	73(1)
O(5D)	2752(6)	-7463(3)	-2793(2)	101(2)

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

Table 2. Bond lengths (Å)

C(1A)-C(2A)	1.533(10)	C(1A)-C(10A)	1.555(9)
C(2A)-C(3A)	1.473(12)	C(3A)-O(2A)	1.465(6)
C(3A)-C(4A)	1.515(9)	C(4A)-C(5A)	1.528(8)
C(5A)-C(6A)	1.303(8)	C(5A)-C(10A)	1.492(9)
C(6A)-C(7A)	1.474(8)	C(7A)-C(8A)	1.515(7)
C(8A)-C(14A)	1.508(7)	C(8A)-C(9A)	1.528(7)
C(9A)-C(11A)	1.523(10)	C(9A)-C(10A)	1.550(8)
C(10A)-C(19A)	1.564(10)	C(11A)-C(12A)	1.552(12)
C(12A)-C(13A)	1.528(10)	C(13A)-C(14A)	1.525(8)
C(13A)-C(17A)	1.551(9)	C(13A)-C(18A)	1.552(12)
C(14A)-C(15A)	1.517(7)	C(15A)-C(16A)	1.541(8)
C(16A)-C(17A)	1.546(9)	C(17A)-C(20A)	1.569(15)
C(20A)-O(1A)	1.307(12)	C(20A)-C(21A)	1.433(16)
C(1'A)-O(3A)	1.150(7)	C(1'A)-O(2A)	1.302(7)
C(1'A)-C(2'A)	1.483(7)	C(2'A)-C(3'A)	1.493(8)
C(3'A)-C(4'A)	1.471(7)	C(4'A)-O(4A)	1.198(6)
C(4'A)-O(5A)	1.285(7)		
C(1B)-C(2B)	1.525(7)	C(1B)-C(10B)	1.538(7)
C(2B)-C(3B)	1.492(8)	C(3B)-O(2B)	1.461(5)
C(3B)-C(4B)	1.519(9)	C(4B)-C(5B)	1.519(7)
C(5B)-C(6B)	1.293(8)	C(5B)-C(10B)	1.525(7)
C(6B)-C(7B)	1.501(8)	C(7B)-C(8B)	1.529(8)
C(8B)-C(14B)	1.522(7)	C(8B)-C(9B)	1.531(7)
C(9B)-C(11B)	1.535(7)	C(9B)-C(10B)	1.555(6)
C(10B)-C(19B)	1.526(7)	C(11B)-C(12B)	1.522(6)
C(12B)-C(13B)	1.512(7)	C(13B)-C(18B)	1.517(8)
C(13B)-C(14B)	1.529(7)	C(13B)-C(17B)	1.554(6)
C(14B)-C(15B)	1.538(8)	C(15B)-C(16B)	1.557(9)
C(16B)-C(17B)	1.537(9)	C(17B)-C(20B)	1.531(7)
C(20B)-O(1B)	1.195(7)	C(20B)-C(21B)	1.471(9)
C(1'B)-O(3B)	1.234(9)	C(1'B)-O(2B)	1.286(8)
C(1'B)-C(2'B)	1.484(7)	C(2'B)-C(3'B)	1.474(8)
C(3'B)-C(4'B)	1.490(7)	C(4'B)-O(4B)	1.194(6)
C(4'B)-O(5B)	1.304(7)		
C(1C)-C(2C)	1.536(7)	C(1C)-C(10C)	1.543(8)
C(2C)-C(3C)	1.499(9)	C(3C)-O(2C)	1.469(5)
C(3C)-C(4C)	1.500(7)	C(4C)-C(5C)	1.520(6)
C(5C)-C(6C)	1.330(7)	C(5C)-C(10C)	1.508(7)
C(6C)-C(7C)	1.488(6)	C(7C)-C(8C)	1.521(6)

Table 2 (continued). Bond lengths (Å)

C(8C)-C(14C)	1.509(6)	C(8C)-C(9C)	1.525(6)
C(9C)-C(11C)	1.545(7)	C(9C)-C(10C)	1.575(6)
C(10C)-C(19C)	1.525(7)	C(11C)-C(12C)	1.552(7)
C(12C)-C(13C)	1.526(8)	C(13C)-C(18C)	1.517(8)
C(13C)-C(14C)	1.538(6)	C(13C)-C(17C)	1.566(6)
C(14C)-C(15C)	1.533(6)	C(15C)-C(16C)	1.535(7)
C(16C)-C(17C)	1.531(8)	C(17C)-C(20C)	1.500(8)
C(20C)-O(1C)	1.175(10)	C(20C)-C(21C)	1.511(12)
C(1'C)-O(3C)	1.200(6)	C(1'C)-O(2C)	1.334(6)
C(1'C)-C(2'C)	1.497(7)	C(2'C)-C(3'C)	1.459(8)
C(3'C)-C(4'C)	1.496(7)	C(4'C)-O(4C)	1.189(6)
C(4'C)-O(5C)	1.280(6)		
C(1D)-C(2D)	1.529(7)	C(1D)-C(10D)	1.533(7)
C(2D)-C(3D)	1.507(10)	C(3D)-O(2D)	1.462(6)
C(3D)-C(4D)	1.507(9)	C(4D)-C(5D)	1.513(7)
C(5D)-C(6D)	1.329(8)	C(5D)-C(10D)	1.517(7)
C(6D)-C(7D)	1.464(7)	C(7D)-C(8D)	1.532(7)
C(8D)-C(14D)	1.527(6)	C(8D)-C(9D)	1.540(6)
C(9D)-C(11D)	1.528(6)	C(9D)-C(10D)	1.542(6)
C(10D)-C(19D)	1.552(7)	C(11D)-C(12D)	1.536(6)
C(12D)-C(13D)	1.505(7)	C(13D)-C(14D)	1.527(7)
C(13D)-C(18D)	1.528(6)	C(13D)-C(17D)	1.578(6)
C(14D)-C(15D)	1.533(7)	C(15D)-C(16D)	1.532(8)
C(16D)-C(17D)	1.516(8)	C(17D)-C(20D)	1.515(8)
C(20D)-O(1D)	1.213(7)	C(20D)-C(21D)	1.457(10)
C(1'D)-O(3D)	1.203(7)	C(1'D)-O(2D)	1.289(7)
C(1'D)-C(2'D)	1.470(7)	C(2'D)-C(3'D)	1.476(7)
C(3'D)-C(4'D)	1.482(7)	C(4'D)-O(4D)	1.188(6)
C(4'D)-O(5D)	1.308(6)		

Table 3. Bond angles (°)

C(2A)-C(1A)-C(10A)	114.2(7)	C(3A)-C(2A)-C(1A)	109.8(7)
O(2A)-C(3A)-C(2A)	107.1(6)	O(2A)-C(3A)-C(4A)	108.1(5)
C(2A)-C(3A)-C(4A)	111.1(6)	C(3A)-C(4A)-C(5A)	109.6(5)
C(6A)-C(5A)-C(10A)	122.7(5)	C(6A)-C(5A)-C(4A)	120.5(6)
C(10A)-C(5A)-C(4A)	116.8(5)	C(5A)-C(6A)-C(7A)	126.0(5)
C(6A)-C(7A)-C(8A)	113.5(5)	C(14A)-C(8A)-C(7A)	112.0(4)
C(14A)-C(8A)-C(9A)	110.7(4)	C(7A)-C(8A)-C(9A)	109.0(4)
C(11A)-C(9A)-C(8A)	112.8(5)	C(11A)-C(9A)-C(10A)	113.7(6)
C(8A)-C(9A)-C(10A)	113.0(5)	C(5A)-C(10A)-C(9A)	110.3(5)
C(5A)-C(10A)-C(1A)	109.3(6)	C(9A)-C(10A)-C(1A)	107.8(6)
C(5A)-C(10A)-C(19A)	106.3(6)	C(9A)-C(10A)-C(19A)	112.9(5)
C(1A)-C(10A)-C(19A)	110.2(7)	C(9A)-C(11A)-C(12A)	113.1(8)
C(13A)-C(12A)-C(11A)	109.7(7)	C(14A)-C(13A)-C(12A)	106.8(6)
C(14A)-C(13A)-C(17A)	99.8(5)	C(12A)-C(13A)-C(17A)	114.2(7)
C(14A)-C(13A)-C(18A)	111.1(6)	C(12A)-C(13A)-C(18A)	113.7(8)
C(17A)-C(13A)-C(18A)	110.4(6)	C(8A)-C(14A)-C(15A)	120.2(4)
C(8A)-C(14A)-C(13A)	114.8(5)	C(15A)-C(14A)-C(13A)	103.8(4)
C(14A)-C(15A)-C(16A)	105.2(5)	C(15A)-C(16A)-C(17A)	105.4(4)
C(20A)-C(17A)-C(16A)	117.9(6)	C(20A)-C(17A)-C(13A)	110.5(9)
C(16A)-C(17A)-C(13A)	103.3(5)	O(1A)-C(20A)-C(21A)	111.6(11)
O(1A)-C(20A)-C(17A)	122.1(12)	C(21A)-C(20A)-C(17A)	100.0(11)
O(3A)-C(1'A)-O(2A)	122.4(6)	O(3A)-C(1'A)-C(2'A)	124.6(6)
O(2A)-C(1'A)-C(2'A)	112.9(5)	C(1'A)-C(2'A)-C(3'A)	112.5(5)
C(4'A)-C(3'A)-C(2'A)	116.3(5)	O(4A)-C(4'A)-O(5A)	121.7(5)
O(4A)-C(4'A)-C(3'A)	124.7(5)	O(5A)-C(4'A)-C(3'A)	113.5(5)
C(1'A)-O(2A)-C(3A)	117.6(5)		
C(2B)-C(1B)-C(10B)	114.3(5)	C(3B)-C(2B)-C(1B)	110.0(4)
O(2B)-C(3B)-C(2B)	111.0(4)	O(2B)-C(3B)-C(4B)	106.8(4)
C(2B)-C(3B)-C(4B)	111.9(4)	C(3B)-C(4B)-C(5B)	110.8(5)
C(6B)-C(5B)-C(4B)	121.1(5)	C(6B)-C(5B)-C(10B)	121.9(5)
C(4B)-C(5B)-C(10B)	116.9(4)	C(5B)-C(6B)-C(7B)	127.1(5)
C(6B)-C(7B)-C(8B)	112.1(5)	C(14B)-C(8B)-C(7B)	110.5(5)
C(14B)-C(8B)-C(9B)	109.7(4)	C(7B)-C(8B)-C(9B)	109.0(5)
C(8B)-C(9B)-C(11B)	112.0(4)	C(8B)-C(9B)-C(10B)	112.7(4)
C(11B)-C(9B)-C(10B)	114.1(4)	C(19B)-C(10B)-C(5B)	109.4(5)
C(19B)-C(10B)-C(1B)	108.6(5)	C(5B)-C(10B)-C(1B)	109.7(4)
C(19B)-C(10B)-C(9B)	111.2(4)	C(5B)-C(10B)-C(9B)	109.6(4)
C(1B)-C(10B)-C(9B)	108.3(4)	C(12B)-C(11B)-C(9B)	114.0(4)
C(13B)-C(12B)-C(11B)	111.5(4)	C(12B)-C(13B)-C(18B)	111.0(5)
C(12B)-C(13B)-C(14B)	106.4(4)	C(18B)-C(13B)-C(14B)	113.8(5)

Table 3 (continued). Bond angles (°)

C(12B)-C(13B)-C(17B)	116.4(4)	C(18B)-C(13B)-C(17B)	110.0(4)
C(14B)-C(13B)-C(17B)	98.8(4)	C(8B)-C(14B)-C(13B)	115.3(4)
C(8B)-C(14B)-C(15B)	117.9(5)	C(13B)-C(14B)-C(15B)	104.5(4)
C(14B)-C(15B)-C(16B)	103.0(5)	C(17B)-C(16B)-C(15B)	106.2(5)
C(20B)-C(17B)-C(16B)	112.2(5)	C(20B)-C(17B)-C(13B)	115.6(4)
C(16B)-C(17B)-C(13B)	104.3(5)	O(1B)-C(20B)-C(21B)	120.7(5)
O(1B)-C(20B)-C(17B)	122.1(6)	C(21B)-C(20B)-C(17B)	117.2(5)
O(3B)-C(1'B)-O(2B)	122.0(6)	O(3B)-C(1'B)-C(2'B)	122.5(7)
O(2B)-C(1'B)-C(2'B)	114.8(6)	C(3'B)-C(2'B)-C(1'B)	113.4(5)
C(2'B)-C(3'B)-C(4'B)	115.5(5)	O(4B)-C(4'B)-O(5B)	122.7(5)
O(4B)-C(4'B)-C(3'B)	124.3(5)	O(5B)-C(4'B)-C(3'B)	113.0(5)
C(1'B)-O(2B)-C(3B)	118.6(5)		
C(2C)-C(1C)-C(10C)	115.4(5)	C(3C)-C(2C)-C(1C)	109.1(5)
O(2C)-C(3C)-C(2C)	107.1(4)	O(2C)-C(3C)-C(4C)	109.9(4)
C(2C)-C(3C)-C(4C)	111.0(4)	C(3C)-C(4C)-C(5C)	109.3(4)
C(6C)-C(5C)-C(10C)	123.8(4)	C(6C)-C(5C)-C(4C)	119.9(4)
C(10C)-C(5C)-C(4C)	116.2(4)	C(5C)-C(6C)-C(7C)	124.7(4)
C(6C)-C(7C)-C(8C)	112.7(4)	C(14C)-C(8C)-C(7C)	110.2(3)
C(14C)-C(8C)-C(9C)	109.4(4)	C(7C)-C(8C)-C(9C)	109.7(3)
C(8C)-C(9C)-C(11C)	112.5(4)	C(8C)-C(9C)-C(10C)	112.9(4)
C(11C)-C(9C)-C(10C)	112.4(4)	C(5C)-C(10C)-C(19C)	109.6(4)
C(5C)-C(10C)-C(1C)	107.6(4)	C(19C)-C(10C)-C(1C)	111.1(5)
C(5C)-C(10C)-C(9C)	109.8(4)	C(19C)-C(10C)-C(9C)	111.2(4)
C(1C)-C(10C)-C(9C)	107.3(4)	C(9C)-C(11C)-C(12C)	112.7(4)
C(13C)-C(12C)-C(11C)	111.6(4)	C(18C)-C(13C)-C(12C)	111.0(5)
C(18C)-C(13C)-C(14C)	113.1(4)	C(12C)-C(13C)-C(14C)	106.7(4)
C(18C)-C(13C)-C(17C)	109.6(4)	C(12C)-C(13C)-C(17C)	116.3(4)
C(14C)-C(13C)-C(17C)	99.7(3)	C(8C)-C(14C)-C(15C)	119.4(4)
C(8C)-C(14C)-C(13C)	115.1(3)	C(15C)-C(14C)-C(13C)	104.3(4)
C(14C)-C(15C)-C(16C)	103.6(4)	C(17C)-C(16C)-C(15C)	107.5(4)
C(20C)-C(17C)-C(16C)	113.4(5)	C(20C)-C(17C)-C(13C)	116.4(4)
C(16C)-C(17C)-C(13C)	104.3(4)	O(1C)-C(20C)-C(17C)	122.1(7)
O(1C)-C(20C)-C(21C)	122.4(7)	C(17C)-C(20C)-C(21C)	115.5(8)
O(3C)-C(1'C)-O(2C)	124.7(5)	O(3C)-C(1'C)-C(2'C)	124.2(5)
O(2C)-C(1'C)-C(2'C)	111.1(5)	C(3'C)-C(2'C)-C(1'C)	113.6(5)
C(2'C)-C(3'C)-C(4'C)	113.4(5)	O(4C)-C(4'C)-O(5C)	122.0(5)
O(4C)-C(4'C)-C(3'C)	123.5(5)	O(5C)-C(4'C)-C(3'C)	114.5(5)
C(1'C)-O(2C)-C(3C)	117.2(4)		

Table 3 (continued). Bond angles (°)

C(2D)-C(1D)-C(10D)	115.1(5)	C(3D)-C(2D)-C(1D)	110.2(5)
O(2D)-C(3D)-C(2D)	110.7(5)	O(2D)-C(3D)-C(4D)	105.3(5)
C(2D)-C(3D)-C(4D)	110.0(5)	C(3D)-C(4D)-C(5D)	110.7(5)
C(6D)-C(5D)-C(4D)	119.8(5)	C(6D)-C(5D)-C(10D)	122.9(4)
C(4D)-C(5D)-C(10D)	117.3(5)	C(5D)-C(6D)-C(7D)	125.7(5)
C(6D)-C(7D)-C(8D)	113.5(4)	C(14D)-C(8D)-C(7D)	110.8(4)
C(14D)-C(8D)-C(9D)	109.2(4)	C(7D)-C(8D)-C(9D)	109.9(4)
C(11D)-C(9D)-C(8D)	111.7(3)	C(11D)-C(9D)-C(10D)	113.4(4)
C(8D)-C(9D)-C(10D)	112.8(4)	C(5D)-C(10D)-C(1D)	109.2(4)
C(5D)-C(10D)-C(9D)	109.4(4)	C(1D)-C(10D)-C(9D)	108.7(4)
C(5D)-C(10D)-C(19D)	107.8(4)	C(1D)-C(10D)-C(19D)	109.0(4)
C(9D)-C(10D)-C(19D)	112.6(4)	C(9D)-C(11D)-C(12D)	113.9(4)
C(13D)-C(12D)-C(11D)	111.5(4)	C(12D)-C(13D)-C(14D)	108.3(3)
C(12D)-C(13D)-C(18D)	110.1(4)	C(14D)-C(13D)-C(18D)	113.3(4)
C(12D)-C(13D)-C(17D)	117.2(4)	C(14D)-C(13D)-C(17D)	98.1(4)
C(18D)-C(13D)-C(17D)	109.4(3)	C(13D)-C(14D)-C(8D)	115.1(4)
C(13D)-C(14D)-C(15D)	104.8(4)	C(8D)-C(14D)-C(15D)	118.7(4)
C(16D)-C(15D)-C(14D)	103.1(4)	C(17D)-C(16D)-C(15D)	107.7(4)
C(20D)-C(17D)-C(16D)	114.5(5)	C(20D)-C(17D)-C(13D)	116.9(4)
C(16D)-C(17D)-C(13D)	103.5(4)	O(1D)-C(20D)-C(21D)	119.7(6)
O(1D)-C(20D)-C(17D)	120.2(6)	C(21D)-C(20D)-C(17D)	120.0(5)
O(3D)-C(1'D)-O(2D)	121.1(5)	O(3D)-C(1'D)-C(2'D)	123.5(5)
O(2D)-C(1'D)-C(2'D)	114.9(5)	C(1'D)-C(2'D)-C(3'D)	114.9(5)
C(2'D)-C(3'D)-C(4'D)	116.7(5)	O(4D)-C(4'D)-O(5D)	122.6(5)
O(4D)-C(4'D)-C(3'D)	124.4(5)	O(5D)-C(4'D)-C(3'D)	113.0(5)
C(1'D)-O(2D)-C(3D)	119.8(5)		

Table 4. Anisotropic displacement coefficients ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C(1A)	90(6)	72(4)	213(10)	-58(5)	0(6)	10(4)
C(2A)	96(6)	74(4)	182(8)	-53(5)	18(6)	11(4)
C(3A)	137(7)	54(3)	72(4)	-2(3)	25(4)	33(4)
C(4A)	90(5)	62(3)	96(4)	19(3)	23(4)	26(3)
C(5A)	74(4)	61(3)	65(3)	13(2)	25(3)	19(3)
C(6A)	65(4)	70(4)	118(5)	13(3)	44(4)	23(3)
C(7A)	65(4)	61(3)	100(4)	17(3)	41(3)	11(3)
C(8A)	51(3)	49(3)	60(3)	2(2)	18(2)	3(2)
C(9A)	57(3)	65(3)	99(4)	-20(3)	18(3)	9(3)
C(10A)	73(4)	60(3)	99(4)	-13(3)	30(4)	4(3)
C(11A)	51(4)	80(5)	325(15)	-89(7)	41(6)	-15(4)
C(12A)	52(4)	92(5)	302(14)	-83(7)	-7(6)	20(4)
C(13A)	50(3)	59(3)	155(7)	-29(4)	33(4)	7(3)
C(14A)	49(3)	61(3)	61(3)	2(2)	15(2)	7(2)
C(15A)	54(3)	58(3)	96(4)	11(3)	28(3)	3(3)
C(16A)	73(4)	61(3)	97(4)	1(3)	17(3)	2(3)
C(17A)	69(4)	68(4)	144(6)	-21(4)	9(4)	22(3)
C(18A)	152(8)	94(5)	194(9)	-16(5)	142(8)	-9(5)
C(19A)	212(11)	81(5)	152(7)	-4(5)	133(8)	-11(6)
C(20A)	156(9)	130(7)	410(2)	-170(11)	-124(12)	109(7)
C(21A)	88(6)	107(6)	206(10)	-14(6)	19(7)	32(5)
C(1'A)	91(4)	57(3)	76(4)	15(3)	32(3)	20(3)
C(2'A)	91(4)	49(3)	67(3)	2(2)	23(3)	12(3)
C(3'A)	165(8)	60(3)	95(4)	18(3)	73(5)	40(4)
C(4'A)	97(4)	50(3)	60(3)	10(2)	21(3)	16(3)
O(1A)	163(9)	259(11)	270(11)	-68(9)	47(8)	72(8)
O(2A)	151(5)	64(2)	82(3)	14(2)	48(3)	43(3)
O(3A)	425(15)	83(4)	244(8)	88(5)	258(10)	127(6)
O(4A)	132(4)	59(2)	70(2)	4(2)	25(3)	29(2)
O(5A)	256(8)	69(3)	93(3)	20(2)	89(4)	56(4)
C(1B)	54(3)	53(3)	65(3)	-2(2)	5(2)	14(2)
C(2B)	73(4)	52(3)	86(4)	-2(3)	15(3)	23(3)
C(3B)	87(4)	40(3)	58(3)	2(2)	16(3)	15(3)
C(4B)	77(4)	40(3)	88(4)	-4(2)	10(3)	7(3)
C(5B)	62(3)	48(3)	76(3)	5(2)	9(3)	14(3)
C(6B)	61(4)	50(3)	141(6)	-18(3)	-16(4)	0(3)
C(7B)	78(5)	46(3)	173(7)	-21(4)	-41(5)	12(3)
C(8B)	52(3)	42(3)	91(4)	2(2)	7(3)	8(2)
C(9B)	53(3)	40(2)	54(2)	5(2)	6(2)	11(2)

Table 4 (continued). Anisotropic displacement coefficients ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C(10B)	59(3)	43(2)	51(2)	2(2)	13(2)	10(2)
C(11B)	56(3)	50(3)	74(3)	4(2)	8(3)	13(2)
C(12B)	53(3)	45(3)	76(3)	3(2)	14(3)	9(2)
C(13B)	50(3)	41(2)	61(3)	8(2)	20(2)	8(2)
C(14B)	52(3)	47(3)	88(4)	5(2)	8(3)	16(2)
C(15B)	54(3)	56(3)	169(7)	1(4)	12(4)	22(3)
C(16B)	74(4)	60(4)	165(7)	-2(4)	0(5)	23(3)
C(17B)	64(3)	43(3)	74(3)	2(2)	15(3)	14(2)
C(18B)	124(6)	61(3)	93(4)	21(3)	57(4)	17(4)
C(19B)	138(6)	45(3)	65(3)	16(2)	34(4)	21(3)
C(20B)	78(4)	46(3)	89(4)	3(3)	27(3)	17(3)
C(21B)	91(5)	51(3)	93(4)	-5(3)	22(4)	1(3)
C(1'B)	151(7)	54(3)	89(4)	20(3)	66(5)	15(4)
C(2'B)	97(5)	45(3)	74(3)	5(2)	30(3)	23(3)
C(3'B)	163(7)	49(3)	97(4)	19(3)	74(5)	33(4)
C(4'B)	87(4)	51(3)	68(3)	-1(3)	29(3)	15(3)
O(1B)	104(4)	89(3)	183(5)	-48(3)	40(4)	30(3)
O(2B)	102(3)	40(2)	74(2)	3(2)	36(2)	17(2)
O(3B)	202(7)	76(3)	161(5)	27(3)	113(5)	26(4)
O(4B)	148(4)	45(2)	78(2)	7(2)	52(3)	23(2)
O(5B)	209(6)	63(2)	87(3)	10(2)	75(4)	43(3)
C(1C)	57(4)	53(3)	133(5)	-1(3)	43(4)	13(3)
C(2C)	85(5)	61(3)	118(5)	-4(3)	43(4)	27(3)
C(3C)	75(4)	42(2)	70(3)	-5(2)	22(3)	21(3)
C(4C)	55(3)	42(2)	66(3)	0(2)	18(2)	8(2)
C(5C)	53(3)	42(2)	46(2)	4(2)	11(2)	8(2)
C(6C)	43(3)	46(2)	65(3)	-1(2)	11(2)	5(2)
C(7C)	37(3)	45(3)	81(3)	0(2)	13(2)	3(2)
C(8C)	38(2)	40(2)	50(2)	7(2)	7(2)	4(2)
C(9C)	42(3)	42(2)	65(3)	3(2)	15(2)	10(2)
C(10C)	51(3)	39(2)	67(3)	1(2)	8(2)	14(2)
C(11C)	44(3)	50(3)	121(5)	-2(3)	16(3)	7(2)
C(12C)	36(3)	53(3)	113(4)	7(3)	14(3)	-6(2)
C(13C)	46(3)	39(2)	62(3)	5(2)	5(2)	-1(2)
C(14C)	39(2)	39(2)	49(2)	6(2)	8(2)	5(2)
C(15C)	45(3)	47(3)	101(4)	7(3)	22(3)	12(2)
C(16C)	60(3)	42(3)	109(4)	3(3)	15(3)	10(2)
C(17C)	57(3)	41(2)	80(3)	9(2)	7(3)	5(2)
C(18C)	90(4)	53(3)	78(4)	-2(3)	-16(3)	3(3)

Table 4(continued). Anisotropic displacement coefficients ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C(19C)	78(4)	55(3)	80(4)	11(3)	-9(3)	14(3)
C(20C)	64(4)	43(3)	159(7)	17(4)	-3(4)	6(3)
C(21C)	80(6)	73(5)	260(13)	23(6)	5(7)	-25(4)
C(1'C)	74(4)	50(3)	60(3)	-4(2)	20(3)	22(3)
C(2'C)	86(4)	49(3)	87(4)	-7(3)	7(3)	24(3)
C(3'C)	121(5)	47(3)	67(3)	2(2)	14(4)	18(3)
C(4'C)	88(4)	51(3)	58(3)	-7(2)	13(3)	10(3)
O(1C)	108(5)	86(4)	221(7)	-77(4)	-27(5)	24(3)
O(2C)	75(3)	45(2)	79(2)	-7(2)	17(2)	24(2)
O(3C)	91(3)	59(2)	79(2)	-9(2)	10(2)	27(2)
O(4C)	212(6)	56(2)	78(3)	10(2)	63(3)	38(3)
O(5C)	201(6)	62(2)	69(3)	2(2)	37(3)	41(3)
C(1D)	63(3)	47(3)	85(4)	-5(2)	8(3)	10(3)
C(2D)	100(5)	44(3)	90(4)	0(3)	4(4)	16(3)
C(3D)	133(6)	51(3)	65(3)	5(3)	18(4)	47(4)
C(4D)	88(5)	67(3)	78(4)	-2(3)	19(3)	38(3)
C(5D)	64(3)	59(3)	49(3)	-1(2)	6(2)	28(3)
C(6D)	63(3)	74(3)	67(3)	10(3)	33(3)	24(3)
C(7D)	53(3)	72(3)	68(3)	16(3)	27(3)	15(3)
C(8D)	42(3)	54(3)	47(2)	10(2)	11(2)	9(2)
C(9D)	42(2)	44(2)	51(2)	5(2)	14(2)	9(2)
C(10D)	53(3)	45(2)	52(2)	4(2)	14(2)	13(2)
C(11D)	56(3)	37(2)	87(3)	2(2)	32(3)	2(2)
C(12D)	51(3)	50(3)	73(3)	4(2)	26(3)	5(2)
C(13D)	53(3)	41(2)	51(2)	2(2)	10(2)	9(2)
C(14D)	45(3)	48(2)	52(2)	11(2)	10(2)	1(2)
C(15D)	60(3)	57(3)	83(4)	16(3)	16(3)	-2(3)
C(16D)	67(4)	50(3)	86(4)	19(3)	6(3)	-3(3)
C(17D)	64(3)	47(3)	51(3)	12(2)	8(2)	6(2)
C(18D)	89(4)	52(3)	54(3)	7(2)	15(3)	17(3)
C(19D)	101(5)	50(3)	59(3)	9(2)	20(3)	22(3)
C(20D)	105(5)	39(3)	65(3)	6(2)	14(3)	19(3)
C(21D)	111(6)	79(4)	124(6)	10(4)	56(5)	40(4)
C(1'D)	80(4)	54(3)	65(3)	8(3)	17(3)	15(3)
C(2'D)	81(4)	45(3)	73(3)	-3(2)	16(3)	11(3)
C(3'D)	166(7)	43(3)	62(3)	1(2)	24(4)	25(4)
C(4'D)	65(3)	47(3)	60(3)	-6(2)	11(3)	10(2)
O(1D)	151(5)	55(2)	111(3)	-12(2)	29(3)	9(3)
O(2D)	181(5)	55(2)	62(2)	-6(2)	4(3)	53(3)

Table 4(continued). Anisotropic displacement coefficients ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
O(3D)	150(5)	72(3)	105(3)	-12(2)	-18(4)	35(3)
O(4D)	110(3)	46(2)	66(2)	6(2)	29(2)	19(2)
O(5D)	198(6)	50(2)	63(2)	5(2)	47(3)	29(3)

The anisotropic displacement exponent takes the form: $-2\pi^2(h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2hka b U_{12})$

Table 5. H-Atom coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement coefficients ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

Atom	<i>X/a</i>	<i>Y/b</i>	<i>Z/c</i>	<i>U</i>
H(1AA)	5920	-473	7832	168
H(1AB)	6656	-169	7236	168
H(2AA)	6943	-2070	8077	152
H(2AB)	6378	-2160	7159	152
H(3AA)	8238	-1426	7010	105
H(4AA)	9966	-1103	8100	98
H(4AB)	9177	-1450	8663	98
H(6AA)	10502	815	8346	96
H(7AA)	9602	2558	8060	86
H(7AB)	10342	2623	8946	86
H(8AA)	8654	2373	9362	64
H(9AA)	7380	1652	7766	92
H(11A)	6192	1725	8968	199
H(11B)	5572	1348	8062	199
H(12A)	5952	3250	7816	201
H(12B)	5238	3265	8465	201
H(14A)	8063	3728	8158	69
H(15A)	9754	4821	8877	82
H(15B)	9521	4583	9688	82
H(16A)	8651	6281	8847	95
H(16B)	8515	6109	9692	95
H(17A)	6867	5222	8210	119
H(18A)	7107	3079	9893	200
H(18B)	6479	4198	9958	200
H(18C)	7898	4286	10137	200
H(19A)	8190	508	9642	205
H(19B)	7767	-777	9253	205
H(19C)	6801	71	9288	205
H(21A)	4529	6225	8465	209
H(21B)	4857	5054	8110	209
H(21C)	5558	6215	8028	209
H(2'A)	8451	-4977	6925	82
H(2'B)	9844	-4575	7299	82
H(3'A)	8729	-4946	5668	117
H(3'B)	10121	-4572	6048	117
H(5AA)	9828	-7328	5352	193
H(1BA)	2323	2807	4824	72
H(1BB)	2911	2838	5731	72
H(2BA)	2947	4767	4926	86
H(2BB)	2189	4585	5535	86

Table 5 (continued). H-Atom coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement coefficients ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

Atom	<i>X/a</i>	<i>Y/b</i>	<i>Z/c</i>	<i>U</i>
H(3BA)	3964	4717	6551	75
H(4BA)	5867	5161	6349	86
H(4BB)	5285	5205	5449	86
H(6BA)	6840	3592	6413	114
H(7BA)	6386	1511	6366	139
H(7BB)	7244	1831	5842	139
H(8BA)	5726	1364	4699	78
H(9BA)	4113	1432	5665	61
H(11C)	2451	915	4597	74
H(11D)	3264	877	4008	74
H(12C)	3168	-707	5074	71
H(12D)	2665	-992	4150	71
H(14B)	5264	-231	5685	77
H(15C)	7222	-455	5755	116
H(15D)	7063	-349	4853	116
H(16C)	6519	-2262	4568	128
H(16D)	6506	-2336	5449	128
H(17B)	4536	-2166	5219	73
H(18D)	4079	-1279	3316	129
H(18E)	5484	-965	3693	129
H(18F)	4638	9	3607	129
H(19D)	4923	2892	4153	120
H(19E)	4140	3894	4248	120
H(19F)	3499	2646	3886	120
H(21D)	2690	-4038	3491	122
H(21E)	2566	-2730	3670	122
H(21F)	2664	-3499	4341	122
H(2'C)	4198	8278	6783	84
H(2'D)	2859	8168	6249	84
H(3'C)	3502	8208	7884	112
H(3'D)	2157	8048	7358	112
H(5BA)	2802	10776	8247	167
H(1CA)	6543	3520	3220	94
H(1CB)	7638	3526	3962	94
H(2CA)	7117	5454	3177	103
H(2CB)	7006	5339	4034	103
H(3CA)	9107	5352	4493	75
H(4CA)	10346	5668	3656	65
H(4CB)	9195	5650	2942	65

Table 5 (continued). H-Atom coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement coefficients ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

Atom	<i>X/a</i>	<i>Y/b</i>	<i>Z/c</i>	<i>U</i>
H(6CA)	11168	4003	3613	63
H(7CA)	10642	1981	3752	67
H(7CB)	11118	2126	3010	67
H(8CA)	9212	1749	2167	52
H(9CA)	8346	1992	3528	59
H(11E)	6759	1467	1982	89
H(11F)	6356	1589	2768	89
H(12E)	7128	-109	3097	84
H(12F)	6259	-388	2235	84
H(14C)	9268	283	3309	52
H(15E)	10996	-107	3009	76
H(15F)	10442	-81	2097	76
H(16E)	9838	-1953	1972	87
H(16F)	10169	-1915	2897	87
H(17C)	8322	-1675	2964	74
H(18G)	7105	-833	1090	123
H(18H)	8511	-597	1202	123
H(18I)	7757	433	1278	123
H(19G)	8127	3327	1752	114
H(19H)	7600	4410	2069	114
H(19I)	6819	3200	1876	114
H(21G)	5921	-3521	1591	222
H(21H)	5907	-2197	1805	222
H(21I)	6348	-2938	2477	222
H(2'E)	10026	9101	4425	93
H(2'F)	8807	8840	4653	93
H(3'E)	11103	9255	5721	97
H(3'F)	9901	8945	5959	97
H(5CA)	9969	11658	6427	165
H(1DA)	920	-808	583	82
H(1DB)	1146	-578	-223	82
H(2DA)	1917	-2437	568	99
H(2DB)	899	-2548	-234	99
H(3DA)	2346	-1941	-878	99
H(4DA)	4406	-1614	-185	93
H(4DB)	4099	-1891	593	93
H(6DA)	5010	275	-54	77
H(7DA)	4157	2068	-100	74
H(7DB)	5245	2101	653	74

Table 5 (continued). H-Atom coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement coefficients ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

Atom	<i>X/a</i>	<i>Y/b</i>	<i>Z/c</i>	<i>U</i>
H(8DA)	4021	2009	1466	57
H(9DA)	2055	1234	103	55
H(11G)	1779	1479	1648	70
H(11H)	730	1064	871	70
H(12G)	835	2890	504	68
H(12H)	688	3011	1367	68
H(14D)	2834	3268	304	59
H(15G)	4904	4209	1548	81
H(15H)	4680	4307	639	81
H(16G)	4022	5788	1688	84
H(16H)	3669	5800	768	84
H(17D)	1867	4832	566	66
H(18J)	2951	2937	2354	98
H(18K)	2392	4080	2497	98
H(18L)	3710	4124	2389	98
H(19J)	3798	194	1862	104
H(19K)	3213	-1089	1580	104
H(19L)	2436	-163	1834	104
H(21J)	206	6005	1896	148
H(21K)	357	4696	1777	148
H(21L)	-46	5327	1040	148
H(2'G)	2022	-5703	-979	81
H(2'H)	3391	-5267	-879	81
H(3'G)	3059	-5423	-2215	110
H(3'H)	1667	-5767	-2342	110
H(5DA)	2865	-8140	-2807	152

Table 6. Torsion angles (°)

C(10A)-C(1A)-C(2A)-C(3A)	-55.6(12)
C(1A)-C(2A)-C(3A)-O(2A)	178.4(6)
C(1A)-C(2A)-C(3A)-C(4A)	60.5(10)
O(2A)-C(3A)-C(4A)-C(5A)	-175.5(5)
C(2A)-C(3A)-C(4A)-C(5A)	-58.2(8)
C(3A)-C(4A)-C(5A)-C(6A)	-127.5(7)
C(3A)-C(4A)-C(5A)-C(10A)	52.4(8)
C(10A)-C(5A)-C(6A)-C(7A)	0.6(11)
C(4A)-C(5A)-C(6A)-C(7A)	-179.5(6)
C(5A)-C(6A)-C(7A)-C(8A)	13.0(10)
C(6A)-C(7A)-C(8A)-C(14A)	-163.8(5)
C(6A)-C(7A)-C(8A)-C(9A)	-41.0(7)
C(14A)-C(8A)-C(9A)-C(11A)	-47.0(9)
C(7A)-C(8A)-C(9A)-C(11A)	-170.6(8)
C(14A)-C(8A)-C(9A)-C(10A)	-177.8(5)
C(7A)-C(8A)-C(9A)-C(10A)	58.6(7)
C(6A)-C(5A)-C(10A)-C(9A)	15.3(9)
C(4A)-C(5A)-C(10A)-C(9A)	-164.6(5)
C(6A)-C(5A)-C(10A)-C(1A)	133.7(7)
C(4A)-C(5A)-C(10A)-C(1A)	-46.2(8)
C(6A)-C(5A)-C(10A)-C(19A)	-107.4(7)
C(4A)-C(5A)-C(10A)-C(19A)	72.7(6)
C(11A)-C(9A)-C(10A)-C(5A)	-175.5(7)
C(8A)-C(9A)-C(10A)-C(5A)	-45.2(7)
C(11A)-C(9A)-C(10A)-C(1A)	65.2(9)
C(8A)-C(9A)-C(10A)-C(1A)	-164.4(6)
C(11A)-C(9A)-C(10A)-C(19A)	-56.7(9)
C(8A)-C(9A)-C(10A)-C(19A)	73.6(7)
C(2A)-C(1A)-C(10A)-C(5A)	47.1(11)
C(2A)-C(1A)-C(10A)-C(9A)	167.0(8)
C(2A)-C(1A)-C(10A)-C(19A)	-69.4(10)
C(8A)-C(9A)-C(11A)-C(12A)	49.6(11)
C(10A)-C(9A)-C(11A)-C(12A)	-180.0(7)
C(9A)-C(11A)-C(12A)-C(13A)	-56.5(12)
C(11A)-C(12A)-C(13A)-C(14A)	59.4(11)
C(11A)-C(12A)-C(13A)-C(17A)	168.6(8)
C(11A)-C(12A)-C(13A)-C(18A)	-63.5(10)
C(7A)-C(8A)-C(14A)-C(15A)	-58.3(6)
C(9A)-C(8A)-C(14A)-C(15A)	179.9(5)
C(7A)-C(8A)-C(14A)-C(13A)	176.6(5)
C(9A)-C(8A)-C(14A)-C(13A)	54.8(6)
C(12A)-C(13A)-C(14A)-C(8A)	-61.2(9)

Table 6 (continued). Torsion angles (°)

C(17A)-C(13A)-C(14A)-C(8A)	179.7(5)
C(18A)-C(13A)-C(14A)-C(8A)	63.2(6)
C(12A)-C(13A)-C(14A)-C(15A)	165.5(7)
C(17A)-C(13A)-C(14A)-C(15A)	46.4(6)
C(18A)-C(13A)-C(14A)-C(15A)	-70.0(6)
C(8A)-C(14A)-C(15A)-C(16A)	-162.2(5)
C(13A)-C(14A)-C(15A)-C(16A)	-32.1(6)
C(14A)-C(15A)-C(16A)-C(17A)	4.6(7)
C(15A)-C(16A)-C(17A)-C(20A)	146.1(10)
C(15A)-C(16A)-C(17A)-C(13A)	24.0(7)
C(14A)-C(13A)-C(17A)-C(20A)	-169.9(7)
C(12A)-C(13A)-C(17A)-C(20A)	76.6(10)
C(18A)-C(13A)-C(17A)-C(20A)	-53.0(9)
C(14A)-C(13A)-C(17A)-C(16A)	-43.0(7)
C(12A)-C(13A)-C(17A)-C(16A)	-156.4(7)
C(18A)-C(13A)-C(17A)-C(16A)	74.0(7)
C(16A)-C(17A)-C(20A)-O(1A)	12(2)
C(13A)-C(17A)-C(20A)-O(1A)	130.7(17)
C(16A)-C(17A)-C(20A)-C(21A)	135.8(9)
C(13A)-C(17A)-C(20A)-C(21A)	-105.8(12)
O(3A)-C(1'A)-C(2'A)-C(3'A)	-13.0(12)
O(2A)-C(1'A)-C(2'A)-C(3'A)	164.3(6)
C(1'A)-C(2'A)-C(3'A)-C(4'A)	-178.8(6)
C(2'A)-C(3'A)-C(4'A)-O(4A)	-4.4(12)
C(2'A)-C(3'A)-C(4'A)-O(5A)	171.9(7)
O(3A)-C(1'A)-O(2A)-C(3A)	-5.1(12)
C(2'A)-C(1'A)-O(2A)-C(3A)	177.6(6)
C(2A)-C(3A)-O(2A)-C(1'A)	137.5(7)
C(4A)-C(3A)-O(2A)-C(1'A)	-102.7(7)
C(10B)-C(1B)-C(2B)-C(3B)	-56.5(6)
C(1B)-C(2B)-C(3B)-O(2B)	178.1(5)
C(1B)-C(2B)-C(3B)-C(4B)	58.9(6)
O(2B)-C(3B)-C(4B)-C(5B)	-176.5(4)
C(2B)-C(3B)-C(4B)-C(5B)	-54.9(6)
C(3B)-C(4B)-C(5B)-C(6B)	-131.3(7)
C(3B)-C(4B)-C(5B)-C(10B)	48.8(7)
C(4B)-C(5B)-C(6B)-C(7B)	-178.9(8)
C(10B)-C(5B)-C(6B)-C(7B)	1.0(12)
C(5B)-C(6B)-C(7B)-C(8B)	12.0(13)
C(6B)-C(7B)-C(8B)-C(14B)	-161.9(7)

Table 6 (continued). Torsion angles (°)

C(6B)-C(7B)-C(8B)-C(9B)	-41.3(9)
C(14B)-C(8B)-C(9B)-C(11B)	-47.6(6)
C(7B)-C(8B)-C(9B)-C(11B)	-168.7(5)
C(14B)-C(8B)-C(9B)-C(10B)	-177.9(4)
C(7B)-C(8B)-C(9B)-C(10B)	61.0(6)
C(6B)-C(5B)-C(10B)-C(19B)	-105.8(7)
C(4B)-C(5B)-C(10B)-C(19B)	74.1(6)
C(6B)-C(5B)-C(10B)-C(1B)	135.2(7)
C(4B)-C(5B)-C(10B)-C(1B)	-44.9(6)
C(6B)-C(5B)-C(10B)-C(9B)	16.3(8)
C(4B)-C(5B)-C(10B)-C(9B)	-163.7(5)
C(2B)-C(1B)-C(10B)-C(19B)	-71.5(5)
C(2B)-C(1B)-C(10B)-C(5B)	48.1(6)
C(2B)-C(1B)-C(10B)-C(9B)	167.7(4)
C(8B)-C(9B)-C(10B)-C(19B)	73.6(6)
C(11B)-C(9B)-C(10B)-C(19B)	-55.6(6)
C(8B)-C(9B)-C(10B)-C(5B)	-47.5(6)
C(11B)-C(9B)-C(10B)-C(5B)	-176.6(4)
C(8B)-C(9B)-C(10B)-C(1B)	-167.1(4)
C(11B)-C(9B)-C(10B)-C(1B)	63.7(5)
C(8B)-C(9B)-C(11B)-C(12B)	49.4(6)
C(10B)-C(9B)-C(11B)-C(12B)	178.9(4)
C(9B)-C(11B)-C(12B)-C(13B)	-55.5(6)
C(11B)-C(12B)-C(13B)-C(18B)	-66.7(5)
C(11B)-C(12B)-C(13B)-C(14B)	57.6(5)
C(11B)-C(12B)-C(13B)-C(17B)	166.5(4)
C(7B)-C(8B)-C(14B)-C(13B)	176.2(6)
C(9B)-C(8B)-C(14B)-C(13B)	56.0(6)
C(7B)-C(8B)-C(14B)-C(15B)	-59.5(8)
C(9B)-C(8B)-C(14B)-C(15B)	-179.7(6)
C(12B)-C(13B)-C(14B)-C(8B)	-60.5(6)
C(18B)-C(13B)-C(14B)-C(8B)	62.1(6)
C(17B)-C(13B)-C(14B)-C(8B)	178.6(5)
C(12B)-C(13B)-C(14B)-C(15B)	168.5(5)
C(18B)-C(13B)-C(14B)-C(15B)	-69.0(6)
C(17B)-C(13B)-C(14B)-C(15B)	47.6(6)
C(8B)-C(14B)-C(15B)-C(16B)	-164.1(6)
C(13B)-C(14B)-C(15B)-C(16B)	-34.6(7)
C(14B)-C(15B)-C(16B)-C(17B)	7.3(9)
C(15B)-C(16B)-C(17B)-C(20B)	147.8(6)
C(15B)-C(16B)-C(17B)-C(13B)	22.0(8)

Table 6 (continued). Torsion angles (°)

C(12B)-C(13B)-C(17B)-C(20B)	80.8(6)
C(18B)-C(13B)-C(17B)-C(20B)	-46.5(7)
C(14B)-C(13B)-C(17B)-C(20B)	-165.9(5)
C(12B)-C(13B)-C(17B)-C(16B)	-155.5(5)
C(18B)-C(13B)-C(17B)-C(16B)	77.2(6)
C(14B)-C(13B)-C(17B)-C(16B)	-42.2(6)
C(16B)-C(17B)-C(20B)-O(1B)	-4.8(9)
C(13B)-C(17B)-C(20B)-O(1B)	114.7(7)
C(16B)-C(17B)-C(20B)-C(21B)	173.9(6)
C(13B)-C(17B)-C(20B)-C(21B)	-66.6(7)
O(3B)-C(1'B)-C(2'B)-C(3'B)	29.8(11)
O(2B)-C(1'B)-C(2'B)-C(3'B)	-159.5(7)
C(1'B)-C(2'B)-C(3'B)-C(4'B)	-177.7(7)
C(2'B)-C(3'B)-C(4'B)-O(4B)	11.2(11)
C(2'B)-C(3'B)-C(4'B)-O(5B)	-169.5(7)
O(3B)-C(1'B)-O(2B)-C(3B)	-10.4(10)
C(2'B)-C(1'B)-O(2B)-C(3B)	178.8(5)
C(2B)-C(3B)-O(2B)-C(1'B)	82.8(7)
C(4B)-C(3B)-O(2B)-C(1'B)	-155.0(6)
C(10C)-C(1C)-C(2C)-C(3C)	-54.8(7)
C(1C)-C(2C)-C(3C)-O(2C)	178.9(5)
C(1C)-C(2C)-C(3C)-C(4C)	58.9(7)
O(2C)-C(3C)-C(4C)-C(5C)	-177.7(4)
C(2C)-C(3C)-C(4C)-C(5C)	-59.4(6)
C(3C)-C(4C)-C(5C)-C(6C)	-121.4(5)
C(3C)-C(4C)-C(5C)-C(10C)	56.4(5)
C(10C)-C(5C)-C(6C)-C(7C)	2.1(8)
C(4C)-C(5C)-C(6C)-C(7C)	179.7(4)
C(5C)-C(6C)-C(7C)-C(8C)	14.8(7)
C(6C)-C(7C)-C(8C)-C(14C)	-165.0(4)
C(6C)-C(7C)-C(8C)-C(9C)	-44.5(5)
C(14C)-C(8C)-C(9C)-C(11C)	-50.6(5)
C(7C)-C(8C)-C(9C)-C(11C)	-171.5(4)
C(14C)-C(8C)-C(9C)-C(10C)	-179.0(4)
C(7C)-C(8C)-C(9C)-C(10C)	60.0(5)
C(6C)-C(5C)-C(10C)-C(19C)	-110.9(5)
C(4C)-C(5C)-C(10C)-C(19C)	71.4(5)
C(6C)-C(5C)-C(10C)-C(1C)	128.2(5)
C(4C)-C(5C)-C(10C)-C(1C)	-49.5(5)
C(6C)-C(5C)-C(10C)-C(9C)	11.6(7)
C(4C)-C(5C)-C(10C)-C(9C)	-166.1(4)

Table 6 (continued). Torsion angles (°)

C(2C)-C(1C)-C(10C)-C(5C)	48.7(6)
C(2C)-C(1C)-C(10C)-C(19C)	-71.4(6)
C(2C)-C(1C)-C(10C)-C(9C)	166.8(5)
C(8C)-C(9C)-C(10C)-C(5C)	-42.6(5)
C(11C)-C(9C)-C(10C)-C(5C)	-171.1(4)
C(8C)-C(9C)-C(10C)-C(19C)	79.0(5)
C(11C)-C(9C)-C(10C)-C(19C)	-49.6(6)
C(8C)-C(9C)-C(10C)-C(1C)	-159.3(4)
C(11C)-C(9C)-C(10C)-C(1C)	72.2(5)
C(8C)-C(9C)-C(11C)-C(12C)	50.3(6)
C(10C)-C(9C)-C(11C)-C(12C)	179.0(4)
C(9C)-C(11C)-C(12C)-C(13C)	-54.0(7)
C(11C)-C(12C)-C(13C)-C(18C)	-67.5(6)
C(11C)-C(12C)-C(13C)-C(14C)	56.2(6)
C(11C)-C(12C)-C(13C)-C(17C)	166.3(4)
C(7C)-C(8C)-C(14C)-C(15C)	-56.1(5)
C(9C)-C(8C)-C(14C)-C(15C)	-176.8(4)
C(7C)-C(8C)-C(14C)-C(13C)	178.7(4)
C(9C)-C(8C)-C(14C)-C(13C)	58.0(5)
C(18C)-C(13C)-C(14C)-C(8C)	61.7(5)
C(12C)-C(13C)-C(14C)-C(8C)	-60.7(5)
C(17C)-C(13C)-C(14C)-C(8C)	178.0(4)
C(18C)-C(13C)-C(14C)-C(15C)	-71.0(5)
C(12C)-C(13C)-C(14C)-C(15C)	166.6(4)
C(17C)-C(13C)-C(14C)-C(15C)	45.3(5)
C(8C)-C(14C)-C(15C)-C(16C)	-165.2(4)
C(13C)-C(14C)-C(15C)-C(16C)	-35.0(5)
C(14C)-C(15C)-C(16C)-C(17C)	10.1(7)
C(15C)-C(16C)-C(17C)-C(20C)	145.5(5)
C(15C)-C(16C)-C(17C)-C(13C)	17.8(7)
C(18C)-C(13C)-C(17C)-C(20C)	-45.0(7)
C(12C)-C(13C)-C(17C)-C(20C)	81.9(7)
C(14C)-C(13C)-C(17C)-C(20C)	-163.9(6)
C(18C)-C(13C)-C(17C)-C(16C)	80.7(6)
C(12C)-C(13C)-C(17C)-C(16C)	-152.4(5)
C(14C)-C(13C)-C(17C)-C(16C)	-38.2(5)
C(16C)-C(17C)-C(20C)-O(1C)	-11.6(10)
C(13C)-C(17C)-C(20C)-O(1C)	109.4(8)
C(16C)-C(17C)-C(20C)-C(21C)	168.6(6)
C(13C)-C(17C)-C(20C)-C(21C)	-70.3(9)
O(3C)-C(1'C)-C(2'C)-C(3'C)	-34.2(9)
O(2C)-C(1'C)-C(2'C)-C(3'C)	147.1(6)

Table 6 (continued). Torsion angles (°)

C(1'C)-C(2'C)-C(3'C)-C(4'C)	-177.6(6)
C(2'C)-C(3'C)-C(4'C)-O(4C)	-28.7(11)
C(2'C)-C(3'C)-C(4'C)-O(5C)	149.9(7)
O(3C)-C(1'C)-O(2C)-C(3C)	2.6(8)
C(2'C)-C(1'C)-O(2C)-C(3C)	-178.7(5)
C(2C)-C(3C)-O(2C)-C(1'C)	158.0(5)
C(4C)-C(3C)-O(2C)-C(1'C)	-81.3(5)
C(10D)-C(1D)-C(2D)-C(3D)	-55.1(7)
C(1D)-C(2D)-C(3D)-O(2D)	175.4(5)
C(1D)-C(2D)-C(3D)-C(4D)	59.5(6)
O(2D)-C(3D)-C(4D)-C(5D)	-176.8(5)
C(2D)-C(3D)-C(4D)-C(5D)	-57.5(6)
C(3D)-C(4D)-C(5D)-C(6D)	-129.0(6)
C(3D)-C(4D)-C(5D)-C(10D)	51.9(6)
C(4D)-C(5D)-C(6D)-C(7D)	-178.2(5)
C(10D)-C(5D)-C(6D)-C(7D)	0.8(8)
C(5D)-C(6D)-C(7D)-C(8D)	10.4(8)
C(6D)-C(7D)-C(8D)-C(14D)	-159.6(4)
C(6D)-C(7D)-C(8D)-C(9D)	-38.9(6)
C(14D)-C(8D)-C(9D)-C(11D)	-50.0(5)
C(7D)-C(8D)-C(9D)-C(11D)	-171.8(4)
C(14D)-C(8D)-C(9D)-C(10D)	-179.2(4)
C(7D)-C(8D)-C(9D)-C(10D)	59.1(5)
C(6D)-C(5D)-C(10D)-C(1D)	136.4(5)
C(4D)-C(5D)-C(10D)-C(1D)	-44.6(6)
C(6D)-C(5D)-C(10D)-C(9D)	17.5(6)
C(4D)-C(5D)-C(10D)-C(9D)	-163.5(4)
C(6D)-C(5D)-C(10D)-C(19D)	-105.3(6)
C(4D)-C(5D)-C(10D)-C(19D)	73.7(5)
C(2D)-C(1D)-C(10D)-C(5D)	45.7(6)
C(2D)-C(1D)-C(10D)-C(9D)	165.1(5)
C(2D)-C(1D)-C(10D)-C(19D)	-71.8(6)
C(11D)-C(9D)-C(10D)-C(5D)	-175.4(4)
C(8D)-C(9D)-C(10D)-C(5D)	-47.1(5)
C(11D)-C(9D)-C(10D)-C(1D)	65.4(5)
C(8D)-C(9D)-C(10D)-C(1D)	-166.3(4)
C(11D)-C(9D)-C(10D)-C(19D)	-55.5(6)
C(8D)-C(9D)-C(10D)-C(19D)	72.8(5)
C(8D)-C(9D)-C(11D)-C(12D)	51.4(5)
C(10D)-C(9D)-C(11D)-C(12D)	-179.8(4)
C(9D)-C(11D)-C(12D)-C(13D)	-54.5(6)

FIGURA 30. ESPECTRO DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE SP54-3
(ESQUEMAS MOLECULAS)

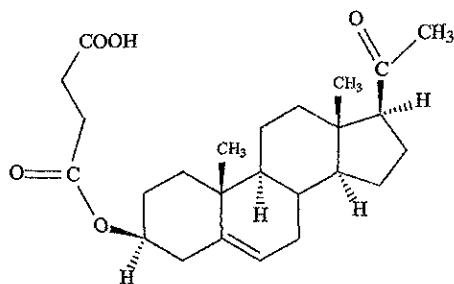
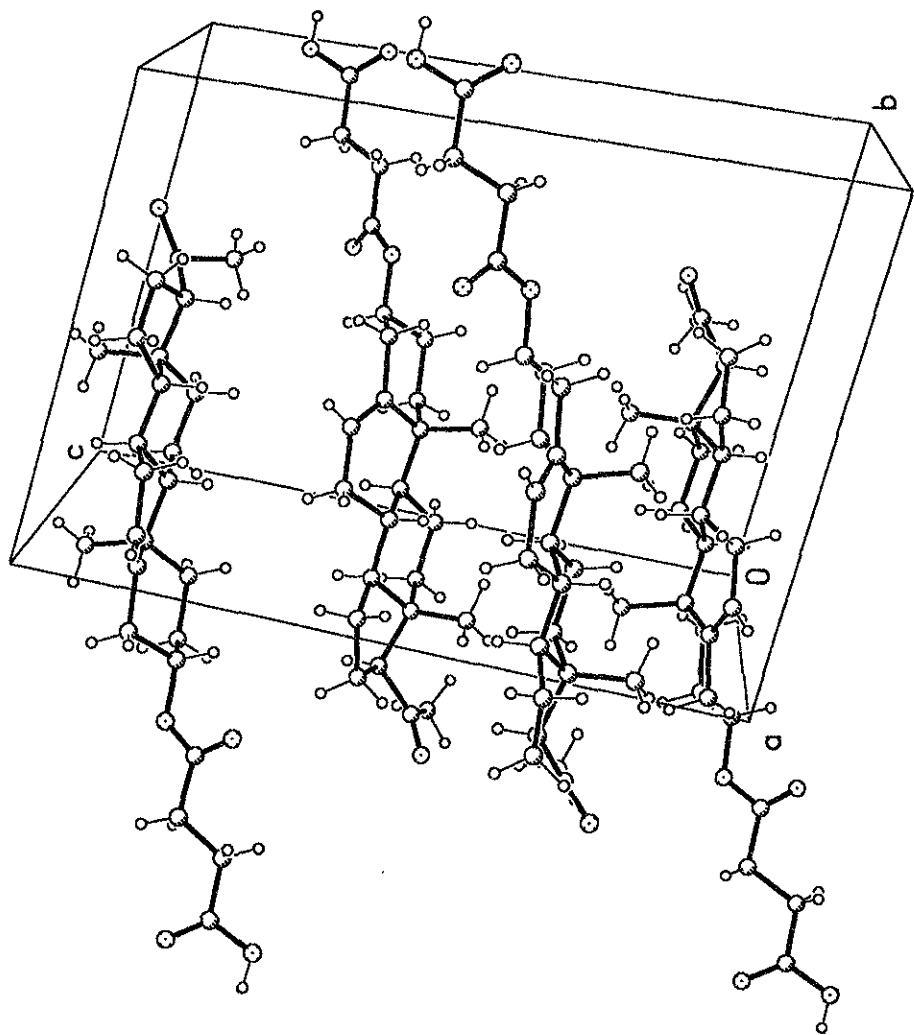
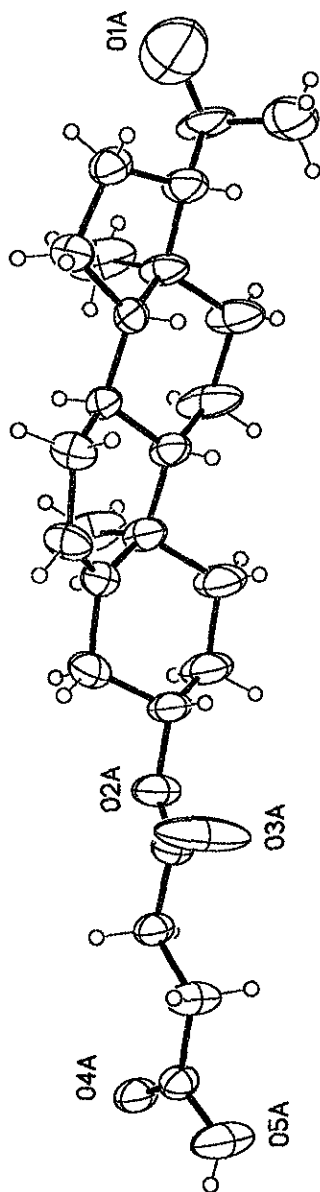


Table 6 (continued). Torsion angles (°)

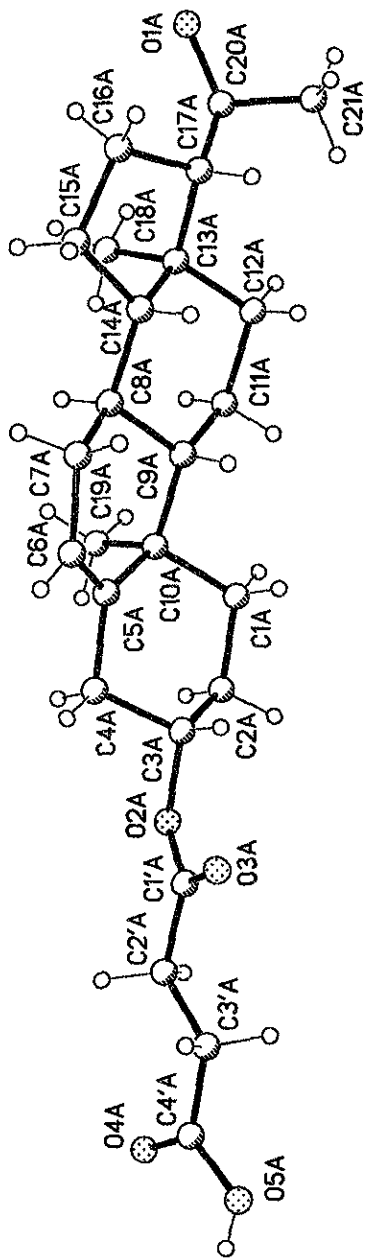
C(11D)-C(12D)-C(13D)-C(14D)	55.2(5)
C(11D)-C(12D)-C(13D)-C(18D)	-69.2(5)
C(11D)-C(12D)-C(13D)-C(17D)	164.9(4)
C(12D)-C(13D)-C(14D)-C(8D)	-58.6(5)
C(18D)-C(13D)-C(14D)-C(8D)	63.8(5)
C(17D)-C(13D)-C(14D)-C(8D)	179.1(4)
C(12D)-C(13D)-C(14D)-C(15D)	169.1(4)
C(18D)-C(13D)-C(14D)-C(15D)	-68.5(5)
C(17D)-C(13D)-C(14D)-C(15D)	46.8(4)
C(7D)-C(8D)-C(14D)-C(13D)	177.0(4)
C(9D)-C(8D)-C(14D)-C(13D)	55.9(5)
C(7D)-C(8D)-C(14D)-C(15D)	-57.6(6)
C(9D)-C(8D)-C(14D)-C(15D)	-178.7(4)
C(13D)-C(14D)-C(15D)-C(16D)	-33.9(5)
C(8D)-C(14D)-C(15D)-C(16D)	-164.2(4)
C(14D)-C(15D)-C(16D)-C(17D)	6.0(6)
C(15D)-C(16D)-C(17D)-C(20D)	151.2(4)
C(15D)-C(16D)-C(17D)-C(13D)	22.7(5)
C(12D)-C(13D)-C(17D)-C(20D)	75.6(6)
C(14D)-C(13D)-C(17D)-C(20D)	-168.9(4)
C(18D)-C(13D)-C(17D)-C(20D)	-50.6(6)
C(12D)-C(13D)-C(17D)-C(16D)	-157.4(4)
C(14D)-C(13D)-C(17D)-C(16D)	-42.0(4)
C(18D)-C(13D)-C(17D)-C(16D)	76.4(5)
C(16D)-C(17D)-C(20D)-O(1D)	1.0(7)
C(13D)-C(17D)-C(20D)-O(1D)	122.3(6)
C(16D)-C(17D)-C(20D)-C(21D)	178.2(6)
C(13D)-C(17D)-C(20D)-C(21D)	-60.5(7)
O(3D)-C(1'D)-C(2'D)-C(3'D)	37.1(10)
O(2D)-C(1'D)-C(2'D)-C(3'D)	-151.0(7)
C(1'D)-C(2'D)-C(3'D)-C(4'D)	-175.3(6)
C(2'D)-C(3'D)-C(4'D)-O(4D)	10.8(11)
C(2'D)-C(3'D)-C(4'D)-O(5D)	-168.7(7)
O(3D)-C(1'D)-O(2D)-C(3D)	-5.5(10)
C(2'D)-C(1'D)-O(2D)-C(3D)	-177.7(6)
C(2D)-C(3D)-O(2D)-C(1'D)	95.4(7)
C(4D)-C(3D)-O(2D)-C(1'D)	-145.8(6)

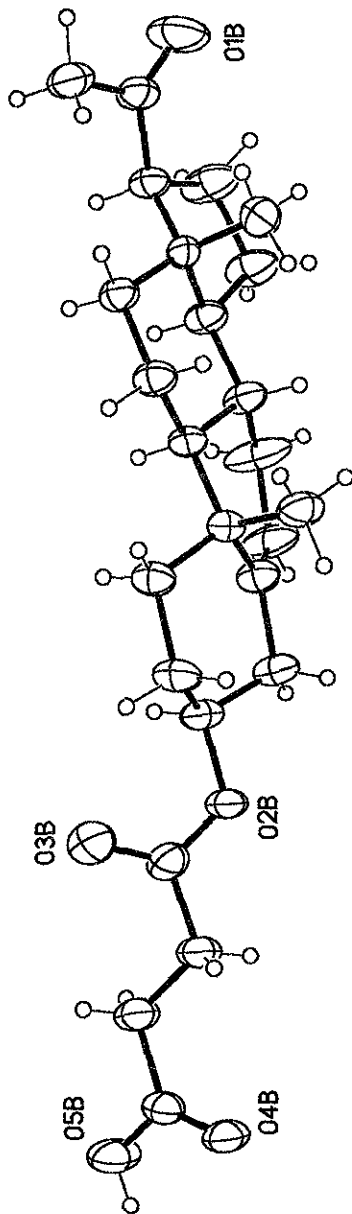
All torsion angles follow the convention defined by Allen & Rogers (Allen, F.H. & Rogers, D. (1969) *Acta Cryst.* **B25**, 1326-1330)

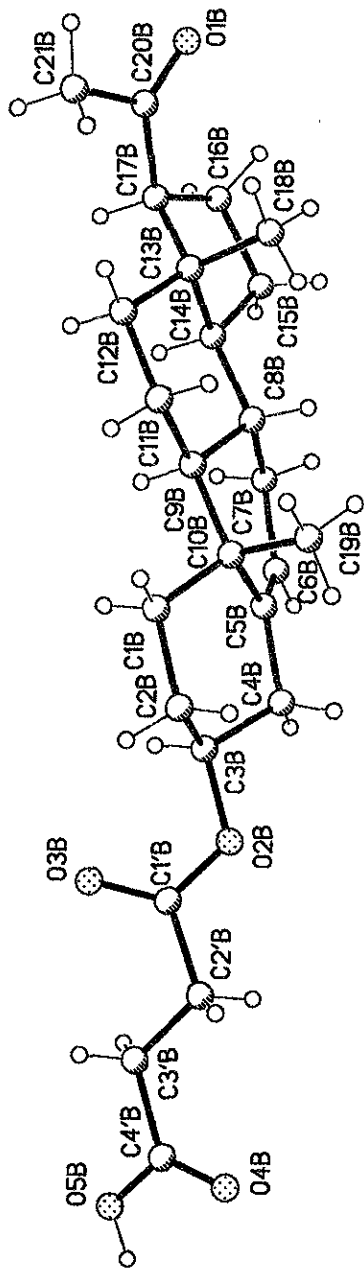


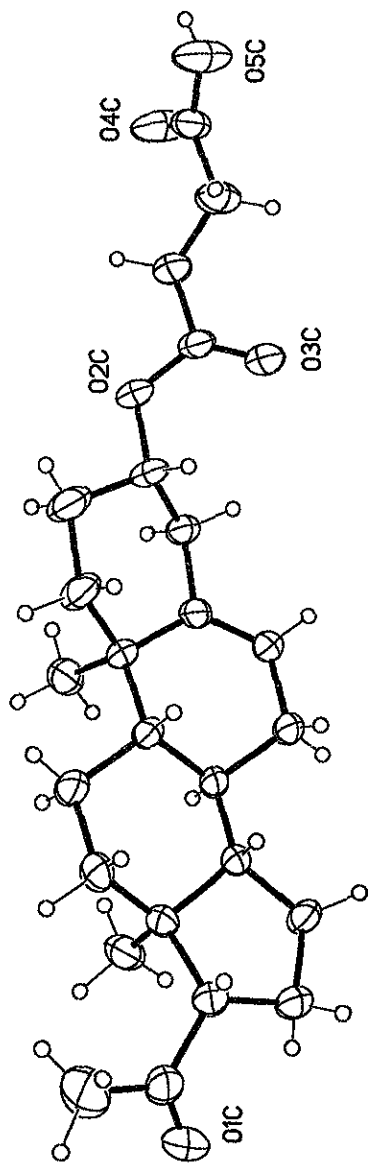


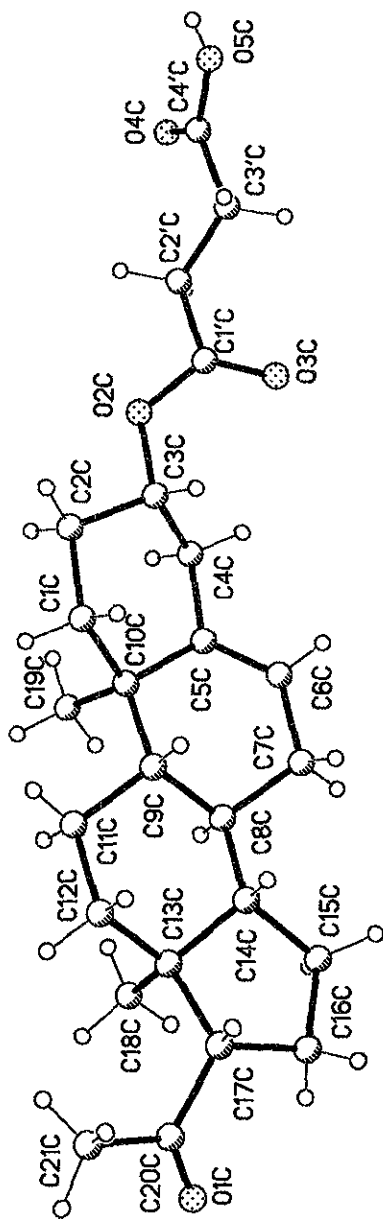
247

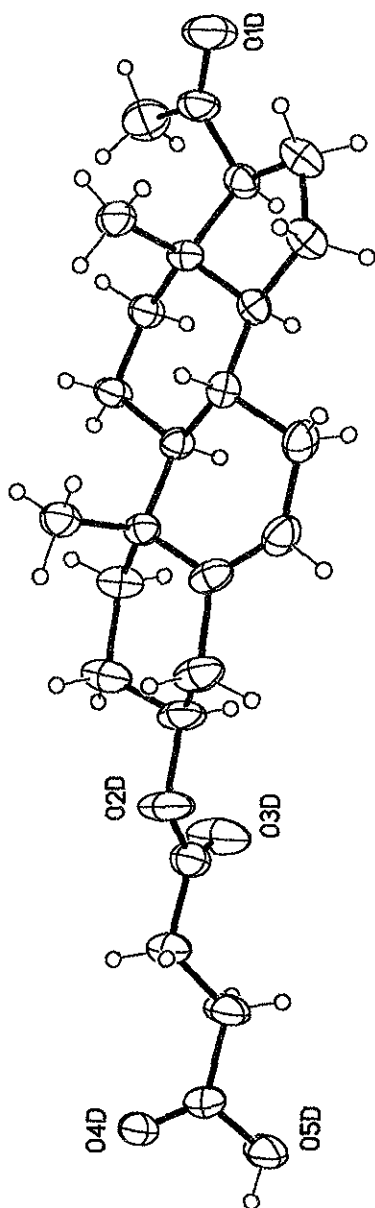


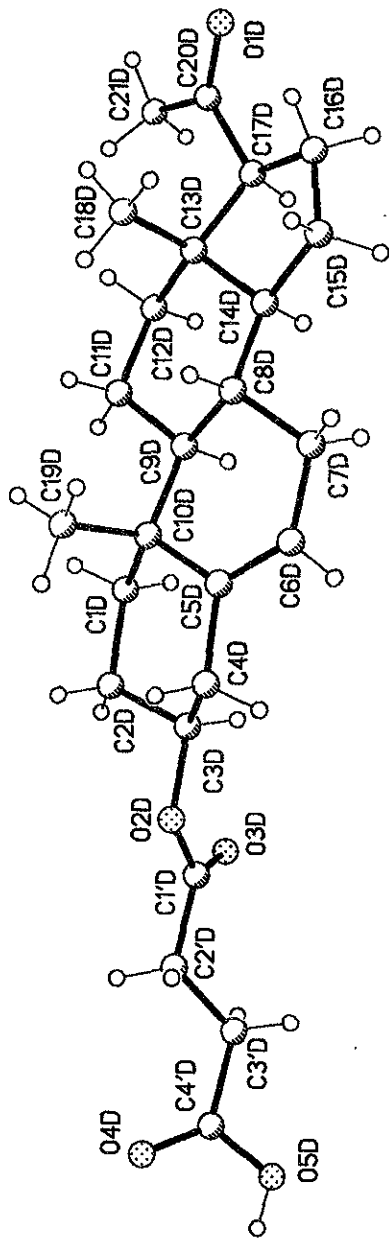












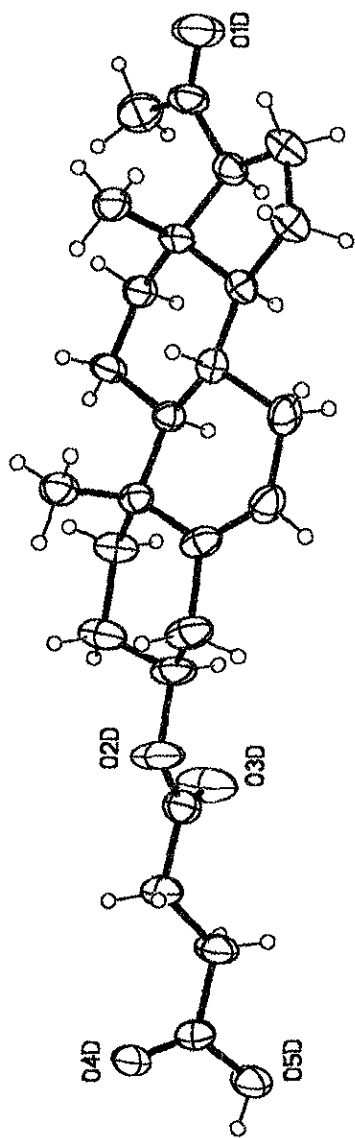
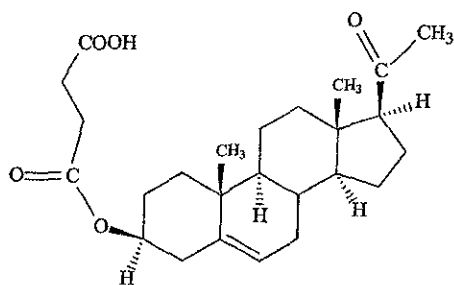


FIGURA 31. ESPECTRO DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE SP54-3
(PUENTES DE HIDROGENO)



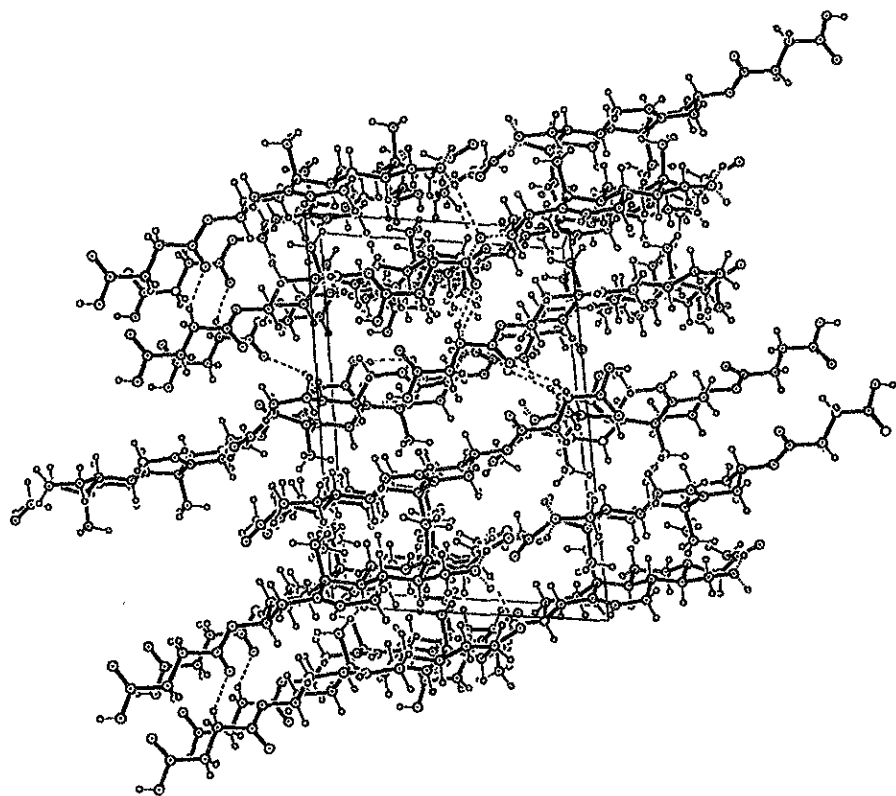


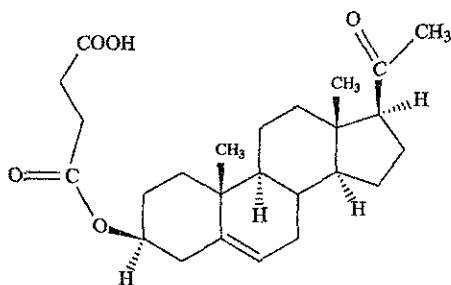
Table 7. Hydrogen-bonds (Å and °)Hydrogen bonds with $H \dots A < r(\text{Å}) + 2.000 \text{ Å}$ and $D-H \dots A > 110^\circ$.

D	H	A	Symmetry for A	D-H	H ... A	D ... A	D-H ... A
O5A	H5AA	O4C	$x, y - 2, z$	0.820	1.818	2.630	170.35
O5B	H5BA	O4D	$x, y + 2, z + 1$	0.820	1.872	2.688	173.25
O5C	H5CA	O4A	$x, y + 2, z$	0.820	1.863	2.679	173.47
O5D	H5DA	O4B	$x, y - 2, z - 1$	0.820	1.892	2.709	174.48

D: Donor atom

A: Acceptor atom

FIGURA 32. ESPECTRO DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE SP54-3
("FIT")



“Fit” de las cuatro moléculas independientes de la unidad asimétrica:

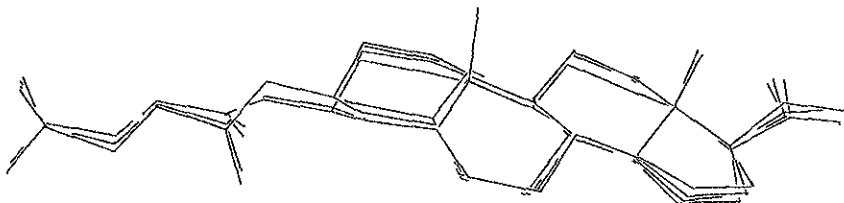
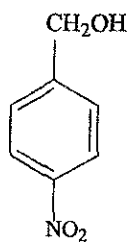
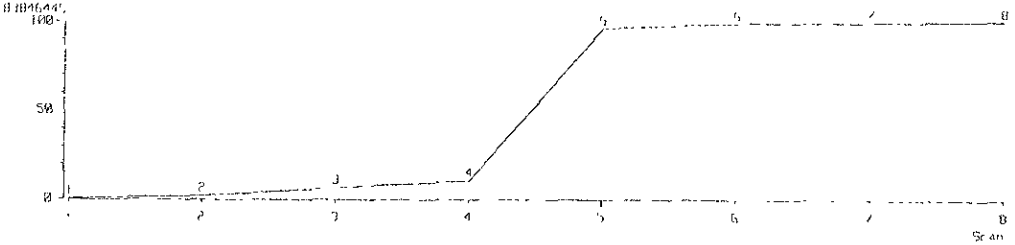


FIGURA 33. ESPECTRO DE MASAS DEL ALCOHOL
NITROBENCÍLICO



{ TIC }

Gain: M.COMMON111BENc 003 Date: 10-Jun-97 13:00
Sample: Matriz Alcohol Nitobenzilico
Note: Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigacion (UESAI), F.O. UNAM
Inlet: Direct Ion Mode: FID+
Ion Species: Normal Ion [M⁺: linear]
TIC Range: m/z 0 to 2700 Output RT Range: 0:00 to 1:30 min

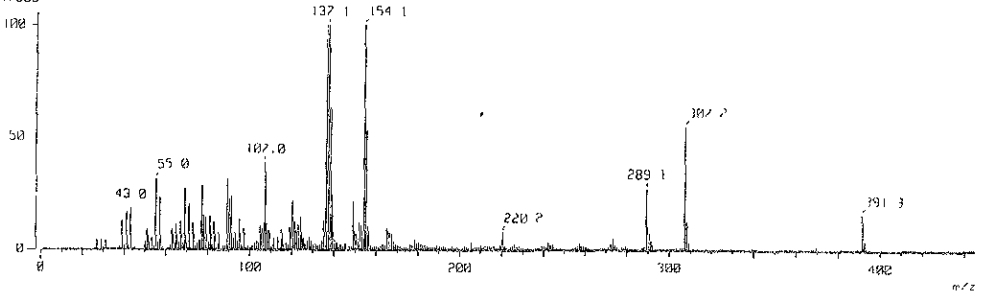


{ Mass Spectrum }

RT: 12 min Scan: 7 Temp: 0.0 deg C

Ion Mode: FID+ Int: 10000

1117966



APENDICE VI

ESPECIFICACIONES DE EQUIPOS

- Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Fisher-Johns. Fisher Scientific Co. de 115volt. 1.4 Amp y 50/60 cycle. Serie 4003.
- Los espectros en el infrarrojo se obtuvieron en un equipo Perkin-Elmer FT 1330 con una estación de datos 1300 en pastilla de KBr, registrados para el rango $4,000-200\text{cm}^{-1}$. Los datos se expresan en número de onda (cm^{-1}) con intensidades relativas en % de transmitancia.
- Los espectros FAB fueron obtenidos en un espectrómetro de masas JEOL SX102 operado a un voltaje de aceleración de 10KV. Las muestras fueron absorbidas de la matriz, alcohol nitrobenílico usando 3KeV de átomos de xenon. Las mediciones de masa en FAB se llevaron a cabo a 3000 de resolución, usando barridos de campo magnético e iones matriz como material de referencia, o barridos de campo eléctrico con el pico muestra flanqueado por dos iones de referencia (polietilenglicol o ioduro de cesio). Los espectros de ^1H y ^{13}C de resonancia magnética nuclear se corrieron en un espectrómetro VARIAN-360MHz, operando a 360MHz y 80.23 MHz respectivamente. Los desplazamientos químicos son relativos al tetrametil silano (TMS) $\delta=0$ (^1H , ^{13}C). Los compuestos se evaluaron en $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ a temperatura ambiente.
- Todos los experimentos de espectroscopía fueron llevados a cabo por la Unidad de Servicios Analíticos (USAI) de la Facultad de Química, de la UNAM.