

00573

UNAM
POSGRADO

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO
EN CIENCIAS QUIMICAS

" ESTUDIO FOTOQUIMICO DE
1-EN-16 β -24R-EPOXI-25-HIDROXI-
CICLOARTAN-3-ONA "

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS QUIMICAS
(QUIMICA ORGANICA)

P R E S E N T A

Q. F. B. DAVID SILVIÑO CARMONA NAVARRO

MEXICO, D. F.

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

Esta tesis se desarrolló en el Instituto de Química de la
Universidad Nacional Autónoma de México

Tutor: Dr. Mariano Martínez Vázquez.

Sustentante: David Silviño Carmona Navarro.

Jurado Asignado:

Presidente	Dr. Alfonso Romo de Vivar Romo
1er. Vocal	Dr. Eugene Athanas Bratoeff Titeff
Secretario	Dr. Alfredo Ortega Hernández
1er. Suplente	Dr. Manuel Jiménez Estrada
2º. Suplente	M. En C. José Manuel Méndez Stivalet

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi agradecimiento al Dr. Mariano Martínez Vázquez por su ayuda y conducción en la realización de este trabajo.

A la Dra. Lydia Rodríguez Hann, por sus valiosas enseñanzas y apoyo en la realización de este trabajo.

A la Universidad Nacional Autónoma de México.

A mis padres y hermanos, por el apoyo que siempre me han brindado.

Y a los miembros del jurado designado para la revisión de la tesis, por sus comentarios y observaciones, que sin duda enriquecieron la versión final de la tesis.

INDICE

INTRODUCCION	1
DISCUSION	10
PARTE EXPERIMENTAL	56
CONCLUSIONES	74
ESPECTROS	75
BIBLIOGRAFIA	84

INTRODUCCION

El *Parthenium argentatum* es un arbusto que crece en las zonas áridas del norte del país y que tiene como nombre vulgar el de guayule, vocabio que literalmente significa "planta que contiene hule".

El guayule por su contenido de hule ha sido utilizado comercialmente desde los inicios del siglo XX¹, realizándose está explotación con relativo éxito ya que durante más de cien años ha competido frente a la *Hevea brasiliensis*, que es el productor por excelencia de hule natural². Sin embargo las plantaciones de *H. brasiliensis* necesitan áreas de cultivo con abundancia de agua, lo que es una limitante para su expansión y es en este contexto que el cultivo del guayule ha recibido un nuevo impulso, ya que crece en forma natural en zonas semidesérticas del norte de México y sur de Texas³. Por otro lado, recientemente se ha impiementado el uso industrial del hule proveniente del guayule como plastificante⁴.

En nuestro país los estudios sobre el guayule, se iniciaron en forma sistemática a partir de 1970, los cuales condujeron a dos hechos importantes: la creación de una planta piloto, que inicia sus operaciones en marzo de 1976² y la realización en agosto de 1977⁶ de una Conferencia internacional sobre el guayule.

Una posibilidad de hacer económicamente más atractiva la explotación del guayule, es el de dar alguna utilidad a los diferentes compuestos que se obtienen de "la resina".

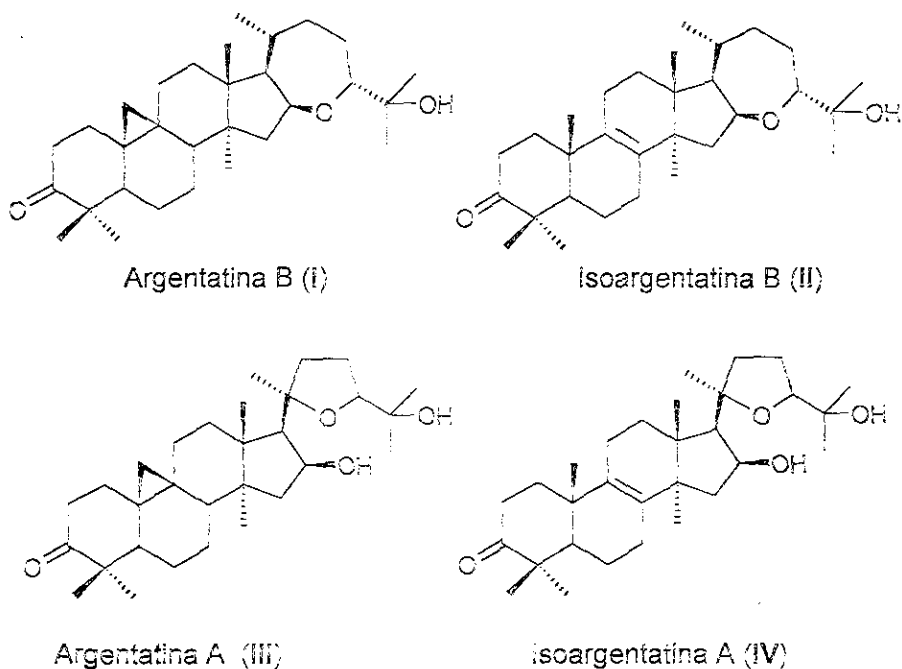
La resina que se obtiene como material de desecho durante el proceso de extracción de hule es una mezcla de compuestos, dentro de los que destacan terpenos, compuestos aromáticos y ácidos grasos. Su composición puede ser observada en la tabla 1⁶.

Tabla 1.-Composición de la resina del guayule.

Compuesto	% en peso
terpenos, sesquiterpenos	2.0
guayulina A	10.0
guayulina B	3.0
guayulina C	1.0
argentatina A	14.0
argentatina B	6.0
argentatina C	no se determinó
argentatina D	4.0
glucósidos	no se determinó
otros fitosteroles y triterpenos	no se determinó
Ácidos grasos y triglicéridos	no se determinó

De acuerdo a nuestras investigaciones bibliográficas⁷⁻⁸ los triterpenos más abundantes y estables en la resina son: 16 β ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloartan-3-ona (I), 16 β ,24R-epoxi-8(9)-en-25-hidroxi-lanostan-3-ona (II), 20,24R-epoxi-16 β ,25-dihidroxi-cicloartan-3-ona (III) e 20,24R-epoxi-8(9)-en-16 β ,25-dihidroxi-lanostan-3-ona (IV), que reciben los nombres triviales de argentatina B, isoargentatina B, argentatina A e isoargentatina A respectivamente (Fig. 1).

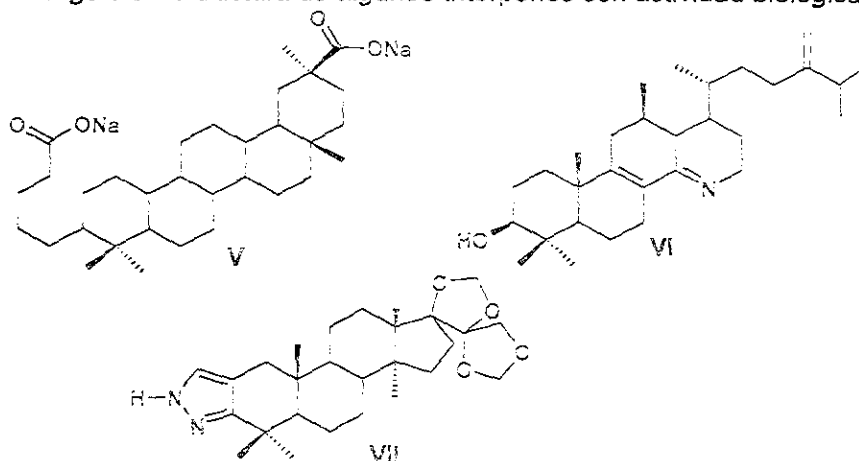
Figura 1.- Estructura de los triterpenos más abundantes en la resina.



Se ha propuesto que las isoargentatinas aisladas de la resina se generan durante el proceso al que se somete el guayule para la obtención del hule natural ya que, se ha demostrado la formación de las isoargentatinas a partir de las argentatinas, mediante reacciones catalizadas por ácidos⁹, sin embargo también es cierto que se han aislado compuestos triterpénicos con una estructura base de tipo lanostano en especies del mismo género¹⁰.

Si bien la presencia de compuestos triterpénicos en diferentes plantas se puede considerar normal, su utilización como posibles fármacos no ha sido muy explorada. Entre los pocos triterpenos para los que se ha publicado actividad farmacológica se pueden mencionar la sal sódica de la carbenoxolona (V), la cual es un ácido terpénico utilizado en el tratamiento de úlceras gástricas, el factor A 25822 (VI) que es utilizado como un antimicótico y derivados del 4 pregno [3,2-C] pirazol (VII)¹¹ un anti-inflamatorio (figura 2).

Figura 2. Estructura de algunos triterpenos con actividad biológica.



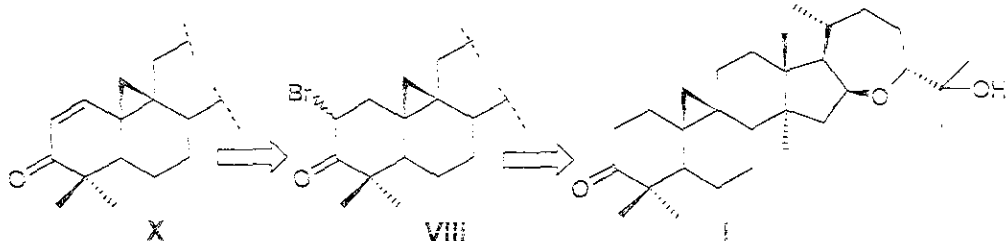
Por otro lado, se han publicado actividades farmacológicas para las argentatinas aisladas del guayule, así por ejemplo, se ha demostrado la susceptibilidad microbiana que ejerce la argentatina A contra *Candida albicans*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* entre otras¹². Así como también, se ha observado actividad antihormonal de las argentatinas A, B y D en tumores de mama¹³.

Por lo anterior y si consideramos que por cada kilogramo de hule se obtiene un kilogramo de resina⁶, resulta entonces que se podría contar con cantidades industriales de sustancias bien identificadas, con estructuras estables, con actividad farmacológica y una pureza enantiomérica del 100%.

La presencia del anillo de ciclopropano en las argentatinas, nos motivó para realizar un estudio en el cual se planteó la transformación química de la 16,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloartan-3-ona (I) en el derivado insaturado (X), con la finalidad de realizar sobre éste un estudio de transformación fotoquímica.

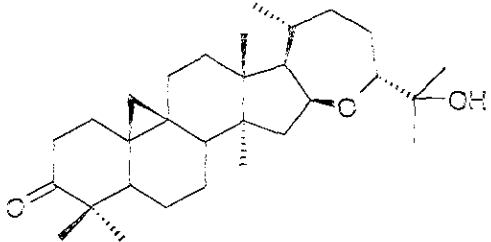
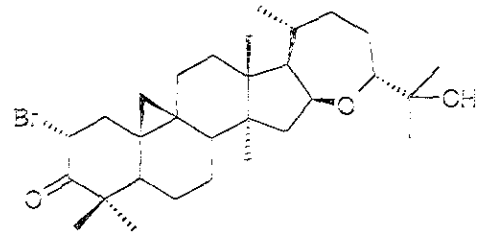
El análisis retrosintético que se planteó para la obtención del derivado X antes mencionado se presenta en el esquema 1.

Esquema 1.- Análisis retrosintético para la obtención de X.

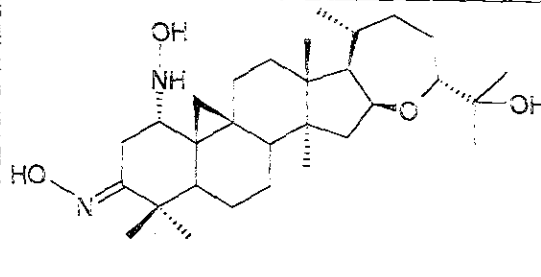
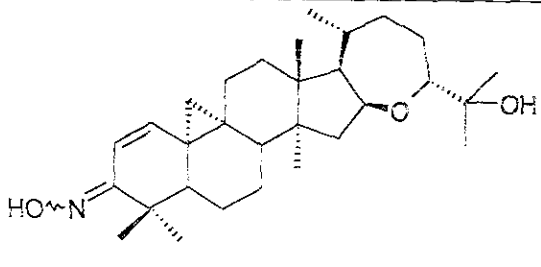
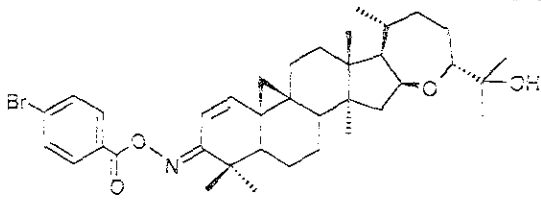
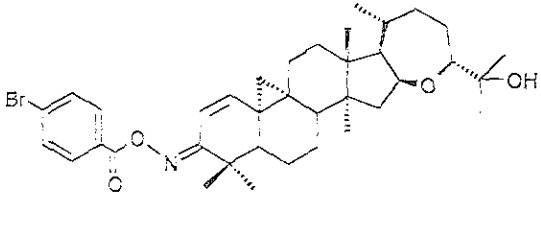


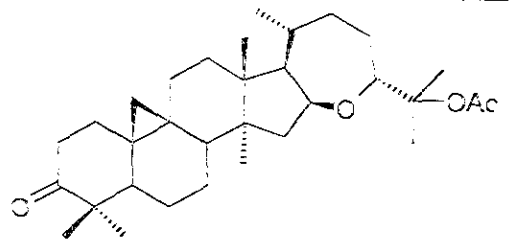
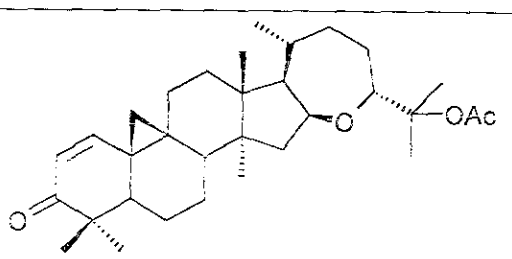
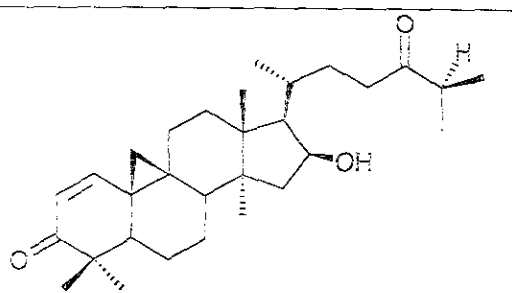
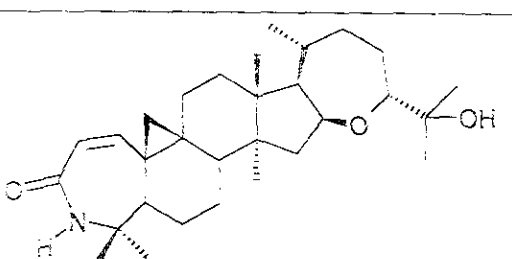
Como se puede observar, la presencia del carbonilo en el carbono C-3 del compuesto 16 β ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloartan-3-ona (I) fue crucial, ya que en base a él se planteó la obtención del derivado insaturado (X), así como también hace posible que el estudio de transformación fotoquímica se realice a una longitud de onda cercana a los 300 nm.

Los derivados que se obtuvieron en el presente trabajo son los siguientes:

<p>Nomenclatura IUPAC Nombre trivial</p>	<p>Estructura</p>
<p>16β,24R-epoxi-25-hidroxi- cicloartan-3-ona (I). argentatina B</p>	
<p>2α-bromo-16β,24R-epoxi-25- hidroxi-cicloartan-3-ona (VIII). 2-bromo-argentatina B</p>	

<p>2α,25-dibromo- 16β,24R-epoxi- cicloartan-3-ona (IX).</p>	
<p>2,25-dibromo-argentatina B</p>	
<p>1-en-16β,24R-epoxi-25-hidroxi- cicloartan-3-ona (X).</p>	
<p>1-en-argentatina B</p>	
<p>1-en-16β,24R-epoxi-25-hidroxi- 9,19α-ciclo-ianostan-3-ona (XI).</p>	
<p>1-en-19-epi-argentatina B</p>	
<p>Oxima de 1-en-16β,24R-epoxi-25- hidroxi-cicloartan-3-ona (XII).</p>	
<p>Oxima de 1-en-argentatina B</p>	

<p>Oxima de 16β,24R-epoxi-1-hidroxi-amino-25-hidroxi-cicloartan-3-ona (XIII).</p> <p>Oxima 1-hidroxi-amino-argentatina</p>	
<p>Oxima de 1-en-16β,24R-epoxi-25-hidroxi-9,19α-ciclo-lanostan-3-ona (XIV).</p> <p>Oxima 1-en-19-epi-argentatina B</p>	
<p>-bromo-benzoato de la oxima XIII (XV).</p>	
<p>-bromo-benzoato de la oxima XIV (XVI).</p>	

<p>25-acetoxi-16β,24R-epoxi- cicloartan-3-ona (XVII).</p> <p>Acetato de argentatina B</p>	
<p>25-acetoxi-1-en-16β,24R-epoxi- cicloartan-3-ona (XVIII).</p> <p>Acetato de 1-en-argentatina B</p>	
<p>-en-16β-hidroxi-cicloartan-3,24- diona (XIX).</p>	
<p>4-aza-1-en-16β,24R-epoxi- cicloartan-3-ona¹⁴.</p> <p>actama de 1-en-argentatina B</p>	

La obtención de los derivados antes mencionados se analizará en la sección de discusión correspondiente.

DISCUSION

La discusión de los resultados obtenidos en el presente trabajo se presentan de la siguiente manera:

PARTE I.- Obtención y purificación de 16 β ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloartan-3-ona (I).

PARTE II.- Obtención de derivados de 16 β ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloartan-3-ona (I).

II.1.- Obtención de 2 α -bromo-16 β ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloartan-3-ona (X).

II.2.- Obtención de 1-en-16 β ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloartan-3-ona (X).

II.3.- Isomerización fotoquímica de 1-en-16 β ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloartan-3-ona (X).

PARTE III.- Determinación de la estereoestructura de 1-en-16 β ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloartan-3-ona (X) y 1-en-16 β ,24R-epoxi-25-hidroxi-9,19 α -ciclo-lanostan-3-ona (XI).

PARTE IV.- Transformación por catálisis ácida de 25-acetoxi-1-en-16 β ,24R-epoxi-cicloartan-3-ona (XVIII).

La resina que resulta como desecho en la obtención industrial de hule natural a partir del guayule (*P. argentatum* Gray), fue sometida a un fraccionamiento por cromatografía en columna sobre tonsil y eluida con una mezcla de Hexano:AcOEt de polaridad creciente, obteniendo un total de 40 fracciones.

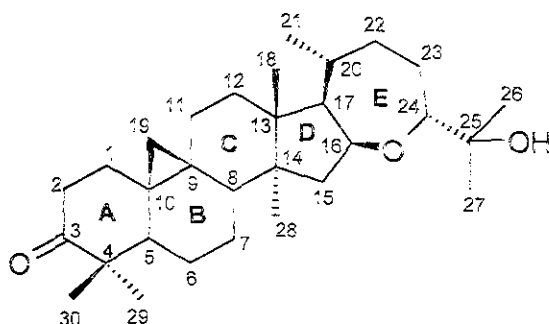
En la tabla 2 se indican las fracciones de la columna original de donde se obtuvo la argentatina B (I) y su rendimiento correspondiente, con base a la cantidad de resina empleada en el estudio.

Tabla 2.- Resumen del fraccionamiento mediante cromatografía en columna de la resina del *P. argentatum*.

Eluyente	Proporción	Fracciones comb.	Compuesto	Rendimiento (%)
Hexano	100	5-24	---	---
Hexano: AcOEt	80:20	25-33	I	3.5
AcOEt	100	34-40	---	---

La identificación de I como la argentatina B (figura 3), se logró mediante la comparación de los datos físicos y espectroscópicos de I con aquellos publicados para este compuesto¹⁵⁻¹⁸.

Figura 3.- Estructura, configuración y nombre trivial del compuesto I.



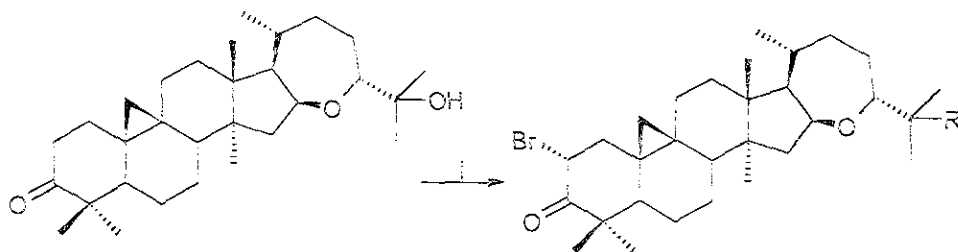
16 β ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloartan-3-ona (I)

Como se observa en la figura 3 la argentatina B (I) tiene seis anillos A, B, C, D y E condensados angularmente, siendo tres de ellos hexacíclicos, A, B, C, uno pentacíclico, D y el ultimo heptacíclico, E. Por ultimo la presencia del anillo de tres miembros en los carbonos C-9, C-10 y C-19 con una orientación β da el sistema llamado cicloartano.

II.1.- Obtención de 2 α -bromo-16 β ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloartan-3-ona (X).

La preparación de la α -bromo cetona (VIII) como un intermediario para la obtención de la cetona α,β -insaturada X, se logró al tratar la argentatina B (I) con una solución 1 molar (M) de bromo en ácido acético glacial¹⁹ (esquema 2).

Esquema 2.- Obtención del intermediario α -bromo cetona VIII.



Argentatina B (I)

VIII R= OH 73.5 %.

IX R= Br 3.0 %

I) bromo 1 M en AcOH. t.a., 75 minutos.

Después de tratar la argentatina B con la solución 1 M de bromo, una mezcla de dos productos fue obtenida. El aislamiento de los productos VIII y IX se logró por cromatografía.

El espectro de I.R. del producto VIII, presentó bandas de absorción características de los grupos hidroxilo a 3535 cm^{-1} y cetona en anillo de seis miembros a 1698 cm^{-1} .

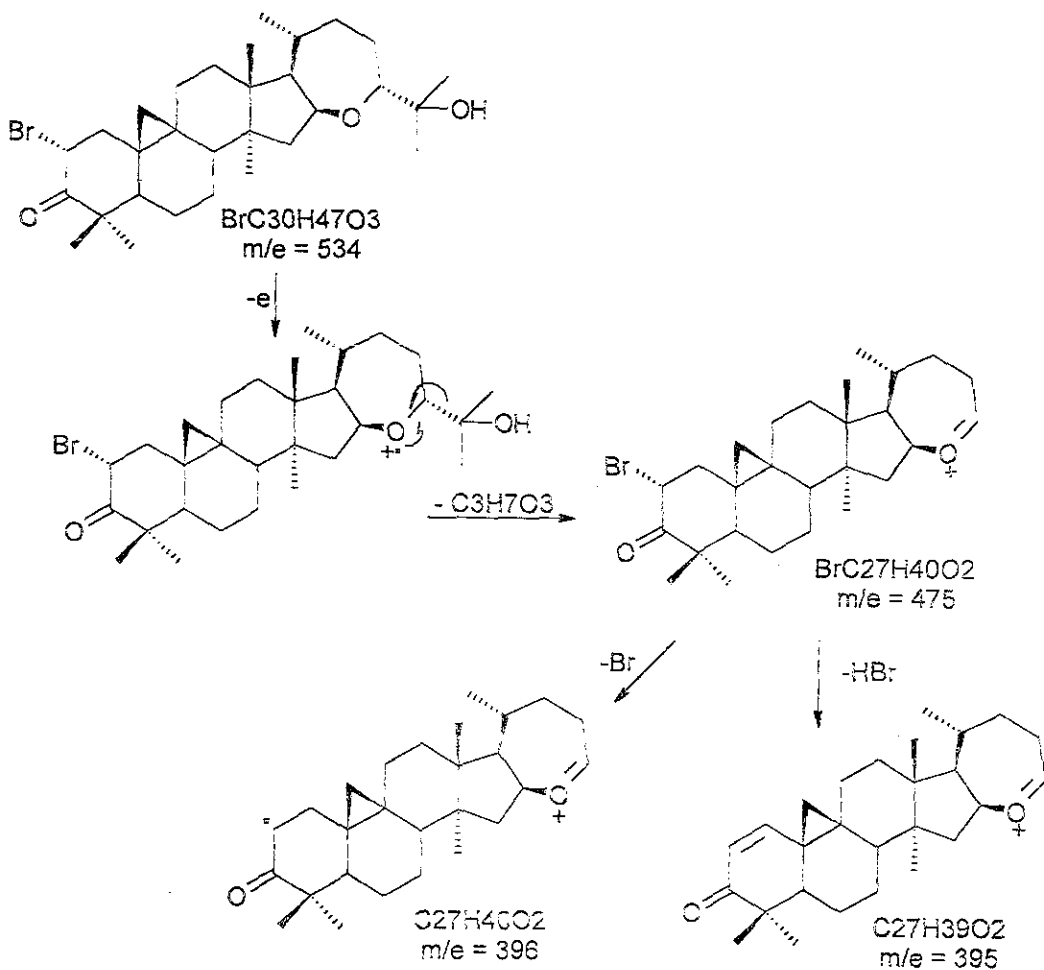
Su fórmula molecular $\text{BrC}_{30}\text{H}_{47}\text{O}_3$ fue determinada por espectrometría de masas. El espectro de masas de VIII mostró el pico correspondiente al ión molecular $[\text{M}]^+$ a $m/e = 534$, así como el pico de un ión isotópico $[\text{M}+2]^+$ que de acuerdo a la relación de abundancia relativas entre el ión $[\text{M}]^+$ y el ión $[\text{M}+2]^+$, confirmó la presencia de un átomo de bromo, también se observaron picos con abundancias relativas importantes a $m/e=175$ (pico base), 85, 397, 395, 477 y 475 (tabla 3).

Tabla 3.- Abundancia relativa de algunos fragmentos del compuesto I y VIII.

Compuesto	$[\text{M}]^+$ 534	$[\text{M}-59]^+$ 475	59	175	85
I	3.9	25.0	100	-----	30
VIII	7.3	55.0	18.5	100	85.0

La fragmentación de VIII (esquema 3), al igual que el de la argentatina B¹⁷ (I) presenta como fragmento importante al ión $[\text{M}-59]^+$, resultado de la pérdida del sustituyente 2-hidroxipropilo situado en el carbono C-24 (esquema 3).

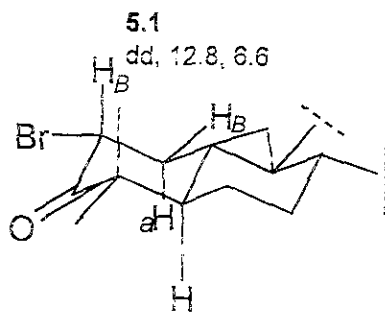
Esquema 3.- Patrón de fragmentación propuesto para el compuesto VIII.



El espectro de RMN ¹H de VIII mostró el sistema AB (d, 0.70 ppm) característico de hidrógenos geminales ($J = 4.4$ Hz) en un anillo de tres miembros, señales múltiples a 4.75 y 3.6 ppm correspondientes a los hidrógenos de los C-16 y C-24 respectivamente y entre 0.89 y 1.70 ppm

señales que integran para 27 hidrógenos, que corresponden a 7 metilos. En el espectro también se observó una señal múltiple centrada a 5.1 ppm, asignada al hidrógeno geminal al átomo de bromo; de la multiplicidad de la señal (dd) y las constantes de acoplamiento ($J=12.8, 6.6$ Hz) de este hidrógeno, se establece la orientación α -ecuatorial del átomo de bromo (figura 4), ya que la constante de acoplamiento de 12.8 Hz identifica la interacción espín-espín de los protones vecinales en conformación antiperiplanar (H-1a y H-2B), mientras que el valor de 6.6 Hz es típico para una relación de hidrógenos sinclinal (H-1B y H-2B).

Figura 4.- Desplazamiento químico de RMN ^1H en ppm;
(constante de acoplamiento en Hz).

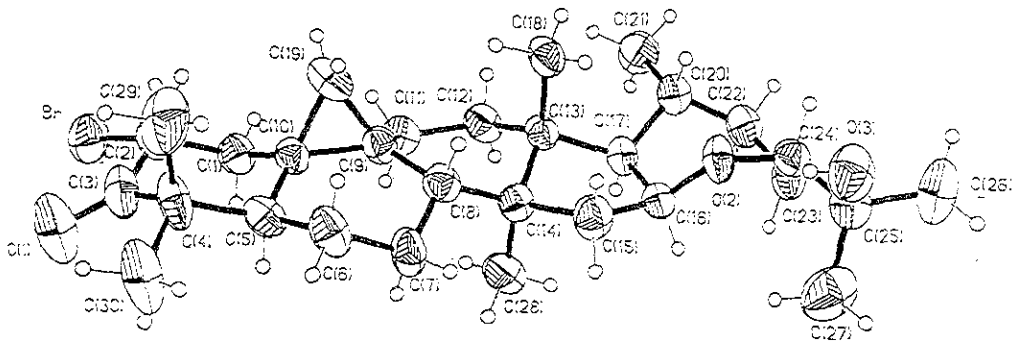


Esta propuesta estructural fue confirmada por estudios de difracción de rayos x (tabla 4, figura 5).

Tabla 4.- Datos cristalográficos del compuesto VIII.

Fórmula empírica	$C_{30}H_{47}BrO_3$
Hábito de la forma cristalina	prisma
Dimensión de celda unidad	$a = 8.263 \text{ \AA}$ $b = 12.141 \text{ \AA}$ $c = 27.355 \text{ \AA}$
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	$P2_12_12_1$
Volumen	2744.3 \AA^3
Densidad	1.296 mg/m^3
Peso molecular	535.6

Figura 5.- Configuración relativa del compuesto VIII.



Por otro lado, el espectro de RMN ^{13}C de VIII es similar al de I, excepto en las señales asignadas a los carbonos del anillo A (tabla 5).

Tabla 5.- Desplazamiento químico de RMN ^{13}C en ppm de algunas señales de los compuestos I y VIII.

Carbono	Multiplicidad del carbono	I	VIII
2	(I) CH_2 (VIII) CH	37.2	54.9
3	C=O	216.6	205.7
4	Cc	50.2	51.3

El producto IX, que se aisló de las fracciones menos polares de la cromatografía, mostró un p.f. de 156-159°C y la fórmula condensada $\text{Br}_2\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_2$ por espectrometría de masas, la presencia de los dos átomos de bromo se confirmó después de analizar la relación de abundancias relativas entre los picos $[\text{M}]^+$, $[\text{M}+2]^+$ y $[\text{M}+4]^+$ en el espectro de masas.

Este derivado posee una cetona en anillo de seis miembros (banda a 1698 cm^{-1} en el espectro de I.R.), y a diferencia del producto VIII éste no posee el hidroxilo.

En el espectro de RMN ^1H de IX se observó la señal múltiple a 5.1 ppm (dd, $J=12.8, 6.6$ Hz) correspondiente al hidrógeno del C-2 en configuración β -axial y formando parte de una α -bromo cetona (página 18, figura 4).

En el espectro de RMN ^{13}C (tabla 6), se observaron como señales importantes las asignadas a los carbonos C-1, C-2, C-3, C-25, C-26 y C-27.

Tabla 6.- Desplazamiento químico de RMN ^{13}C en ppm de algunas de las señales de los compuestos I, VIII y IX.

Carbono	Multiplicidad de hidrógenos	I	VIII	IX
1	CH_2	33.3	---	45.7
2	(I) CH_2 (VIII y IX) CH	37.2	54.9	54.8
3	$\text{C}=\text{O}$	216.6	205.7	205.7
25	Cc	73.2	73.2	71.3
26	CH_3	23.8	25.6	31.9
27	CH_3	23.3	23.9	30.0

Con base en el análisis espectroscópico anterior, el compuesto de menor polaridad corresponde al derivado $2\alpha,25$ -dibromo- $16\beta,24\text{R}$ -epoxi- 25 -hidroxi-cicloartan- 3 -ona (IX).

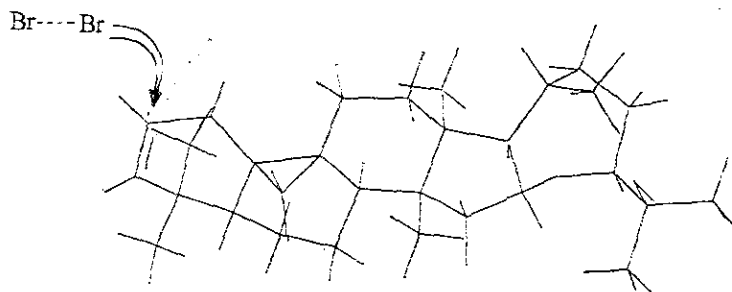
La estereoselectividad de la reacción de adición del átomo de bromo se explica de acuerdo a los siguientes hechos:

Se ha establecido que el producto mayoritario de bromación bajo control cinético es siempre una α -bromo cetona axial²⁰, resultado que puede ser modificado en relación al impedimento estérico²¹. De modo que si la formación de una α -bromo cetona axial está fuertemente impedida, el producto principal bajo control cinético es el epímero ecuatorial.

Tal es el caso de VIII y IX, ya que la formación de una α -bromo cetona axial generada por el ataque sobre la cara si del intermediario enol en el carbono C-2 está fuertemente impedida por el grupo 4β -metilo (esquema 4), consecuentemente la adición de bromo ocurre por la cara re

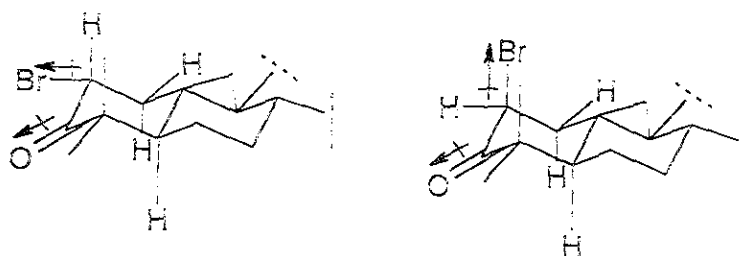
del intermediario enólico, generando exclusivamente la α -bromo cetona ecuatorial (VIII).

Esquema 4.- Estereocontrol en la reacción de adición de bromo durante la obtención de VIII.



El efecto del disolvente (ácido acético, disolvente prótico polar), es importante en la estereoquímica final del producto de reacción favoreciendo la estructura, en donde, las flechas que representan el dipolo del enlace C-Br tienen la misma dirección (figura 6).

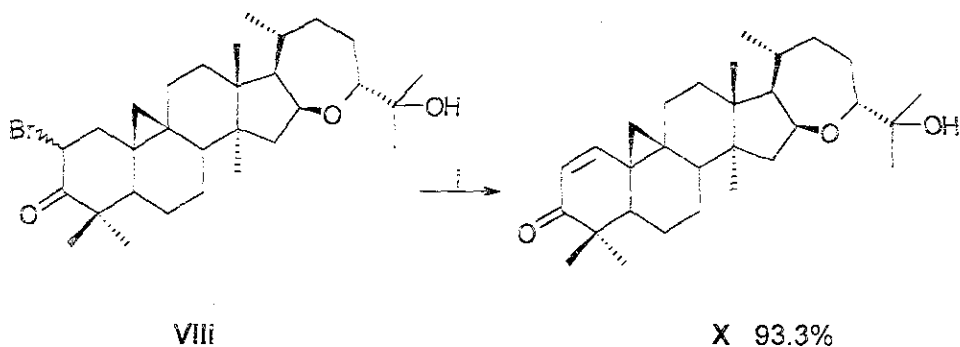
Figura 6.- Representación del momento dipolo en los posibles productos de reacción.



II.2.- Obtención de 1-en-16 β ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloartan-3-ona (X).

El tratamiento de la α -bromo cetona VIII con una suspensión de N,N-dimetilacetamida/carbonato de calcio (CaCO₃)²² generó el compuesto X (esquema 5).

Esquema 5.- Obtención del compuesto 1-en-16 β -24R-epoxi-25-hidroxi-cicloartan-3-ona.



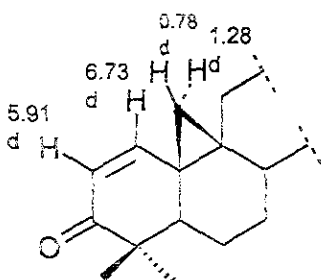
l) DMA/ CaCO₃, reflujo, 1h.

Este derivado mostró en el espectro de I.R. bandas a 3482 cm⁻¹ y 1680 cm⁻¹, asignadas a funciones de hidroxilo libre y cetona α,β -insaturada respectivamente.

En el espectro de RMN ¹H se observó el sistema AB (d, 0.70 ppm, J=4.4 Hz; d, 1.28 ppm J=4.4 Hz) atribuible a los hidrógenos geminales del anillo de tres miembros, destacando el hecho que ambas señales se encuentran desplazadas a campos bajos, con respecto a las mismas

señales observadas en el espectro de I (d, 0.58 ppm, $J=4.4$ Hz; d, 0.82 ppm, $J=4.4$ Hz), así también, se observó un sistema AB (d, 5.90 ppm, d, 6.73 ppm) atribuible a la interacción espín-espín de dos hidrógenos vinílicos, figura 7.

Figura 7.- Desplazamiento químico en ppm y multiplicidad de RMN ^1H
Constante de acoplamiento $J_{AB}=10$ Hz;
 $J_{ab}=4.4$ Hz para el compuesto X



La presencia de la cetona α,β -insaturada en X se confirmó al observar en el espectro de RMN ^{13}C señales a 205.3, 153.7 y 126.8 ppm. En la tabla 7 se muestran las señales más representativas de los experimentos de RMN ^{13}C y DEPT del derivado X.

Tabla 7.- Multiplicidad y desplazamiento químico de RMN ^{13}C y ^1H de algunas señales en ppm para el compuesto X.

Carbono	Multiplicidad de carbono, δ ppm.	δ de Hidrógeno en ppm
1	CH=, 153.7	6.73
2	CH=, 126.8	5.90
3	C=O, 205.3	---
4	C_O , 50.20	---
16	CH, 74.61	4.6
19	CH_2 , 29.3	AB 0.70 y 1.28
24	CH, 82.6	3.6

Por otro lado, la obtención de cristales de forma y tamaño apropiado, permitieron confirmar la configuración relativa del compuesto α,β -insaturado X (figura 8, tabla 8).

Figura 8.- Configuración absoluta del compuesto X.

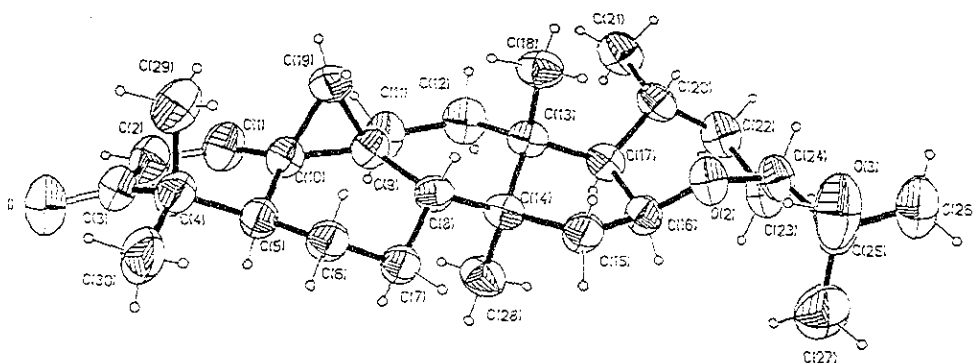


Tabla 8.- Datos cristalográficos del compuesto X.

Fórmula empírica	$C_{30}H_{46}O_3$
Hábito de la forma cristalina	placas
Dimensión de celda unidad	a = 11.710 Å b = 12.128 Å c = 18.811 Å
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	$P2_12_12_1$
Volumen	2671.4 Å ³
Densidad	1.130 mg/m ³
Peso molecular	454.7

Por último, el espectro de ultravioleta de X presentó máximos de absorción (λ_{max}) a 270 y 223 nm. El cálculo de la λ_{max} esperada para este compuesto, según las reglas de Woodward-Fieser, reveló un desplazamiento a mayor longitud de onda en la absorción (desplazamiento batocrómico), ver tabla 9. Lo anterior, es consecuencia de la interacción electrónica entre la cetona α,β -insaturada y el ciclopropano.

La naturaleza de la interacción electrónica entre el ciclopropano y la enona puede ser descrita como un tipo de hiperconjugación²⁴, que resulta de la sobreposición de los orbitales de enlace del anillo con los orbitales π y n en la enona (figura 9).

Tabla 9.- λ_{max} . experimental del compuesto X.
 * λ_{cal} . según las reglas de Woodward-Fieser²³.

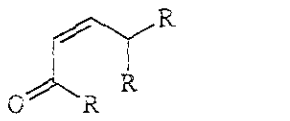
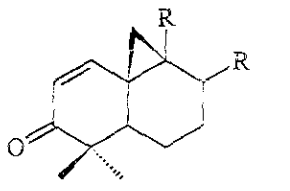
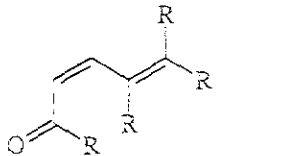
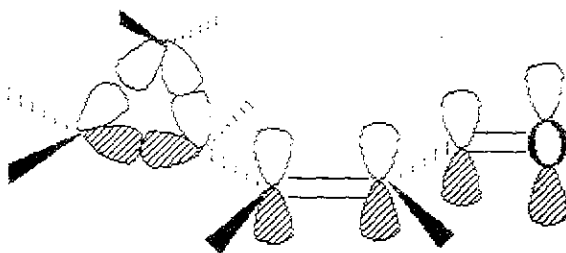
Compuesto	λ MAX. nm.
 R=alquilo enona	227*
 R=alquilo compuesto X	270
 R=alquilo dienona	304*

Figura 9.- Representación de los orbitales de enlace σ del ciclopropano y los orbitales π y n de la enona X.



II.3.- Isomerización fotoquímica de 1-en-16 β ,24R-epoxi-25-hidroxi- cicloartan-3-ona (X).

La enona X disuelta en benceno e irradiada durante 4.5 horas a 300 nm, en atmósfera de argón, generó una mezcla sólida la cual se fraccionó mediante cromatografía en columna empacada con gel de sílice y eluida con una mezcla de hexano:AcOEt de polaridad creciente. De las fracciones eluidas con una mezcla de hexano:AcOEt (5:1) se detectaron dos productos con r.f. muy semejante (página 62, tabla 21). La resolución de esta mezcla en sus componentes individuales se logró mediante cromatografía en columna empacada con gel de sílice y eluida con una mezcla de acetona:hexano:CH₂Cl₂ (1:12:12).

De las fracciones más polares de la cromatografía se aisló un sólido blanco cristalino, en un rendimiento del 16%, cuyos datos físicos (p.f., r.f.) y espectroscópicos (i.R., RMN ¹H) son idénticos a la enona X.

Por otro lado, de las fracciones menos polares de la cromatografía se aisló XI en un rendimiento del 24%. Su fórmula molecular C₃₀H₄₆O₃ se determinó por espectrometría de masas (tabla 10) y al igual que la enona X mostró en el espectro de i.R. bandas de absorción características de hidroxilo libre y cetona α,β -insaturada a 3536 cm⁻¹ y 1664 cm⁻¹ respectivamente.

Tabla 10.- Abundancia relativa m/e de algunos fragmentos de los compuestos **X** y **XI**.

Compuesto	[M] ⁺ 454	[M-16] ⁺ 438	[M-58] ⁺ 396	397	137	43	59
X	3.0	77	6.0	30	10	100	25
XI	65	8.0	90	30	98	60	100

El espectro de RMN ¹H de **XI** presentó el sistema AB (d, 5.89 ppm, J= 10 Hz; d, 6.36 ppm, J= 10 Hz) asignado a los hidrógenos vinílicos de la doble ligadura en los C-1 y C-2, que están conjugados con el carbonilo en el C-3. Como se puede apreciar las señales asignadas a los protones de los C-1 y C-2 en **XI** están ligeramente desplazadas a campo más alto, que las señales asignadas a los mismos protones de **X** (d, 5.90 ppm, J= 10 Hz; d, 6.73 ppm, J= 10 Hz). Las señales de los hidrógenos geminales del ciclopropano en **XI** (d, 0.79 ppm, J= 4.4 Hz; d, 1.35 ppm, J= 4.4 Hz) se observan desplazadas a campo más bajo que las señales de los mismos hidrógenos en la enona **X** (d, 0.70 ppm, J= 4.4 Hz; d, 1.28 ppm, J= 4.4 Hz).

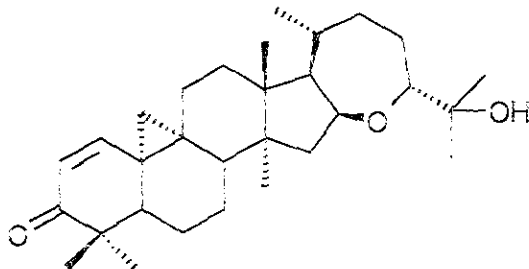
En la tabla 11 se muestran los desplazamientos químicos en ppm de los protones en los C-1, C-2 y C-19 para los compuestos **X** y **XI**.

Tabla 11.- Desplazamiento químico de algunas señales en RMN ¹H en ppm de los compuestos X y XI.

Hidrógeno	X	XI
H-1	6.73, d, J= 10 Hz.	6.36, d, J= 10 Hz.
H-2	5.90, d, J= 10 Hz.	5.89, d, J= 10 Hz.
H-19	0.70, d, J= 4.4 Hz.	0.79, d, J= 4.4 Hz.
H-19'	1.28, d, J= 4.4 Hz.	1.35, d, J= 4.4 Hz.

El análisis de los espectros de I.R. y MASAS muestran que XI es un isómero configuracional de la enona X. Las diferencias en desplazamiento químico que se observa en los espectros de RMN ¹H de los compuestos X y XI, correspondientes a las señales de los protones de los C-1, C-2 y C-19, así como el conocimiento químico que sobre este tipo de reacciones existe²⁵⁻²⁶, permitió realizar una propuesta para la estructura y la estereoquímica del compuesto XI, en donde, el anillo de ciclopropano tiene una orientación α (figura 10).

Figura 10.- Estructura propuesta para el compuesto XI.

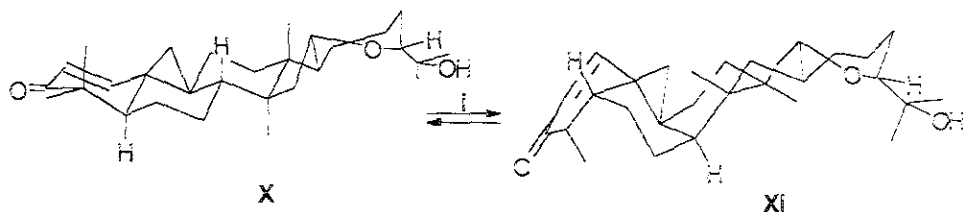


1-en-16 β ,24R-epoxi-25-hidroxi-9,19 α -ciclo-ianostan-3-ona (XI).

La confirmación de la estereoestructura del compuesto **Xi** (figura 10), se realizó mediante el estudio de difracción de rayos x de cristales del benzoato de la oxima **XVI**, un derivado del compuesto **Xi** (página 35, parte III).

La identificación del producto de reacción mostró que la fotólisis de la enona **X** a 300 nm, utilizando benceno como disolvente, provocó el cambio de configuración del carbono C-19. Cabe señalar que el producto de esta fotoreacción se aisló de una mezcla con el compuesto **X**, lo que es indicativo de un equilibrio entre los componentes de la mezcla (esquema 6).

Esquema 6.- Transformación fotoquímica de la enona **X**.

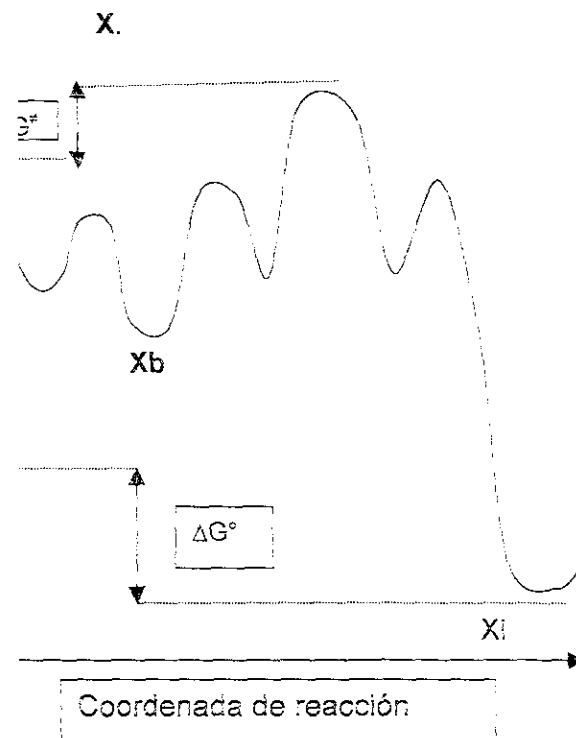


b) benceno, 300 nm, 4.5 h.

La reversibilidad de esta reacción se confirmó al observar que la proporción entre los compuestos **X** y **Xi**, en la mezcla de reacción, es de 80% de **X** y 20% de **Xi** (80:20) a tiempo "cero"²⁷, de 40:60 a $t = 4.5$ h, y de 40:60 a $t = 6.0$ h²⁸. En la figura 11 se muestra el perfil energético para la reacción reversible de la enona **X**, que esta de acuerdo con la propuesta mecanística (esquema 7, página 33).

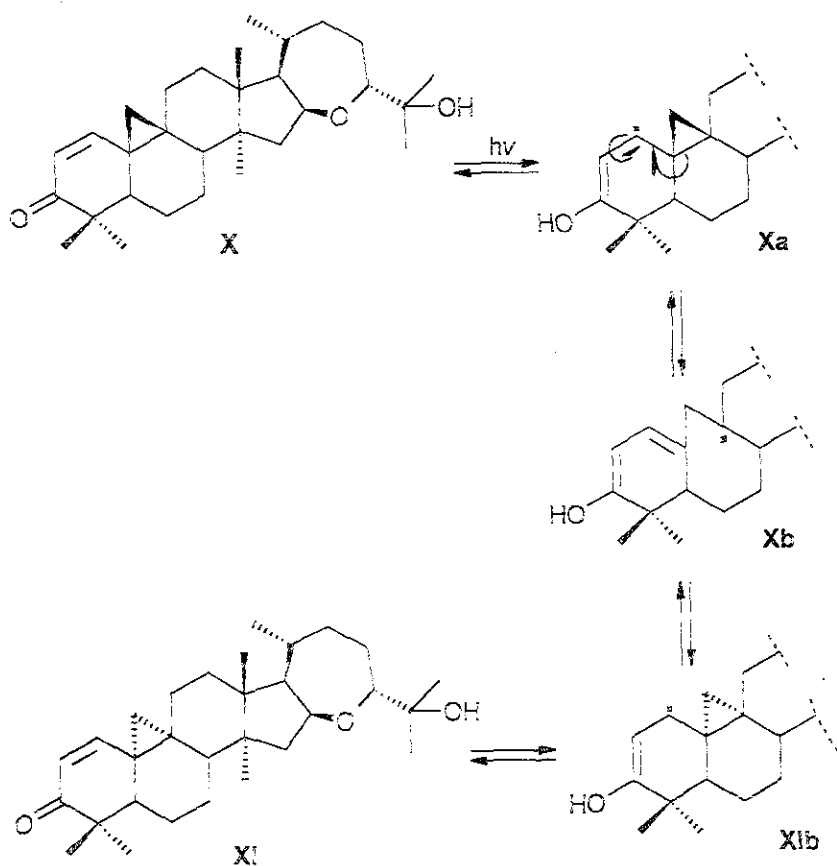
Se observa bajo control cinético ($t = 0$), 40:60 mol, mientras que la relación 40:60 a $t = 6$ h el equilibrio es de $\Delta G^\circ = -240.23$ cal/mol. Si la entalpía (ΔH°) y la entropía (ΔS°) y para está importantes en la ΔH° , entonces, es la ΔS° la que gobierna el equilibrio. Por lo anterior, se cree que la formación del estado de una mayor libertad de movimiento de los átomos que parece estar apoyado por los estudios de espectroscopia de infrarrojo que muestran el polimorfismo para el compuesto **XVI**, (parte III, página 44).

Figura 11.- Perfil energético para la reacción reversible de la enona



El mecanismo de reacción que describe la transformación de **X** involucra cuatro etapas químicas reversibles, cada una con su propio estado de transición (figura 11). En la primera etapa la excitación electrónica $n \rightarrow \pi^*$ genera el intermediario **Xa**²⁶, el cual se transforma en la 2a etapa al diradical **Xb** más estable, que por un proceso de ciclización 3-exo-trig³⁰ genera **XI** que da origen a **XI** (esquema 7).

Esquema 7.- Mecanismo propuesto para la transformación fotoquímica de la enona **X**.



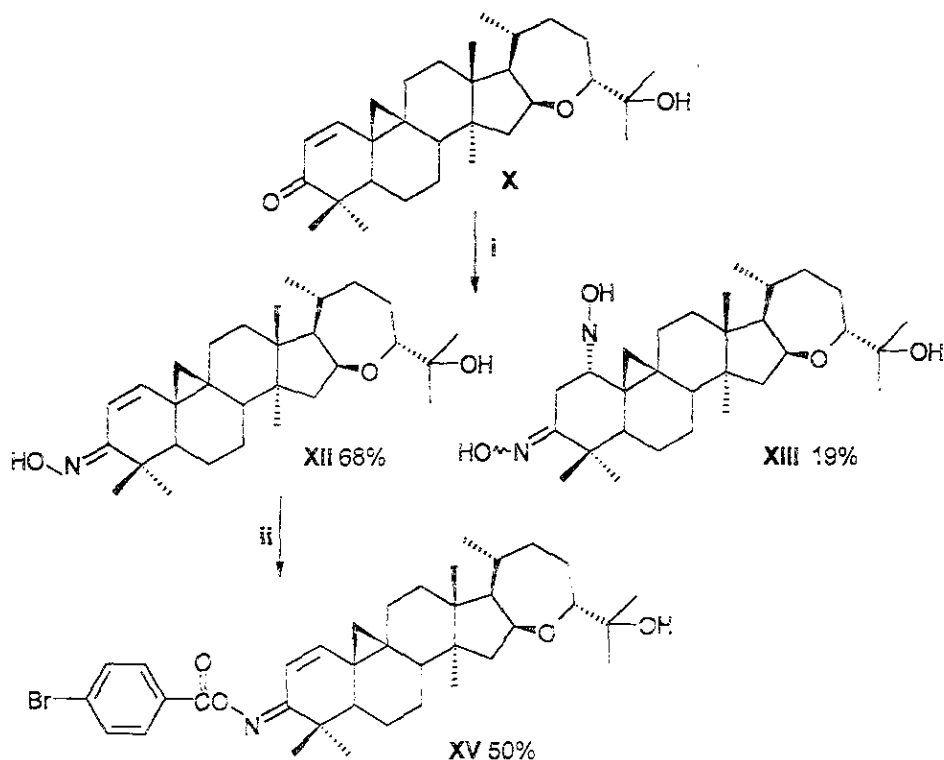
Por otro lado, en la mezcla de reacción no se detectó la presencia de algún producto resultado de la protonación, desproporción y/o dimerización del intermediario reactivo diradical **Xb**, probablemente resultado de un control cinético, influido por la diferencia en las velocidades relativas entre la reacción de ciclización y cualquiera de las reacciones de intermediarios radicales, es decir, hay una menor pérdida de entropía de activación (ΔS^\ddagger) para la reacción de ciclización, que para la reacción entre moléculas del intermediario diradical **Xb**.

PARTE III.- Determinación de la estereoestructura de 1-en-16 β ,24R-epoxi-25-hidroxi-cicloartan-3-ona (X) y 1-en-16 β ,24R-epoxi-25-hidroxi-9,19 α -ciclo-lanostan-3-ona (XI).

La confirmación de la estructura del producto de fotólisis 16 β ,24R-epoxi-25-hidroxi-9,19 α -ciclo-lanostan-3-ona (**XI**) se realizó mediante la obtención del p-bromo benzoato **XVI**, a partir de **XI**, y un posterior estudio de difracción de rayos x. El mismo estudio se realizó para el compuesto **X**.

Así los derivados **XV** y **XVI** se obtuvieron siguiendo las secuencias de reacciones que se muestra en los esquemas 8 y 9 de la página 40.

Esquema 8.- Secuencia de reacción para la obtención del derivado cristalino **XV**.



i) AcO Na/MeOH/H₂O, H₂N-OH HCl, refl, 3 h.

ii) **XII** + cloruro de p-bromo benzoico, py, t.a., 1,5 días.

La estereoquímica de la oxima se determinó mediante la transposición de Beckmann, ver parte experimental página 72.

La oxima α,β -insaturada XII se obtuvo al hacer reaccionar X con clorhidrato de hidroxilamina, acetato de sodio y metanol como disolvente³¹ esquemas 8.

La oxima XII se aisló de una mezcla de dos productos de reacción, los cuales, se resolvieron por medio de cromatografía en columna empacada con gel de sílice y eluida con una mezcla de hexano:AcOEt de polaridad creciente. De la fracción menos polar de la cromatografía se aisló la oxima α,β -insaturada XII.

En el espectro de RMN ^1H de XII se observó el sistema AB (d, 0.52 ppm, J=4.4 Hz; d, 1.20 ppm, J=4.4 Hz.) correspondientes a los hidrógenos del ciclopropano, así como las señales de hidrógenos vinílicos (d, 6.16 ppm, J=10 Hz; d, 6.76 ppm, J=10 Hz), conjugados a un carbonilo (tabla 12).

Tabla 12.- Desplazamiento químico de RMN ^1H en ppm para algunas señales de los compuestos XII, XIV, XV y XVI.

Atomo	XII	XIV	XV	XVI
H-1	6.76, J= 10Hz.	6.59, J= 10Hz.	6.56, J= 10Hz.	6.72, J= 10Hz.
H-2	6.16, J= 10 Hz.	5.79, J= 10 Hz.	5.98, J= 10Hz.	6.35, J= 10 Hz.
H-19	0.52, J= 4.4 Hz.	0.62, J= 4.4Hz.	0.73, J= 4.4Hz.	0.63, J= 4.4Hz.
H-19'	1.20, J= 4.4 Hz.	1.21, J= 4.4Hz.	1.31, J= 4.4Hz.	1.33, J= 4.4Hz.
N-OH	-----	8.5, s ancho	---	---

El espectro de RMN ^{13}C para este derivado **XII**, mostró un cambio significativo en el desplazamiento del C-3, el cual se encuentra ahora a 161.2 ppm tabla 14, página 41.

Por otro lado, de la fracción más polar de la cromatografía se aisló el producto **XIII**, un sólido blanco amorfo, el cual presentó en el I.R. bandas de absorción a 3582 y 3283 cm^{-1} los cuales se asignaron a grupos hidroxilo libre y oxima respectivamente.

Su fórmula molecular se propone como $\text{C}_{30}\text{H}_{51}\text{N}_2\text{O}_4$ por espectrometría de masas tabla 13.

Tabla 13.- Abundancia relativa (m/e), de algunos iones característicos del compuesto **XIII**.

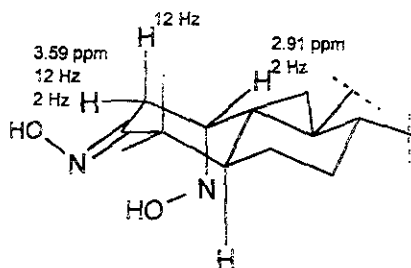
Compuesto	$[\text{M}]^+$ 502	$[\text{M}-33]^+$ 469	453	410	43	84
XIII	3	13	20	22	70	100

El espectro de RMN ^1H de **XIII** mostró las señales dobles del sistema AB (d, 0.52 ppm), característico de hidrógenos geminales ($J=4.4$ Hz.) en un anillo de tres miembros. Entre 0.85 y 1.13 ppm se observaron señales que integran para 21 hidrógenos, que corresponden a siete grupos metilo, y un par de señales múltiples centradas a 2.91 ppm y 3.59 ppm.

Para conocer la configuración relativa del compuesto **XIII**, se analizaron las constantes de acoplamiento $^3J_{\text{HH}}$ de los multipletes a 3.59 y 2.91 ppm particularmente informativos. La señal a 2.91 ppm, que se observa como un triplete ($J=2.0$ Hz) es indicativa de un acoplamiento

sinclinar con dos hidrógenos, mientras que la señal del protón que mostró un desplazamiento químico a 3.59 ppm, y como multiplicidad, una señal doble ($J=12$ Hz) de doble ($J=2.0$ Hz), demostró un acoplamiento con un protón en posición geminal ($H\beta-2$) y con un protón sinclinar ($H\beta-1$), figura 12.

Figura 12.- Configuración relativa de los anillos A y B del compuesto XIII.
Desplazamiento químico en ppm; constante de acoplamiento en Hz.

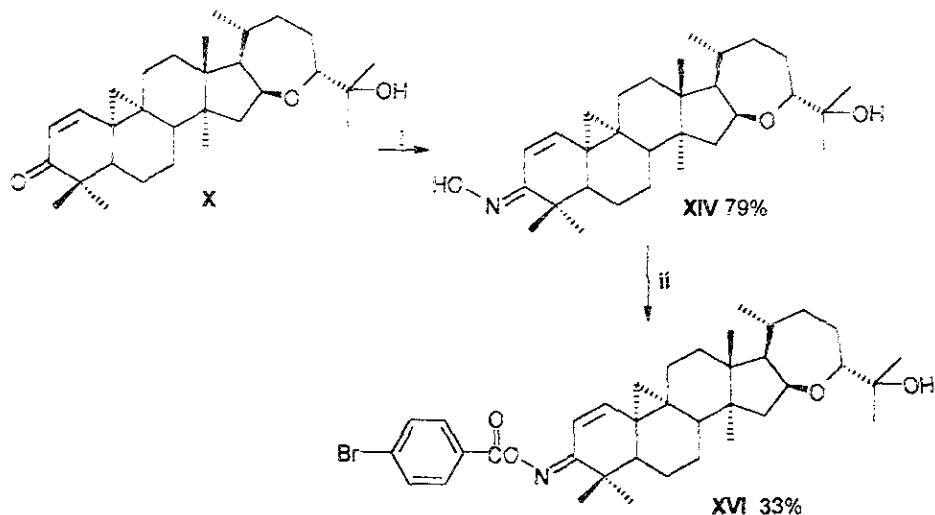


La oxima α,β -insaturada XIV, al igual que la oxima XII, se obtuvo al hacer reaccionar la enona correspondiente con clorhidrato de hidroxilamina, acetato de sodio y metanol como disolvente, (esquema 9, página 40).

En el espectro de RMN 1H de la oxima XIV se observaron los hidrógenos geminales del ciclopropano (d, 0.62 ppm, $J=4.4$ Hz; d, 1.21 ppm, $J=4.4$ Hz.) desplazados ligeramente con respecto las señales de los mismos hidrógenos en XII y las señales de hidrógenos vinílicos (d, 5.79 ppm, $J=10$ Hz; d, 6.59 ppm, $J=10$ Hz), desplazadas ligeramente a campo alto con respecto a las señales de los mismos hidrógenos en XII (tabla 12).

Esquema 9.- Secuencia de reacción para la obtención del benzoato

XVI.



- i) $\text{AcO Na/MeOH/H}_2\text{O}$, 2HN-OH HCl , refl, 3 h.
ii) **XIV** + cloruro de p-bromo benzoilo, py, t.a., 1.5 h.

La obtención de los benzoatos **XV** y **XVI**, se logró al tratar las oximas correspondientes con cloruro p-bromo benzoilo y piridina³², esquemas 8 de la página 36 y esquema 9.

En los espectros de RMN ^1H de **XV** y **XVI** se observó en la zona de los hidrógenos aromáticos, un sistema AA'XX' característico de hidrógenos en un anillo aromático que se encuentran en posición para.

En el espectros de RMN ^{13}C del compuesto **XV** y **XVI**, se observaron señales a 168.6 y 168.9 ppm correspondientes a los carbonos que forman parte de un carbonilo de éster. y los carbonos C-1, C-2, C-3, C-19 y C-31, tabla 14.

Tabla 14.- Desplazamiento químico de RMN ^{13}C en ppm para algunas de las señales de los derivados XII, XIV, XV y XVI.

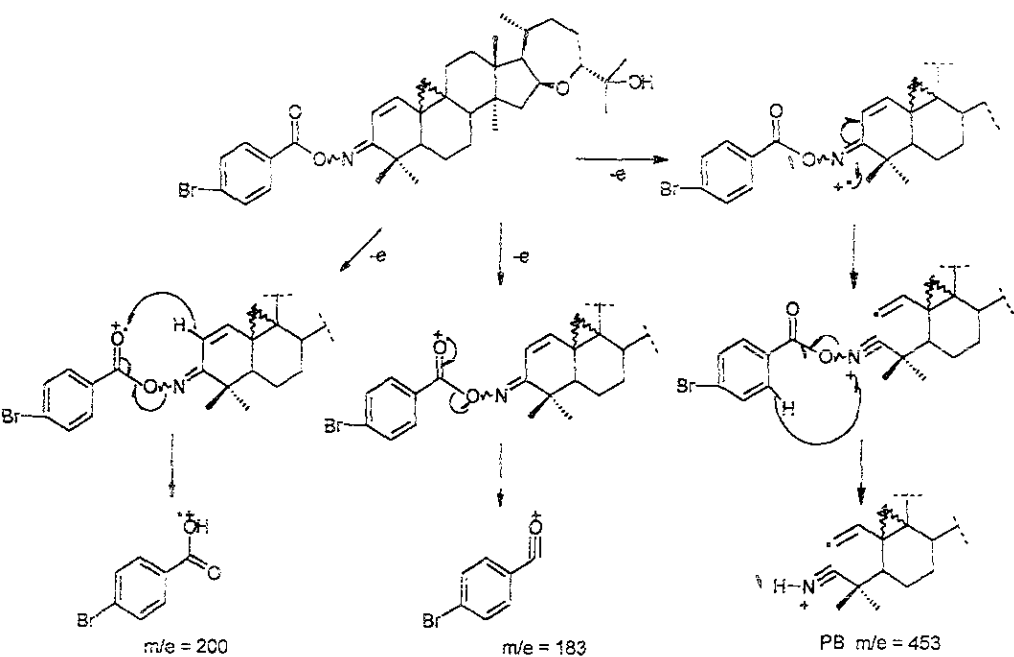
Carbono	Multiplicidad	XII	XIV	XV	XVI
C-1	C=C	142.8	145.57	147.34	149.7
C-2	C=C	114.4	113.13	114.87	113.44
C-3	<u>C</u> =N	161.2	162.0	163.8	163.46
C-19	CH ₂	30.2	29.31	32.0	31.86
C-31	C=O, éster.	---	---	168.6	168.93

La fórmula molecular de ambos p-bromo-benzoatos se determinó como $\text{BrC}_{37}\text{H}_{50}\text{NO}_4$ mediante espectrometría de masas (tabla 15). En ambos compuestos, XV y XVI, el pico a $m/e = 453$ (pico base) se cree, es generado de la descomposición del ión molecular, el pico de $m/e = 200$ corresponde a un ión formado por un proceso de reagrupamiento tipo McLafferty y el pico a $m/e = 183$ se genera por la ruptura α al carbonilo del benzoato, esquema 10.

Tabla 15.- Abundancia relativa de algunos iones en los espectros de masas de los compuestos XV y XVI.

COMPUESTO	[PB-59] ⁺ 394	[PB-58] ⁺ 395	217	183	136	200	PB 453
XV	23	43	50	52	75	80	100
XVI	47	50	43	70	72	95	100

Esquema 10.- Patrón de fragmentación propuesto para algunos de los iones del compuesto **XV**.

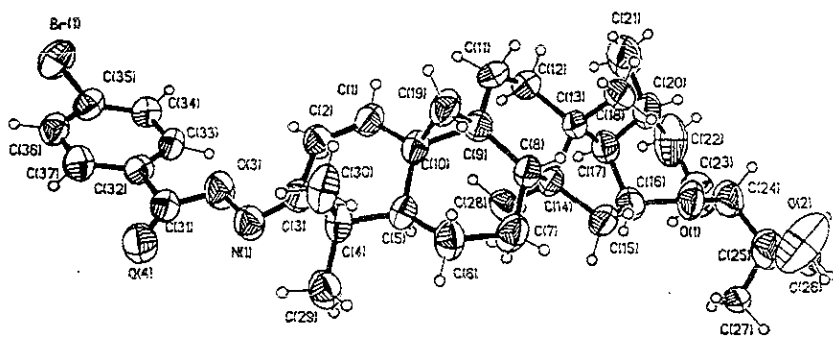


Los cristales del compuesto **XV** fueron obtenidos mediante evaporación lenta de una solución de **XV** en hexano:AcOEt (4:1), mientras que los cristales del benzoato de la oxima **XVI** se obtuvieron por evaporación lenta de una solución de **XVI** en AcOEt.

En la estereoestructura del benzoato **XV** (figura 13), se observa que la fusión de los anillos A y B es *trans*, en donde, el hidrógeno del C-5 tiene una orientación α , y el C-19 y el metilo del C-30 una orientación β -axial. La conformación que adoptan el anillo A y B en el estado sólido se pueden clasificar como silla deformada. La fusión *cis* entre los anillos B y C inducen a que éste último adopte una conformación de silla deformada mientras que el anillo D adopta una conformación de sobre, donde los

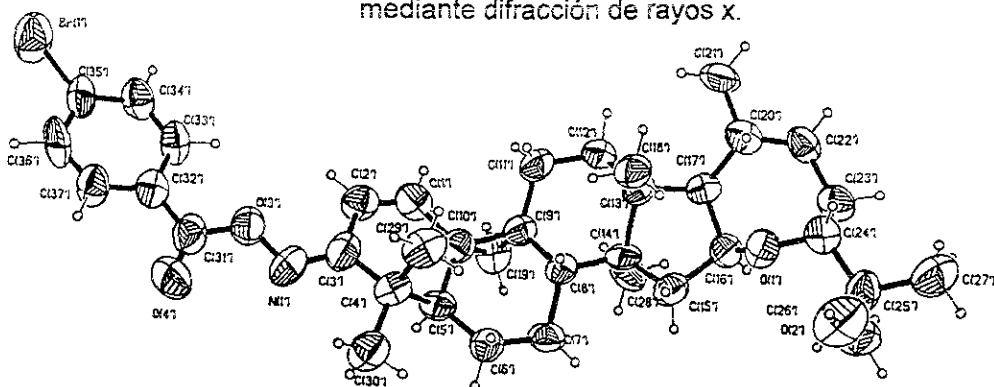
átomos de hidrógeno de los C-8 y el metilo del C-18 presentan una orientación β -axial, y el metilo del C-28 una orientación α -axial, estableciendo entre estos dos átomos (C-18 y C-28) un ángulo de torsión de 180° . Por último, en la fusión *cis* del anillo D con el heteroanillo de siete miembros los hidrógenos en los C-16 y C-17 presentan una orientación α , lo que induce a que este último adopte una conformación de bote.

Figura 13.- Estereoestructura de benzoato **XV**.



En la figura 14, se observa la estereoestructura del *p*-bromobenzoato **XVI**, que muestra la fusión *cis* entre los anillos A y B, en donde el átomo de hidrógeno del C-5 y el C-19 presentan una orientación α . Por otro lado, la fusión entre los anillos B y C es *trans* a diferencia del compuesto **XV**, lo cual induce a que el anillo C adopte una conformación de silla, el metilo del C-18 y el hidrógeno del C-8 tengan orientaciones β -axiales, y que el metilo del C-28 presente una orientación α -axial. Por último, el anillo D que adopta una conformación de sobre, está fusionado de manera *cis* con el anillo de siete miembros lo cual induce a que este último adopte una conformación de bote.

Figura 14- Configuración relativa del benzoato XVI mediante difracción de rayos x.



La tabla 16, muestra los datos cristalográficos de los benzoatos XV y XVI.

Tabla 16.- Datos cristalinicos de los benzoato XV y XVI.

Datos cristalinicos	XV	XVI
Fórmula empírica	$C_{37}H_{50}BrNO_4$	$C_{37}H_{50}BrNO_4$
Hábito de la forma cristalina	prisma	irregular
Sistema cristalino	ortorrómbico	monoclínico
Grupo espacial	$P2_12_12_1$	$P2_1$
Densidad	1.313	1.281
Peso molecular	652.7	652.7

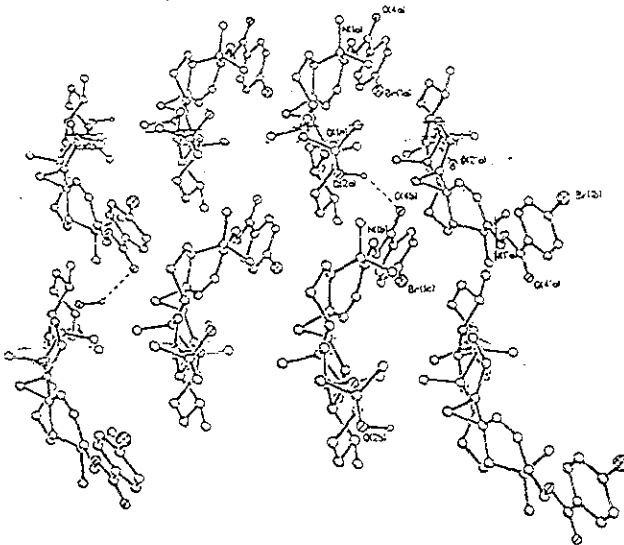
Como se esperaba la diferencia más notable entre los compuestos **XV** y **XVI** se observó en la fusión de los anillos del esqueleto pentacíclico (tabla 17, figuras 13 y 14), lo que generó diferencias en la conformación del anillo C de ambas moléculas.

Tabla 17.- Fusión y conformación, de los anillos del esqueleto hidrocarbonado, para los p-bromo-benzoatos **XV** Y **XVI**

Fusión de anillos	XV	XVI	Conformación de los anillos	XV	XVI
A-B	trans	cis	B	silla deformada	silla deformada
B-C	cis	trans	C	silla deformada	silla
C-D	trans	trans	D	sobre	sobre
D-E	cis	cis	E	bote	bote

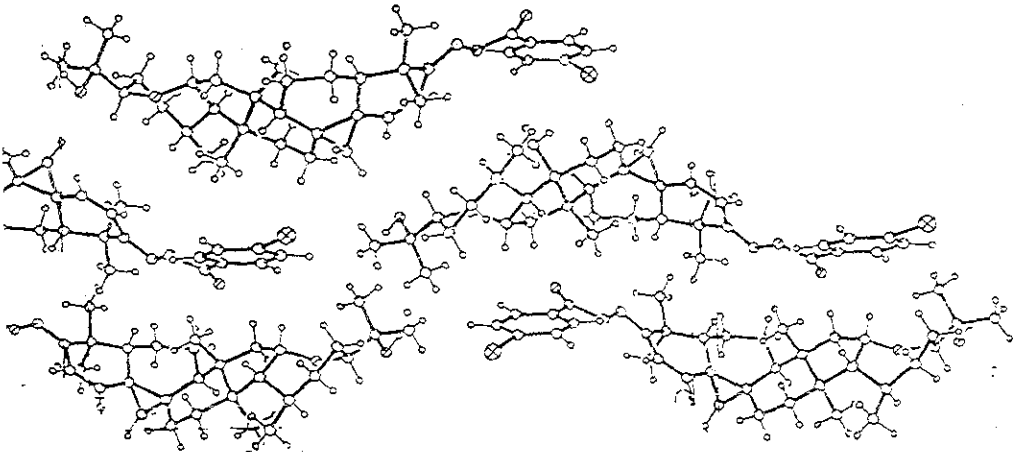
En la red cristalina del benzoato **XVI** las moléculas se unen a través de un enlace de hidrógeno intermoleculiar (figura 15), con una longitud de enlace de 2.23 Å, donde se unen el oxígeno del carbonilo del éster (cabeza) de una molécula con el hidrógeno del hidroxilo de otra (cola).

Figura 15.- Estructura cristalina estabilizada por enlace de hidrógeno intermoleculares en el benzoato **XVI**.



La red cristalina en el benzoato **XV** se estabiliza por interacciones tipo Van der Waals, figura 16.

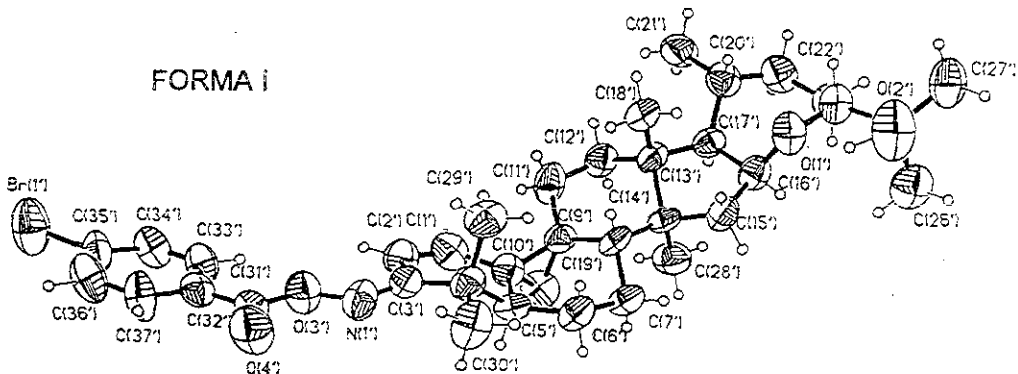
Figura 16.- Representación de la red cristalina del benzoato **XV**.



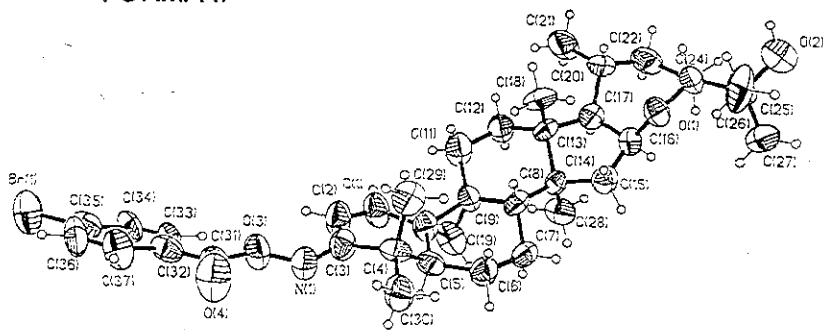
Por ultimo, se detectó la presencia de dos formas polimórficas para el p-bromo benzoato XVI, figura 17.

Figura 17.- Estructura cristalina de las dos polimorfos del benzoato XVI.

FORMA I



FORMA II

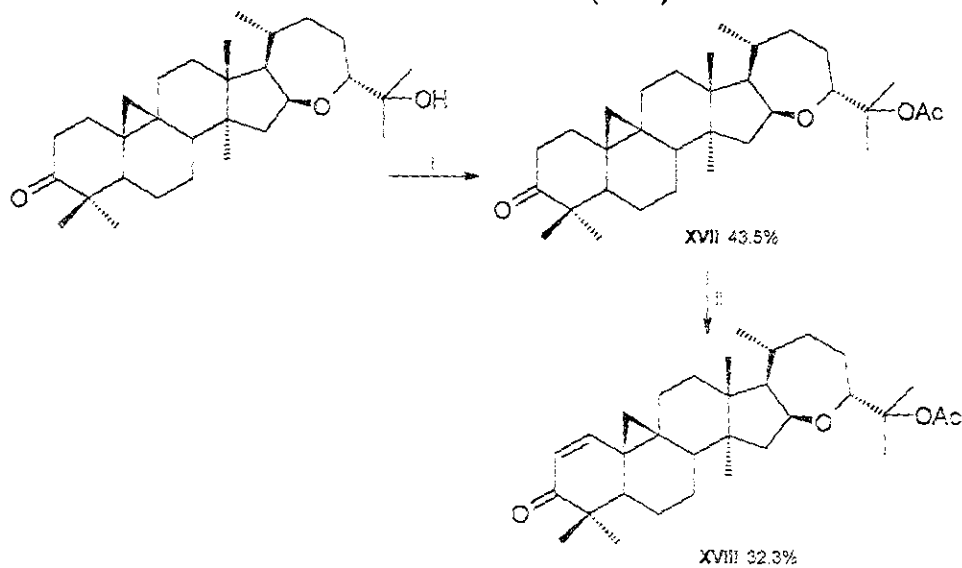


PARTE IV.- Transformación por catálisis ácida de 25-acetoxi-1-en-16 β ,24R-epoxi-cicloartan-3-ona (XVIII).

Una reacción que se esperaba en la fotólisis de la enona **X** era la apertura del ciclopropano para producir el compuesto con la expansión del anillo B a siete miembros y la formación de una doble ligadura en C-8 y C-9 ó en C-9 y C-11. Este producto aparentemente no se forma en la reacción o al menos, no se forma como un producto mayoritario. Por lo que, se decidió evaluar la posible apertura del anillo de tres miembros en condiciones ácidas³³ mediante el uso de eterato de trifloruro de boro [$\text{BF}_3 \cdot (\text{EtO})_2$], un ácido de Lewis que se ha usado para producir transposiciones en compuestos terpenoides³⁴.

Para llevar a cabo la reacción de la enona **X** con [$\text{BF}_3 \cdot (\text{EtO})_2$], es necesario proteger el alcohol del C-25. La secuencia de reacciones para obtener la enona necesaria se ilustra en el esquema 11.

Esquema 11.- Obtención del compuesto 25-acetoxi-16 β ,24R-epoxi-3-cicloartanona (**XVIII**).



- i) Ac_2O , AcO Na , refl., 1.5 h.
- ii) DDQ, benceno, refl., 3 días.

La protección del alcohol terciario por acetilación de la argemoneína B (I), se logró al hacer reaccionar I con anhídrido acético y acetato de sodio¹¹, esquema 11. Sus datos físicos (p.f., r.f.), y espectroscópicos (RMN ¹H, IR), fueron comparados con los publicados en la literatura para este derivado³⁵.

La posterior dehidrogenación del derivado acetilado XVII, con dicianodictorobenzoquinona (DDQ), en benceno como disolvente³⁶ produjo el compuesto XVIII. Su espectro de infrarrojo mostró bandas a 1726 cm⁻¹ (carbonilo de éster) y 1680 cm⁻¹ (cetona α,β -insaturada).

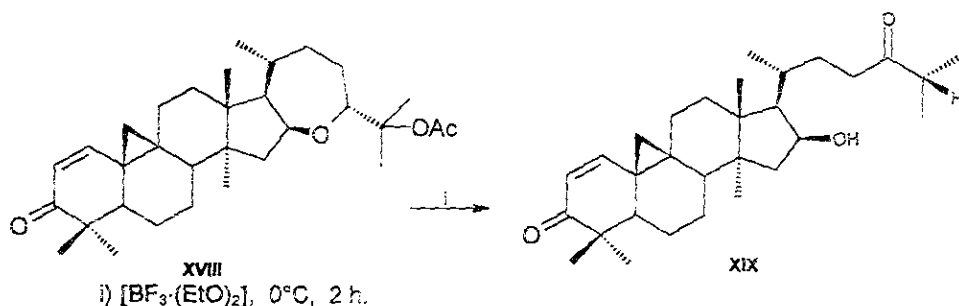
El espectro de RMN ¹H de XVIII presentó la señal simple a 1.96 ppm que se debe al metilo del grupo acetato, así como un par de señales dobles de un sistema AB (d, 6.78 ppm, J=10 Hz; d, 5.95 ppm, J=10 Hz), atribuibles a los hidrógenos vinílicos en los C-1 y C-2 formando parte de una función enona. Por último, se observó en 0.73 y 1.32 ppm señales dobles de un sistema AB característico de hidrógenos geminales (J= 4.4 Hz) en un anillo de tres miembros, tabla 18.

Tabla 18.- Desplazamiento químico en ppm de RMN ¹H para algunas señales de los compuestos XVIII y XIX.

Hidrógeno	XVIII	XIX
H-1	6.78, d, J=10 Hz.	6.75, d, J=10 Hz.
H-2	5.95, d, J=10 Hz.	5.92, d, J=10 Hz.
H-19	0.73, d, J=4.4 Hz.	0.75, d, J=4.4 Hz.
H-19'	1.32, d, J=4.4 Hz.	1.31, d, J=4.4 Hz.

Al tratar el derivado acetilado **XVIII** con trifloruro de boro³⁷, esquema 12 no se detectó el compuesto con la apertura del ciclopropano y en cambio se detectó un nuevo compuesto **XIX**.

Esquema 12.- Transformación de la enona **XVIII** con eterato de trifloruro de boro.

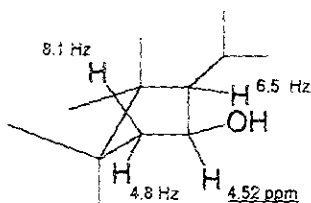


La identificación del compuesto **XIX** se logró mediante el análisis de sus características espectroscópicas. Su espectro de I.R. presentó bandas características para cetona α,β -insaturada a 1663 cm^{-1} , carbonilo de cetona en 1702 cm^{-1} y oxhidrilo libre a 3460 cm^{-1} .

El espectro de RMN ^1H de este producto mostró el sistema AB (d, 0.75 ppm, $J=4.4 \text{ Hz}$; d, 1.31 ppm, $J=4.4 \text{ Hz}$), característico de hidrógenos geminales en un anillo de tres miembros. Así mismo, se observó entre 0.9 y 1.11 ppm señales que integran para 21 hidrógenos y que corresponden a siete metilos, así como las señales características de dos hidrógenos vinílicos, conjugados a un carbonilo (d, 6.75 ppm, $J=10 \text{ Hz}$; d, 5.92 ppm, $J=10 \text{ Hz}$). También se observó una señal múltiple centrada a 4.5 ppm atribuible al hidrógeno del C-16, en donde hay una función oxigenada (hidroxilo), tabla 18. Por otro lado, en el espectro no se observó la señal a 3.76 ppm del hidrógeno del C-24, presente en todos los derivados obtenidos a partir de la argentatína B (I).

El análisis de la multiplicidad (cuarteto) y constantes de acoplamiento (4.8, 6.5 y 8.2 Hz) de la señal a 4.5 ppm, permitió establecer la orientación pseudo-ecuatorial del grupo hidroxilo en el C-16 (figura 17).

Figura 17.- Desplazamiento químico de RMN ^1H en ppm, del H-16 (subrayado), constantes de acoplamiento en Hz (itálico).



El espectro de RMN ^{13}C presentó señales para 30 átomos de carbono, de las cuales las desplazadas a campo bajo (216.9 y 205.3 ppm), se asignaron a carbonos de grupos carbonílicos de cetona y cetona α,β -insaturada, así también, se observó una señal a 72.92 ppm la cual se asignó a un carbono de metino unido a función oxigenada.

La naturaleza de los átomos de carbono se determinó mediante un experimento DEPT de RMN ^{13}C , el cual mostró: siete metilos, ocho metilenos y ocho metinos en la molécula. La comparación de los experimentos DEPT y el obtenido por desacoplamiento total, permitió determinar la presencia de siete carbonos no protonados en la misma molécula.

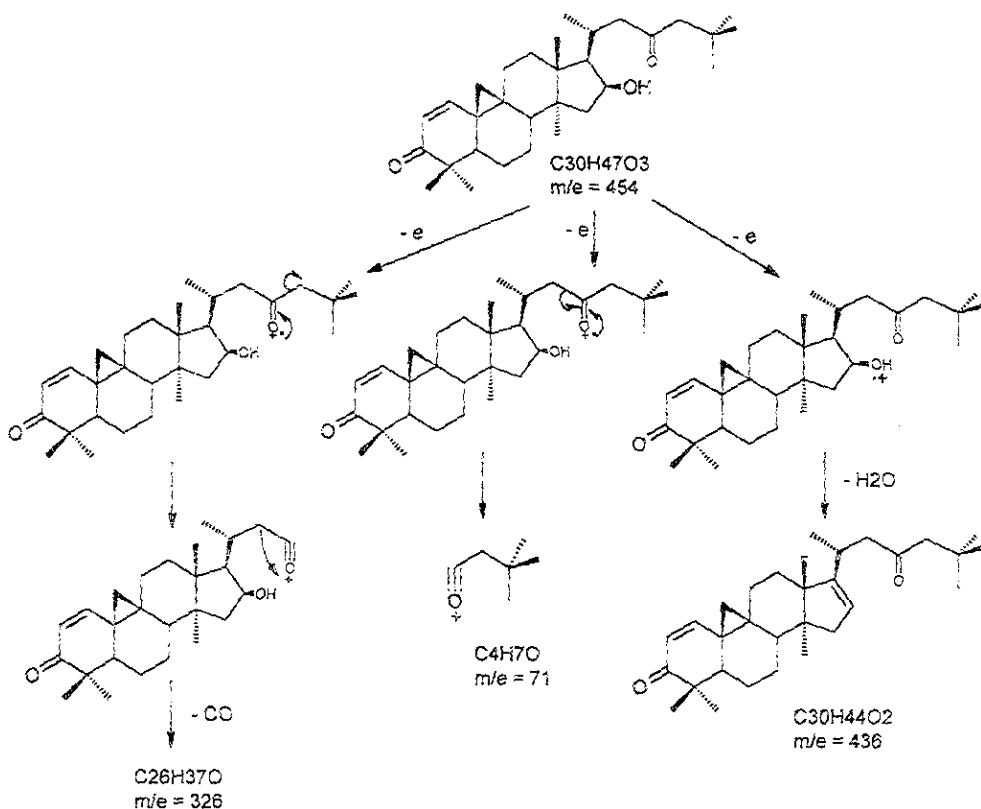
La fórmula molecular del compuesto **XIX** se determinó como $C_{30}H_{46}O_3$ por espectrometría de masas, en el espectro se observaron picos con abundancias relativas importantes a $m/e = 436$, 219 (pico base), 71 y 133, (tabla 19).

Tabla 19.- Abundancia relativa de algunos de los fragmentos más importantes en el espectro de masas del compuesto **XIX**.

Compuesto	$[M]^+$ 454	219	309	71	365	$[M-18]^+$ 436
XIX	5	100	20	50	16	96

El análisis del espectro de masas permitió asignar como el ión molecular $[M]^+$ al pico de $m/e = 454$, al pico a $m/e = 436$ como el ión formado por un proceso de reagrupamiento caracterizado por la pérdida de agua, y el pico a $m/e = 71$ como el ión que resulta de la ruptura "α" al carbonilo de cetona acíclica, dando el fragmento $R-C\equiv O^+$ ($R =$ isopropilo), como picos del compuesto **XIX** (esquema 13).

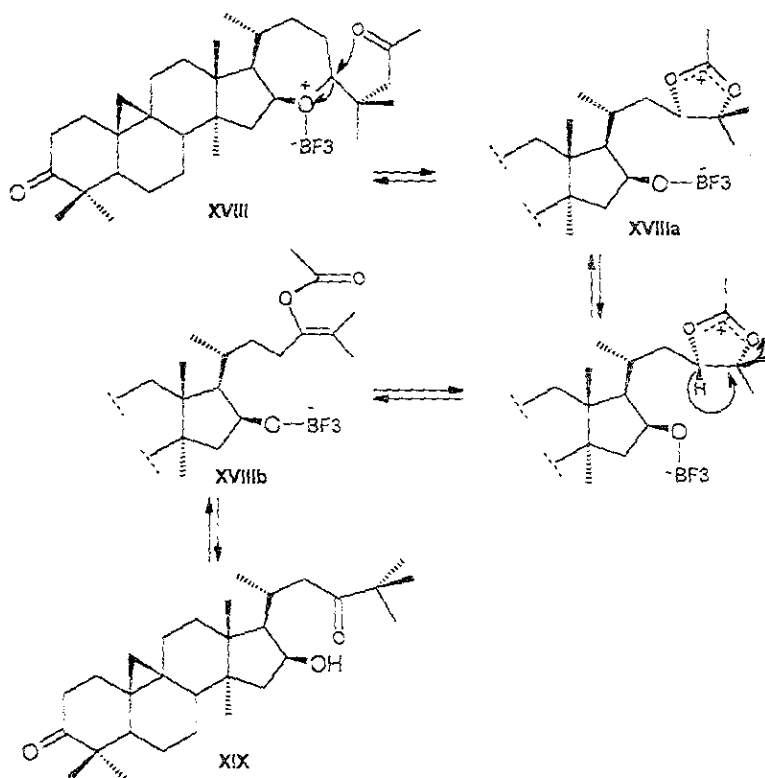
Esquema 13.- Mecanismo de fragmentación de algunos iones importantes del compuesto **XIX**.



La hipótesis mecanística utilizada para explicar la transformación química de **XVIII** a **XIX** considera la interacción entre el BF_3 y el átomo de oxígeno del anillo de siete miembros, lo que provoca un ataque nucleofílico interno del grupo acetoxilo, generando así un intermediario cíclico de cinco miembros **XVIIa** (ión acetoxonium). Esta especie da origen al acetato de enol **XVIIb**, como resultado de estabilizar el intermediario iónico en un

medio de reacción de baja polaridad. Por último, al trabajar la reacción adicionando una solución acuosa de bicarbonato de sodio, se hidroliza el acetato de enol y protona el alcóxido del C-16 para dar origen al compuesto **XIX**.

Esquema 14.- Mecanismo propuesto para la transformación del derivado acetilado **XVIII** en el compuesto **XIX**.



PARTE EXPERIMENTAL

CARACTERIZACION DE LOS COMPUESTOS AISLADOS.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Jones, se reportan sin corregir.

Los espectros de infrarrojo fueron registrados en solución empleando como disolvente CHCl_3 , en un espectrómetro Perkin-Elmer mod. 337.

Los espectros de RMN de hidrógeno y carbono trece fueron determinados en un espectrómetro Varian XL-300, utilizando como disolvente CDCl_3 y como referencia interna TMS. Los desplazamientos químicos (δ), están expresados en ppm. Las constantes de acoplamiento están expresadas en Hertz. Las multiplicidad de las señales se expresan como sigue: (s) señal simple, (d) señal doble, (t) señal triple y (c) cuarteto.

Los espectros de masas se determinaron en un espectrómetro Hewlett-Packard 59858 con sistema acoplado a CG-EM.

El estudio de difracción de rayos X se realizó con un difractómetro SIEMENS P4, utilizando radiación de Mo (Monocromador de grafito, $\lambda=0.71073 \text{ \AA}$).

La pureza de los productos y el desarrollo de las reacciones se realizó siguiendo las técnicas convencionales, utilizando placas de aluminio recubiertas de gel de sílice (sílica gel 60/UV250, Alugram), como revelador luz UV y una solución de sulfato cérico al 1% en ácido sulfúrico 2 N. Para purificación por cromatografía en columna se utilizó como fase estacionaria gel sílice con tamaño de 0.070 - 0.230 mm.

RESINA.

El material utilizado para la realización de este estudio, fue la resina de la planta obtenida durante la extracción a nivel industrial del hule contenido en el *Parthenium argentatum* (greggii), este material fue donado por la empresa Complejo Agro-Industrial CONASA ubicada en Sattillo Coah.

La cantidad de resina utilizada para este estudio fue de 165.72 g.

ANALISIS CROMATOGRAFICO.

165.72 g de la resina disueltos en hexano, se fraccionaron mediante cromatografía en columna usando como fase estacionaria 398.7 g de arcilla bentonítica y como fase móvil hexano y hexano-AcOEt de polaridad creciente. Con este proceso se obtuvieron un total de 40 fracciones de 200 mL cada una, combinando aquellas cromatográficamente similares.

En la tabla 20, se resumen los sistemas de eluyentes empleados, el número de fracciones eluidas y las fracciones combinadas.

Tabla 20.- Resumen del fraccionamiento mediante cromatografía en columna de la resina del *P. Argentatum*.

Eluyente	Proporción	Fracciones comb.	Compuesto	Rendimiento (%)
Hexano	100	5-24	---	---
Hexano:AcOEt	80:20	25-33	I	3.5
AcOEt	100	34-40	---	---

AISLAMIENTO DE 16 β ,24R-EPOXI-25-HIDROXI-CICLOARTAN-3-ONA (I).

De las fracciones 23-33 (tabla 20) eluidas con una mezcla de hexano-AcOEt (80:20), precipito un sólido del cual por recristalización sucesiva de metanol se obtuvieron 5.8 g de I.

Sus constantes físicas y espectroscópicas son las siguientes:

Fórmula Molecular $C_{30}H_{48}O_3$.

p.f. 168-170°C.

I.R. (CHCl₃), cm⁻¹ : 3535, 2970, 2872, 1698, 1453, 1381, 1336, 1163, 1112 y 1056.

RMN ¹H ppm : 0.58 (d, J=4.4 Hz, H-19), 0.82 (d, J=4.4 Hz, H-19'), 0.89 (s, 3H), 0.94 (d, J=6.4 Hz, CH₃-21), 1.05 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.108 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 2.7 (m, H-2), 2.85 (s, 1H), 3.6 (m, H-24), 4.6 (m, H-16).

RMN ¹³C ppm : 216.62 (C-3), 82.51 (C-24), 74.83 (C-16), 73.2 (C-25), 57.2 (C-17), 50.16 (C-4), 50.16 (C-15), 48.34 (C-8), 47.31 (C-5), 45.7 (C-13), 44.8 (C-14), 37.3 (C-2), 35.3 (C-22), 33.1 (C-1), 32.5 (C-12), 29.6 (C-19), 28.8 (C-20), 26.15 (C-10), 25.9 (C-7), 25.5 (C-21), 23.8 (C-26), 23.3 (C-27), 22.08 (C-23), 21.2 (C-18), 21.1 (C-6), 21.1 (C-9); 20.8 (C-30), 20.7 (C-29), 18.6 (C-28).

EMIE m/z (%) : 456 [M]⁺ (0.6), 442 (0.6), 441 (1.5), 119 (60.1), 109 (63.5), 175 (86) y 59 (100).

OBTENCION DE 2 α -BROMO-16 β ,24R-EPOXI-25-HIDROXI-CICLOARTAN-3-ONA (VIII).

A 800 mg (1.754 mmol) de argentatina B (I) disueltos en 29 mL de ácido acético glacial se adicionaron 1.7 mL de bromo 1M en ácido acético, la mezcla de reacción en agitación a temperatura ambiente fue mantenida durante 75 minutos, posteriormente la mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio y el precipitado formado se filtro. El sólido filtrado se disolvió en AcOEt, la solución orgánica se lavó con bicarbonato de sodio al 10%, se secó en sulfato de sodio anhidro y evaporó el disolvente a presión reducida.

Mediante cromatografía en capa fina se detectaron dos productos de reacción. La purificación de los productos se realizó vía cromatografía en columna empacada con gel sílice y eluida con una mezcla de hexano:AcOEt de polaridad creciente. De la fracción de hexano:AcOEt (15:1), se obtuvo un sólido amarillo que por recristalización con una mezcla de hexano:acetona se obtuvieron 9 mg de IX.

Sus datos físicos y espectroscópicos son los siguientes:

Fórmula Molecular $\text{Br}_2\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_2$.

p.f. 156-159 °C.

RMN ^1H ppm : 0.70 (d, J=4.4 Hz, H-19), 0.89 (s, 3H), 0.95 (d, J=6.4 Hz, CH₃-21), 1.17 (s, 9H), 1.70 (s, 6H), 3.6 (m, H-24), 4.75 (m, H-16), y 5.1 (dd, J=12.8 y 6.6 Hz, H β -2).

RMN ^{13}C ppm : 205.7 (C-3), 82.7 (C-24), 74.6 (C-16), 71.3 (C-25), 57.1 (C-17), 54.8 (C-2), 51.3 (C-4), 48.6 (C-5), 47.0 (C-8), 46.0 (C-13), 46.0 (C-14), 45.7 (C-1), 44.6 (C-15), 35.0 (C-22), 32.5 (C-12), 31.9 (C-26), 30.0

(C-27), 29.3 (C-19), 28.9 (C-20), 27.7 (C-10), 26.4 (C-11), 25.6 (C-7), 24.4 (C-23), 23.0 (C-29), 21.3 (C-6), 20.9 (C-21), 20.8 (C-30), 19.4 (C-28), 18.7 (C-18).

EMIE m/z (%) : 596 [M]⁺ (5), 598 [M+2]⁺ (10), 600 [M+4]⁺ (5), 518 (80), 516 (80), 501 (60), 437 (70), 391 (80), 289 (80), 137 (100) y 43 (97).

De la fracción más polar de la cromatografía se obtuvo VIII.

Sus datos físicos y espectroscópicos son los siguientes:

Fórmula Molecular $\text{BrC}_{39}\text{H}_{47}\text{O}_3$.

p.f. 201-203°C.

RMN ¹H ppm : 0.70 (d, J=4.4 Hz, H-19), 0.89 (s, 3H), 0.94 (d, J=6.4 Hz, CH₃-21), 1.08 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.18 (s, 6H), 1.2 (s, 3H), 2.8 (s, 1H), 3.6 (m, H-24), 4.6 (m, H-16) y 5.1 (dd, J=12.8 y 6.6 Hz, Hβ-2).

RMN ¹³C ppm : 205.7 (C-3), 82.6 (C-24), 73.2 (C-25), 74.8 (C-16), 57.4 (C-17), 54.9 (C-2), 51.3 (C-4), 48.5 (C-5), 46.9 (C-8), 46.0 (C-15), 45.8 (C-13), 45.7 (C-14), 35.4 (C-22), 32.5 (C-12), 29.3 (C-19), 29.0 (C-20), 27.8 (C-10), 26.4 (C-11), 25.7 (C-7), 25.6 (C-27), 23.9 (C-23), 23.8 (C-26), 22.2 (C-29), 21.3 (C-6), 21.2 (C-21), 20.9 (C-9); 20.8 (C-30), 19.5 (C-28), 18.7 (C-18).

EMIE m/z (%) : 534 [M]⁺ (7.3), 536 [M+2]⁺ (5), 477 (60), 475 (55), 459 (30), 397 (65), 193 (45), 175 (100) y 85 (86).

OBTENCIÓN DE 1-EN-16 β ,24R-EPOXI-25-HIDROXI-CICLOARTAN-3-ONA (X).

A una suspensión en ebullición de carbonato de calcio (611.0 mg) en dimetilacetamida (27 mL) se adicionaron 710 mg (1.327 mmol) del compuesto 2 α -bromo-argentatina B (VIII), concluida la adición se mantuvo la mezcla de reacción en reflujo durante 1 hora. Posteriormente se dejó enfriar la mezcla de reacción en agitación constante y adicionó 75 mL de ácido clorhídrico al 10% y el precipitado formado se filtro.

La purificación del producto se realizó vía cromatografía en columna empacada con gel de sílice y eluida con hexano:AcOEt (5:1), de donde, se obtuvieron 561.5 mg de X.

Sus datos físicos y espectroscópicos son los siguientes:

Fórmula Molecular $C_{30}H_{46}O_3$.

p.f. 165-167 °C.

I.R. (CHCl₃), cm⁻¹: 3482, 2987, 2850, 1680, 1613.

RMN ¹H ppm : 0.70 (d, J=4.4 Hz, H-19), 1.28 (d, J=4.4 Hz, H-19'), 0.89 (s, 3H), 0.9 (d, J=6.4 Hz, CH₃-21), 0.93 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 3.6 (m, H-24), 4.6 (m, H-16), 5.9 (d, J=10.0 Hz, H-2), y 6.78 (d, J=10.0 Hz, H-1).

RMN ¹³C ppm : 205.3 (C-3), 126.8 (C-2), 153.7 (C-1), 82.6 (C-24), 74.6 (C-16), 73.2 (C-25), 57.0 (C-17), 50.2 (C-4), 45.9 (C-13), 45.8 (C-14), 44.4 (C-5), 43.8 (C-15), 43.2 (C-8), 35.5 (C-22), 32.1 (C-12), 29.9 (C-10), 29.3 (C-19), 28.9 (C-20), 27.4 (C-11), 25.6 (C-26), 24.5 (C-9), 23.9 (C-27), 23.6 (C-7), 23.4 (C-23), 21.4 (C-29), 20.9 (C-21), 19.1 (C-30), 18.8 (C-28), y 17.5 (C-18).

EMIE m/z (%): 454 [M]⁺ (3), 438 (77), 397 (72), 379 (30), 59 (25), y 43 (100)

ISOMERIZACION FOTOQUIMICA DE 1-EN-16 β ,24R-EPOXI-25-HIDROXI-CICLOARTAN-3-ONA (X).

A 125 mg (0.275 mmol) de 1-en-argentatina B (X) disueltos en 65 mL de benceno se desplazó el aire utilizando flujo de argón. Esta solución se irradió durante 4.5 horas a 300 nm, posteriormente el disolvente se evaporó. La mezcla de productos obtenida se fraccionó utilizando cromatografía en columna con gel sílice como fase estacionaria y como fase móvil hexano, hexano:AcOEt en diferentes proporciones y metanol. De la cromatografía se obtuvieron un total de 25 fracciones de 50 mL cada una, combinándose aquellas cromatográficamente similares, tabla 21.

Tabla 21.- Fraccionamiento de la mezcla de reacción fotoquímica.

Eluyente	Proporción	No. de fracciones	Observaciones
Hexano	100	1-2	No se estudiaron*
Hexano:AcOEt	10:1	1-8	no se estudiaron*
Hexano:AcOEt	5:1	9-13	Compuestos mayoritarios X y XI
AcOEt	100	14-20	No se estudiaron*
MeOH	100	20-24	No se estudiaron*

*Estas fracciones no se estudiaron debido a su complejidad como mezcla.

De las fracciones 9-13 de la cromatografía se obtuvieron 68 mg de una mezcla constituida por los compuestos X y XI. La mezcla anterior se separó en sus componentes individuales mediante cromatografía en columna empacada con gel sílice y cromatografía preparativa en capa delgada de gel de sílice (sílica gel 60 F254, de 2 mm de espesor), empleando como eluyente, en ambos casos, una mezcla de acetona:hexano:CH₂Cl₂ (1:12:12). Así se obtuvieron 20 mg de un sólido blanco cristalino soluble en AcOEt con p.f. 162-164°C, el cual se identificó por RMN de ¹H como X y 30 mg de un sólido color ámbar de p.f. 124-126°C que se identificó como el compuesto XI.

Las constantes físicas y espectroscópicas de XI se muestran a continuación:

Fórmula Molecular C₃₀H₄₆O₃.

p.f. 124 - 126 °C.

I.R. (CHCl₃), cm⁻¹: 3536, 2959, 2877, 1664 y 1612.

RMN ¹H ppm : 0.79 (d, J=4.4 Hz, H-19), 1.35 (d, J=4.4 Hz, H-19'), 0.88 (s, 3H), 0.94 (d, J=6.4 Hz, CH₃-21), 0.96 (s, 3H), 1.07 (s, 6H), 1.25 (s, 3H), 2.71 (s, 1H), 3.6 (m, H-24), 4.63 (m, H-16), 5.89 (d, J=10.0 Hz, H-2), y 6.36 (d, J=10.0 Hz, H-1).

EMIE m/z (%) : 454 [M]⁺ (65), 436 (45), 396 (90), 137 (98) y 59 (100).

OBTENCION DE (E)-OXIMA DE 1-EN-16 β ,24R-EPOXI-25-HIDROXI-CICLOARTAN-3-ONA (XIV).

A una mezcla de 26 mg de clorhidrato de hidroxilamina y 43 mg de acetato de sodio en metanol, se adicionaron 55 mg (0.12 mmol) de 1-en-19-epi-argentatina B (XI) en 10 mL de metanol, concluida la adición la mezcla de reacción se mantuvo en reflujo durante 3 horas y por último se evaporó el metanol. El sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo y lavó con salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. De este proceso se obtuvo XIV.

Sus datos físicos y espectroscópicos son los siguientes:

Fórmula Molecular $C_{30}H_{47}NO_3$.

p.f. 173-175 °C.

I.R. ($CHCl_3$), cm^{-1} : 3588, 3274, 2951, 2877, 1629, 1385, 1112, 1057 y 910.

RMN 1H ppm : 0.62 (d, J=4.4 Hz, H-19), 1.21 (d, J=4.4 Hz, H-19'), 0.86 (s, 3H), 0.94 (d, J=6.4 Hz, CH_3 -21), 1.08 (s, 3H), 1.09 (s, 6H), 1.91 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 2.8 (s, 1H), 3.6 (m, H-24), 4.63 (m, H-16), 5.79 (d, J=10.0 Hz, H-2), 6.59 (d, J=10.0 Hz, H-1) y 8.5 (s, 1H).

RMN ^{13}C ppm : 162.0 (C-3), 145.5 (C-1), 113.13 (C-2), 82.7 (C-24), 74.97 (C-16), 73.31 (C-25), 55.96 (C-17), 46.9 (C-13), 46.2 (C-14), 42.39 (C-5), 41.09 (C-15), 38.9 (C-4), 35.8 (C-22), 40.5 (C-8), 32.1 (C-12), 31.4 (C-10), 29.31 (C-19), 29.1 (C-20), 28.95 (C-11), 25.7 (C-26), 23.9 (C-27), 23.4 (C-23), 22.08 (C-29), 21.8 (C-6), 21.2 (C-21), 20.5 (C-30), 17.9 (C-28), y 15.21 (C-18).

OBTENCION DE (E)-OXIMA DE 1-EN-16 β ,24R-EPOXI-25-HIDROXI-CICLOARTAN-3-ONA (XII).

A una mezcla de 259 mg de clorhidrato de hidroxilamina y 300 mg de acetato de sodio se adicionaron 450.2 mg (0.991 mmol) de 1-en-argentatina B (X) en 15 mL de metanol, la mezcla de reacción fue mantenida en reflujo durante 3 horas. Al final del tiempo de reacción el disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido resultante se disolvió en AcOEt y lavó con salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el acetato de etilo se evaporó a presión reducida. De esta reacción se obtuvo un sólido formado por dos productos.

Por cromatografía en columna empacada con gel sílice y eluida con una mezcla de hexano:AcOEt (1:1), se aislaron 372.7 mg de XII.

Los datos físicos y espectroscópicos del compuesto XII son los siguientes:

Fórmula Molecular $C_{30}H_{47}NO_3$.

p.f. 201-203 °C.

I.R. ($CHCl_3$), cm^{-1} : 3588, 3271, 2957, 2877, 1617, 1382, 1113 y 1050.

RMN 1H ppm: 0.52 (d, J=4.4 Hz, H-19), 1.2 (d, J=4.4 Hz, H-19'), 0.81 (s, 3H), 0.93 (d, J=6.4 Hz, CH_3 -21), 0.99 (s, 3H), 1.09 (s, 6H), 1.12 (s, 3H), 1.6 (s, 3H), 2.78 (s, 1H), 3.57 (m, H-24), 4.58 (m, H-16), 6.16 (d, J=10.0 Hz, H-2) y 6.76 (d, J=10.0 Hz, H-1).

RMN ^{13}C ppm : 161.2 (C-3), 142.8 (C-1), 114.4 (C-2), 82.7 (C-24), 74.7 (C-16), 73.3 (C-25), 56.9 (C-17), 46.5 (C-13), 45.9 (C-14), 44.1 (C-5), 43.7 (C-8), 42.1 (C-15), 39.5 (C-4), 35.6 (C-22), 32.2 (C-12), 30.5 (C-10), 30.2 (C-19), 29.1 (C-20), 27.5 (C-11), 27.1 (C-7), 25.7 (C-26), 23.9 (C-27),

23.3 (C-23), 22.7 (C-29), 21.6 (C-6), 21.0 (C-21), 21.1 (C-9), 18.9(C-30), 16.7 (C-28), y 17.2 (C-18).

Los datos físicos y espectroscópicos de XIII se muestran a continuación:

Fórmula Molecular $C_{30}H_{51}N_2O_4$.

p.f. 160-163°C.

I.R. ($CHCl_3$), cm^{-1} :3582, 3282, 2957 y 2934.

RMN 1H ppm : 0.52 (d, J=4.4 Hz, H-19), 0.85 (s, 3H), 0.93 (d, J=6.4 Hz, CH_3 -21), 0.89 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.12 (s, 6H), 1.13 (s, 3H), 2.81 (s, 1H), 2.91 (t, J=2.0 Hz, $H\beta$ -1), 3.59 (dd, J=12.0 y 2.0 Hz, $H\alpha$ -2), 3.6 (m, H-24), y 4.60 (m, H-16).

RMN ^{13}C ppm : 165.4 (C-3), 82.54 (C-24), 74.74 (C-16), 73.3 (C-25), 64.18 (C-1), 57.19 (C-17), 46.80 (C-8), 45.85 (C-13), 45.57 (C-14), 44.77 (C-15), 43.23 (C-5), 42.6 (C-2), 35.41 (C-22), 32.61 (C-12), 29.43 (C-19), 28.96 (C-20), 28.31 (C-7), 25.81 (C-11), 25.63 (C-26), 25.48 (C-10), 23.84 (C-27), 22.86 (C-23), 21.57 (C-6), 20.93 (C-21), 19.68 (C-28), 18.58 (C-18).

EMIE m/z (%) : 502 $[M]^+$ (3), 469 (13), 453 (20), 452 (5), 410 (22), 84 (100), 59 (63), y 43 (70).

OBTENCION DE p-BROMO-BENZOATO DE LA OXIMA XII (XV).

A 50 mg (0.107 mmol) de la oxima de 1-en-argentatina B (XII) disueltos en piridina se adicionaron 46.8 mg de cloruro p-bromobenzoilo, manteniendo la mezcla de reacción a temperatura ambiente y agitación constante durante 1.5 días. Posteriormente se adicionó ácido clorhídrico al 10% y el producto se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico al 10%, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida.

El producto de reacción se purificó mediante cromatografía preparativa en capa delgada de gel de sílice (sílice gel 60 F254), utilizando como sistema de elución una mezcla de hexano:AcOEt (3:1). Luego de eluir la placa dos veces se trabajó de la manera habitual y se obtuvieron 35.4 mg de XV.

Los datos físicos y espectroscópicos son los siguientes:

Fórmula Molecular $\text{BrC}_{37}\text{H}_{50}\text{NO}_4$.

p.f. 232-234°C.

I.R. (CHCl_3), cm^{-1} : 3541, 2957, 2937, 1741, 1614, 1591 y 1077.

RMN ^1H ppm : 0.63 (d, J=4.4 Hz, H-19), 1.33 (d, J=4.4 Hz, H-19'), 0.85 (s, 3H), 0.93 (d, J=6.4 Hz, CH_3 -21), 1.09 (s, 6H), 1.11 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 3.6 (m, H-24), 4.59 (m, H-16), 6.35 (d, J=10 Hz, H-2), 6.72 (d, J=10 Hz, H-1), 7.60 (m, 2H) y 7.93 (m, 2H).

RMN ^{13}C ppm : 168.6 (C-31), 163.8 (C-3), 147.34 (C-1), 131.8 (C-37), 131.8 (C-33), 130.9 (C-36), 130.9 (C-34), 128.7 (C-32), 128.0 (C-35), 114.87 (C-2), 82.59 (C-24), 75.55 (C-16), 73.24 (C-25), 56.89 (C-17), 46.40

(C-4), 45.80 (C-13), 45.80 (C-14), 43.94 (C-5), 43.61 (C-15), 42.05 (C-8), 35.53 (C-22), 32.1 (C-12), 32.0 (C-19), 30.9 (C-10), 29.0 (C-20), 27.39 (C-11), 25.62 (C-27), 24.46 (C-9); 23.87 (C-7), 23.4 (C-23), 23.09 (C-26), 22.49 (C-29), 21.55 (C-21), 21.02 (C-6), 18.69 (C-30), 18.62 (C-28) y 17.14 (C-18).

EMIE m/z (%) : 577 (5), 551 (8), 537 (8), 443 (100), 394 (40), 374 (7), 217 (50), 202 (83), 200 (80), 185 (52), 183 (52), y 136 (75).

OBTENCION DE P-BROMO-BENZOATO DE LA OXIMA XIV (XVI).

El benzoato **XVI** se obtuvo de la misma forma que el benzoato **XV**, página 67. Con este método se aisló **XVI**.

Los datos físicos y espectroscópicos para el derivado **XVI** son los siguientes:

Fórmula Molecular $\text{BrC}_{37}\text{H}_{50}\text{NO}_4$.

p.f. 190-191°C.

I.R. (CHCl_3), cm^{-1} : 3537, 2957, 2933, 2877, 1740, 1619, 1258 y 1076.

RMN ^1H ppm : 0.73 (d, J=4.4 Hz, H-19), 1.31 (d, J=4.4 Hz, H-19'), 0.87 (s, 3H), 0.94 (d, J=6.4 Hz, CH_3 -21), 1.09 (s, 9H), 1.19 (s, 3H), 1.31 (s, 6H), 2.70 (s, 1H), 3.60 (m, H-24), 4.63 (m, H-16), 5.98 (d, J=10 Hz, H-2), 6.56 (d, J=10 Hz, H-1), 7.60 (m, 2H), y 7.92 (m, 2H).

RMN ^{13}C ppm : 168.9 (C-31), 163.46 (C-3), 149.7 (C-1), 131.8 (C-37), 131.8 (C-33), 130.9 (C-36), 130.9 (C-34), 128.7 (C-32), 128.0 (C-35), 113.44 (C-2), 82.61 (C-24), 74.8 (C-16), 73.22 (C-25), 55.7 (C-17), 45.96 (C-13), 45.96 (C-14), 46.59 (C-4), 42.27 (C-15), 40.75 (C-5), 40.27 (C-8), 35.65 (C-22), 32.42 (C-10), 31.87 (C-12), 31.86 (C-19), 29.52 (C-11), 28.99 (C-20),

25.62 (C-27), 26.8 (C-9); 23.89 (C-26), 23.46 (C-7), 23.33 (C-23), 22.34 (C-6), 21.57 (C-29), 21.1 (C-21), 20.39 (C-30), 17.18 (C-18) y 15.15 (C-28).

EMIE m/z (%) : 509 (8), 453 (100), 436 (10), 394 (50), 374 (40), 368 (25), 202 (96), 200 (95), 185 (70) y 183 (70).

OBTENCION DE 25-ACETOXI-16 β ,24R-EPOXI-CICLOARTAN-3-ONA (XVII).

A 1.0 g (2.41 mmol) de argentinina B (I) en 12 mL de anhídrido acético se adicionaron 241.8 mg de acetato de sodio. La solución resultante mantuvo en reflujo durante 1.5 horas. Posteriormente la mezcla de reacción se vertió sobre 50 g de hielo y agitó durante 1 hora. El precipitado formado se disolvió en acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio al 10%, se secó y el acetato de etilo se evaporó a presión reducida. El producto de reacción se purificó mediante recristalizaciones sucesivas utilizando una mezcla de hexano:cloruro de metileno. De este proceso se obtuvo XVII.

El compuesto XVII muestra los siguientes datos físicos y espectroscópicos:

Fórmula Molecular $C_{32}H_{50}O_4$.

p.f. 153-154 °C.

I.R. (CHCl₃), cm⁻¹: 3953, 2953, 2875, 1726, 1700, y 1250.

RMN ¹H ppm : 0.57 (d, J=4.4 Hz, H-19), 0.81 (d, J=4.4 Hz, H-19'), 0.88 (s, 3H), 0.93 (d, J=6.4 Hz, CH₃-21), 1.1 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.96 (s, CH₃-acetato), 2.77 (m, H-2), 3.82 (m, H-24), y 4.62 (m, H-16).

OBTENCION DE 25-ACETOXI-1-EN-16 β ,24R-EPOXI-CICLOARTAN-3-ONA (XVIII).

A 525 mg de acetato-argentatina B (XVII) (1.05 mmol) en 10 mL de benceno se adicionaron 400 mg de dicianodiblorobenzoquinona (DDQ) manteniendo la mezcla de reacción en reflujo durante 3 días. Posteriormente se evaporó el benceno a presión reducida. El sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo y la solución resultante se percoló por una columna empacada con 15 g alúmina. La muestra adsorbida en la alúmina se extrajo con acetona y posteriormente, el disolvente, se evaporó a presión reducida. El producto de la reacción se obtuvo mediante cromatografía en columna empacada con gel de sílice y eluida con una mezcla de hexano:AcOEt (10:1).

El compuesto XVIII muestra los siguientes datos físicos y espectroscópicos:

Fórmula Molecular $C_{32}H_{46}O_4$.

p.f. 172-174 °C.

RMN 1H ppm : 0.73 (d, J=4.4 Hz, H-19), 1.32 (d, J=4.4 Hz, H-19'), 0.87 (s, 3H), 0.93 (d, J=6.4 Hz, CH₃-21), 0.96 (s, 3H), 1.1 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.963 (s, CH₃-acetato), 2.77 (m, H-2), 3.82 (m, H-24), 4.62 (m, H-16), 5.95 (d, J=10.0 Hz, H-2), y 6.78 (d, J=10.0 Hz, H-1).

EMIE m/e (%): 496 (10), 436 (43), 395 (13), 377 (11), 219 (25), 101 (30), y 43 (100).

REACCION DE 25-ACETOXI-1-EN-16 β ,24R-EPOXI-CICLOARTAN-3-ONA CON BF₃.

A 130 mg de 25-acetato-1-en-argentafina B (XVIII) (0.26 mmol) en 5 mL de cloroformo a 0°C se adicionaron 2 mL de eterato de trifloruro de boro, manteniendo la mezcla de reacción en agitación durante 2 horas. Posteriormente a la mezcla de reacción se adicionó en una solución fría de NaHCO₃-agua (5mL) y 25 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido resultante (86 mg), se fraccionó por medio de cromatografía en columna empacada con gel de sílice y eluida con una mezcla de hexano:AcOEt (1:2). De este proceso se obtuvo 38 mg de XIX.

XIX muestra los siguientes datos físicos y espectroscópicos:

Fórmula Molecular $C_{32}H_{46}O_3$.

p.f. 147-150 °C.

I.R. (CHCl₃) cm⁻¹ : 3460, 2953, 2876, 1702, 1663, y 1605.

RMN ¹H ppm : 0.75 (d, J=4.4 Hz, H-19), 1.31 (d, J=4.4 Hz, H-19'), 0.88 (s, 3H), 0.93 (d, J=6.4 Hz, CH₃-21), 0.94 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 4.5 (m, H-16), 5.92 (d, J=10.0 Hz, H-2), y 6.75 (d, J=10.0 Hz, H-1).

RMN ¹³C ppm : 126.9 (C-24), 205.3 (C-3), 154.0 (C-1), 126.6 (C-2), 71.92 (C-16), 57.1 (C-17), 45.8 (C-23), 44.6 (C-25), 44.2 (C-5), 40.9 (C-8), 36.6 (C-22), 32.2 (C-12), 30.17 (C-19), 29.6 (C-20), 29.4 (C-11), 23.7 (C-15), 21.4 (C-29), 20.9 (C-6), 19.7 (C-21), 19.1 (C-30), 18.4 (C-28), 18.3 (C-18), 17.85 (C-26), y 17.85 (C-27).

EMIE m/e (%): 454 [M]⁺ (4), 436 (96), 365 (10), 219 (100), 201 (27), 71 (50), 43 (48), y 133 (46).

TRANSPOSICIÓN DE BECKMAN EN LA OXIMA XII.

Con la finalidad de conocer la estereoquímica de la oxima **XII** se identificó el producto obtenido de la transposición de Beckman, como se describe en seguida:

A 20 mg de la oxima **XII** en 4 mL de piridina se adicionaron 15 mg de cloruro del ácido p-toluensulfónico, manteniendo la mezcla de reacción en agitación constante y temperatura ambiente durante 3 horas. Posteriormente se calentó a 50°C durante 5 horas, se adicionó 15 mL de ácido clorhídrico 1N y se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se lavó y posteriormente seco con sulfato de sodio anhidro, al evaporar el disolvente se aisló el compuesto 4-aza-3-oxo- argentatina B.

Los datos físicos y espectroscópicos son los siguientes:

Fórmula Molecular $C_{30}H_{47}NO_3$.

p.f. 173-174°C.

I.R. (CHCl₃) cm⁻¹ : 3537, 3396, 2930, 1649 y 1598.

RMN ¹H ppm : 3.58 (m, H-24), 4.59 (m, H-16), 5.82 (dd, J=13, 2 Hz en D₂O solo d, J=13 Hz), 6.03 (d, J=13 Hz) y 6.25 (s, N-H).

CONCLUSIONES

El aislamiento de la argentatina B (I), a partir de la resina de desecho del proceso de industrialización del guayule, utilizando una columna empacada de tonsil, resulto un método rápido y de bajo costo.

En la resina no se detecto la presencia de la isoargentatina B.

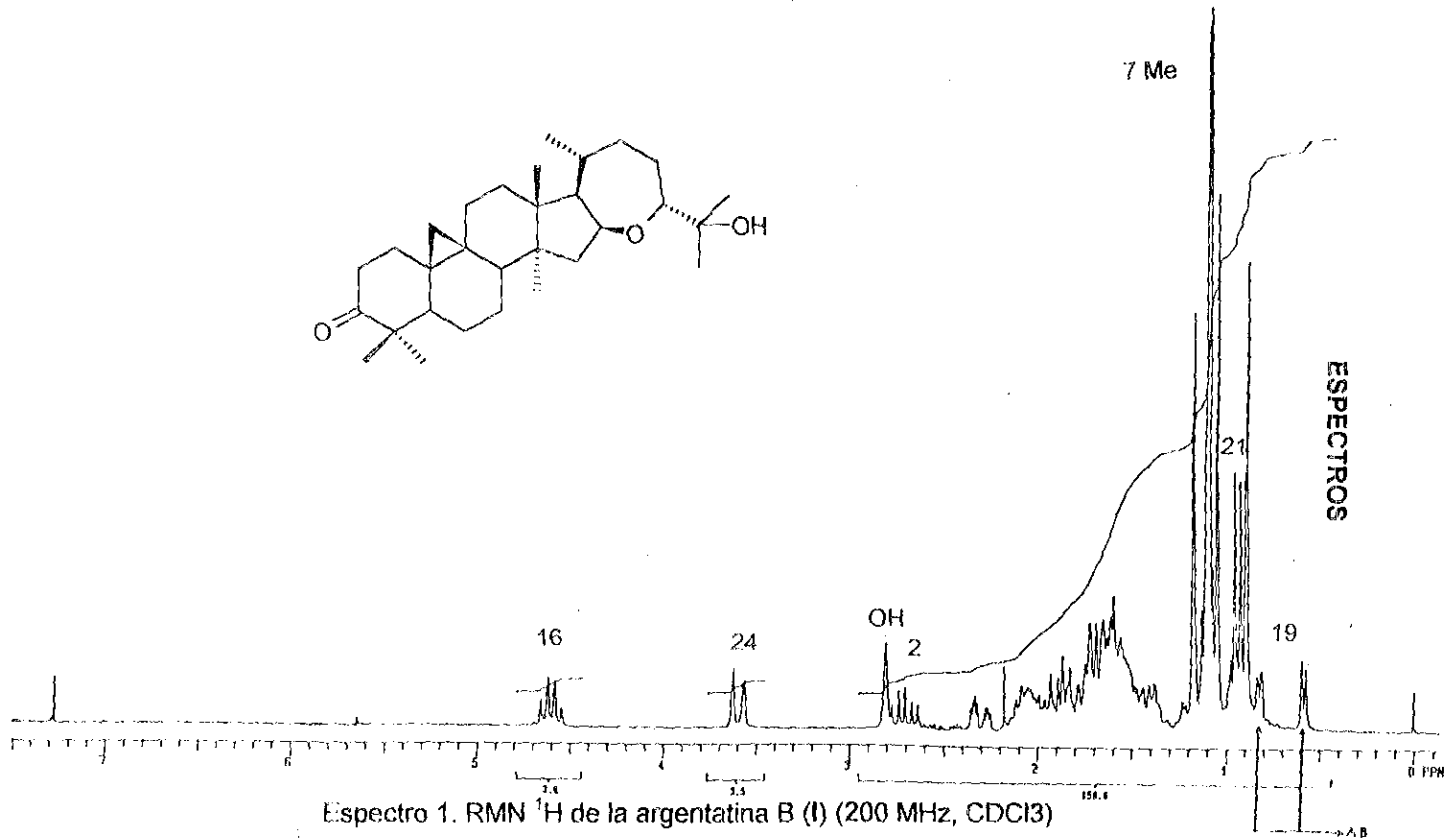
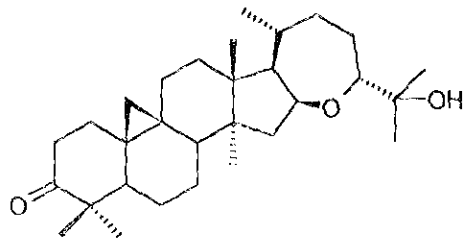
La formación de la α -bromo cetona IX, es enantioespecifica como resultado del efecto del disolvente y del impedimento estérico.

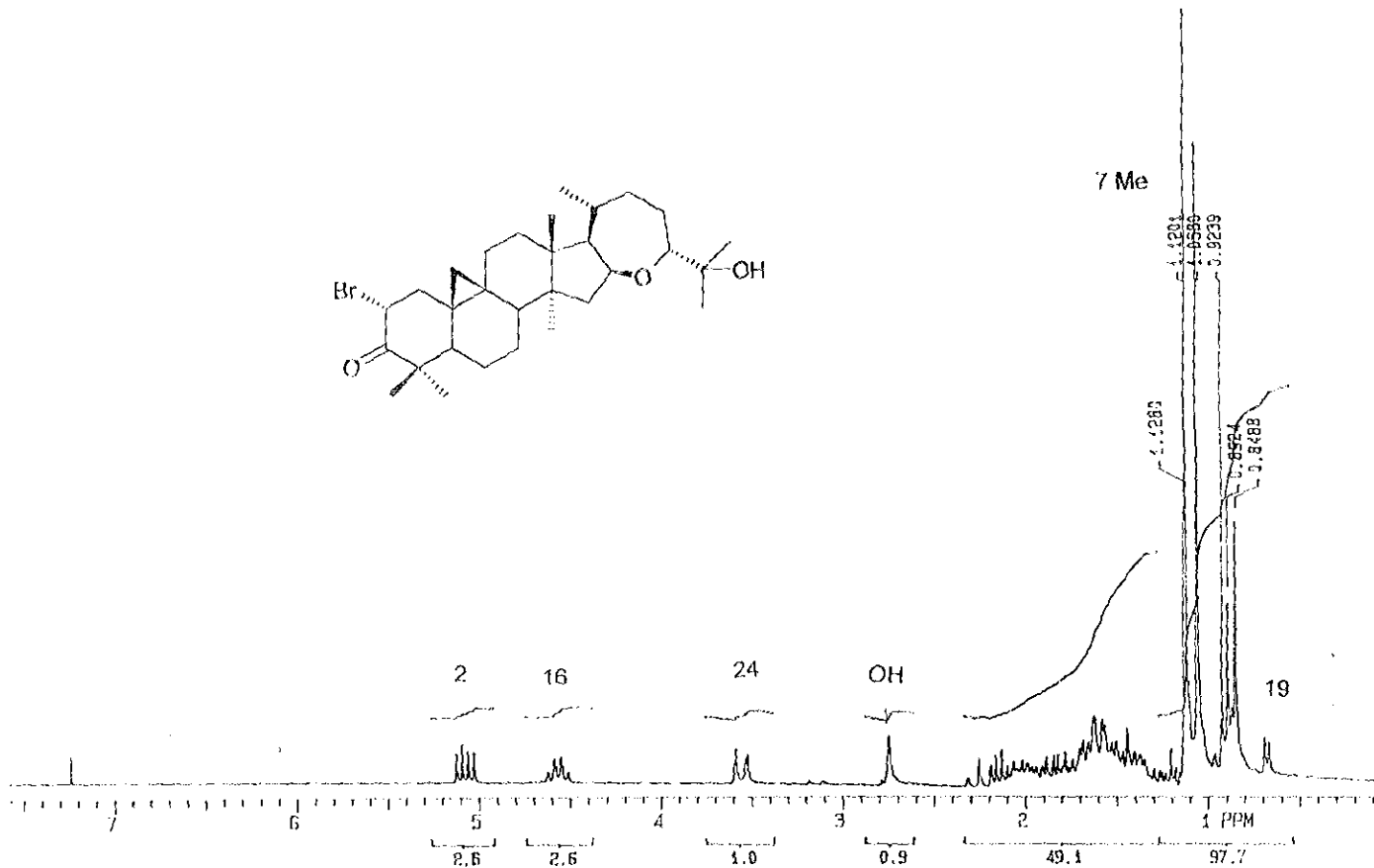
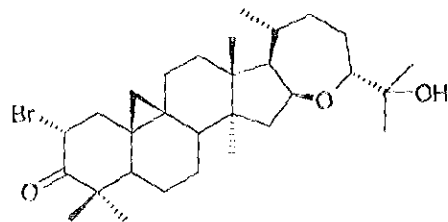
La obtención del derivado 16 β ,24R-epoxi-1-en-25-hidroxi-3-cicloartanona (X), se logró mediante procesos sencillos y en rendimiento del 68%.

En la reacción fotoquímica la relación cuantitativa entre los productos X y XI esta gobernada por un control termodinámico, que bajo las condiciones de reacción, X se epimeriza a través del dirradical Xb (página 35). El equilibrio $X \rightleftharpoons XI$ produce una mezcla de 40:60 a favor del isomero α XI, que posee una energía libre menor que el isomero β X.

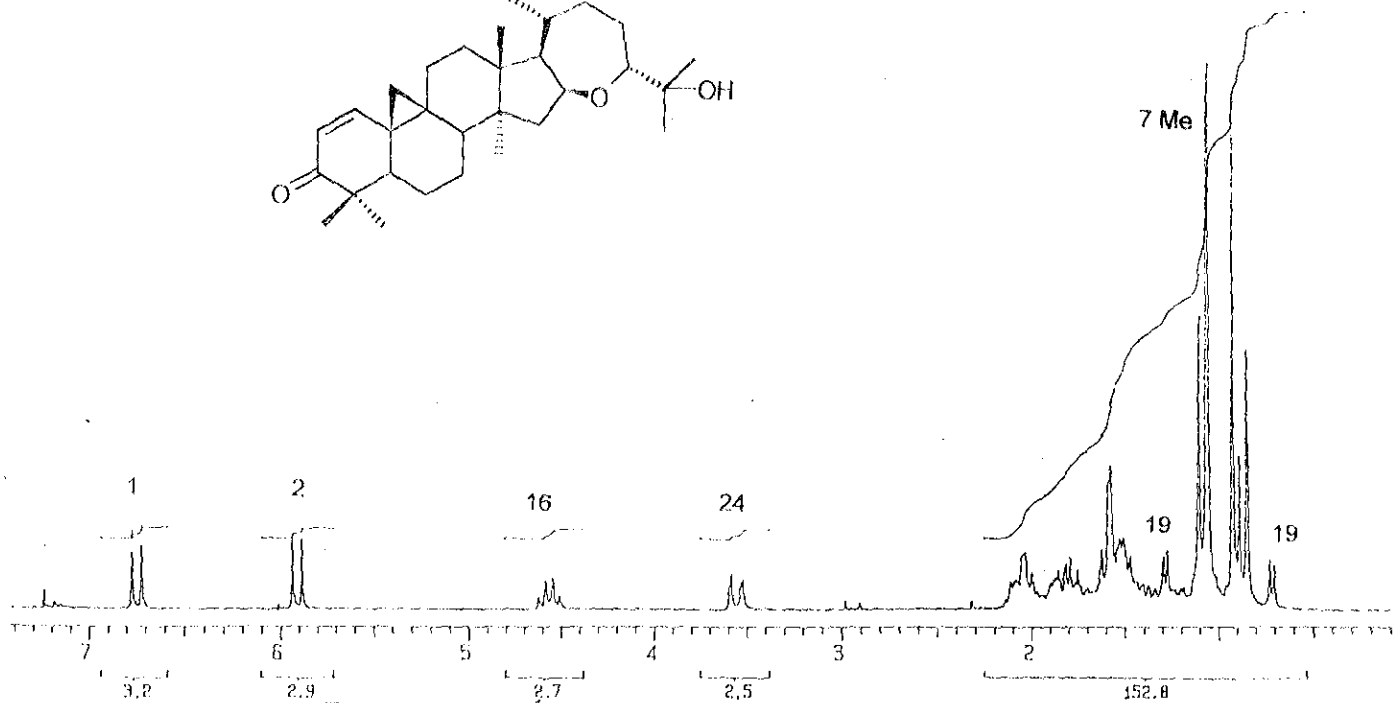
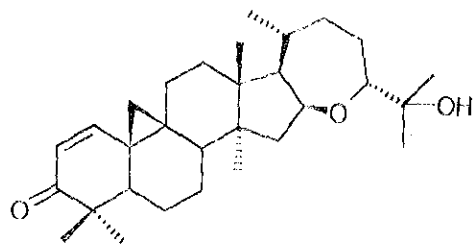
A pesar de que no se observó la formación de un producto de expansión de anillo bajo condiciones fotoquímicas, se cree que el producto mayoritario XI, se generó de un intermediario dirradical en el cual el anillo de ciclopropilo está abierto.

El anillo de ciclopropano en las argentatinas es muy estable, no se logró su apertura bajo condiciones fotoquímicas y catalíticas, lo cual hace pensar que las isoargentatinas en la resina difícilmente se generan de las argentatinas.

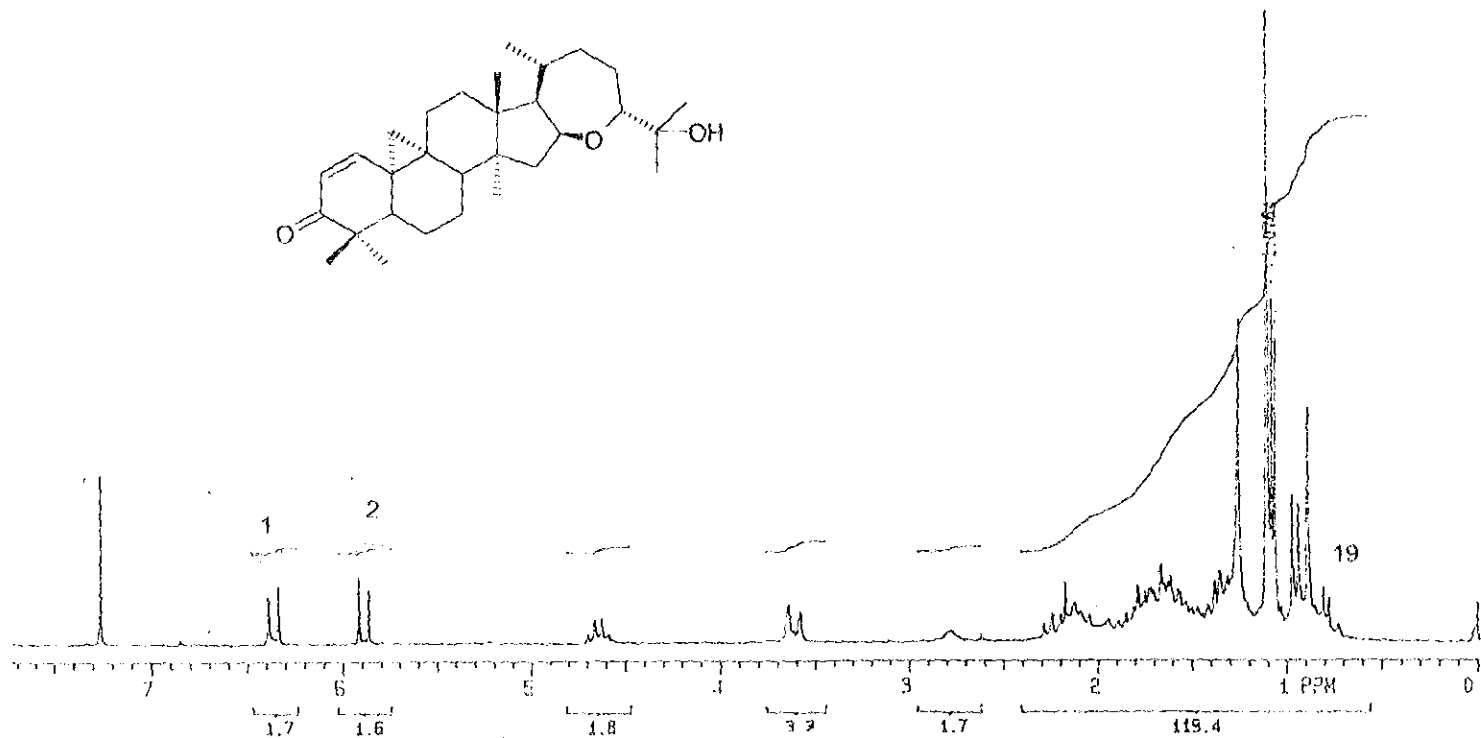
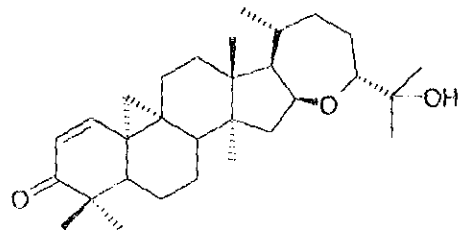




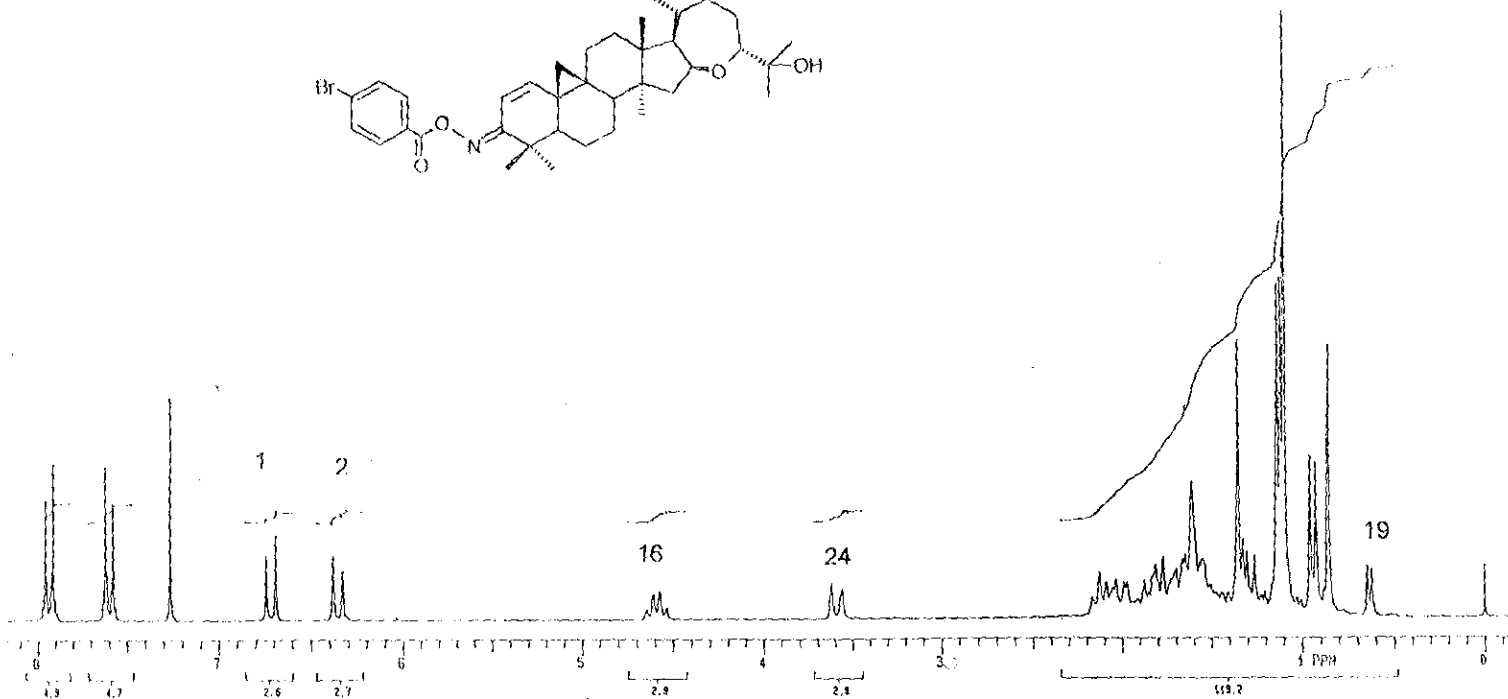
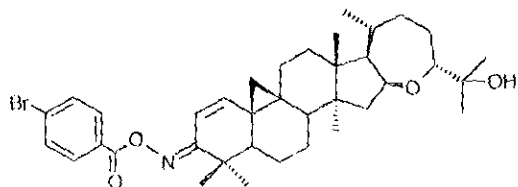
Espectro 2. RMN ^1H del 2-bromo-argentatina B (II) (200 MHz, CDCl_3)



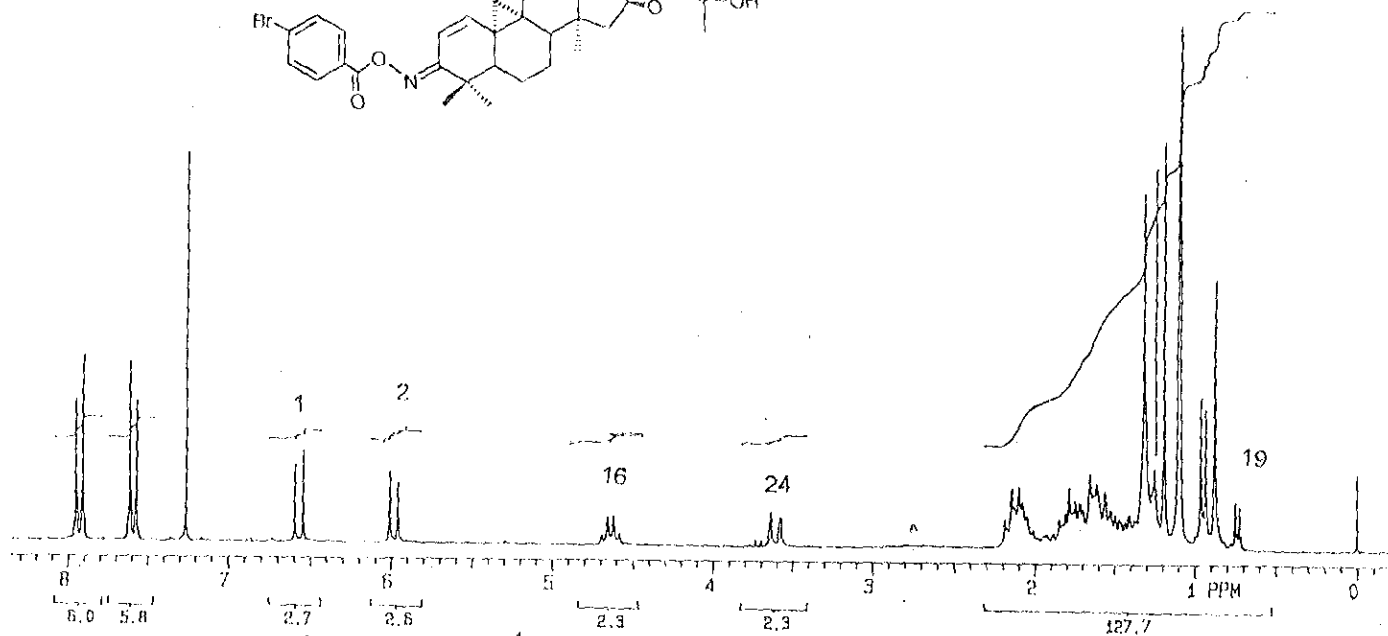
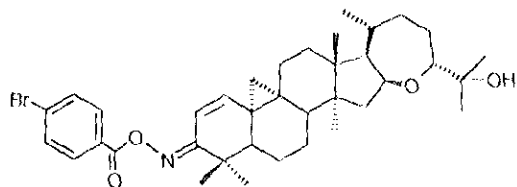
Espectro 3. RMN ¹H del 1-en-argentatina B (X) (200 MHz, CDCl₃)



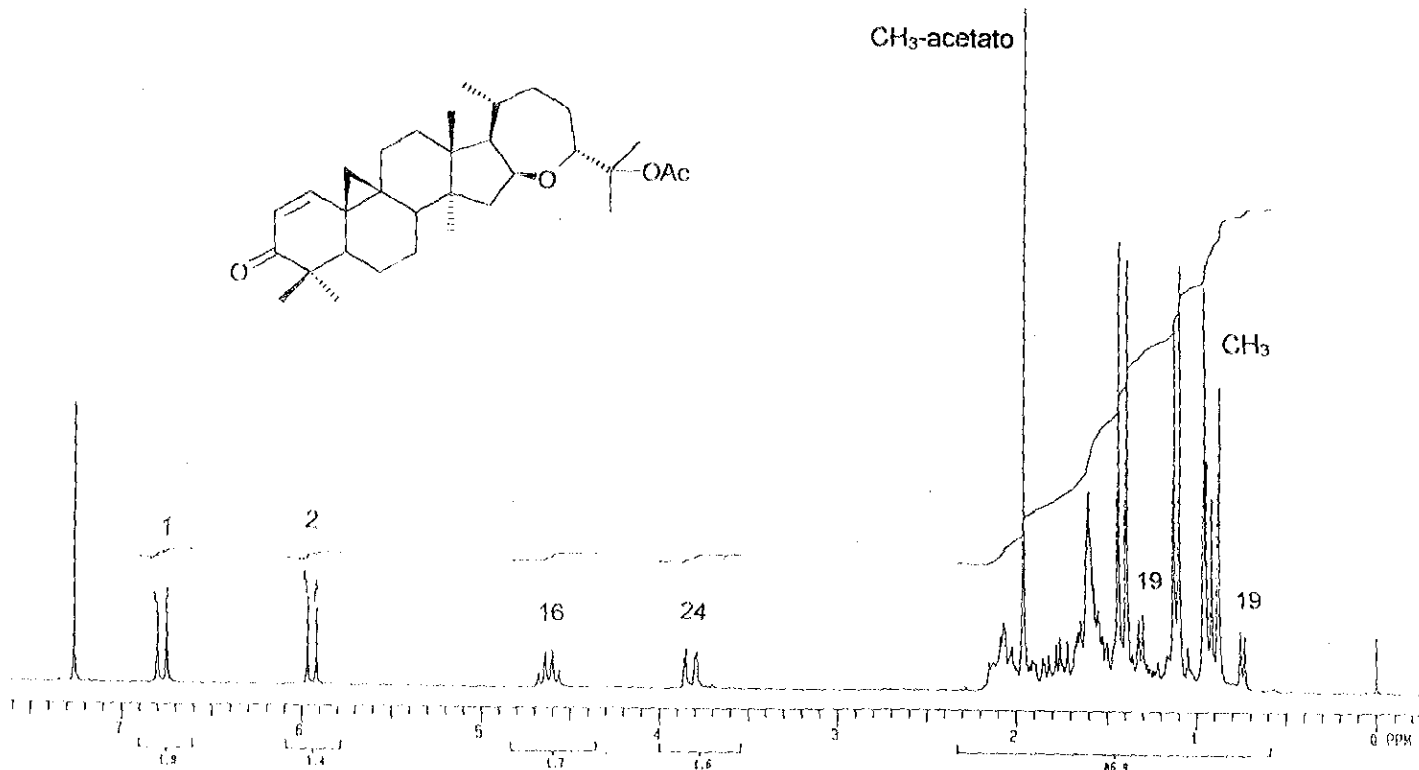
Espectro 4. RMN ^1H del 1-en-19-epi-argentatina B (XI) (200 MHz, CDCl_3)



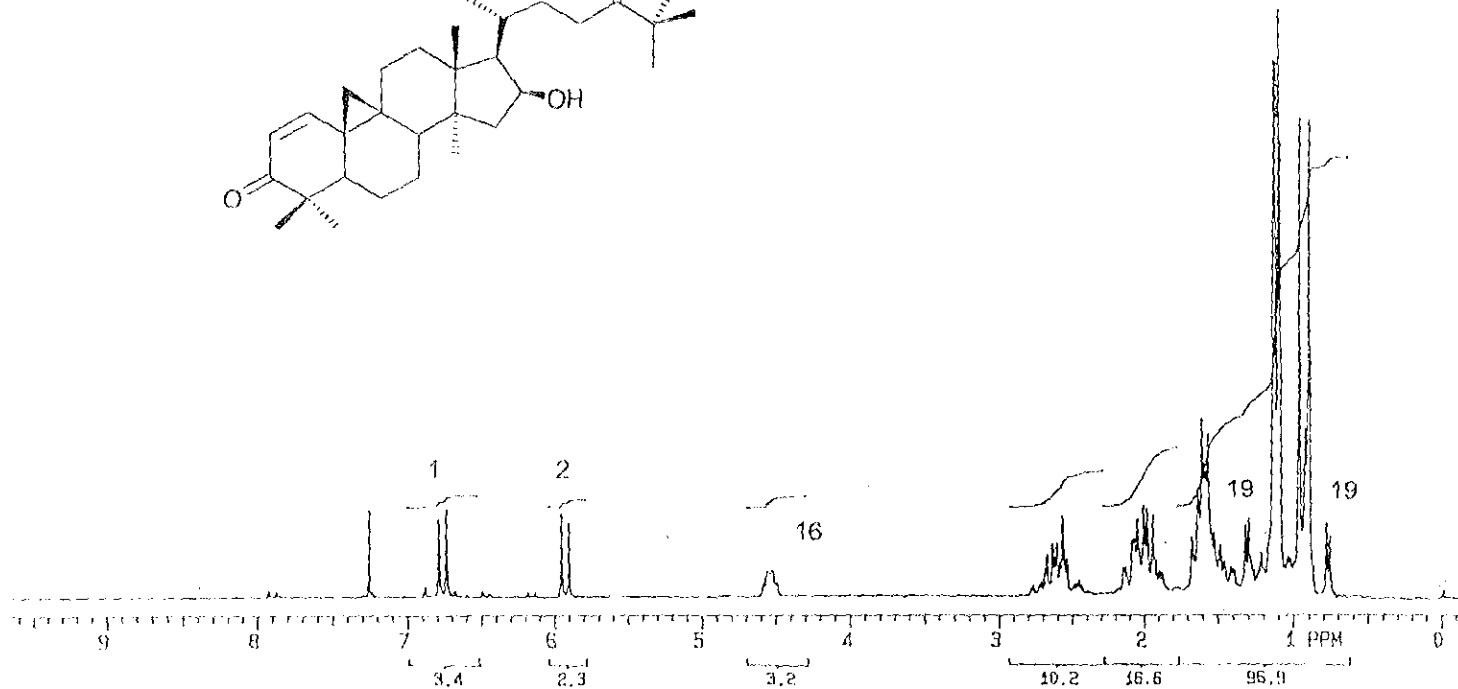
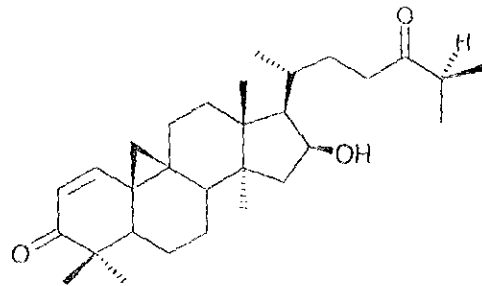
Espectro 5. RMN ¹H del p-bromo benzoato **XV** (200 MHz, CDCl₃)



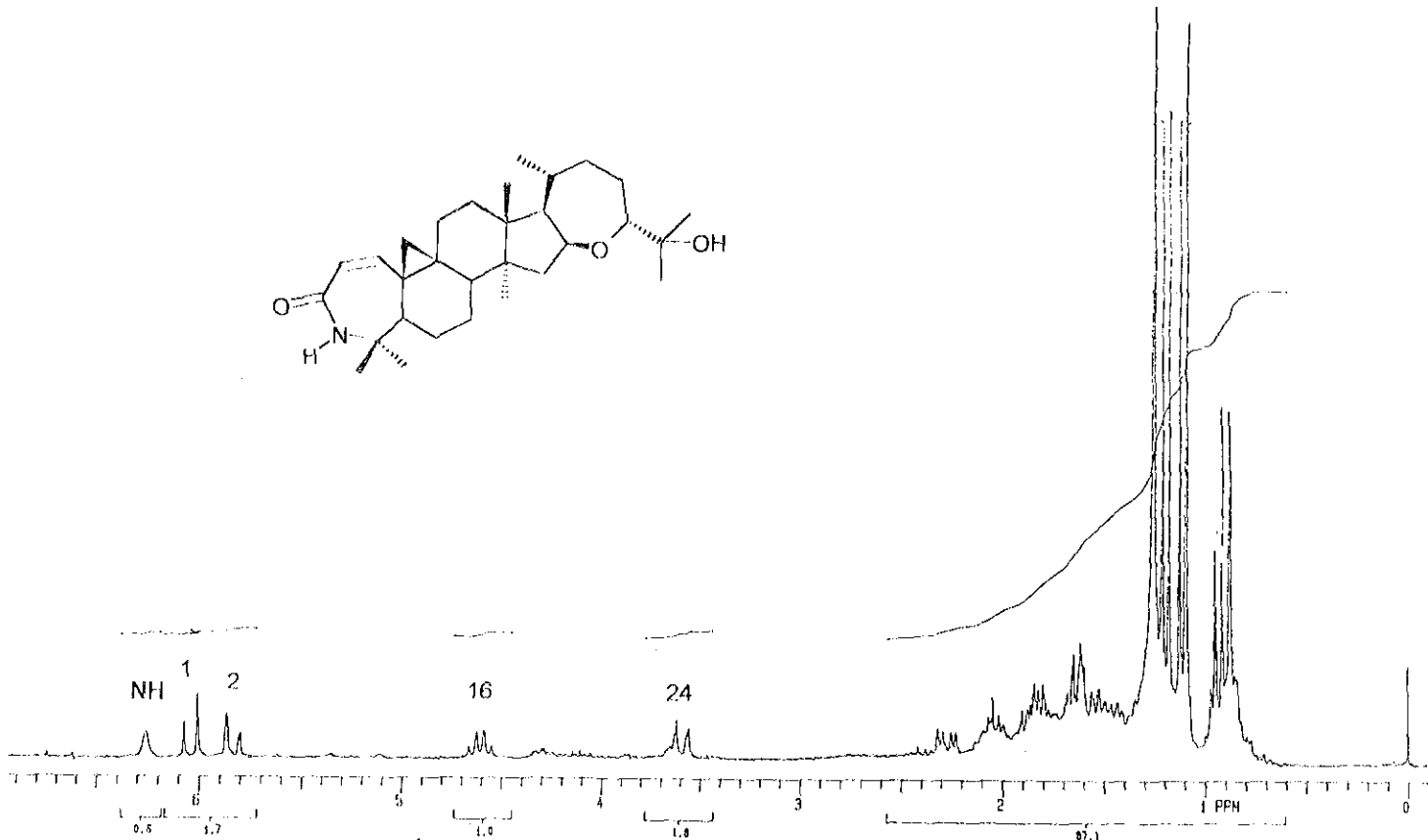
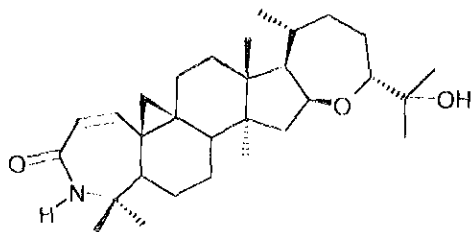
Espectro 6. RMN ¹H del p-bromo benzoato XVI (200 MHz, CDCl₃)



Espectro 8. RMN ¹H del acetato de 1-en-argentatina B (XVII) (200 MHz, CDCl₃)



Espectro 9. RMN ^1H de 1-en-16 β -hidroxi-cicloartan-3,24-diona (XIX) (200 MHz, CDCl_3)



Espectro 10. RMN ^1H del 4-aza-1-en-16 β ,24R-epoxi-cicloartan-3-ona (200 MHz, CDCl_3)

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Siddiqui, I.A., Connel, J.L. and Locktow. Guayule natural rubber development project second year repor 1980. State of California Department
- 2.- Campos-López, E., Nevaez-Camacho, E., Ponce-Vélez, M.A., and Angulo-Sánchez, J.L., *Chemtec.*, vol. 9, 1979, p. 50.
- 3.- Watkins, S.F., Froncsck, F.R., Chiani, G., Reynolds, G.W., and Redriguez, E., *Journal of Natural Products*, vol. 48, 1985, p. 631.
- 4.- Maatooq, G.T., Stumpf, Q.K., Hoffmann, J. J., Hutter, L.K. and Timmermann, B.N. *Phytochemistry*, vol. 41, 1996, p. 519.
- 5.- Proceeding of the International Guayle Conference Held in Saltillo, Coah, August 1977.
- 6.- Scloman, W.W., Hively, A.R. and Andrew, M. A., *J Agric. Food Chem.* Vol. 31, 1983, p. 873.
- 7.- Romo de Vivar, A., Maríez-Vázquez, M., Matsubara, C., Pérez-Sánchez, G., and Joseph-Nathan, P., *Phytochemistry*, vol. 29, 1990, p. 915.
- 8.- Mariano Martínez-Vázquez, Olivia Zamorano-Macias y Pedro Joseph-Nathan. Contribución a la química de la Argentatina B. Trabajo presentado en el XXV Congreso Nacional de Química Pura y Aplicada, Aguascalientes, Ags. 23-25 de Agosto de 1989.
- 9.- Guy Oursson et Pierre Crabbe, Les triterpenes tetracíclicos, edger liderer, ed Hermann, Paris 1961, pp 44-45.
- 10.- Romo de Vivar A., Guerrero C., Wittgreen., *Rev. Latinoamericana de Química*, vol. 1, 1970, p. 39.

- 11.- Espinosa G., Tesis de Maestría (Química Orgánica), Instituto de Química, UNAM, 1993.
- 12.- Martínez, M., Martínez, R. and Espinosa, G. *Fitoterapia*, vol. 65, 1994, p. 371.
- 13.- Calzada, L., Salazar, E.L., Téllez, J., Martínez, M. and Martínez, R. *Med. Sci. Res.*, vol. 23, 1995, p. 815.
- 14.- La lactama se preparó por medio de la transposición de Beckman, y la identificación de la lactama permitió conocer la estereoquímica de la oxima XII.
- 15.- Rodríguez-Hann, L., Romo del Vivar, Ortega, A., Aguilar, M. y Romo, J., *Rev. Latinoamericana de Química*, vol. 1, 1970, p. 24.
- 16.- Komoroski, A.A., Gress, E.C., Shockor, J. P. and Geckle, J. M. *Magn. Res. Chem.*, vol. 24, 1986, p. 534.
- 17.- Martínez, R., Martínez, M. and Zamorano, M.O., *Org. Mass Spectrometry*, vol. 25, 1990, p. 237.
- 18.- Martínez-Vázquez, M., Martínez, R., and Toscano, A.R., *Journal of Chemical Crystallography*, vol. 25, 1995, p. 331.
- 19.- Nace, H. R., and Iacona, N. R., *J. Org. Chem.*, vol. 29, 1964, p. 3498.
- 20.- E. Juaristi, *Introduction to Stereochemistry and Conformational Analysis*, New York, Wiley, 1991, capítulo 7.
- 21.- Elie, E., Allinger N., Aggar, S., Morison G., *Conformational Analysis*, New York, John Wiley and Son, 1965, p. 308.
- 22.- Grenn, G. H. and Long, A. G., *J. Chem. Soc.*, 1961, p. 2532.

23.- Fieser, F.L., Williamson, K.L. *Organic Experiments*, New York, Heal and Company, 1992, p. 237.

24.- March, J., *Advanced Organic Chemistry*, New York, John Wiley and Son, 1992, p. 68.

25.- Dauben, W. G., Schutte, L. and Wolf, R. E., *J. Org. Chem.*, vol. 34, 1969, p. 1849.

26.- William M. Horspool, *Aspect of Organic Photochemistry*, New York, Academic Press, 1971, p. 273.

27.- El tiempo "cero", corresponde a un par de minutos de reacción.

28.- La relación cuantitativa de los compuestos X y XI, se realizó por medio de la relación de pesos de los compuestos aislados.

29.- Carey, A.F., *Advanced Organic Chemistry*, Part A, New York, Plenum Press, 1984 p. 600.

30.- Balwin, J., *J. Chem. Commun.*, 1976, p.734.

31.- Louis F. Fieser, *Experiments in Organic Chemistry*, 2ª ed., New York, Heath and Company, 1941, p. 102.

32.- Gromwell, N.H. and Graff, M. A., *J. Org. Chem.*, vol. 17, 1952, p. 414.

33.- Young, J. I., Osborn, J. A., Jardina, F. H. and Wilkinson, G., *Chem. Commun.*, 1965, p. 131.

34.- Khoung-Huu, F., Herlem, D., et Benechie, N., *Bull. Soc. Chim.*, 1972, p. 1092.

35.- Komoroski, R. A., Gress, E. C. and Shockkor J. P., *J. M. Magn. Res. Chem.*, vol. 24, 1986, p. 534.

36.- Fatidi in Pizey., *Synthetic Reagents*, Vol. 3, 1977, p. 1993.

37.- Mandal, Shrotro, Ghogare., *Synthesis*, 1986, p. 221.

38.- Chapman Orville, *Organic Photochemistry*, Vol. 1, New York, Marcel Dekker, 1967, p. 91.