

Universidad Nacional Autónoma de México
INSTITUTO DE QUIMICA

**"ESTRUCTURA DE LA TURBICORINA,
UN NUEVO GLUCOSIDO"**

*TESIS que para obtener el grado académico de
DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS
presenta el Quím. FEDERICO GARCIA JIMENEZ*

México, D. F.

1965



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.

ESTA TESIS SE LLEVO A CABO EN EL INSTITUTO
DE QUIMICA DE LA UNAM, BAJO LA DIRECCION
DE LA DRA. Ma. CRISTINA PEREZAMADOR

AGRADEZCO AL INSTITUTO NACIONAL DE LA
INVESTIGACION CIENTIFICA LA BECA QUE ME
PERMITIO LLEVAR A CABO ESTA INVESTIGACION

INTRODUCCION.

El estudio de los productos naturales presenta, además del interés científico, la posibilidad de encontrar sustancias con propiedades farmacológicas importantes. Teniendo presente este doble objetivo, se inició el estudio de las semillas de una planta conocida con el nombre de cololiuqui, clasificada botánicamente como Turbina corymbosa* y que antiguamente se utilizaba en el sur de México como alucinógena.

De estas semillas se aisló un nuevo glucósido, la turbicorina(1), la determinación de la estructura y estereoquímica de este compuesto constituyó el objetivo de esta tesis. La turbicorina tiene un gran interés científico debido a que representa un nuevo tipo de glucosidos. Las semillas contienen, además, alcaloides derivados del ácido lisérgico, que fueron estudiados por Hofmann y Tschertter (2).

El glucósido es probablemente idéntico al descrito por Cook y Keeland (3), quienes hicieron un estudio parcial del mismo. Sin embargo, al emplear la espectrometría de masas en la determinación de los pesos moleculares de algunos de los productos de degradación**, y calcular a partir de ellos las formulas del glucósido y de la aglucona, se encontró que contenían una cierta cantidad de agua de cristalización, que falseaba las interpretaciones de los análisis elementales. Los resultados así obtenidos, estaban más próximos

*Agradezco al Dr. Faustino Miranda, del Instituto de Biología, la identificación y clasificación botánica de la planta.

**Agradezco estas determinaciones al Dr. H. Budziewicz de la Universidad de Stanford, y al Dr. E. Lederer del INSE de Chimie des Subs. Naturelles, Gif-sur-Yvette, Francia.

a los de Herrán y Pérezamador (1), que a los de Cook y Keeland.

DETERMINACION DE LA ESTRUCTURA.

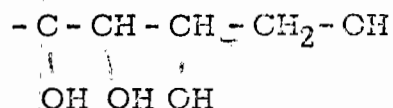
A la turbicoritina, aislada y descrita por Herrán y Pérezamador(1), y por Quintero (4), se le había asignado la fórmula $C_{27}H_{46}O_{11}$, y a su aglucona, obtenida por hidólisis enzimática, la fórmula $C_{21}H_{36}O_6$. Después de estudiar los productos de degradación, se llegó a la conclusión de que la fórmula de la turbicoritina era $C_{29}H_{50}O_{11}$ (I) con una y media moléculas de agua de cristalización y la de la turbicoritina, $C_{23}H_{40}O_6$ (II), con media molécula de agua de cristalización. La hidrólisis enzimática, además de la aglucona produce glucosa, que fue caracterizada por los autores mencionados (1, 2, 3)

Por acetilación con anhídrido acético y piridina al baño de vapor, o con acetato de isopropenilo y ácido p-toluensulfónico en frío, la turbicorina da un nonacetato. Si la acetilación se lleva a cabo a temperatura ambiente, se obtiene un octacetato. El glucósido puede regenerarse por saponificación. Por acetilación de la turbicoritina se obtiene un hexacetato o un pentacetato, dependiendo de las condiciones.

La integración de los espectros de resonancia magnética nuclear de los cuatro acetatos antes mencionados, concuerda con los índices de acetilo, demostrando la presencia de 9, 8, 6 y 5 grupos acetilo, respectivamente. Puesto que se obtiene un hexacetato de la aglucona, se demuestra que todos los oxigenos de la molécula se encuentran como oxhidrilos.

En la oxidación de la turbicoritina se consumen tres moles de ácido per-yódico, obteniéndose la cetona III $C_{29}H_{32}O_3$. Además se producen durante esta oxidación, dos moles de ácido fórmico y una de formaldehído, lo que per-

mite establecer la estructura de la cadena lateral polioxi-hidrilada de la aglu-
cona como sigue (5):



La cetona III en contacto con el aire forma un peróxido que da prueba positiva con yoduro de potasio y engrudo de almidón. Igual fenómeno ocurre en su monoacetato, cuyo análisis corresponde a $C_{22}H_{34}O_6$. Esta cetona (III) da pruebas positivas tanto con el reactivo de Tollens como con el de Benedict, y se descompone fácilmente perdiendo formaldehído o agua en las siguientes condiciones:

a). - Tratandola con ácido clorhídrico al 8% en una mezcla de metanol-agua al 50%, obteniéndose una nueva cetona IV ($C_{19}H_{30}O_2$), y una cetolefina (V) con fórmula $C_{19}H_{28}O$.

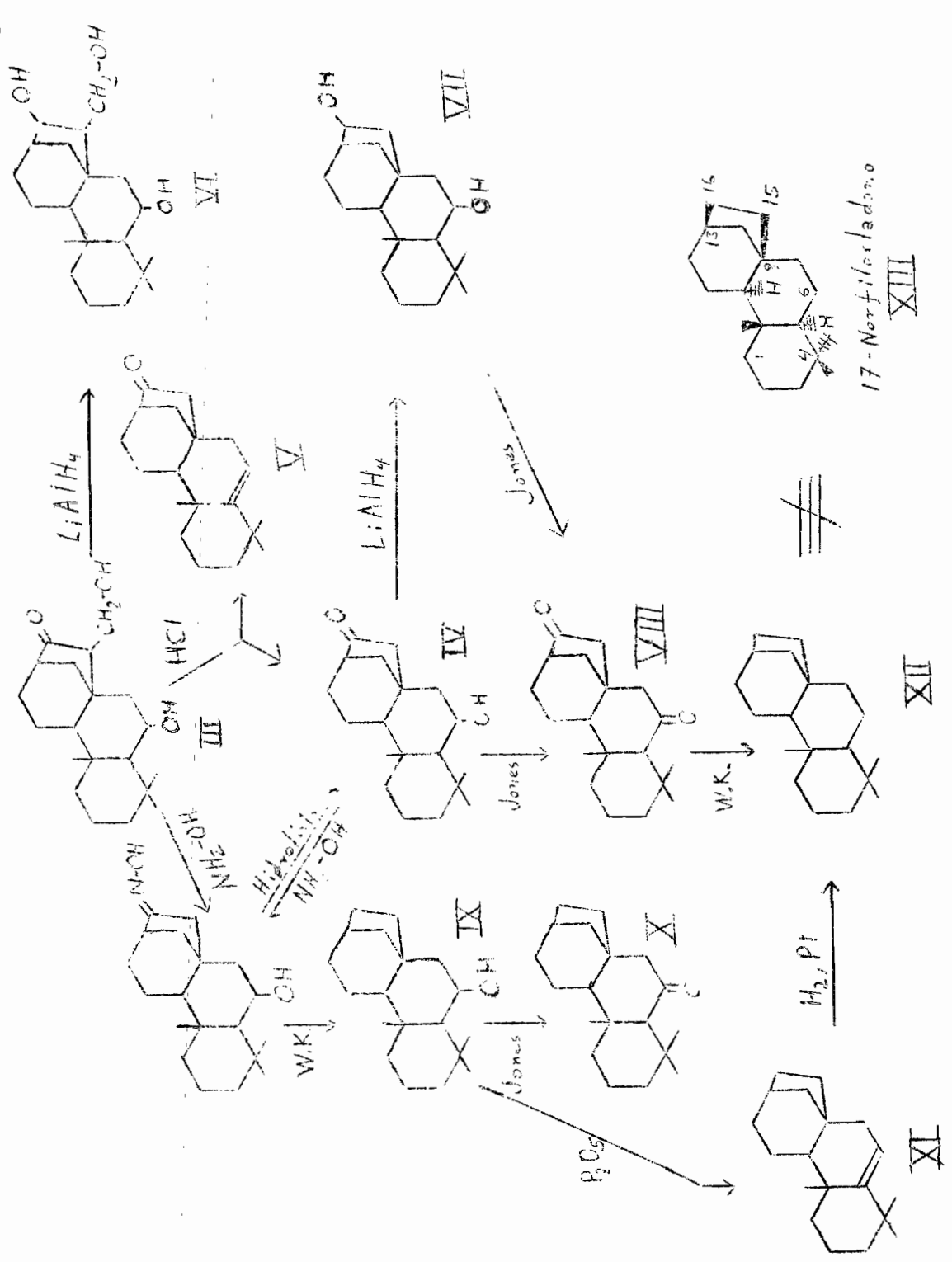
b). - Al tratar la cetona III con el reactivo de Tollens se obtiene la cetona IV, además de otros compuestos no identificados.

c). - Al tratar de obtener la oxima de la cetona III se obtiene la correspondiente a la cetona IV.

d). - Al tratar de hacer el tiocetal de la cetona III se obtiene el correspondiente a la cetona IV.

e). - Por espectrometría de masas de la cetona III se obtiene un ión molecular a 290 m/e, que corresponde al peso molecular de la cetona IV; además, cuando la determinación se efectúa a 50 ev, se observa un ión molecular a 302 m/e, que corresponde al peso molecular de la cetona III menos una molécula de agua ($M^- - 18$).

Por acetilación de la cetona III con anhídrido acético y piridina, a tem-



peratura ambiente, se obtienen dos acetatos cuyos espectros de rmn corresponden, respectivamente, a un mono y a un diacetato.

La reducción de la cetona III o de su diacetato con LiAlH_4 dan como producto de reacción el triol VI, $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_3$, del cual se obtiene un acetato, cuyo espectro de rmn da una integración correspondiente a tres grupos acetilo.

La cetona IV tiene un peso molecular de 290, determinado por espectrometría de masas, que corresponde a la fórmula $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_2$. En el infrarrojo se observa la absorción del grupo carbonilo en 1740 cm^{-1} , correspondiente a una cetona pentacíclica. Su espectro de rmn (tabla I) presenta, a campo alto, singuletes que corresponden a tres metilos cuaternarios; además se observan señales de tres protones vecinos al grupo cetónico, de las cuales una es un singulete que integra para dos protones y la otra es un multiplete que integra para un protón. Dos de estos protones son intercambiables por deuterio, como lo demuestra tanto el espectro de rmn de la cetona deuterada como el peso molecular de la misma, determinado por espectrometría de masas (292). El protón vecino a la cetona, en cabeza de puente, no se intercambia de acuerdo con la regla de Bredt. La señal del protón que aparece a 1.86 ppm, desaparece al agregar agua deuterada, lo cual demuestra que pertenece al protón del oxhidrilo; además hay un multiplete a 4.93 ppm que integra para un protón, típico de un sistema $-\overset{\text{H}}{\text{C}}-\text{OH}$.

Al acetilar esta cetona, se obtiene un producto que no se logra cristalizar pero que, tanto por su espectro en el IR como por el de rmn, corresponde a un monoacetato. La cetona IV da una monooxima $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{N}$ que por hidrólisis con ácido pirúvico regenera la cetona IV.

TABLA 1

DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS EN LA RESONANCIA MAGNETICA
NUCLEAR.

Compuesto:	3 C-CH_3	H alfa al carbonilo
Acetato de tur- bicoritina	0.84; 0.92; 1.03	1.98(s), 2.0(s), 2.03(s), 2.05(s); 2.07(s).
Cetona III	0.90; 0.98; 1.17	2.0(s); 2.44(m).
Monoacetato III	0.90; 0.96; 1.17	
Diacetato III	0.89; 0.95; 1.15	
Cetona IV	0.87; 0.95; 1.14	1.97; 2.20; 2.40(m).
Acetato de la cetona IV	0.95; 0.95; 1.20	1.88; 2.20, 2.36(m) 1.94(s).
Tiocetal	0.85; 0.92; 1.07	
Alcohol VII	0.88; 0.94; 1.09	
Acetato del alcohol VII	0.93; 0.93; 1.13	1.94(s); 1.98(s).
Dicetona VIII	1.20; 0.92; 1.20	2.0(s); 2.23(d); 2.17, 2.37(m); 2.41(d); 2.63(s).
Alcohol IX	0.87; 0.95; 1.09	
Acetato del alcohol IX	0.92; 0.92; 1.11	2.0(s).
Cetona X	1.00; 0.89; 1.04	2.54(s); 2.33(d); 1.91, 2.13(d).
Hidrocarburo XI	0.87; 0.92; 1.03	
Hidrocarburo XII	0.81; 0.86; 1.02	
17-Norfilocladano	0.81; 0.86; 0.93	

s = singlete.

d = doblete

m = multiplete.

Por reducción de la cetona IV con LiAlH_4 , se obtiene el diol VII, $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_2$, con un peso molecular de 292 (determinado por espectrometría de masas), el cual, por acetilación, da un diacetato, $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_4$, concordante con sus espectros de rnm e I.R. Por oxidación con el reactivo de Jones (6), este diol da una dicetona VIII, $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_2$, con un peso molecular de 288 (determinado por espectrometría de masas) que es idéntica a la obtenida por oxidación directa de la cetona IV con el mismo reactivo. Esta dicetona presenta absorciones en el I.R. a $1\ 747$ y $1\ 712\ \text{cm}^{-1}$, que corresponden, respectivamente, a carbonilos en anillos de cinco y seis miembros. En el espectro de rnm se observan seis protones vecinos a cetona (tabla 1), de los cuales cinco son intercambiables por deuterio, como se demuestra al deuterar la dicetona, que da un peso molecular de 293 y en su espectro de rnm desaparecen las señales de 5 de los 6 protones vecinos al grupo cetónico. La dicetona tratada con hidroxilamina, forma la dioxima correspondiente la cual, mediante una reacción de Wolff-Kischner, produce el hidrocarburo XII.

La oxima de la cetona IV da, por Wolff-Kischner, el alcohol IX, $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}$, con un peso molecular de 276 (determinado por espectrometría de masas), el cual es idéntico al obtenido a partir del tiocetal de la cetona IV, $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{OS}_2$, después de ser desulfurado con níquel Raney. Este alcohol IX deshidratado con P_2O_5 , produce el hidrocarburo olefínico XI, con un solo protón vinílico, que da un multiplete asimétrico en el espectro de rnm (5.37 ppm). Por hidrogenación catalítica del hidrocarburo XI con PtO_2 en el ácido acético, se obtiene el hidrocarburo XII (70%) más el isómero XII-a (30%). Estos productos fueron separados por cromatografía en fase vapor.

Un tercer camino para obtener el mismo hidrocarburo XII, consiste en

la oxidación del alcohol IX con el reactivo de Jones para producir la cetona X, cuya oxima, por reducción de Wolff-Kischner da el hidrocarburo XII. La cetona X, $C_{19}H_{30}O$, tiene un peso molecular de 274 (determinado por espectrometría de masas) y presenta en el I.R. un máximo en $1,725\text{ cm}^{-1}$, que corresponde a una cetona en anillo de seis miembros; su espectro de rmn muestra tres protones vecinos a cetona (ver tabla 1) que son intercambiables por deuterio, como lo demuestra la cetona X deuterada en su espectro de rmn y en el de masas (m/e , 277).

El hidrocarburo XII tiene una fórmula que corresponde a $C_{19}H_{32}$. Este hidrocarburo se comparó con el 17-norfilocladano (XIII)*. Los R_f del hidrocarburo XII y del 17-norfilocladano son idénticos en cromatografía en capa delgada, utilizando sílice como adsorbente, y sus espectros de rmn e I. R. son similares.

Para obtener el hidrocarburo aromático correspondiente al núcleo básico de la turbicorina, se deshidrogenaron con selenio la cetona IV, el hidrocarburo XII, el diol VII, el aldehído XIV y el glucósido. Todos son compuestos difíciles de deshidrogenar y se obtienen siempre mezclas de hidrocarburos aromáticos fenantrénicos (U.V. y rmn) con otros parcialmente aromatzados. Los mejores resultados se obtuvieron al deshidrogenar la turbicorina, pudiéndose identificar fenantreno y 1,7-dimetil-fenantreno (pimantreno) por sus espectros en el U.V. e I.R., punto de fusión, picratos y trinitrobenzolatos, (13, 14).

Una reacción interesante ocurre cuando se trata el glucósido con ácido clorhídrico diluido, calentando al baño de vapor. Se obtiene el aldehído XIV (aceite), cuyo espectro de rmn (tabla 2) muestra un doblete correspon-

* Agradezco la muestra de (-) filocladano que para comparación me envió el Dr. L. H. Briggs de la Universidad de Auckland, Nueva Zelandia.

diente a un protón aldehídico en 9.71 ppm, siendo el resto del espectro similar al de la cetona IV*. En el I. R. se pueden observar bandas de OH en 3,580 y 3,400 cm^{-1} , una banda de aldehído en 2,710 cm^{-1} y la de carbonilo en 1,715 cm^{-1} . La semicarbazona de este aldehído tiene una fórmula correspondiente a $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{O}_2\text{N}_3$.

Por oxidación del aldehído XIV-a con KMnO_4 , se obtiene el ácido correspondiente. Su espectro en el I. R. está de acuerdo para un grupo funcional ácido; a 1,704 cm^{-1} aparece la banda de carbonilo, entre 3,300 y 2,300 cm^{-1} aparece una banda ancha que corresponde al oxhidrilo del ácido y a 3,590 y 3,500 cm^{-1} aparecen dos bandas que corresponden a un grupo oxhidrilo no asociado alcohólico. Aún cuando los datos analíticos no fueron satisfactorios para este producto, su equivalente de neutralización es de 317, que corresponde a un peso molecular teórico de 320, calculado para la fórmula $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_3$. Es por lo tanto un ácido monocarboxílico.

Por esterificación del ácido con diazometano se obtiene el éster metílico XIV c, de fórmula $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_3$. El espectro de rmn indica que es un monoéster por la presencia de un grupo -OMe a 3.67 ppm; se observa además la presencia de un protón del sistema H-C-OH a 3.94 ppm que da un multiplete, y una señal que corresponde a un protón vecino al carbonilo del éster que da un multiplete en 2.50 ppm. En IR se observan dos bandas a 3,580 y 3,420 cm^{-1} que corresponden a un grupo -OH y a una banda a 1725 cm^{-1} que corresponde al carbonilo del éster. Su peso molecular por espectrometría de masas es de 316 ($M^- - 18$), por pérdida de agua.

La reducción del aldehído con LiAlH_4 da un alcohol (XV) de p. f. 170-178°, el cual por acetilación con anhídrido acético y piridina, produce un

*En esta reacción se produce una ruptura C-C entre C_{21} y C_{22} .

diacetato de p. f. $85-88^{\circ}$. Al ser tratado el alcohol con cloruro de benzoilo y piridina produce un dibenzoato que no cristaliza, pero sus espectros en el IR y de rmn están de acuerdo para un dibenzoato.

En la rmn del alcohol XV se observa un doblete a 3.40 ppm que integra para dos protones y corresponde a un grupo metilencioxi con un protón veci- no y un multiplete a 3.75 ppm que corresponde a un protón unido a un car- bono con un oxhidrilo (H-C-OH). Estas mismas señales se observan en el acetato a 3.77 y 4.97 ppm y en el benzoato a 4.08 y 5.29 ppm. El alcohol XV y sus derivados son probablemente mezclas de estereoisómeros, como lo sugiere la dificultad o imposibilidad de cristalizarlos y el amplio mar- gen de punto de fusión de los que son cristalinos; estos productos no se pueden separar por cromatografía. La presencia de estereoisómeros en estos productos no es de extrañar, si se considera el mecanismo de formación del aldehído, como se explica mas adelante.

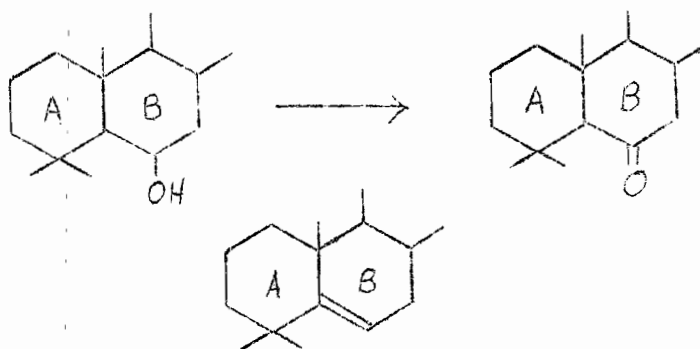
DISCUSION

El núcleo fundamental del glucósido se determinó a partir de sus productos de deshidrogenación. El 1,7-dimetil-fenantreno fija la posición de 16 átomos de carbono, si se supone que la deshidrogenación es normal. En el espectro de rmn de la turbicoritina se observan tres agrupamientos metilo, mientras que por oxidación de Kuhn-Rolth, solamente se obtiene un C-metilo. De esto se deduce que dos de ellos se encuentran insertados en el mismo grupo de carbono como gem-metilos y que el otro es angular. La presencia de los gem-metilos queda comprobada al comparar los espectros de rmn del 17-norfilocladano y del hidrocarburo XII, que presentan señales superponibles para dos grupos metilo (tabla 1). La señal del grupo metilo angular de estos dos hidrocarburos difiere, ya que la señal correspondiente al hidrocarburo XII, muestra un desplazamiento paramagnético de 5 cps. El espectro en el I.R. de estos dos compuestos es idéntico en la región entre $3,400$ y $5,000 \text{ cm}^{-1}$ y difiere solo en algunas bandas en la zona de las huellas digitales. La doble banda característica de un grupo gem-metilo aparece en ambos compuestos en $1,380$ y $1,366 \text{ cm}^{-1}$.

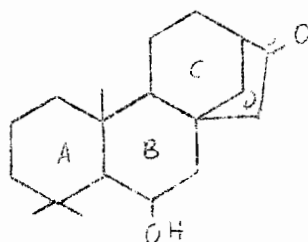
Hay dos posiciones posibles donde los gem-metilos pudieran estar insertados: en C-4 o en C-13, de las cuales la C-4 es la más favorecida por satisfacer las evidencias que más adelante se explican.

El grupo OH de la hidroxicetona IV debe quedar insertado en C-6, ya que se trata de un alcohol secundario que al oxidarlo da una cetona (VIII) de seis miembros con 3 hidrógenos α , activos. Con los gem-metilos en 4 y el grupo OH en 6 se pueden explicar los desplazamientos que las señales correspondientes a estos metilos sufren en la rmn de la cetona VIII,

con respecto a la de la hidroxiketona IV, y que se comentan posteriormente. Además, cuando se deshidrata el alcohol se obtiene una olefina con un sólo protón vinflico.

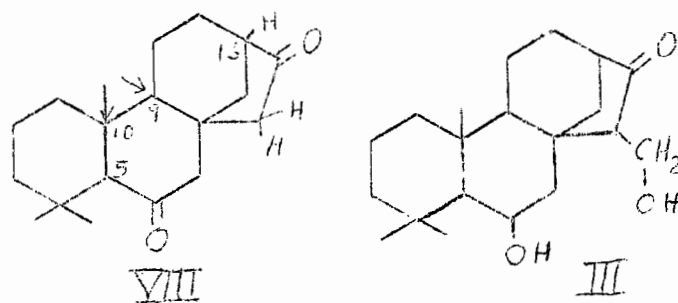


De acuerdo con la fórmula elemental, hay 4 anillos en la molécula de la turbicoritina (ausencia de dobles ligaduras por ultravioleta). Los anillos A, B y C dan origen al fenantreno, el anillo D sólo puede estar insertado entre las posiciones 8 y 13, para explicar la presencia de una cetona en anillo de 5 miembros (IV) y la formación de 1,7-dimetilfenantreno.



La cetona IV tiene tres protones vecinos pero solamente 2 intercambiables por deuterio, ya que uno de ellos no es enolizable por estar insertado en cabeza de puente.

El C metilo aislado se podría encontrar insertado en los carbonos C-5, C-9, C-10 o C-13. C-13 queda eliminado porque se demostró que en esta posición existe un hidrógeno en cabeza de puente. También queda eliminada la posición C-5, porque al oxidar el alcohol IX a cetona, se encuentran presentes tres hidrógenos activos.



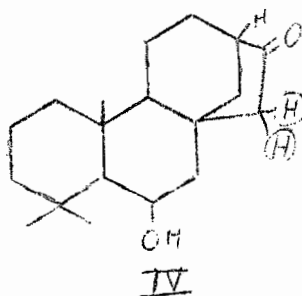
C-9 se elimina porque, siendo un producto natural, si se encontrara en esa posición, no seguiría la regla del isopreno. Queda, por lo tanto, solamente la posición C-10 para el C-metilo aislado.

La interpretación de los espectros y la evidencia química permiten proponer la fórmula III para la cetona obtenida por oxidación de la turbicoritina con ácido peryódico.

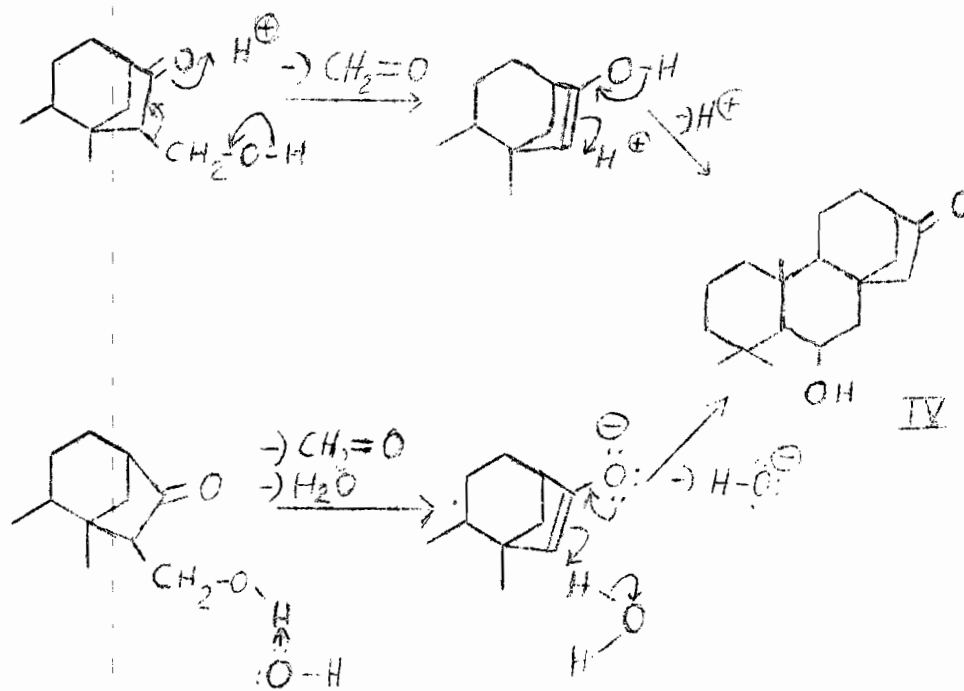
En el espectro en el I. R. hay una banda ancha e intensa que corresponde a un grupo alcohólico primario entre $1,010$ y $1,100 \text{ cm}^{-1}$. A $3,400 \text{ cm}^{-1}$ aparece solo una banda ancha para grupos oxhidrilo; esta banda no presenta modificación por dilución, demostrándose así que la asociación de los grupos OH es de tipo intramolecular.

El espectro de rnm muestra tres grupos metilo a 0.90 , 0.93 y 1.17 ppm; entre 2 y 2.6 aparece un multiplete que corresponde a dos protones alfa al grupo carbonilo y a uno de OH; entre 3.17 y 5.30 ppm aparece un multiplete complejo que integra para cuatro protones, dos del CH_2OH , uno del protón α al OH secundario y otro de OH (en puente de hidrógeno).

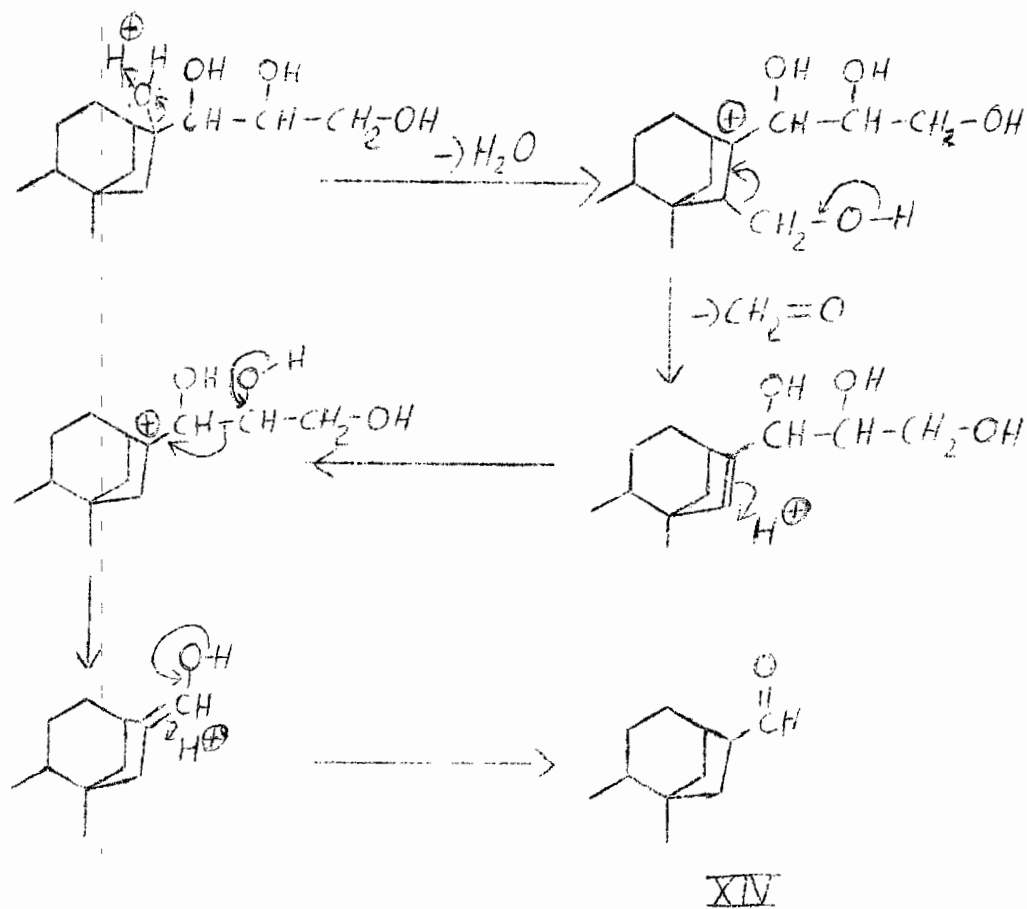
En la cetona IV se fija la posición del carbonilo en C-16, porque es la única posición en que se pueden tener tres protones α al carbonilo, de los cuales solo dos son intercambiables con deuterio.

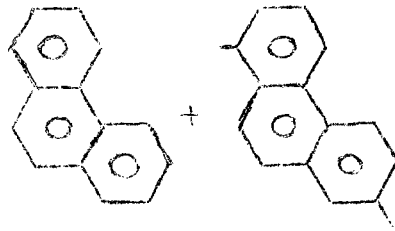


Al mismo tiempo se puede fijar en la cetona III, por exclusión, la posición del grupo CH_2OH en C-15, ya que es la única posición en la que se podría eliminar formaldehído, de acuerdo con el mecanismo de eliminación retroaldólica:

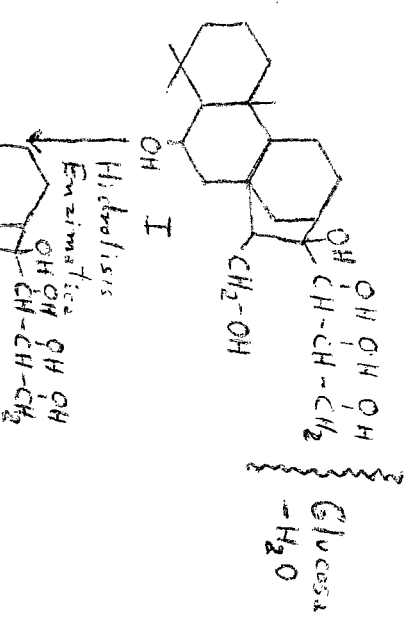


La formación del aldehído XIV, por tratamiento de la turbicorina con ácido clorhídrico, puede explicarse por un mecanismo similar:

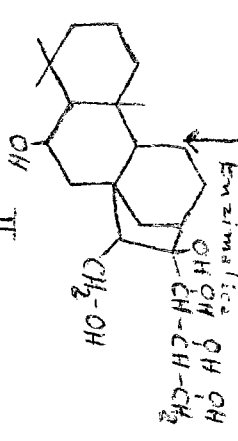




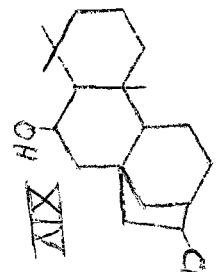
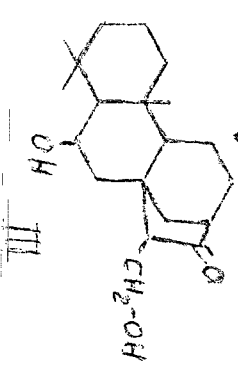
Se Δ
-H₂



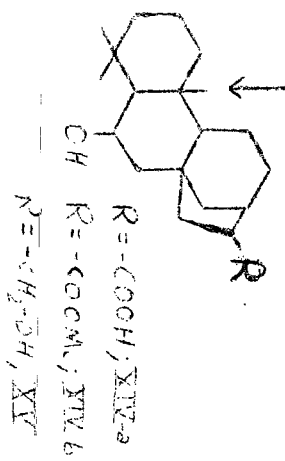
Hydrolysis
Enzymatic



HIO₄



HCl



Aun cuando el grupo OH se colocó en C-6, en realidad podría haberse encontrado también en C-11. Sin embargo, se elimina esta última posibilidad porque al acetilar la cetona IV, se afecta una de las señales en el espectro de rnm, correspondiente a uno de los gem-metilos, simplificándola, ya que sólo se ve una señal a 0.95 ppm, en vez de las dos que existían en la cetona IV a 0.95 y 0.87 ppm.

Un efecto similar se observa al comparar el espectro de rnm de la cetona IV con el de la cetona X. La transformación del grupo oxhidrilo en C-6 a carbonilo, produce un desplazamiento de 13 cps en una de las señales de los gem-metilos, en tanto que en el otro el desplazamiento es de sólo 1 cps.

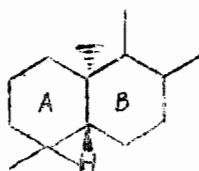
Estos efectos no serían posibles si el grupo oxhidrilo estuviera en la posición 11, ya que a mayor distancia, ambos metilos se afectarían de manera similar.

La acetilación del oxhidrilo terciario, que se encuentra en la posición C-16, de el glucósido y la aglucona, puede explicarse por la ayuda anguimérica que le presta el acetato del oxhidrilo del carbono C-21 (8).

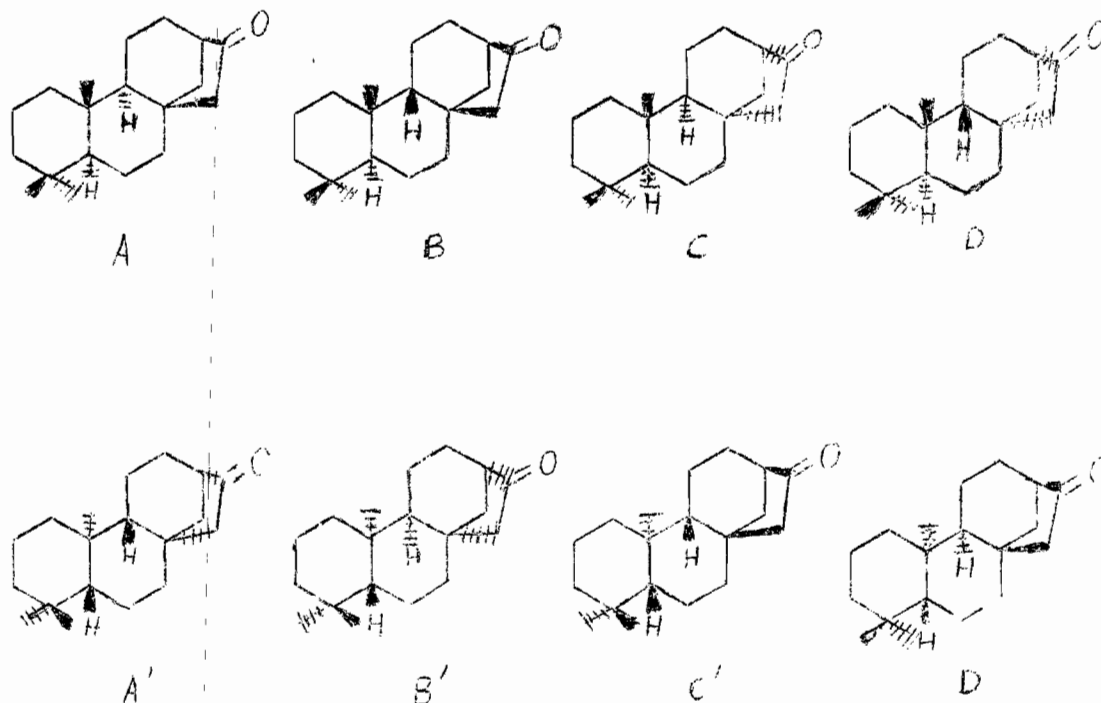
ESTEREOQUIMICA.

El estudio de la estereoquímica de la turbicoritina es particularmente difícil, ya que esta sustancia posee 10 centros asimétricos (256 estereoisómeros posibles). Se decidió, por lo tanto, hacer primero el estudio en la cetona IV, que tiene sólo 6 centros asimétricos (32 estereoisómeros posibles). Es de hacer notar que en este caso no se sigue la regla normal 2^n (en donde n es el número de centros asimétricos) para determinar el número de estereoisómeros, sino 2^{n-1} , ya que la estereoquímica de los centros 13-8 está mutuamente condicionada.

Cuando se trata a la cetona X con metóxido de sodio en deuterometanol se intercambian tres protones α a la cetona por deuterio. Para comprobar si durante este proceso ocurría una isomerización, se trató la cetona X en condiciones similares a las descritas anteriormente pero utilizando metanol. No ocurre isomerización apreciable, como se observa en la comparación de los espectros de rmn e IR y en el punto de fusión que no cambian. Como en estas condiciones puede ocurrir inversión en C-5, en la mezcla de estereoisómeros en equilibrio debe predominar el termodinámicamente más estable que es el trans (17). En este caso el compuesto más estable corresponde con el inicial que por consiguiente debe ser A/B trans.



Quedarían entonces las siguientes posibilidades de estereoisómeros, con la unión de los anillos A/B trans.



En donde hay cuatro pares de enantiómeros; el par A-A' corresponde a la estereoquímica del 17-norfilocladano y por lo tanto queda excluido, puesto que el 17-norfilocladano resultó diferente al hidrocarburo XII. Debido a la regla biogénica del isopreno para la estereoquímica de los diterpenos (9), las fórmulas B-B' y D-D' son muy poco probables, ya que la regla predice unión trans-anti. La fórmula C corresponde a la estereoquímica de la 17-norcetona del (-) kaureno que ha sido ya descrita (10-12). Esta es la única posibilidad lógica para la estereoquímica del núcleo básico de la turbicoritina.

Se decidió, por lo tanto, establecer una correlación entre los productos de

degradación del glucósido y el (-) kaureno. Para esto había que eliminar el oxhidrilo en 6 de la cetona IV. El método que nos parecía más adecuado era preparar el tosilato de la cetona IV y reducirlo con LiAlH_4 , oxidando después con el reactivo de Jones para obtener la cetona XVI, que debería ser idéntica a la 17- α -kauranona (XIX)*.

El espectro de rmn del tosilato de la cetona IV presenta cuatro protones aromáticos entre 7.20 y 7.90 ppm que forman dobletes y un metilo de anillo aromático en 2.46 ppm. La integración está de acuerdo para una fórmula $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{S}$, pero el producto no es cristalino, aunque da una sola mancha en cromatopla. Sin embargo, al tratar al tosilato con LiAlH_4 en éter y luego oxidarlo con reactivo de Jones, no se obtiene la cetona XVI, sino la cetona V, que también se obtiene como subproducto en la descomposición de la cetona III con ácido clorhídrico; esta cetona tiene una fórmula $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}$ y corresponde a la cetona IV deshidratada. La posición de la doble ligadura en $\Delta 5-6$ se infiere por la presencia de un solo protón vinílico en la rmn.

Al tratar el tosilato con colidina a 180° se obtiene una mezcla de dos olefinas, $\Delta 5-6$ y $\Delta 6-7$, como puede verse en el espectro de rmn de la mezcla. La integración de los protones vinílicos da 1.57, lo cual indica que las olefinas están en una relación aproximada de 57% de la olefina disustituida y 43% de la olefina trisustituida.

La reducción catalítica de las olefinas da una mezcla de la cetona XVI y del isómero XVI-a, en una relación de 86% y 14%, respectivamente. Esta mezcla se separó por cromatografía en fase vapor.

*Agradezco al Dr. R. H. B. Galt, de Imperial Chemical Industries Ltd., Welwyn, Hetts, England, la muestra de (-)kaureno que amablemente me envió.

La cetona XVI resultó igual a la 17-norkauran 18-Ona, por p. f. de la mezcla e identidad de los espectros de IR y de nmr así como por DC* (9).

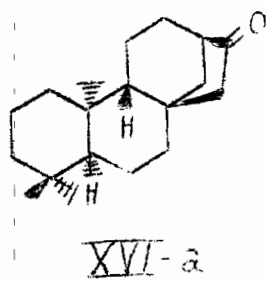
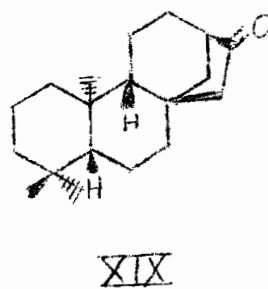
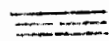
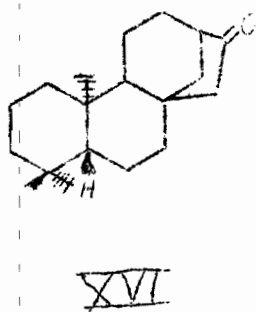
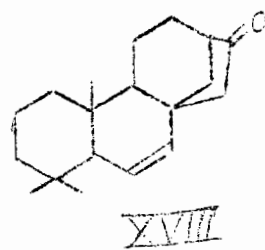
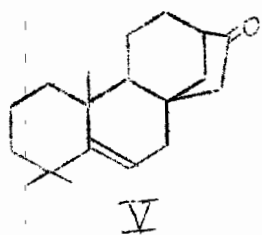
En la reacción de eliminación del tosilato de IV, el único centro asimétrico que se afecta es el C-5, de la olefina V, mientras que en la olefina disustituida XVII, este centro permanece inalterado.

Como la mayor parte de la mezcla de olefinas está constituida por la XVII (ca. 57%), al hidrogenar la mezcla, el isómero que se obtiene en mayor proporción debe ser aquel en el que la estereoquímica en C-5 no ha cambiado (por lo menos 57%). En la hidrogenación de la olefina trisustituida V, el isómero que debe predominar es el A/B trans, ya que en este caso la reacción habrá ocurrido por la parte superior de la molécula que es la menos impedida.

El hidrocarburo XII debe ser A/B trans, puesto que se obtiene como único producto de la reducción de Wolff-Kischner de la cetona X, ya que en esas condiciones predomina el isómero A/B trans más estable. En la hidrogenación de la olefina XI, se obtiene un 70% del hidrocarburo XII, que como se acaba de demostrar tiene una configuración A/B trans. Por lo tanto, el ataque principal en la molécula ocurre por la parte superior, como en el caso de la olefina XI.

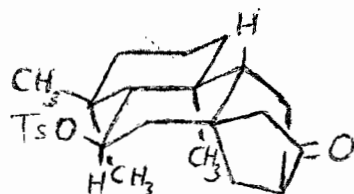
La proporción en que se obtiene la cetona XVI y su isómero XVI-a está de acuerdo con las observaciones anotadas. De la hidrogenación de la olefina XVII (57%) debe obtenerse un 57% de la cetona XVI y de la olefina V (43%), un 30% adicional, suponiendo que la relación de isómeros sea la misma que en la hidrogenación de la olefina XI. Esto daría un total de 87% de la cetona XVI, que concuerda bastante bien con el valor encontrado de 86%.

*Agradezco al Dr. G. Ourisson del Institut de Chimie, Faculté des Sciences, Strasbourg, la determinación del dicroísmo circular de este producto.



La correlación con la 17-norcetona del (-)Kaureno prueba al mismo tiempo la estructura y la estereoquímica de la cetona IV, con excepción de la estereoquímica del C-6.

La formación de la cetona V a partir del tosilato de la cetona IV se explica por el impedimento estérico en la parte inferior del carbono 6 (3 interacciones 1-3 axiales) que impide el ataque "normal" y favorece así la eliminación cis del grupo tosilato (con el anillo B en forma de bote). El OH en 6 debe ser por lo tanto β ecuatorial.



Esta última conclusión está de acuerdo con la reducción de la cetona X con LiAlH_4 que da un alcohol epi IX-e, el cual muestra en el IR mucho menor grado de asociación intermolecular que el alcohol IX, tal como corresponde a un alcohol con mayor impedimento estérico.

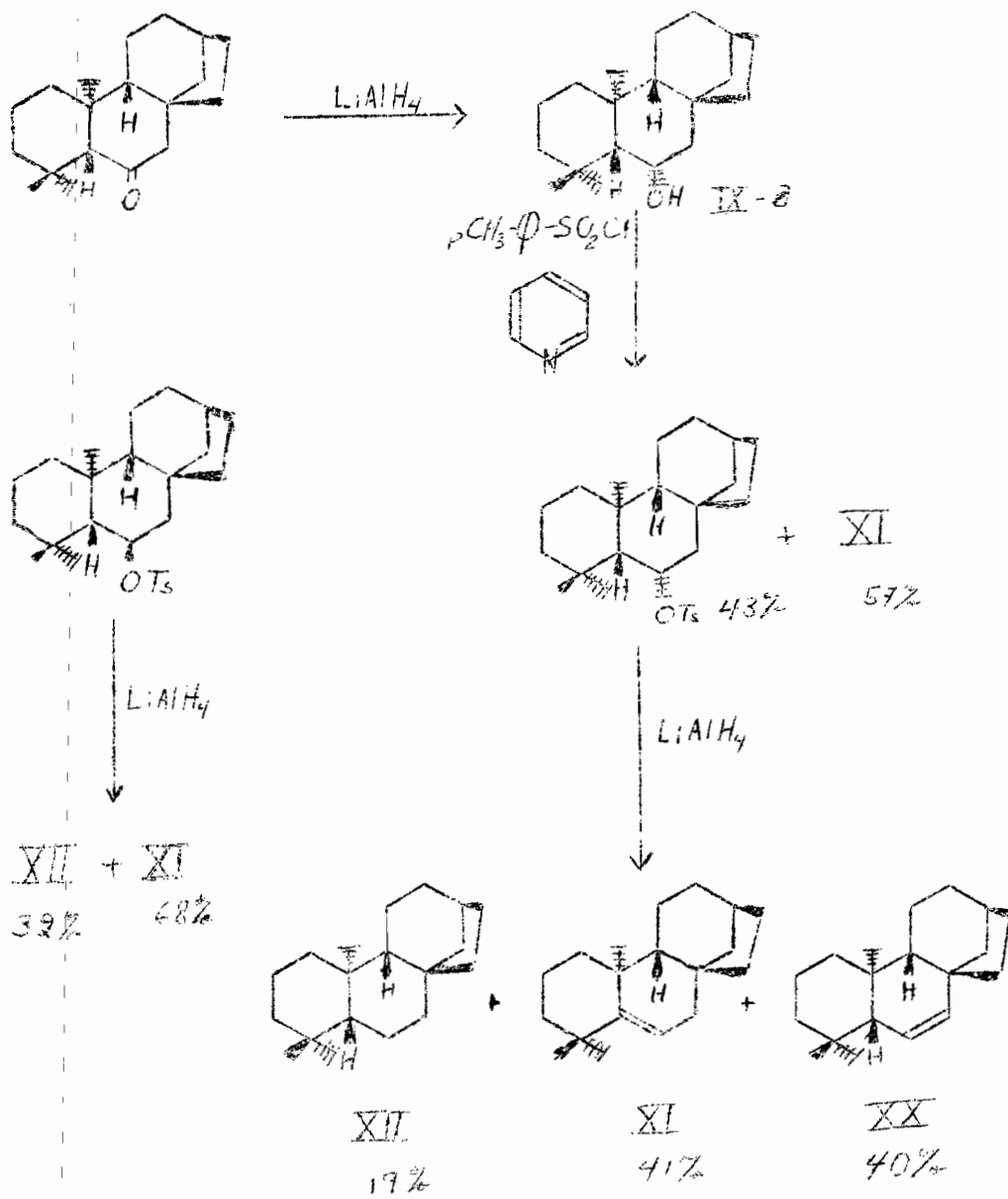
Para probar la estereoquímica en C_6 se decidió hacer los tosilatos de los alcoholes IX y IX-e, puesto que se sabe que las reacciones de estos compuestos son altamente sensibles a efectos estéricos. Se prepararon con cloruro de p-toluensulfonilo y piridina a temperatura ambiente se comenzaron a observar diferencias desde su formación. En el caso del alcohol normal IX, éste se transforma totalmente después de 48 horas, como puede comprobarse por cromatografía en placa delgada. El producto de reacción, un aceite que da una sola mancha

en cromatografía en placa delgada, es un tosilato como puede verse por su espectro de resonancia magnética nuclear. En el caso del alcohol epi IX-e, el alcohol se transforma totalmente sólo después de 72 horas y el producto que se obtiene es una mezcla de aproximadamente 43% del tosilato y 57% de olefina XI (de acuerdo con el espectro de resonancia magnética nuclear). El tosilato del alcohol epi se purificó por cristalización fraccionada de hexano.

Ambos tosilatos se trataron en condiciones idénticas con LiAlH_4 en éter. El tosilato del alcohol normal da una mezcla de la olefina XI (68 %) y del hidrocarburo XII (32%). Ambos productos corresponden a los anteriormente obtenidos. En la reacción con el tosilato del alcohol epi, se obtuvieron las olefinas XI (41%) y XX (40%), así como el hidrocarburo XII (19%), según se determinó por cromatografía en fase vapor.

Todos estos resultados se pueden interpretar de la siguiente manera: La mayor rapidez de formación del tosilato del alcohol normal está de acuerdo para un alcohol β ecuatorial, como se le ha asignado. La formación de la olefina XI como subproducto en la obtención del tosilato del alcohol epi, se puede explicar a través de un mecanismo de eliminación trans del tosilato, por ataque de la piridina sobre el hidrógeno en C_5 (β axial). En el tosilato normal se requeriría una eliminación cis, con ataque de la base sobre el hidrógeno en C-5, que no ocurre en las condiciones de la reacción, así como tampoco la formación de una olefina disustituida, por ser ésta una reacción de más alta energía.

La formación de la olefina XX en el caso de la reacción del tosilato epi con LiAlH_4 y su ausencia en la reacción con el tosilato normal, se explica por un razonamiento análogo. Para obtener la olefina disustituida es necesario que el



ataque de la base ocurra sobre uno de los hidrógenos del carbono C_7 . En el tosilito normal, el hidrógeno trans al grupo tosilito, está sumamente impedido por estar en la parte inferior de la molécula y vecino a la cabeza de puente en C_8 , que tiene un sustituyente α axial y por lo tanto no es fácil de atacar. La eliminación cis no ocurre hacia el carbono secundario por ser esta una reacción de más alta energía. En el tosilito epi, el hidrógeno trans en C_7 con respecto al grupo tosilo, es β axial, se encuentra en la parte superior de la molécula y por consiguiente, está menos impedido, por lo que se produce la eliminación.

Competencia entre eliminación y sustitución.

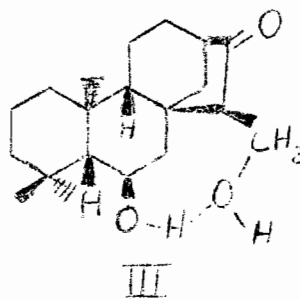
En el tosilito normal existe un gran impedimento estérico para la sustitución y esta reacción debe ser por consiguiente lenta; sin embargo, comparando la proporción de sustitución para el tosilito normal y para el tosilito epi, se ve que ésta es mayor en la reacción del tosilito normal. Esto se debe a que para el tosilito normal también la eliminación es difícil, puesto que tiene que ocurrir a través de un mecanismo de eliminación cis, posible sólo si el anillo B tiene conformación de bote, que debe ser menos estable. En el alcohol epi la sustitución es más fácil pues la posición de ataque por la parte superior de la molécula no tiene gran impedimento estérico, pero la eliminación predomina en una proporción mayor que para el tosilito normal. La explicación es que es que en este caso también la eliminación es más fácil, puesto que puede ocurrir a través de un estado intermediario trans y hacia dos posiciones, C_5 y C_7 .

La relación de olefina di y de olefina: trisustituidas que se forma en la eliminación del tosilito epi con $LiAlH_4$ de 1:1, indica que se forman con la misma velocidad, a pesar de que la olefina trisustituida y su estado de transición son más estables; esto se compensa porque el hidrógeno en C_5 tiene un impedi-

mento estérico mayor.

En igual forma se puede explicar la formación de las cetonas V y XVII, que se obtienen por eliminación con colidina del tosilato de la cetona IV.

El hecho de que en la cetona III se observe una fuerte asociación intramolecular, puede explicarse solamente si el grupo $-\text{CH}_2\text{OH}$ en C_{15} es β , igual que el OH en 6, ya que en esa forma los dos grupos se encuentran a la distancia necesaria para formar puentes de hidrógeno. Se podría pensar que la formación del puente de hidrógeno fuera entre el grupo $-\text{CH}_2\text{OH}$ y el carbonilo en C_{16} , sin embargo, la formación del puente afecta la banda del oxhidrilo en C_6 en el IR, pues mientras en el espectro de la cetona IV se observa una banda bien definida en 3600 cm^{-1} , correspondiente a este oxhidrilo, esta banda desaparece en el espectro de la cetona III, en donde sólo se observa una banda ancha a 3400 cm^{-1} . Consecuentemente, la posibilidad antes mencionada queda excluida y, por lo tanto, la estereoquímica de la cetona III debe ser la siguiente:



Al quedar determinados siete centros asimétricos en la cetona III, solamente quedan por determinar tres centros asimétricos en la turbicorina o en la turbicoritina, para tener la estructura espacial total.

PARTE EXPERIMENTAL*

Turbicorina.- La muestra analítica se cristalizó de metanol-agua p.f. 244-245°; $[\alpha]_D^{22} = -48.3^\circ$ (c = 5.7: piridina).

Anál. calc. para $C_{29}H_{50}O_{11} \cdot 1/2 H_2O$: C, 59.67; H, 8.80
 Encontrado: C, 59.42; H, 8.48

* Los puntos de fusión se determinaron en un bloque de Kofler, y no están corregidos. Los espectros en el infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 21 en solución en cloroformo y los espectros en el ultravioleta (UV) en un espectrofotómetro Beckman DK-2 en solución etanólica, a menos que se indique otra cosa. Los espectros de resonancia magnética nuclear (rmn), se determinaron en solución en $CDCl_3$, con tetrametilsilicio como referencia interna, en un aparato Varian A-60 y los valores de las señales se dan en partes por millón (ppm) y los desplazamientos de las mismas, en ciclos por segundo (cps). Los espectros de masa fueron determinados en el Laboratorio de Investigación de la Universidad de Stanford, California, U.S.A. y en el "Institut de Chimie des Substances Naturelles" Gif-sur-Yvette, Francia. Las cromatografías en fase vapor (cfv) se efectuaron en un aparato Aerograph modelo A-700. Las determinaciones de dicroísmo circular se efectuaron en el Instituto de química de la facultad de Ciencias de Estrasburgo. Los microanálisis fueron determinados por el Dr. Franz Pascher, Bonn, Alemania. Se usó alúmina Woelm para las cromatografías en columna y Gel de Sílice G Merck para la cromatografía en placa delgada (cromatoplacas), utilizando sulfato cérico como revelador.

Acetilación de la turbicorina.-

a) Nonacetato.- Se acetilaron 500 mg de turbicorina (p.f. 244-245°) con 5 ml de anhídrido acético y 5 ml de piridina anhidra, calentando 3 horas a baño maría. Se vertió en agua con hielo y el producto sólido que se obtuvo se filtró, se lavó con ácido clorhídrico al 5% dos veces y luego con agua hasta neutralidad. Rendimiento, 740 mg: p.f. 204-210°. La cromatoplaaca desarrollada con acetato de etilo, muestra una sola mancha.

La muestra analítica se cristalizó tres veces de metanol-acetato de etilo hasta p.f. constante de 239-240° (tubo cerrado) y 248-250° (Kofler). $[\alpha]_D^{22}$ -29.4° (c = 3.195, cloroformo). El espectro de rnm integra para 9 grupos acetilo. (fig. 1).

Anál. calc. para $C_{47}H_{68}O_{20} \cdot 1MeOH$: C, 58.52; H, 7.36;
acetilos 39.32

Encontrado: C, 58.62; H, 7.16;
acetilos 41.9

b) Octacetato.- Se acetilaron 100 mg. de turbicorina (p.f. 244-245°) en la forma anterior, pero sin calentamiento, dejando la reacción 24 horas a temperatura ambiente. Rendimiento, 150 mg: p.f. 204-215°. La muestra analítica se cristalizó de metanol-acetato de etilo hasta p.f. constante de

239-240° (tubo cerrado): $[\alpha]_D^{22} = -28.2^\circ$, (c=3.11; clorormo). El espectro de rmn integra para 8 grupos acetilo.

Anál. calc. para $C_{45}H_{66}O_{19} \cdot 1MeOH$: C, 58.58; H, 7.49
acetilos 36.51
Encontrado: C, 58.16; H, 7.18;
acetilos 35.9

Saponificación del nonacetato de turbicorina.- Se saponificaron 200 mg del acetato (p.f. 239-240°), con 50 ml de potasa metanólica al 10% reflujaendo una hora. El producto de la reacción se diluyó con agua, se neutralizó con ácido clorhídrico y después de concentrar al vacío hasta pequeño volumen precipitó un producto cristalino. Rendimiento, 110 mg: p.f. --- 243-245°. Se recristalizó dos veces de metanol-agua (p.f. 244-245°) y se comparó con la turbicorina original, resultando idénticos en su espectro en el I.R. y el p.f. de la mezcla, que no se abate.

Acetilación con acetato de isopropenilo.- Se acetilaron 100 mg de turbicorina (p.f. 239-240°) con 2 ml de acetato de isopropenilo y 1 mg de ácido p-toluensulfónico; después de 48 h. a temperatura ambiente, se diluyó con 5 ml de metanol y después de haber neutralizado con 50 mg de bicarbonato de sodio, se -

evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo (p.f. 204-210°), se recristalizó de acetato de etilo metanol hasta p.f. constante (248-250°) (Kofler); este producto se comparó con el nonacetato, resultando idénticos en I.R., comportamiento en cromatoplaaca desarrollada con acetato de etilo y el p.f. de la mezcla no sufre abatimiento.

Turbicoritina.- La turbicoritina, obtenida por hidrólisis enzimática (4), se cristalizó para muestra analítica de metanol-agua. El producto secado al vacío es altamente higroscópico: p.f. 151-153° (transición); 270-273°; $[\alpha]_D^{22}$ -52.4° (c = 3.0 piridina); sin máximo de absorción el U.V. entre 206 y 350 m μ , absorción a 206 m μ , ϵ , 7.65 (C, 7.8 mg/10 ml).

Anál. calc. para $C_{23}H_{40}O_6 \cdot 1/2 H_2O$: C, 65.53; H, 9.80

C-metilo 3.62

Encontrado:

C, 65.45; H, 9.42

C-metilo, 4.43

Acetilación de turbicoritina.-

a) Hexacetato.- Se acetilaron 300 mg de turbicoritina (p.f. 150-153°) con 3 ml de anhídrido acético y 3 ml de piridina anhidra, calentando 3 horas a baño maría. Después de enfriar se vertió en agua helada, obteniéndose un producto sólido que se filtró,

se lavó con ácido clorhídrico al 5% dos veces y después con agua hasta neutralidad. Rendimiento: 480 mg. En cromatoplaça desarrollada con cloroformo-metanol 97.3, se observa una mancha principal y otra más polar. El acetato se purificó por cromatografía en placa gruesa y se cristalizó de metanol para muestra analítica; p.f. 236-238°. El espectro de rmn -- integra para 6 grupos acetilo (Fig. 2).

Anál. calc. para $C_{35}H_{52}O_{12} \cdot 1 \text{ MeOH}$: C, 62.04; H, 8.09
 acetilos, 37.06
 Encontrado: C, 61.95; H, 7.72;
 acetilos, 39.8

b) Pentacetato.- Se acetilaron 375 mg de tur-- bicoritina (p.f. 151-153°) en las condiciones anteriores, pero sin calentamiento, dejando la reacción 24 horas a temperatura ambiente. Rendimiento 500 mg. En cromatoplaça se observa una mancha principal y -- otra menos polar. El producto se purificó por cromatografía en placa gruesa y se cristalizó de metanol -- para muestra analítica; p.f. 202-204°; $[\alpha]_D^{22} -32.9^\circ$ (c = 3.075, cloroformo). El espectro de rmn integra 5 grupos acetilo.

Anál. calc. para $C_{33}H_{50}O_{11} \cdot \text{MeOH}$: C, 62.36; H, 8.31;
 acetilos, 32.86
 Encontrado: C, 62.10; H, 7.85;
 acetilos, 32.87

Determinación de la naturaleza de la cadena --
polioxhidrilada de la turbicoritina.--

a) Moles de ácido peryódico consumidos.-- Se di-
solvieron 103 mg de turbicoritina (p.f. 151-153°) en
10 ml de metanol, se agregaron 50 ml de una solución
acuosa aproximadamente 0.03 M de H_5IO_6 (6.8385 g/ --
1000 ml) y se dejaron reaccionar 12 horas. Al mismo
tiempo se dejó un testigo en iguales condiciones.

Al matraz con la mezcla de reacción y al del --
testigo se les agregaron 5 g de KI en 50 ml de agua y
10 ml de ácido sulfúrico 1:10 y se titularon con tio-
sulfato de sodio 0.1 N. La diferencia entre lo consu-
mido en el testigo y lo consumido en la reacción, fué
13.8 ml de HIO_4 , que equivalen a 2.82 moles de ---
 HIO_4 .

b) Moles de ácido fórmico producidos.-- 0.19265
g de turbicoritina (p.f. 151-153°) se oxidaron con --
ácido peryódico en la forma descrita anteriormente.
El líquido de reacción se diluyó con 20 ml de agua -
y se tituló potenciométricamente con NaOH 0.1 N; en
la neutralización del ácido fórmico, se consumieron
89 ml (0.04097 g), correspondientes a 1.95 moles.

c) Moles de formaldehído producidos.-- Se some-
tieron a una oxidación con ácido peryódico 0.19265 g
de turbicoritina (p.f. 151-153°) en la forma arriba
descrita. La mezcla de reacción se arrastró con -

vapor de agua, recogién dose 250 ml del destilado al que se le agregaron 50 ml de solución al 1% de dime- dona en etanol al 50% y se dejó reposar durante 12 - horas, después de las cuales se filtró el precipitado formado. P.f. 189-190°; no se abate el p.f. de la -- mezcla con una muestra auténtica de formaldimedona. - Rendimiento, 107.2 mg, equivalentes a 0.30 moles.

Oxidación con ácido peryódico de la turbicoritina. --
na.- Una mezcla de 2.785 g de turbicoritina -- (p.f. 151-153°) en 80 ml. de metanol y 5.45 g de áci- do peryódico en 35 ml de agua se agitó en frío duran- te una hora y se dejó reposar 12 horas a temperatura ambiente. El producto se vertió en 150 ml de agua, - se neutralizó con NaHCO_3 , se extrajo con éter y des- -- pués de lavar la solución etérea con agua y evaporar a sequedad, se obtuvo una espuma blanca con residuo. Rendimiento, 2.0 g; p.f. 98-100°; da prueba positiva con los reactivos de Tollens y Benedict. Este sólido no puede cristalizarse; en cromatopla ca desarrollada con benceno-acetato de etilo 35/65, muestra una sola mancha.

Para confirmar su pureza se cromatografió en pla ca gruesa, desarrollada con los mismos disolventes. - La fracción correspondiente se eluyó con AcOEt-MeOEt 80:20 y el filtrado se evaporó a sequedad. El resi- -- duo, que resultó un líquido viscoso, se disolvió en -

éter y evaporó nuevamente el disolvente, dejando un polvo blanco de p.f. 98-100°; $[\alpha]_D^{20} -35.8^\circ$ (c = 2.48; piridina); rmn, fig. 3. Este polvo da también prueba positiva con los reactivos de Tollens y Benedict y se altera rápidamente formando un peróxido (libera yodo al tratarlo con solución de KI) y desprendiendo olor a formaldehído.

Acetatos de la cetona III.- Con 2 ml de anhídrido acético y 2 ml de piridina se acetilaron 200 mg de la cetona (p.f. 98-100°), dejando la reacción 24 horas a temperatura ambiente. Después de tratar el producto de reacción en la forma acostumbrada, se obtuvieron 210 mg de un aceite que da dos manchas en cromatoplaça desarrollada con benceno acetato de etilo 80/20. Estas dos fracciones se separaron en placa gruesa desarrollada con la misma mezcla de disolventes.

a) Fracción menos polar.- Aceite, cuyo espectro de rmn integra para dos acetatos. En el I.R. no se observa banda de OH. Da pruebas positivas de Tollens y Benedict.

b) Fracción más polar.- Producto cristalino que se recristalizó de metanol para muestra analítica; p.f. 293-295°. Da prueba positiva de Tollens y Benedict y después de un tiempo de estar almacenada da prueba positiva con yoduro de potasio y engrudo de almidón. La integración del espectro de rmn correspon-

de a un grupo acetato y da una banda de OH en el --
I.R.

Anál. calc. para $C_{22}H_{34}O_6$: C, 66.98; H, 8.69

Encontrado: C, 66.87; H, 8.35

Reducción del monoacetato de la cetona III.- Se disolvieron 70 mg del acetato (p.f. 293-295°) en 10 ml de tetrahidrofurano anhidro y se añadieron a una suspensión de 0.2 g de $LiAlH_4$ en 100 ml de éter anhidro. Se reflujo la mezcla durante tres horas y el exceso de $LiAlH_4$ se descompuso con solución saturada de sulfato de sodio en agua, se filtró y el precipitado se lavó con tetrahidrofurano. El filtrado se evaporó a sequedad, dejando un residuo sólido que pesó 50 mg. Este producto se recristalizó de metanol acetato de etilo; p.f. 154-156°. El punto de fusión de la mezcla con el triol obtenido por reducción directa de la cetona III, no se abate y los I.R. son idénticos.

Reducción de la cetona III.- Se disolvieron 3 g de la cetona en 50 ml de tetrahidrofurano anhidro, se añadieron sobre una suspensión de un gramo de $LiAlH_4$ en 250 ml de éter anhidro y se reflujaaron durante 12 horas. La hidrólisis se llevó a cabo agregando solución acuosa saturada de sulfato de sodio, se filtró, se lavó el residuo sólido con tetrahidrofu

rano y se evaporó el filtrado a sequedad. Se obtuvieron 2.8 g del triol VI. Para muestra analítica se cristalizó de acetato de etilo; p.f. 156-158°.

Anál. calc. para $C_{20}H_{34}O_3 \cdot 2AcOEt$: C, 67.43; H, 10.22

Encontrado: C, 67.62; H, 10.05

Acetato del triol VI.- A 200 mg del triol VI, se agregaron 2 ml de anhídrido acético y 2 ml de piridina anhidra, calentando 4 horas al baño de vapor. Después de tratar el producto en la forma habitual se obtuvo un aceite homogéneo que da una sola mancha en cromatoplaça desarrollada con benceno-acetato de etilo 60/40. Su espectro de rnm integra para tres grupos acetilo.

Oxima de la cetona IV.- A 280 mg de la cetona III (p.f. 98-100°) se agregaron 280 mg de clorhidrato de hidroxilamina en 5 ml de piridina y 5 ml de metanol anhidro y se refluaron por dos horas. Los disolventes se evaporaron al vacío y la oxima se cristalizó de metanol. Rendimiento, 185 mg. En cromatoplaça desarrollada con cloroformo-metanol, 90/10, da una sola mancha. La muestra analítica se recristalizó una vez más de metanol; p.f. 268-270° (tubo cerrado).

Anál. calc. para $C_{19}H_{31}O_2N$: C, 74.71; H, 10.23; N, 4.59

Encontrado: C, 74.35; H, 10.14; N, 4.82

Tiocetal de la cetona III.- Se disolvieron 900 mg de la cetona III en 15 ml de benceno anhidro y se le agregaron 5 ml de etanditiol, 7 ml de solución etérea de BF_3 y 2 g de sulfato de sodio anhidro. La mezcla de reacción se dejó durante 48 horas a temperatura ambiente. Después se evaporó al vacío hasta sequedad, se agregó hielo y se extrajo con cloroformo, lavando con sosa al 5% y después con agua; se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. Se obtuvieron 850 mg de producto crudo que en cromatoplaça desarrollada con benceno-acetato de etilo 60/40, da dos manchas.

Este producto se cromatografió en 50 g de alúmina neutra II, eluyendo con benceno. Se obtuvieron 320 mg de un sólido cristalino que después de recristalizarlo de metanol tiene un p.f. de 227-228°. En cromatoplaça desarrollada con benceno-acetato de etilo 60/40, da una sola mancha. La muestra analítica se cristalizó de metano; p.f. 230-231°.

Anál. cal. para $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{OS}_2$: C, 68.79; H, 9.34; S, 17.48;

M, 366.60

Encontrado: C, 68.76; H, 9.41; S 17.22

M 364. (Rast)

Desulfuración del tiocetal.- El tiocetal anterior (320 mg se disolvió en 200 ml de etanol y se añadieron 1.5 ml de níquel Raney W-7 en etanol. Se re--

fluyó por 10 horas, se filtró y se evaporó a sequedad, dando un producto cristalino con p.f. 120-128° que pesó 230 mg (alcohol IX). La muestra analítica se sublimó al vacío a 95°/0.01 mm; p.f. 143-145°; $[\alpha]_D^{21}$ -41.8° (c = 7.0; cloroformo).

Anál. calc. para $C_{19}H_{32}O$: C, 82.54; H, 11.66; M. 276.04
 Encontrado: C, 82.63; H, 11.76; M. 276 (por espectrometría de masas).

Acetato del alcohol IX.- Se disolvieron 40 mg del alcohol IX en 0.5 ml de piridina anhidra y 0.5 ml de anhídrido acético y se calentó al baño de vapor durante 3 horas. Después de tratar la mezcla de reacción en la forma habitual, se obtuvo un aceite homogéneo que da una sola mancha en cromatoplaque desarrollada con benceno-hexano 75/25. El espectro de rnmn integra para un acetato.

Oxidación de la cetona III con reactivo de Tollens.- Se disolvió 1 g de la cetona III en la menor cantidad posible de MeOH y se vertió sobre 150 ml de reactivo de Tollens. La solución se calentó en baño de vapor 1/2 hora. Se produjo un espejo de plata que recubrió toda la superficie interior del matraz. Al líquido de reacción se le agregó amoníaco concentrado (3 ml) y se filtró para separar el residuo negro formado. Al agregar HNO_3 hasta pH-2 -

al líquido filtrado, no hubo formación de precipitado. El líquido se extrajo con éter y se evaporó a sequedad sin dejar residuo. El precipitado negro se extrajo con acetato de etilo y se evaporó a sequedad, obteniéndose 800 mg de un producto que da 3 manchas en cromatoplaaca desarrollado con acetato de etilo-hexano 60/40. Este producto se cromatografió en 100 g de alúmina básica II, empleando la misma mezcla de disolventes que para la cromatoplaaca. Se reunieron las fracciones 4 a 9, cristalinas, que pesaron 300 mg y que aún daban 2 manchas en cromatoplaaca.

Estos 300 mg se recromatografiaron en alúmina básica I eluyendo con acetato de etilo-hexano 50-50. Se obtuvieron 2 fracciones; la primera pesó 38 mg y corresponde al producto V; la segunda pesó 185 mg y corresponde a la cetona IV. La identidad de estos productos se comprobó por sus puntos de fusión y espectros en el I.R.

Obtención de la cetona IV.- 250 mg de la cetona III, se disolvieron en 25 ml de metanol acuoso al 50% con 10% de ácido clorhídrico y se refluaron 4 h. Por enfriamiento precipitó un polvo blanco que pesó 130 mg; p.f. 143-147°. En cromatoplaaca desarrollada con acetato de etilo-benceno 65/35, se observa una mancha principal y huellas de una menos polar. Para muestra

analítica se purificó en placa gruesa desarrollada -- con la misma mezcla de disolventes y se cristalizó de acetona-agua. Este producto no da prueba positiva -- los reactivos de Tollens y Benedict, tienen un p.f. -- de 165-166° $[\alpha]_D^{22} -54.2^\circ$, (c = 2.1: CHCl_3), rnm Fig. (5), I.R. fig. 6.

Anál. cal. para $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_2$: C, 78.57; H, 10.41; M, 290

Encontrado: C, 78.14; H, 10.06; M. 290 (por espectrometría de masas).

Intercambio con deuterio en la cetona IV.- 106 mg. de la cetona IV (p.f. 165-166°) se disolvieron en 5 ml de deuterometanol en el cual se habían agregado previamente, 2 mg de sodio. Se calentó a 60° durante 15 min. y se dejó a temperatura ambiente durante 48 horas; después de este tiempo se evaporó el metanol y se agregó agua y ácido clorhídrico hasta pH-6. Se -- filtró y el precipitado se disolvió en acetato de etilo-cloroformo, se decoloró con carbón activado (100 mg) y se filtró sobre celita; el filtrado se evaporó a sequedad obteniéndose 106 mg de un producto blanco, cristalino con p.f. 160-163° que muestra por espectrometría de masas pesos moleculares de 290/291 y 292, lo cual -- indica que se intercambian parcialmente dos protones.

Acetato de la cetona IV.- 100 mg de la cetona IV (p.f. 165-166°) se calentaron durante 3 horas con 1 ml de anhídrido acético y 1 ml de piridina. Después de tratar la mezcla de reacción en la forma habitual, se obtuvieron 110 mg de aceite que en cromatoplaaca desarrollada en benceno-acetato de etilo, 80/20, dió una sóla mancha. La rmn integra para un acetato.

Oxima de la cetona IV.- 250 mg de la cetona IV se trataron en la forma descrita en la pág. 3, obteniéndose 225 mg de un producto que resultó idéntico en p.f. e I.R. a la oxima preparada a partir de la cetona III.

Hidrólisis de la oxima de la cetona IV.- Se disolvieron 200 mg de la oxima en 10 ml de etanol, se le agregaron 6 ml de ácido pirúvico, 6 g de acetato de sodio y se calentó a reflujo durante 16 horas; después se evaporó al vacío y se extrajo con acetato de etilo. Por cristalización fraccionada de etanol se separaron 150 mg de la oxima recuperada y 16 mg de un producto que resultó idéntico en el I.R. y en el p.f. a la cetona IV.

Obtención del alcohol IX.- La oxima de la cetona IV (250 mg) se coloca en un tubo de pared gruesa y se le agregaron 2.5 ml de hidrazina al 85% y 7.5 -

ml de etilenglicol, en el cual se había disuelto previamente 25 mg de sodio. Se calentó 2 horas a 200-205° en tubo cerrado. Al enfriar el producto cristaliza directamente en el tubo de reacción. Se vertió en agua y se filtró. Se obtuvo un producto cristalino que pesó 218 mg; (p.f. 150-165°) y que, aunque da un sola mancha en cromatoplaça, por la amplitud del p.f. se ve que es una mezcla. Después de sublimar a 130°/0.05 mm, se obtuvieron 140 mg con un p.f. de 143-145° y quedó un residuo con un punto de fusión indefinido. El sublimado es idéntico al que se obtiene al desulfurar el tiocetal de la cetona III, en el I.R., la rnm (fig.5) y el p.f. de la mezcla

Deshidratación del alcohol IX.- El alcohol IX (140 mg) se disolvió en 15 ml de benceno anhidro libre de tiofeno y se le agregaron 300 mg de P₂O₅. Después de 4 horas de reflujo, se decantó la solución bencénica y se evaporó a sequedad, dejando un residuo aceitoso que dió dos manchas en cromatoplaça desarrollada con benceno, de las cuales la inferior corresponde al alcohol IX recuperado. El aceite se cromatografió en 50 g de alúmina básica I y en las fracciones eluidas con benceno se obtuvieron 106 mg -

de un aceite que da una sola mancha en cromatoplaça, prueba positiva con tetranitrometano y que corresponde al hidrocarburo XI.

Hidrogenación del hidrocarburo XI.- Se hidrogenaron 100 mg del hidrocarburo XI con 10 mg de óxido de platino en 30 ml de AcOH y 10 ml de acetato de etilo. Después de 2 horas consumió el hidrógeno calculado para una doble ligadura y ya no absorbió más. Después de filtrar el catalizador, la solución se vertió en agua, se alcalinizó con sosa a pH-10 y se extrajo con hexano. El disolvente se evaporó a sequedad y el residuo líquido se destiló a 170°/0.01 mm. Se obtuvo un líquido incoloro que se purificó por cvf a 200° en una columna de cobre de 2 m de longitud y 4 mm. de diámetro interno empacada con Silicón DC 200 al 30% en Chromosorb 60/80. Se separaron dos fracciones principales. La primera fracción pesó 32 mg y representa el 42% del total recuperado; es un sólido cristalino con p.f. 74-75°, idéntico al hidrocarburo XII que se describe más adelante.

La segunda fracción, también cristalina, pesó 22 mg, representa el 36% del total recuperado y no es un producto homogéneo. Dada la pequeña cantidad obtenida, no se investigó.

Oxidación de Jones del alcohol IX.- 218 mg --
del alcohol IX, se disolvieron en 22 ml de acetona --
(reflujada previamente con permanganato de potasio --
y destilada) y se le agregaron con agitación 0.228 --
ml de reactivo de Jones (267 g de CrO_3 /1000 ml) y en --
friando previamente a 5° . Después de neutralizar --
con bicarbonato de sodio, la solución se filtró y se
evaporó a sequedad, obteniéndose 170 mg de un aceite
casi incoloro, que da una sola mancha en cromatopla-
ca desarrollada con acetato de etilo-hexano, 25/75.
El aceite se destiló a $170^\circ/0.05$ mm y se obtuvie--
ron 156 mg de un producto cristalino que correspon-
de a la cetona X, con p.f. $78-79^\circ$ y peso molecular -
por espectrometría de masas de 274, rmn (fig.7).

Intercambio con deuterio de la cetona X.- 100
mg de la cetona X se trataron en las mismas condicio-
nes que para el intercambio en la cetona IV. Se obtu-
vieron 95 mg de un producto con p.f. $78-79^\circ$ y pesos --
moleculares por espectrometría de masas, 274, 275, --
276 y 277, lo que indica que se intercambian tres pro-
tones parcialmente.

Obtención del hidrocarburo XII a partir de la -
cetona X.- La cetona X (50 mg) se trató con 50
mg de clorhidrato de hidroxilamina y 50 mg de acetato
de sodio anhidro disueltos en 20 ml de etanol. Se --

calentó al baño vapor durante 2 horas, se evaporó el alcohol hasta pequeño volumen y se agregó agua hasta precipitación total. El precipitado se filtró y se recristalizó de metanol, obteniéndose 45 mg de la oxima con p.f. 169-170°. Esta substancia se trató en las mismas condiciones que en el caso de la oxima de la cetona IV, por el método de Wolff-Kischner y se obtuvieron 30 mg del hidrocarburo XII con p.f. 74-75° y $[\alpha]_D^{25} = -0.1^\circ$ (c = 2.02; cloroformo), rmn -- fig.8.

Anál. clac. para $C_{19}H_{32}$: C, 87.62; H, 12.38

Encontrado: C, 87.57; H, 12.14

Oxidación de Jones de la cetona IV.- A 300 mg de la cetona IV (p.f. 165-166°), disueltos en 25 ml de acetona, se le agregaron lentamente y con agitación 0.272 ml de reactivo de Jones (267 g de $CrO_2/1000$ ml. La solución se filtró después de neutralizar con bicarbonato de sodio y se evaporó a sequedad. El producto se sublimó a 125°/0.07 mm., obteniéndose 250 mg de una substancia cristalina con p.f. 137-139° que se resublimó en las mismas condiciones; el resublimado (200 mg) es un producto con p.f. 139-140° que da una sola mancha en cromatoplaça desarrollada con acetato de etilo-hexano 25/75 y que corresponde a la cetona VIII.

Anál. calc. para $C_{19}H_{28}O_2$: C, 79.12; H, 9.79; M, 288.41
 Encontrado: C, 78.71; H, 9.50; M, 288 (por
 espectrometría de -
 masas.

El intercambio con deuterio de esta cetona se --
 llevó a cabo en las mismas condiciones que los ante-
 riores, obteniéndose un producto con el mismo punto
 de fusión y pesos moleculares determinados por espec-
 trometría de masas de 288, 289, 290, 291, 292 y 293,
 lo que indica que se intercambian parcialmente 5 --
 protones.

Obtención del hidrocarburo XII a partir de la --
 cetona VIII.- De la cetona VIII se preparó la
 dioxima (p.f. 228-230°), la cual se sometió a una --
 reacción de Wolff-Kischner, en las mismas condiciones
 que para las oximas anteriores, obteniéndose el hidro-
 carburo XII, con igual p.f. que el obtenido a partir
 de la cetona X y de la olefina XI.

Reducción de la cetona IV.- Una solución de --
 220 mg de la cetona IV en 20 ml de éter anhidro, se
 añadió lentamente a una suspensión de 70 mg de ---
 $LiAlH_4$ en 20 ml de éter anhidro y se reflujo 10 ho-
 ras. Después del procedimiento usual de aislamiento
 se obtuvo un residuo cristalino que pesó 213 mg y --
 dió una mancha en cromatoplaça desarrollada con ace-

tato de etilo-metanol 95/5. La muestra analítica se cristalizó de acetona; p.f. 184-185°.

Anál. calc. para $C_{19}H_{32}O_2$: C, 78.03; H, 11.03; M. 292.45

Encontrado: C, 77.59; H, 11.05; M. 292 (por espectrometría de masas)

Acetato del diol VII.- 100 mg del diol (p.f. 184-185°) se acetilaron con 1 ml de anhídrido acético y 1 ml. de piridina, calentando 2 horas al vapor. Después de tratar el producto de reacción en la forma habitual. se obtuvieron 110 mg del acetato, que da una sola mancha cromatoplaca desarrollada con acetato de etilo-metanol 95/5. La muestra analítica se cristalizó de metanol; p.f. 154-155°. La rnmn integra dos acetatos.

Anál. calc. para $C_{23}H_{36}O_4$: C, 73.36; H, 9.64; M. 376.52

Encontrado: C, 73.39; H, 9.69; M. 376 (por espectrometría de masas).

Deshidrogenación de la turbicorina.- En un mortero se mezclaron 10 g del glucósido con 40 g de selenio en polvo y se colocaron en un tubo de pared gruesa de 60 cm de longitud y 2.8 cm de diámetro, calentándose a 360° durante 24 horas en un horno eléctrico. Después de extraer la masa obtenida con

benceno, se decoloró la solución con 1 g de carbón activado, se le agregaron 5 g de celita y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad, quedando como residuo un aceite café obscuro que pesó 2.8 g. La cantidad de gas desprendida indicó una deshidrogenación parcial por lo que este aceite se trató con 3 g de polvo de zinc, calentando durante 2 horas a 320°. El volúmen de gas desprendido fué de 133 ml (condiciones normales). Después de disolver en benceno se filtró la solución y se evaporó a sequedad, obteniéndose un aceite amarillo ámbar que pesó 2 g.

Por I.R. se comprobó que el producto sólo se había aromatizado parcialmente, por lo que se sometió a una nueva deshidrogenación con 1 g de paladio en carbón al 10%, calentando a 350° durante 24 horas, después de las cuales había sublimado un producto fluorescente. Se extrajo toda la masa de reacción con benceno y se filtró; evaporando a sequedad el disolvente se obtuvieron 250 mg de un aceite de color ligeramente amarillo con fluorescencia violeta.

Este producto se destiló al vacío a 180°/0.01 mm. obteniéndose 106 mg de destilado. En cromatoplaaca desarrollada con hexano, se observan tres manchas; de éstas, las dos de mayor polaridad pue-

den verse con luz ultravioleta. La mancha más polar presenta el mismo R_f y color que la del fenantreno.

El aceite destilado se cromatografió en alúmina básica I y principió a eluir con hexano. La fracción eluida con este disolvente no es fluorescente, pesó 95 mg y es un producto parcialmente aromático como se observa en sus espectro de I.R. y rnm.

La fracción eluida con benceno es la fluorescente (102 mg) y en cromatoplaça eluida con hexano-benceno muestra dos manchas. De esta fracción se preparó el trinitrobenzolato que se cristalizó tres veces de MeOH hasta p.f. 155-161°.

El trinitrobenzolato se redujo con SnCl_2 y HCl, se vertió en agua y el hidrocarburo correspondiente se extrajo con hexano; se purificó por sublimación a 120-140°/0.05 mm. en un tubo con gradiente de temperatura, separándose dos zonas, las menos volátil tiene un p.f. 86-88° y un U.V. que corresponde al 1,7 dimetil fenantreno. De este producto se hizo un picrato con p.f. 132° y un trinitrobenzolato con p.f. 160-162°, que están de acuerdo con los descritos en la literatura para el 1,7 dimetil fenantreno. La fracción más volátil es una mezcla de hidrocarburos fenantrénicos difíciles de separar.

Las aguas madres de las cristalizaciones del --

trinitrobenzolato se redujeron con SnCl_2 y HCl y el hidrocarburo obtenido se purificó por sublimación a $120^\circ/0.05$ mm. en un tubo con gradiente de temperatura. Se obtuvieron dos fracciones; la menos volátil fué cristalina y pesó 20 mg; p.f. $97-99^\circ$; picrato p.f. $143-145^\circ$; los espectros en el U.V., en el I.R. y de rnm corresponden al fenantreno y el punto de fusión de una mezcla con una muestra auténtica, no se abate.

(+) 17-nor-filocladano.- Se oxidaron 250 mg de filocladeno con una solución de 100 mg de permanganato de potasio y 150 mg de metaperyodato de potasio, en una mezcla de 200 ml de alcohol terbutílico y 20 ml de agua (15). La solución se agitó a temperatura ambiente hasta que se redujo todo el permanganato, se filtró, se extrajo con éter y después de lavar y secar se evaporó el extracto etéreo y el residuo se purificó por sublimación a $120^\circ/0.05$ mm; el producto obtenido (150 mg) se resublimó a $120^\circ/0.01$ mm, obteniéndose así 110 mg de una substancia cristalina de p.f. $108-110^\circ$ que corresponde a la (+) 17-norfilocladan-16-ona (16). De esta cetona se preparó la semicarbazona por el método usual, obteniéndose 100 mg con p.f. $230-231^\circ$ (16).

La semicarbazona anterior (100 mg), se sometió

a una reducción de Wolff-Kischner, en las mismas condiciones que para la oxima de la cetona IV. Después del procedimiento usual de separación, se obtuvieron 70 mg de un hidrocarburo con p.f. 79-80° y $[\alpha]_D^{25} + 8.5^\circ$ (c = 1.35; cloroformo), que se usó como compuesto modelo para comparación el hidrocarburo XII.

Aldehído XIV. (a partir de turbicona).-- 950 mg de turbicorina se hidrolizaron en 25 ml de MeOH y 100 ml de HCl al 10% refluendo 1-1/2 horas. Después de las cuales precipitó un producto acetitoso que por enfriamiento adquiere consistencia vítrea. Rendimiento 430 mg. En cromatografía desarrollada con acetato de etilo-hexano 70/30 presenta cuatro manchas. Este producto se cromatografió en 50 g de alúmina básica I obteniéndose, en la fracción eluida con acetato de etilo-hexano 40/60, 370 mg de una sustancia, homogénea en cromatografía, que no se logró cristalizar. El I.R. muestra bandas de carbonilo a 1715 cm^{-1} de OH a 3400 a 3580 y de aldehído a 2710 cm^{-1} . En la rmn muestra un protón de aldehído en 9.71 ppm, -- fig. (9).

Semicarbazona.-- 370 mg del aldehído XIV se disolvieron en 20 ml de etanol y se le agregaron 300 mg de clorhidrato de semicarbazida y 300 mg de aceta-

to de sodio. Se reflujo 2 horas, se vertió en agua y se filtró. Rendimiento 275 mg. El producto se cristalizó de MeOH hasta p.f. constante de 215-216°.

Anál. calc. para $C_{21}H_{35}O_2N_3 \cdot 1/2 MeOH$: C, 68.39; H, 9.87;
N, 11.13

Encontrado: C, 68.82; H, 9.71;
N, 11.50

Oxidación del aldehído XIV.- A 490 mg del aldehído, disueltos en 20 ml de acetona (purificada con $KMnO_4$) y 150 mg de $NaHCO_3$, se le agregaron lentamente y con agitación, 84 mg de $KMnO_4$, disueltos en acetona, a temperatura ambiente; después de 15 min. se consumió la totalidad del reactivo. Se filtró el precipitado de MnO_2 y la acetona se evaporó casi a sequedad; se añadieron entonces 20 ml de agua destilada e hidróxido de sodio hasta pH-10 y se extrajo con éter. la parte acuosa se llevó a pH-2 con HCl y el ácido precipitado se filtró y se redisolvió en solución diluida de hidróxido de sodio; después se volvió a precipitar y se filtró. El ácido XIV se cristalizó de CCl_4 . P.f. 203-205°. Equivalente de neutralización 317.

Ester metílico del ácido XIVb.- Se disolvieron 100 mg del ácido en 20 ml de éter. A esta solución -

se le agregaron 20 ml de una solución atérea de diazometano, proveniente de 300 mg de N-nitrosometil-urea. Después de media hora a temperatura ambiente, se agregaron 0.4 ml de ácido acético glacial y se extrajo con NaHCO_3 al 10%. Se decoloró con carbón activado y después de filtrar sobre celita y evaporar el disolvente se obtuvo el éster metílico XIVb que se cristalizó de MeOCH-agua, p.f. 118-120°.

Anál. calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_3$: C, 75.40; H, 10.25; O, 14.35;
M. 334.48

Encontrado: C, 75.51; H, 10.44; O, 14.49;
M. 316 [por espectrometría de masas, para el pico M^- -18 (pérdida de agua)].

Alcohol XV.- El aldehído XIV (100 mg) se redujo con 100 mg de hidruro de litio y aluminio en éter anhidrido; la reacción se dejó a temperatura ambiente con agitación magnética durante 24 horas. Al cabo de este tiempo se aisló el producto en la forma usual obteniéndose una espuma de color blanco. En el I.R. de esta substancia desaparece por completo la banda de carbonilo y aparece una banda ancha de alcohol primario a 1010 cm^{-1} .

Este producto (0.08 g) se disolvió en piridina -

anhidra y se le agregó 0.1 g de cloruro de benzoilo, dejándose a temperatura ambiente 48 horas. El producto se vertió sobre hielo y se filtró con ayuda de celita. El residuo se extrajo con acetato de etilo, se decoloró con carbón activado, se evaporó el aceite de color amarillo ámbar, se cromatografió en 100 g de alúmina básica Wbelm I eluyendo con hexano, acetato de etilo 90/10. Las primeras fracciones dejaron un residuo de 0.572 mg, cuya rnm corresponde a un dibenzoato por la integración de los protones aromáticos con respecto a los alifáticos. En el I.R. muestra la banda de carbonilo a 1700 cm^{-1} .

Acetato del alcohol XV.-- El alcohol XV (0.150g) se acetiló en la forma usual, obteniéndose 0.120 g de un aceite ligeramente amarillo. Este producto se destiló a $220^{\circ}/0.25\text{ mm}$, dando una substancia cristalina (0.099 mg); de p.f. $85-88^{\circ}$. La integración de la resonancia magnética nuclear corresponde a dos grupos acetilo.

La muestra analítica se preparó por destilación a 200° y 0.05 mm .

Anál. calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_4$:	C, 74.10; H, 9.35; O, 16.49
Encontrado:	C, 74.27; H, 9.25; O, 16.74

Tosilato de la cetona IV y cetona V.-- La cetona IV (250 mg) se trató con cloruro de p-toluensulfo

nilo (1 g) y piridina (5 ml). La reacción se dejó a temperatura ambiente durante 48 horas, se vertió en hielo, se neutralizó con bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo; se lavó con HCl, agua y se evaporó a sequedad, dando 250 mg de un aceite que en la rnm muestra señales de protones (dobletes) a 7.35 y 7.80 ppm, y además se observa la señal del metilo en anillo aromático a 2.43 ppm. Este producto se trató con 1 g de hidruro de litio y aluminio en éter anhidro, dejando la reacción durante 24 horas a 25° con agitación. El producto se aisló por el método usual y correspondió a la cetona V. Su rnm muestra señal para un protón vinílico a 5.47 ppm. En el I.R. da banda de carbonilo a 1740 cm^{-1} ; p.f. 110-112°.

Anál. calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}$: C, 83.77; H, 10.36; O, 5.87
 Encontrado: C, 83.46; H, 10.23; O, 6.04

Eliminación del tosilato de la cetona V.- El tosilato de la cetona V (250 mg) se disolvió en 5 ml de colidina y se dejó a 175° durante 17 horas. El producto se extrajo con éter, lavando primero con HCl al 10% para eliminar la colidina y luego con solución saturada de NaHCO_3 . El extracto etéreo se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó.

El residuo se destiló a $130^{\circ}/0,05$ mm. La rnm indica que se trata de una mezcla de dos cetonas con dobles ligaduras, una disustituída V (43%) y otra trisustituída XVII (57%). Estos datos se confirmaron por cvf a 250° , utilizando una columna de $5,6$ m x $0,9$ cm empacada con silicón SE-30 al 5% en Chromosorb W 60/80.

(-) 17-norkauran-16-ona XVI.- La mezcla de olefinas (200 mg) se hidrogenó con PtO_2 (50 mg) en ácido acético (10 ml) y acetato de etilo (40 ml) y después de 4 horas se consumió la cantidad calculada de hidrógeno. Se filtró con ayuda de carbón activado para eliminar el catalizador. El filtrado neutralizó con solución saturada de bicarbonato de sodio para eliminar el ácido acético y después de secar con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó, obteniéndose 200 mg de una sustancia cristalina. El espectro de rnm muestra que se trata de una mezcla (6 señales para $C-CH_3$); siendo el componente principal la 17-norkauran-16-ona pues sus espectros son muy parecidos. La mezcla de reacción se separó por cvf a 250° en una columna de $5,6$ x $0,9$ cm empacada con silicón SE-30 al 5% en Chromosorb W 60/80, con un flujo de 150 ml por minuto. Se obtuvieron así dos sustancias, la XVI (86%) y la XVIa (14%).

La 17-norkauran-16-ona (XVI), así obtenida tiene un p.f. de 116-117°; el punto de fusión de la mezcla con una muestra auténtica de 17-norkauran-16-ona no muestra abatimiento. λ max. 2,930, 1,740, 1,460, 1,390, 1,370, 1,157, 1,041, 967 cm^{-1} , idénticas a las de la (-) 17-norkauran-16-ona. El espectro de ^1H también es idéntico: 3 C-CH₃ a 0.85, 0.88, 1.10 ppm; fig. (10) 2H α a carbonilo a 1.94 ppm (s); un H α a carbonilo a 2.21, 2.42 (m). Las curvas de dicroísmo circular son superponibles y los valores obtenidos se dan a continuación: $[\theta]_{317-319} = 4.95$, $[\theta]_{308} = 7.359$, $[\theta]_{298} = 6.138$.

Alcohol epi IX (a).-- La cetona X (700 mg) se redujo con un peso igual de hidruro doble de litio y aluminio en éter anhidro, en un aparato con refrigerante de reflujo, agitador magnético y canasta de calentamiento. La reacción se dejó durante 8 horas. Después del proceso de aislamiento usual, el producto se sublimó a 150°/0.05 mm. Se obtuvo así un producto cristalino (0.650 mg) de p.f. 104-105°.

Anál. calc. para C₁₉H₃₂O: C, 82.54; H, 11.66; M 276.04
 Encontrado: C, 82.37; H, 11.53; M 275 (Og,
 mómetro).

Tosilatos de los alcoholes IX y IX-a.- El alcohol IX (300 mg) se disolvió en 20 ml de piridina anhidra. A esta solución se le agregó un gramo de cloruro de p-toluensulfonilo y se dejó la reacción a temperatura ambiente durante 48 horas; al cabo de este tiempo había reaccionado todo el alcohol, como se pudo comprobar por cromatoplaqueta desarrollada con hexano-acetato de etilo 95-5. El producto de reacción se vertió en hielo y se extrajo con acetato de etilo, lavando con ácido clorhídrico al 5% y luego con solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se evaporó y el residuo pesó 320 mg. La rnm muestra que se trata de un tosilato y no hay trazas de alcohol ni de protones alifáticos.

En idénticas condiciones se trataron 543 mg de alcohol IX-a. Hasta las 72 horas reacciona todo el alcohol, como pudo comprobarse por cromatoplaqueta desarrollada con la misma mezcla de disolventes que para el caso del alcohol IX. La rnm muestra que el producto es una mezcla del tosilato IX-a (43%) y de la olefina IX (57%). La proporción aproximada se determinó por la relación entre la integración para protones aromáticos y la correspondiente a protones vinílicos. Esta mezcla se separó por cristalización

fraccionada en frío de hexano. El tosilato es un producto cristalino de p.f. 72-74°. La estabilidad del tosilato del alcohol IX-a se probó en todas las condiciones usadas durante la extracción, observándose que es estable; aparece una sola mancha en cromatoplaca antes y después del tratamiento, por lo que se deduce que la olefina XI se formó durante la reacción y no como un producto de descomposición del tosilato.

Reducción de los tosilatos con LiAlH_4 . -- El tosilato del alcohol IX (320 mg) se trató con la misma cantidad de hidruro doble de litio y aluminio en éter anhidro. La reacción se dejó 6 horas a reflujo con agitación y 10 horas más a temperatura ambiente. -- Después del procedimiento usual de aislamiento, se destiló el producto a 150° y 0.05 mm. Se obtuvo así una substancia cristalina (267 mg), que resultó ser una mezcla de la olefina XI (68%) y del hidrocarburo XII (32%), como se comprobó por rnm y por cv a 250° en una columna de 5.6 m por 0.9 cm empacada con sílicón SE-30 al 5% en Chromosorb W 60/80.

El tosilato del alcohol IX-a (120 mg) se trató en las mismas condiciones que para el tosilato del alcohol IX. Después del aislamiento en la forma ---

usual, se destiló el producto a $150^{\circ}/0.05$ mm, obteniéndose 102 mg de una mezcla de las olefinas XI (41%) y XXII (40%), junto con una pequeña cantidad del hidrocarburo XII (19%). Esta mezcla se separó por cvf, en las mismas condiciones de la separación anterior y los datos obtenidos, están de acuerdo con el espectro de rmn de la mezcla. La identificación de los productos XI y XII se llevó a cabo por comparación de los espectros de rmn e I.R. con los de los mismos productos obtenidos anteriormente resultando idénticos.

(-) 17-kauran-16-ona.- La (-) 17-kauran-16-ona, se preparó por el mismo método que la (+)17-filocladan-16-ona. El producto se purificó por sublimación a $130^{\circ}/0.05$ mm, obteniéndose una substancia cristalina con un p.f. de $115-117^{\circ}$, el p.f. descrito (9) es $116-117^{\circ}$. Esta substancia se empleó para la comparación con el producto XVI obtenido a partir del glucósido.

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

- 1.- M.C. Perezamador y J. Herrán, Tetrahedron Letters, 7, 30, (1960).
- 2.- A. Hofmann y H. Tschertter, Experientia, XVI, 414 (1960).
- 3.- W.B. Cook y W.E. Keeland, J.Org.Chem., 27, 1061 (1962).
- 4.- A. Quintero, Separación e identificación de los glucósidos contenidos en Turbina corymbosa, Tesis profesional, U.N.A.M., (1963).
- 5.- P. Cattori, Oxidación con ácido peródico de la turbicoritina, Tesis profesional, U.N.A.M., (1963).
- 6.- A. Bowers, T.G. Halsall, E.R.H. Jones y A.J. Lemin, J.Chem.Soc. 2555 (1953).
- 7.- C. Djerassi, W. Ritell, A.L. Nussbaum, P.W. Donovan, y J. Herrán, J.Amer.Chem.Soc., 76, 6410 (1954).
- 8.- L.H. Briggs, B.F. Cain, R.C. Cambie, y B.R. Davis, J.Chem.Soc. 1841 (1962).
H. Hilbert y M.E. Greig, Canad.J.Research, 4, 144 (1931).
- 9.- A.I. Scott, F. MacCapra, F. Comer, S.A. Sutherland, D.W. Young, G.A. Sim y G. Ferguson, Tetrahedron, 20, 1339 (1964).
- 10.- L.H. Briggs, B.F. Cain, B.R. Davis y J.K. Wilms-hurst, Tetrahedron Letters, 8, 8 (1959).

- 11.- L.H. Briggs, B.F. Cain, R.C. Cambie y B.R. Davis, ibid, 24, 18 (1960).
 C. Djerassi, P. Quitt, E. Mosetvig, R.C. Cambie, P.S. Rutledge y L.H. Briggs, J. Am. Chem. Soc., 83, 3720 (1961).
- 12.- L.H. Briggs, B.F. Cain, R.C. Cambie, B.R. Davis, P.S. Rutledge y J.K. Wilmshurst, J. Chem. Soc., 1345 (1963).
- 13.- F.A. Askew, J. Chem. Soc., 509 (1935).
- 14.- W.A. Jacobs, C.F. Huebner, J. Biol. Chem., 170, 200 (1947).
- 15.- J.E. Edward, D. Holder, W.H. Lund, y I. Puskas, J. Canad. Chem., 39, 599 (1961).
- 16.- H. J. Uota, Dep. Agr. Kyushu Imp. Univ., 5, 117 (1937; c.f. CA. 31, 7416⁵ (1937)).
- 17.- R.F. Linstead, R.R. Whetstone y P. Levine, J. Am. Chem. Soc., 64, 2014 (1942).
 c.f. W.G. Dauben y K.S. Pitzer en "Steric effects in Organic Chemistry", págs. 32, Edit. por M.S. Newman, J. Wiley and Sons, New York, (1956).

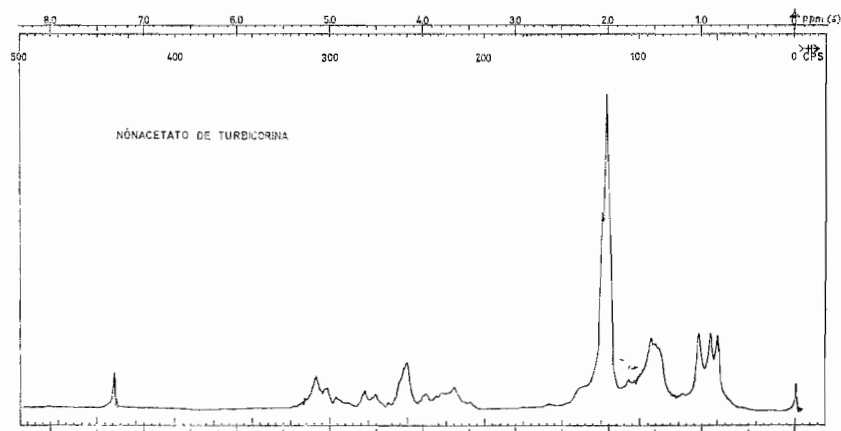


Fig. 1

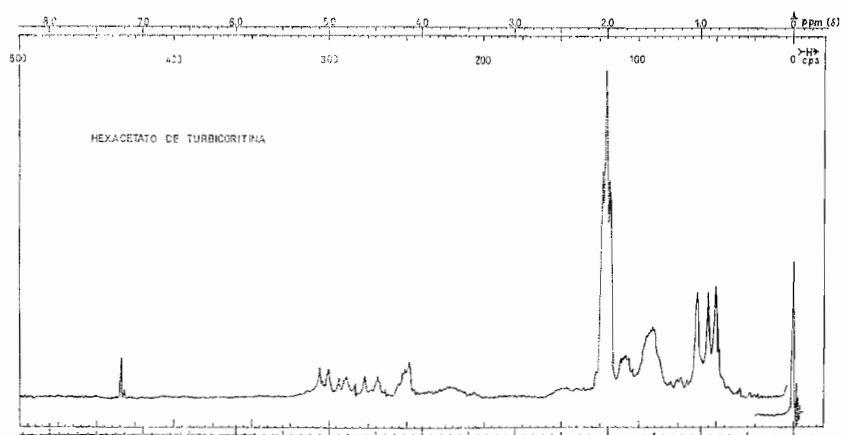


Fig. 2

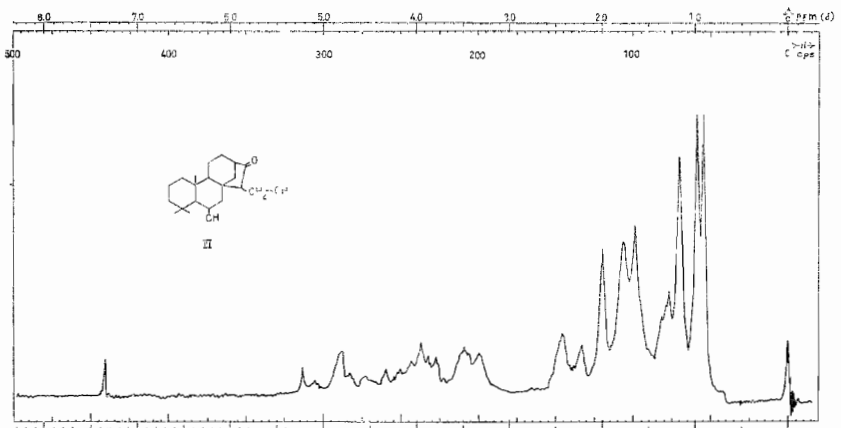


Fig. 3

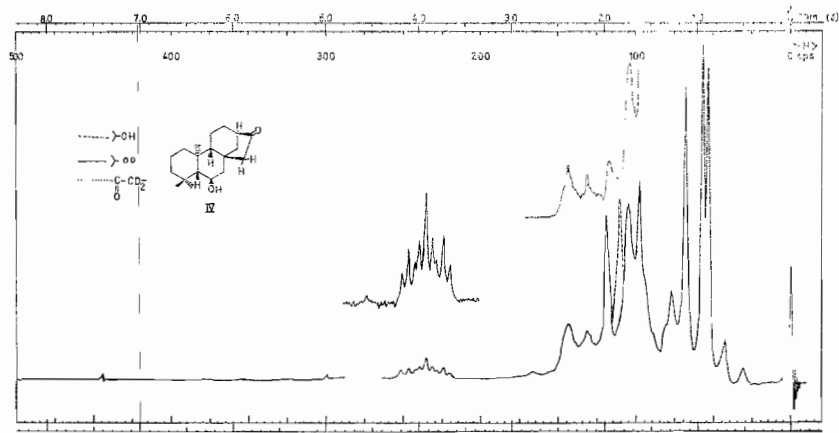


Fig. 4

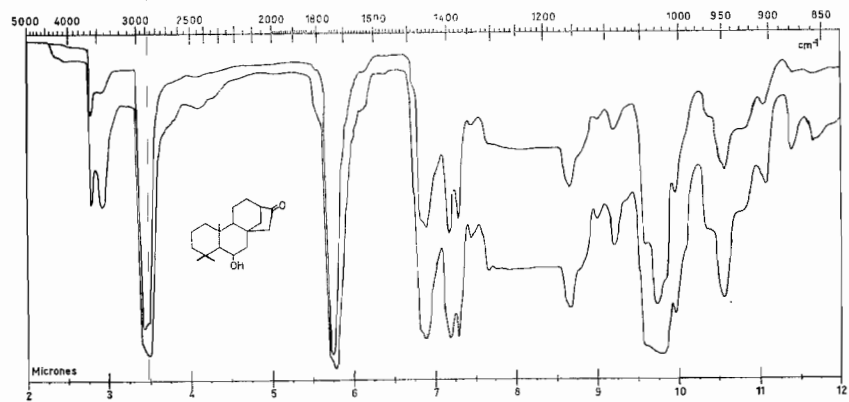


Fig. 5

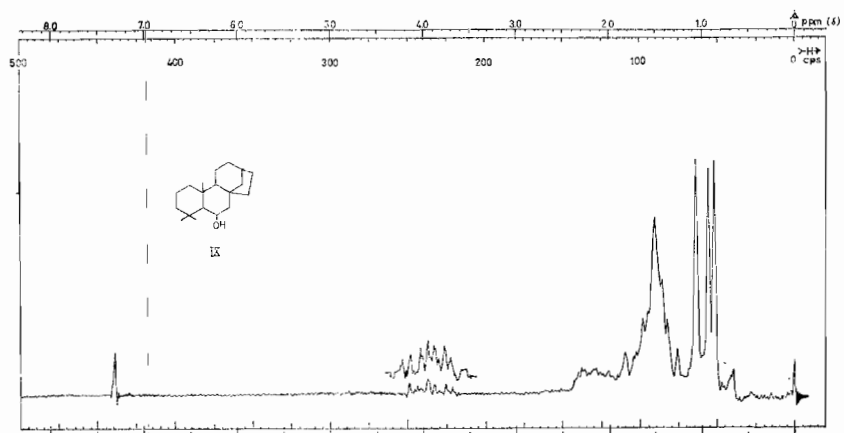


Fig. 6

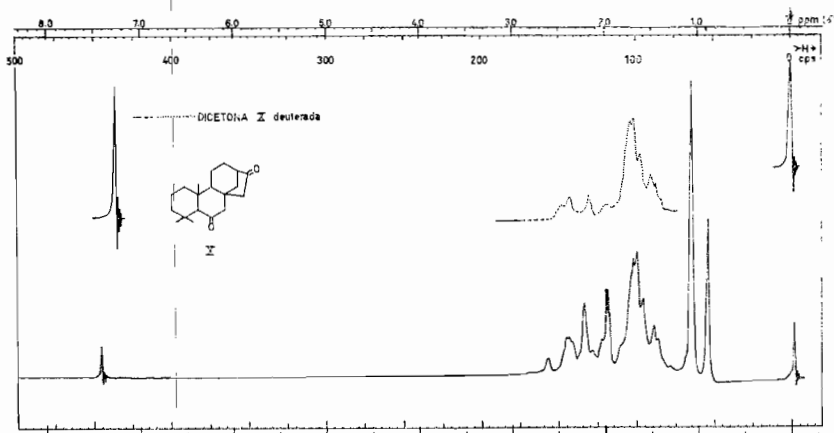


Fig. 7

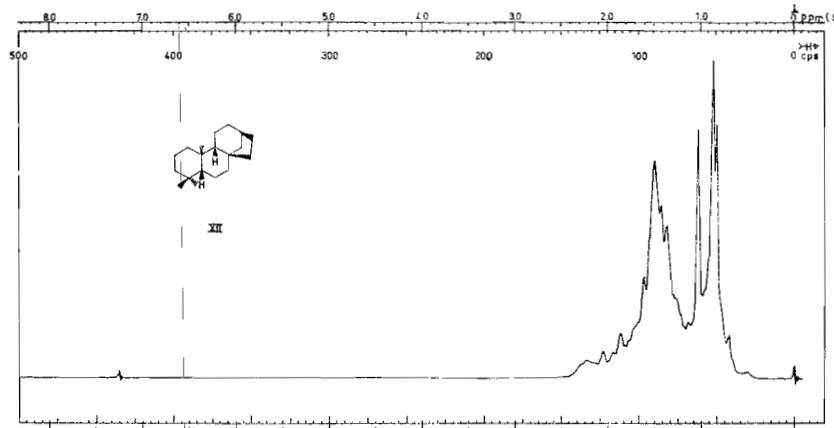


Fig. 8

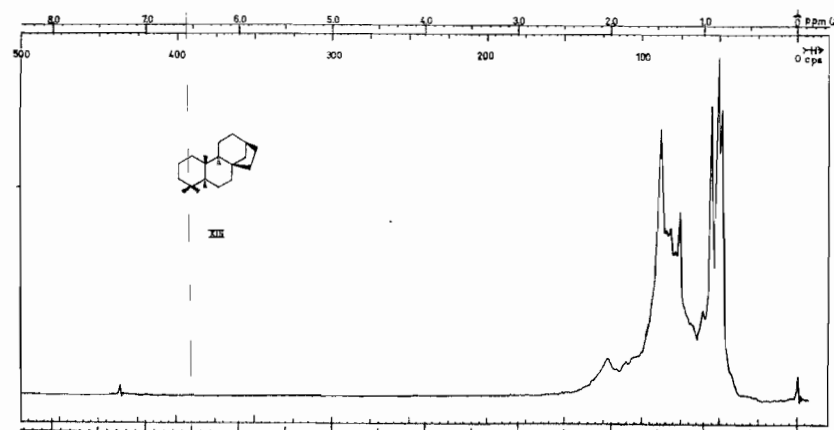


Fig. 9

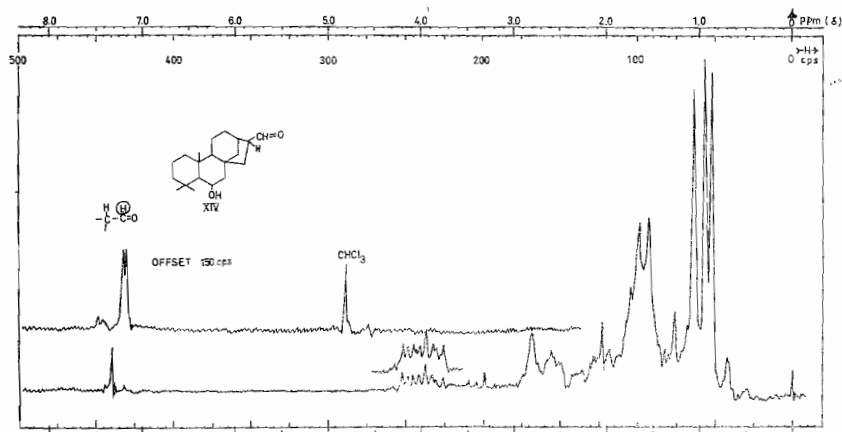


Fig. 10