

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS Y PROPIEDADES OPTICAS
DE ALGUNOS CROMOFOROS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADEMICO DE

DOCTOR EN QUIMICA

PRESENTA EL QUIMICO

ANGEL GUZMAN SANCHEZ

México, D. F.

1969



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.

EL APOYO MORAL DEL DR. JOSE F. HERRAN, LA DIRECCION
TECNICA DEL DR. PIERRE CRABBE Y LA AYUDA ECONOMICA
CONCEDIDA POR EL INSTITUTO NACIONAL DE LA INVESTIGA
CION CIENTIFICA, LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO Y LA FUNDACION FORD HICIERON POSIBLE LA
REALIZACION DE ESTE TRABAJO.

ESTA TESIS SE LLEVO A CABO
BAJO LA DIRECCION DEL
DR. PIERRE CRABBE D.
EN LA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
DE LA
FACULTAD DE QUIMICA DE LA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

PRIMERA PARTE

SINTESIS Y PROPIEDADES FISICAS DE NUEVOS DIENOS
ESTEROIDALES

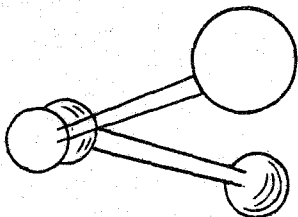
INTRODUCCION

Hace algunos años, varios investigadores (1 y 2) concluyeron que los dienos no planares con átomos de carbono asimétrico, en virtud de consideraciones estructurales y conformacionales deberían ser ópticamente activos, de tal manera que el butadieno 1,3 -- por ejemplo, debe tener actividad óptica en cualquiera de sus conformaciones no planares.

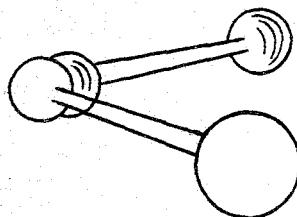
La intensidad del efecto de Cotton en la curva de dispersión óptica rotatoria de estos compuestos estará dada por la suma de la contribución asociada con el cromóforo diénico más la participación de los grupos dispuestos asimétricamente en los alrededores; de aquí que el efecto de Cotton del dieno, observado en la región del máximo de absorción en el ultravioleta indicará la orientación relativa de las dobles ligaduras del cromóforo, teniendo entonces un significado estérico muy importante.

Los autores antes mencionados (2) analizaron teórica y experimentalmente la relación que existe entre el sentido de las hélices formadas por los dienos conjugados cisoides torcidos y el signo del efecto de Cotton producido por su transición a longitudes de onda altas, enunciando una regla que se conoce como la regla del dieno cisoides.

Esta regla establece que un dieno cisoide - torcido en el sentido de una hélice derecha (Figura 1-a) produce una curva de dispersión óptica rotatoria, - que muestra un efecto de Cotton positivo y una banda - de dicroísmo circular también positiva y que un dieno- torcido en el sentido de una hélice izquierda mostrará un efecto de Cotton negativo y una banda de dicroísmo- circular también negativa (Figura 1-b).



1-a



1-b

También se ha encontrado que el efecto de - Cotton de este cromóforo disimétrico deberá ser inten- so (3).

Tanto la regla como la intensidad de la cur- va fueron confirmadas en el caso del compuesto I (4), - y en muchas otras substancias (5). Además se ha obser- vado que un número apreciable de compuestos de estereo- química conocida inequívocamente, obedecen la regla -- que relaciona el sentido del torcimiento del dieno con

el signo del efecto de Cotton.

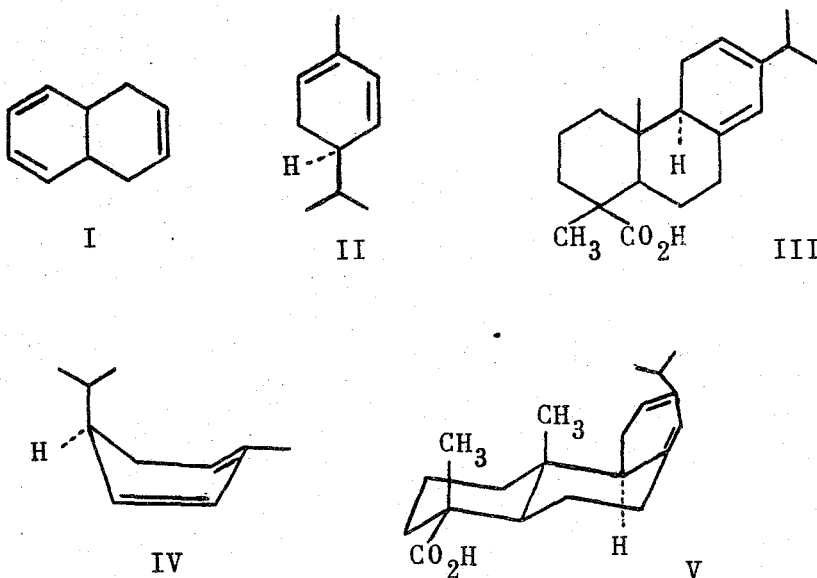
La regla por tanto, tiene bastante uso en el establecimiento de la configuración absoluta de compuestos que contienen el grupo diénico con el torcimiento apropiado, o en la determinación de la conformación de este grupo en los casos donde la configuración es conocida (6, 7, 8, 9 y 10), ya que la quiralidad del dieno depende tanto de la configuración como de la conformación.

Posteriormente se hizo una extensión a esta regla (11 y 12) aplicándola a los dienos transoides y se desarrolló un tratamiento teórico, relacionando la intensidad y posición del efecto de Cotton con el ángulo de torcimiento del dieno, encontrándose una correspondencia bastante grande entre la teoría y la experimentación.

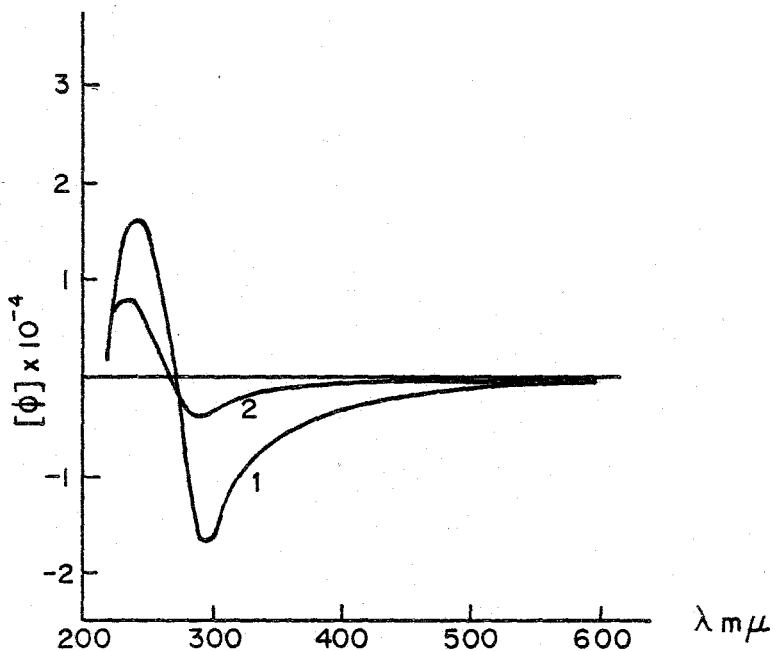
En el (-) α -felandreno II y el ácido levopimarico III la hélice formada por el dieno sería derecha, asumiendo que el anillo tiene una conformación en la cual el grupo voluminoso: el isopropilo, fuera ecuatorial. Basándose en las reglas anteriores estos compuestos deberían presentar un efecto de Cotton positivo. Sin embargo, se ha observado (7, 8 y 9) que el signo del efecto de Cotton de estas sustancias es ne-

gativo (Figura 2).

Esta aparente anomalía se puede explicar - considerando que la conformación asumida para II y III no es la correcta sino que estos compuestos existen en una conformación poco usual o sea, con los grupos isopropilo en posición cuasi axial (IV y V). En esta conformación el sistema diénico adquiere una hélice iz---quierda.



En el caso del ácido levopimárico la configuración en el átomo de carbono 9 (numeración tipo esteroide), se ha establecido rigurosamente (14, 15, 16- y 17). Esto confirma que la conformación V es la co--rrecta, a menos que este compuesto se considere como -



Curvas de Dispersión Óptica Rotatoria del ácido levopimarico (1) y (-)- α -felandreno (2) (J. Am. Chem. Soc. 83, 4660 (1961); J. Am. Chem. Soc. 84 2961).

FIGURA No. 2

la única excepción a la regla del dieno cisoide.

Es muy probable que en las conformaciones - IV y V los protones de un grupo alquilo (10-Me en V e isopropilo en IV) estén estéricamente cerca del centro del sistema insaturado; esto sugiere algún tipo de interacción, el cual estabiliza la conformación, que de otra manera es poco favorable (18).

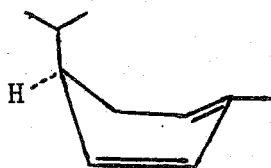
El estudio por resonancia magnética nuclear de los protones en C-10 ha sugerido una condición especial de dichos protones para el compuesto V (19).

También se ha observado que la rotación molar del (-) α -felandreno en el extremo de longitud de onda alta es más baja que la del (+)trans-9-Me-1,4,9,10-tetrahidronaftaleno (1), aunque en el ultravioleta la absorción máxima y la extinción molecular de los dos compuestos es casi idéntica (8) Tabla 1.

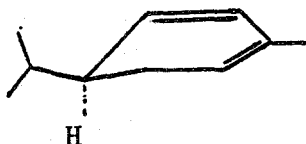
	λ	ϵ	[M]
(-) α -felandreno	262	3360	4000
(+)trans-9-Me-1,4,9,10-tetrahidronaftaleno	261	3460	18000

Estos hechos sugirieron inicialmente la posibilidad de que el (-) α -felandreno pudiera existir como una mezcla de equilibrio de los conformeros 1-a y 1-b de rotación opuesta.

Esto último se ha comprobado efectuando las curvas de dispersión óptica rotatoria a varias temperaturas.



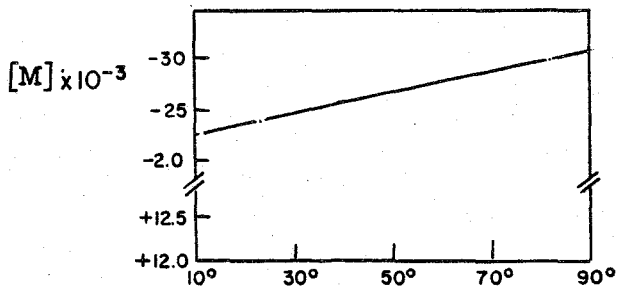
1-A



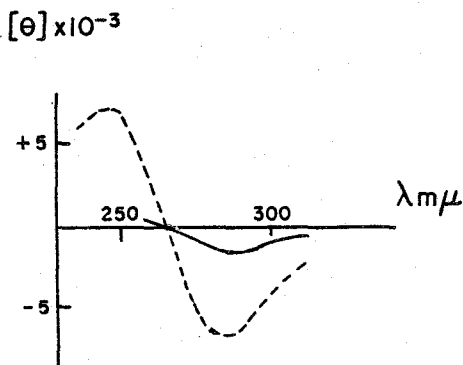
1-B

Un aumento en la temperatura de un sistema en equilibrio, deberá incrementar la cantidad del constituyente de alta energía; en el caso del $(-)\alpha$ -felan--dreno, esto traería como consecuencia un aumento en le vorotación, lo cual se ha observado experimentalmente entre 11 y 82° (8) (Figura 3).

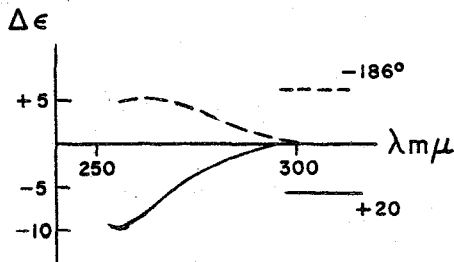
Recientemente se han hecho medidas de dispersión óptica rotatoria y dicroísmo circular a temperaturas tan bajas como -185° (20 y 21) y se ha notado que a esta temperatura el confórmero 1-b (dextrorotatorio) es el que predomina y que el confórmero de mayor energía 1-a aumenta al aumentar la temperatura. Tabla 2.



A) Rotación molecular del $(-)\alpha$ -felandreno a $320 \text{ m}\mu$ en la función de la temperatura.



B) Rotación molecular del $(-)\alpha$ -felandreno a 20° (---) y a -150° (—)



C) Dicroísmo circular del $(-)\alpha$ -felandreno a $+20^\circ$ y -186°

FIGURA No. 3

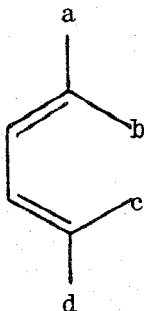
$$[\theta] \begin{matrix} - 186 \\ 263 \end{matrix} = + 18150$$

$$[\theta] \begin{matrix} 20 \\ 255 \end{matrix} = - 33100$$

Esto último no se ha notado en el caso del ácido levopimárico en el intervalo de + 6 a +82°, indicando que el compuesto se encuentra principalmente en la conformación V (7).

De los experimentos antes mencionados se deduce que el efecto de Cotton observado a temperatura ambiente refleja un equilibrio conformacional entre las formas l-a y l-b y que la fuerza rotacional del conformero levógiro es superior a la del dextrógiro.

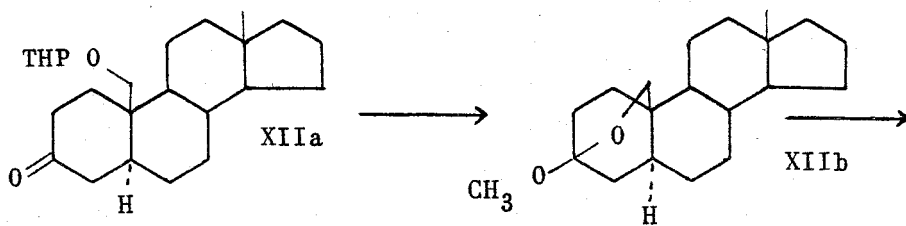
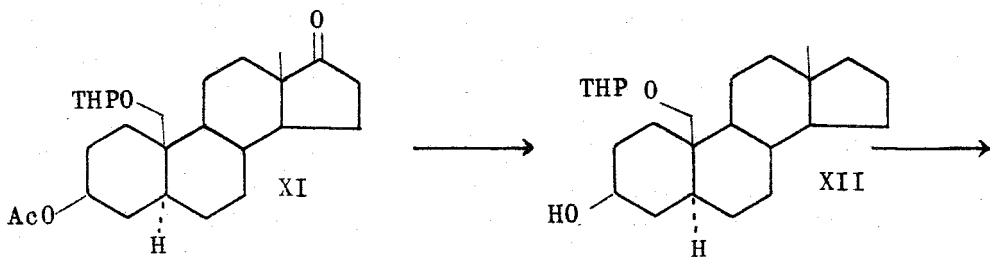
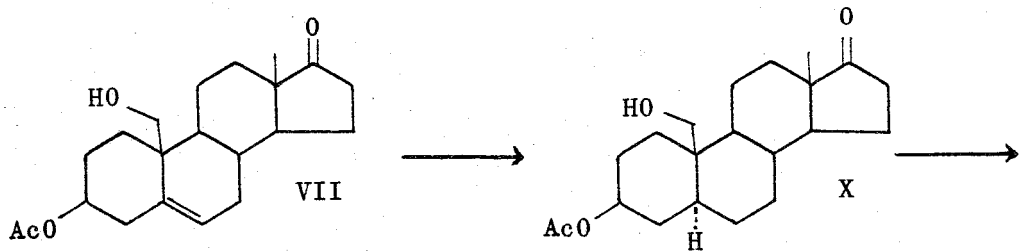
Posteriores investigaciones (22 y 23) sugieren que los sustituyentes del sistema diénico son susceptibles de modificar considerablemente las propiedades ópticas de un dieno; de tal manera que la intensidad de la rotación dependerá de la naturaleza de a, b, c y d (Figura 2).

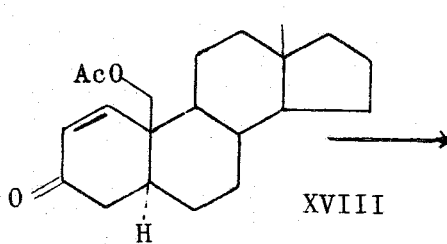
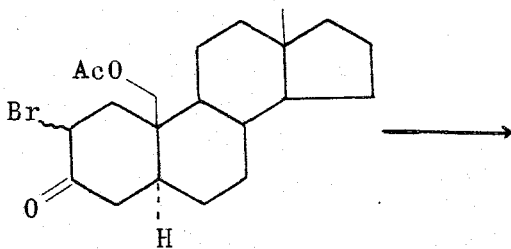
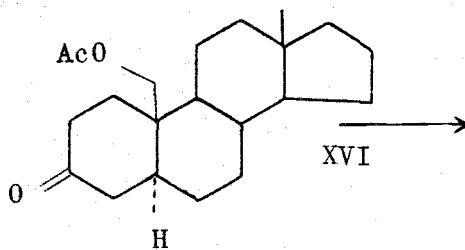
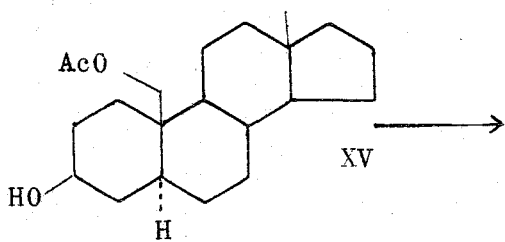
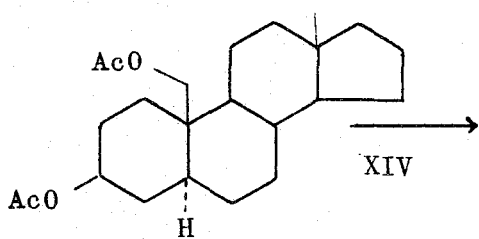
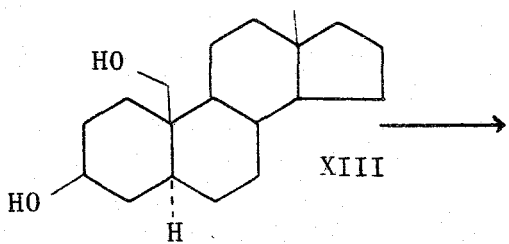


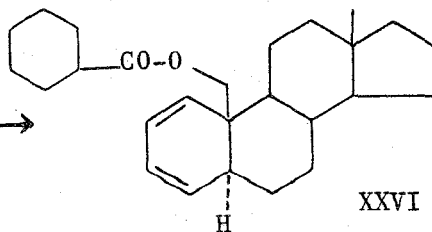
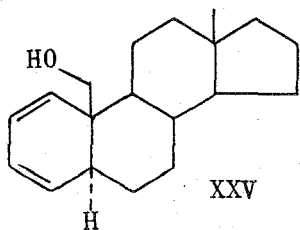
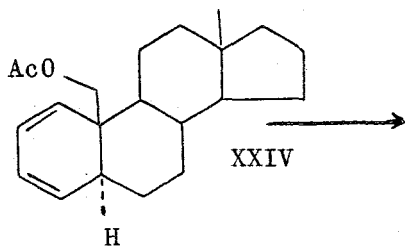
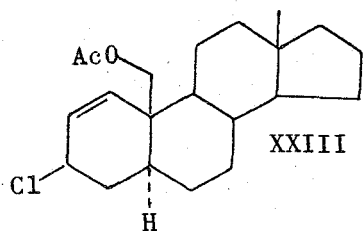
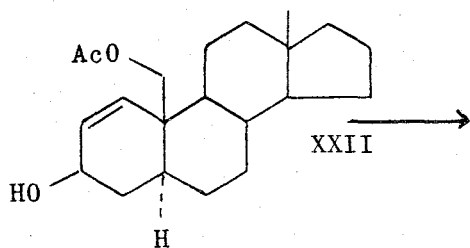
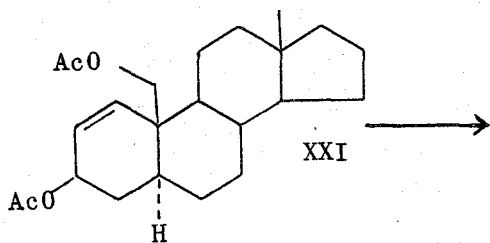
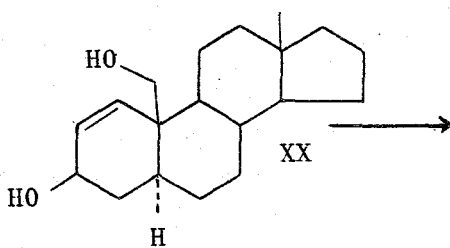
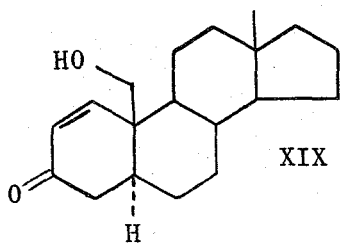
DISCUSSION

El objeto de este trabajo fue el de sintetizar dienos en la serie de los esteroides, cuyo anillo A tuviera cierta semejanza con el $(-)\alpha$ -felandreno y con el anillo C del ácido levopimárico, pero que careciera hasta cierto punto de la movilidad conformacional del monoterpeno mencionado y del anillo C del ácido levopimárico y que además, permitiera variar el tamaño del grupo correspondiente al isopropilo en las sustancias anteriores; de tal manera que se pudiera estudiar la influencia del tamaño de un grupo axial sobre la movilidad conformacional y el efecto de Cotton de un dieno ópticamente activo.

Para tal objeto, inicialmente se sintetizó en una secuencia de quince pasos, el acetato del 5α -androsta-1,3-dieno, 19-ol, y posteriormente los derivados-19-hidroxi y 19-hexahidrobenczoato, según la siguiente secuencia de reacciones.

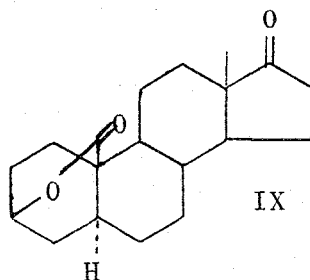
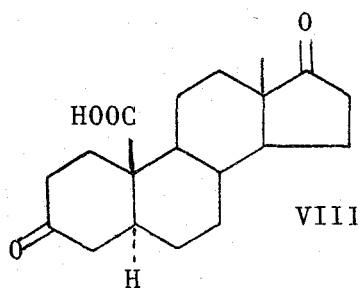






El 3-acetato del androst-5-eno-3 β -19-diol-17-ona VII se usó como materia prima debido a que es un producto fácilmente asequible (35). Esta sustancia se sometió a la hidrogenación catalítica con paladio en carbón al 10% usando metanol como disolvente, obteniéndose exclusivamente el isómero 5 α (24).

La estereoquímica en la posición 5 se comprobó saponificando el compuesto X y sometiendo el diol a una oxidación con el reactivo de Jones (25), con lo cual se obtuvo una mezcla del ácido VIII y la lactona IX ya reportados (24). La formación de esta lactona IX sólo es posible si la configuración en la posición 5 es α .



El 3-acetato del 5 α -androstan-3 β ,19-diol-17-ona X se trató con dihidropirano en benceno anhidro (26), obteniéndose el 19-éter tetrahidropiránfilico del 3-acetato de 5 α -androstan-3 β ,19-diol-17-ona (XI), como una mezcla de isómeros cuyo espectro en el infrarrojo -

muestra las dos bandas de absorción características en 1735 y 1250-1200 cm^{-1} de los acetatos.

La banda en 1735 cm^{-1} corresponde tanto al acetato en 3 como a la cetona en 17 que está en un anillo de 5 miembros.

El producto XI obtenido anteriormente se calentó a reflujo con hidrato de hidrazina en solución de dietilenglicol y posteriormente con hidróxido de potasio obteniéndose el 19-éter tetrahidropiranílico de 5 α -androstano-3 β ,19-diol (XII) un producto cristalino que ya no presenta las bandas típicas de los acetatos. El espectro de resonancia magnética nuclear muestra dos dobletes centrados a 3.65 ppm con $J = 15$ cps para el metileno en 19 y una señal ancha en 4.55 ppm para el protón de la base del éter tetrahidropiranílico y la señal en 0.72 ppm para el metilo en 18.

Cuando el compuesto XII se trató con ácido clorhídrico 2N en metanol, a temperatura ambiente, se hidrolizó el éter tetrahidropiranílico, para dar el diol XIII, cuyo espectro en el infrarrojo muestra una banda en la región de 3300 cm^{-1} . Esta banda es característica de las vibraciones longitudinales del grupo O-H asociado. El espectro de resonancia magnética nuclear muestra un desplazamiento a mayor campo para el metile-

no en la posición 19.

Antes de hidrolizar el éter tetrahidro piranílico XII, se efectuó la oxidación del grupo oxhidrilo en la posición 3, con ácido crómico 8N (25), con lo cual se obtuvo el 19-éter tetrahidropiranílico de 5 α -andros--tan-3-ona (XII-a). Esta cetona se trató de bromar en la posición 2, pero ningún intento tuvo éxito, obteniéndose en su lugar el cetal XII-b, que resulta de la hidrólisis del grupo tetrahidropiranílico a causa del ácido bromhídrico generado durante la reacción.

En vista de la flexibilidad del anillo A, el cual al adquirir la conformación de bote, crea una geometría favorable para la cetalización de los grupos funcionales en C-3 y C-19, bloqueando el grupo cetónico, se --procedió a acetilar el diol XIII con anhídrido acético -- en piridina, obteniéndose XIV, el cual presenta las bandas apropiadas en el infrarrojo para los grupos acetato. El espectro de resonancia magnética nuclear muestra, para el metileno 19, dos dobletes en 4.28 ppm o sea con el desplazamiento a menor campo, típico para la desprotección producida por el carbonilo del grupo acetato (27), -- y dos singuletes en 1.9 y 2.3 ppm para los metilos de -- los grupos acetatos.

El compuesto XIV se sometió a una saponificau

ción selectiva del acetato en 3 (27). Esta saponificación se efectuó con carbonato de potasio en metanol acuoso y el 19-acetato de 5 α -androstano-3 β ,19-diol (XV) obtenido, se oxidó con ácido crómico 8N a la cetona XVI.

El alcohol XV muestra bandas en el infrarrojo a 3400 cm^{-1} para el grupo oxhidrilo asociado. En el compuesto XVI se observan las bandas a 1735 (acetato) y a 1710 cm^{-1} que corresponde a la cetona en C-3. El espectro de resonancia magnética nuclear de XV tiene una señal en 2.9 ppm correspondiente al metilo del grupo acetato y dos dobletes en 4.35 ppm con una constante de acoplamiento $J = 12$ cps del metileno en 19.

Es interesante señalar que en la cetona XVI - los dos protones del metileno en 19 son equivalentes, a pareciendo entonces como un singulete en 4.5 ppm. La cetona XVI se bromó en la posición 2 (28) en solución de ácido acético-tetracloruro de carbono y sin aislar este derivado bromado se sometió a una dehidrobromación calentando a reflujo con carbonato de litio, bromuro de litio en solución de dimetil formamida y en atmósfera de nitrógeno (29). El producto de dehidrobromación se purificó por cromatografía en placa, obteniéndose el producto deseado, acetato de 5 α -androstano-1-eno-19-ol-3-ona (XVIII), el cual muestra un máximo en el ultravioleta

ta a 227 μ , con $\epsilon = 9500$ y en el espectro de infrarrojo una banda a 1670 cm^{-1} que corresponde a la elongación vibracional de la cetona α, β -no saturada y otras dos bandas a 1740 y 1225 cm^{-1} para el grupo acetoxi. El espectro de resonancia magnética nuclear, muestra un doblete centrado en 6.4 ppm con una $J = 10$ cps que corresponde a los protones vinílicos en las posiciones 1 y 2.

La cetona α, β -no saturada (XVIII) se saponificó con carbonato de potasio en metanol acuoso, obteniéndose el esteroide XIX como un producto cristalino cuyo máximo en el ultravioleta está en 231 μ con $\epsilon = 8300$. En el espectro de infrarrojo aparecen bandas en 3000 y 780 cm^{-1} las cuales corresponden a las vibraciones longitudinales y transversales respectivamente, de la ligadura C-H olefínica, en 1665 cm^{-1} para la cetona α, β -no saturada y en 3400 cm^{-1} para el oxhidrilo asociado.

La resonancia magnética nuclear muestra dos dobletes en 6.1-7.1 ppm con una $J = 10$ cps debidos a los protones vinílicos y otros dos dobletes centrados en 3.95 ppm con una $J = 12$ cps para el metileno en 19, cuya posición revela la ausencia del grupo acetato.

El ceto alcohol XIX se redujo con isopropi-

lato de aluminio en solución de alcohol isopropílico, -
obteniéndose el diol XX. El compuesto XX se trató con
anhidrido acético en piridina para transformarlo en el
diacetato XXI, cuyas propiedades espectroscópicas están
de acuerdo con la estructura esperada: diacetato de 5 α -
androst-1-eno-3 β ,19-diol.

El diacetato XXI se saponificó parcialmente
con carbonato de potasio en metanol acuoso (27), dando
el 19-acetato de 5 α -androst-1-eno-3 β ,19-diol, (XXII), -
el cual por tratamiento con cloruro de tionilo en bence
no anhidro (30 y 31) y posterior dehidrocloración a re-
flujo en piridina se transformó en el dieno XXIV. Este
compuesto muestra un espectro en el ultravioleta con --
máximo a 265 m μ y ϵ =3200; en el infrarrojo presenta ban
das a 1670 y 3010 cm⁻¹ que corresponden al sistema dié-
nico.

En resonancia magnética nuclear el esteroi--
de XXIV presenta una señal compleja en 5.9 ppm para los
protones vinílicos.

El acetato de 5 α -androsta-1,3-dieno-19-ol se
saponificó calentando a reflujo con hidróxido de sodio-
en metanol acuoso, dando el alcohol XXV, el cual tiene
un máximo en el ultravioleta en 268 m μ , ϵ = 2980.

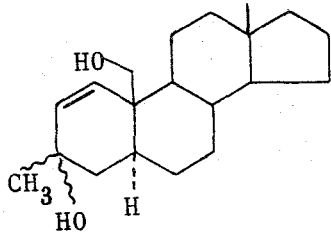
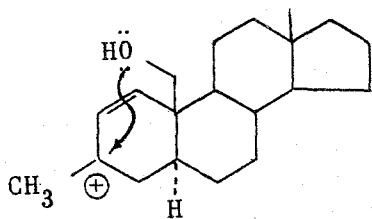
En resonancia magnética nuclear tiene dos -

dobletes centrados en 3.8 ppm con una $J = 10$ cps para el metileno en 19. Haciendo un estudio comparativo de la posición de la señal del metileno 19 en los compuestos XXIV y XXV se puede observar un desplazamiento a mayor campo en XXV, debido a la ausencia del efecto de --desprotección ejercido por el grupo acetato.

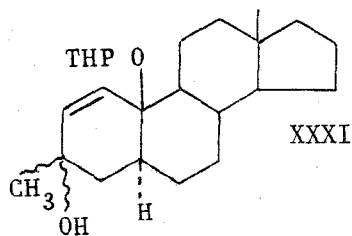
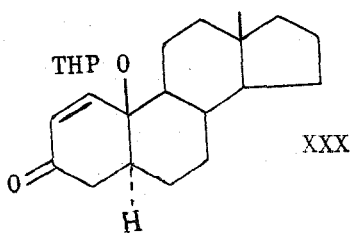
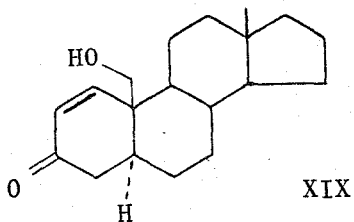
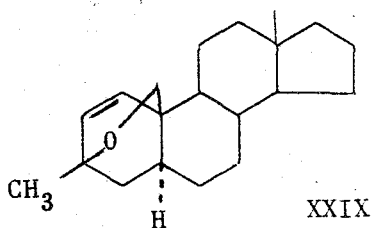
El 5 α -androsta-1,3-dieno-19-ol, se disolvió-- en piridina y se le agregó cloruro de hexahidro benzoi--lo, obteniéndose el hexahidrobenzoato correspondiente-- XXVI, cuyas propiedades espectroscópicas están de acuerdo con la estructura.

Con el objeto de introducir un grupo metilo-- en la posición 3 en los dienos XXIV, XXV, y XXVI, la cetona α, β no saturada XVIII, se trató con yoduro de me--til magnesio, obteniéndose una mezcla del diol XXVII y del óxido XXIX. Cuando esta mezcla se trató con ácido--clorhídrico 2N se obtuvo un solo producto que correspondió a XXIX. Esto hace pensar en un mecanismo para la --formación de tal óxido, a través del ión carbonio ---- XXVIII.

Para obtener un derivado de adición del yoduro -- de metil magnesio sobre la cetona α, β no saturada XVIII fue necesario primero formar el éter tetrahidro piraní--lico XXX. De esa manera se logró obtener el alcohol



+



terciario XXXI.

Este producto XXXI no presenta absorción en ultravioleta; en el espectro de infrarrojo se observa solamente una banda ancha en la región de 3250 cm^{-1} , que corresponde al oxhidrilo terciario en la posición 3.

El espectro de resonancia magnética nuclear muestra una señal simple en 0.8 ppm para el metilo en 18; una señal simple a 1.25 ppm correspondiente al metilo en 3, varias señales complejas centradas a 3.7 ppm, que equivalen a 5 protones y que son debidas al metileno en 19 y a los metilenos adyacentes al oxígeno del tetrahidropirano; dos señales dobles a 5.5 y 5.75 ppm ($J = 10\text{ cps}$) que se atribuyen a los protones vinílicos en C-2 y C-1 respectivamente.

Todos los intentos que se hicieron por deshidratar el alcohol XXXI a un dieno 1,2-3,4 no tuvieron éxito; pero cuando dicho alcohol terciario se trató con ácido clorhídrico 2N se obtuvo nuevamente el óxido XXIX.

La asignación de la estructura al óxido XXIX se hizo basándose en las siguientes observaciones de los espectros de infrarrojo, resonancia magnética nuclear, ultravioleta y masas: El óxido XXIX no tiene absorción en la región del ultravioleta; en el infrarrojo no presenta bandas en las zonas de 1650-1750 y en 3500-

cm^{-1} , lo cual indica que la cetona α,β -no saturada y el acetato que se encontraban en XVIII, han desaparecido.- El compuesto XXIX tampoco es un producto de adición del reactivo de Grignard sobre la cetona, pues no existe el oxhidrilo terciario.

En el espectro de resonancia magnética nuclear de XXIX ha desaparecido la señal en 1.9 ppm, lo cual junto con el desplazamiento de 0.6 ppm a mayor campo de la señal de los protones del metileno en 19 (27), confirman la desaparición del grupo acetato; sin embargo, el desplazamiento químico de las señales para los protones del metileno 19, indica que tal grupo todavía está unido a un elemento electronegativo como el oxígeno. De la misma manera, el desplazamiento a mayor campo de las señales de los protones vinílicos del compuesto XXIX de 6.4 a 6.2 ppm indica que ya no existe el efecto de desprotección producido por el carbonilo de la posición 3, el cual afecta más al protón vinílico en C-1 que al de C-2. Además, aparecen dos señales simples en 0.7 y 1.25 ppm para los metilos en las posiciones 3 y 13 respectivamente.

En el espectro de masas, no se logra detectar el ion molecular, pero aparece un pico de m/e 256, el cual corresponde al peso molecular del compuesto me-

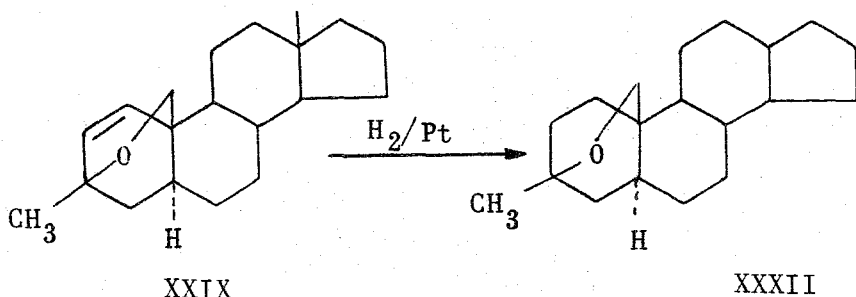
nos 30 unidades; estas 30 unidades se atribuyen al grupo $+CH_2 = O$ el cual aparece como el de mayor intensidad (100%).

Esto indica que el grupo antes mencionado - proviene del metileno 19, y es desalojado tan rápidamente que no se puede identificar el ion padre.

Estos datos junto con el análisis elemental permiten asegurar que la estructura de XXIX es la del - 3 α -metil, 5 α -androst-1-eno-3 β ,19-óxido.

Es importante mencionar que aunque existe - una doble ligadura en el anillo A, se forma este tipo - de puente en condiciones tan suaves como las descritas, ya que los hemiacetales entre las posiciones 3 y 19, no se obtienen en tales casos (24).

En el espectro de resonancia magnética nuclear, también se puede ver una diferencia en desplazamiento químico bastante grande para los protones del metileno-19 (cerca de 50 cps). Si se examinan los modelos moleculares de Dreiding (34), se ve que el protón - que ocupa una posición β se encuentra dentro de la zona de protección diamagnética de la doble ligadura.



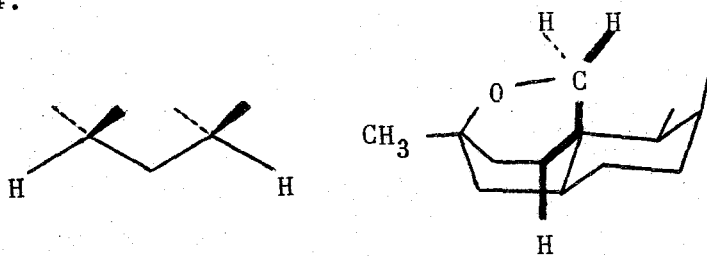
Esto se comprobó efectuando la hidrogenación catalítica de la doble ligadura 1,2 obteniéndose el éter saturado XXXII, cuyo espectro de resonancia magnética nuclear presenta las siguientes características: la señal para el metilo en 3 se ha desplazado 18 cps a mayor campo, lo cual indica que tal metilo en el compuesto XXIX se encuentra dentro de la zona de desprotección paramagnética. Uno de los dobletes que corresponden al metileno 19, no sufre ningún desplazamiento (4.06 ppm), pero el otro doblete sí se desplaza a menor campo (de 3.21 a 3.75), esto indica que el protón que produce esta última señal doble se encontraba en la zona de protección ejercida por la doble ligadura.

Además, claramente se puede observar que el doblete que no sufrió desplazamiento ahora se dividió en dos señales dobles cada una, con una constante de acoplamiento $J = 3$ cps.

El átomo de carbono C-10 que está unido directamente al C-19 no soporta ningún protón, por lo tanto el desdoblamiento del doblete antes descrito en un cuadruplete, debe ser a causa de un acoplamiento del tipo 4σ (A través de cuatro ligaduras), lo cual está de acuerdo con la estructura rígida, de conformación bien definida, propuesta para XXXII (32, 33, 34).

Los únicos protones que se encuentran separados de uno de los protones del metileno-19 por cuatro ligaduras sigma, son los 1α , 1β , 5α y 9α .

Los estudios que se han hecho sobre este tipo de interacciones indican que los protones pueden presentar acoplamiento a través de cuatro ligaduras sigma cuando se encuentran en los extremos de una "M". Figura 4.



Un estudio cuidadoso del modelo molecular del compuesto XXXII (34) revela que el único protón que cumple junto con un protón del metileno-19 el agrupamiento en forma de M es el hidrógeno 1α (Figura 4); de-

lo cual se concluye que este protón y uno del metileno-19 es el que produce el acoplamiento observado.

Propiedades Ópticas

Si se examina el anillo A de los dienos esteroidales XXIV, XXV y XXVI, se puede ver que el grupo metileno-19 ocupa la misma posición relativa que el grupo isopropilo en el (-)-clfelandreno y en el ácido levopimárico cuando estos se encuentran en las conformaciones de mayor energía IV y V; sólo que en los esteroides el anillo A tiene una conformación fija y los substituyentes una configuración específica.

Como se puede ver, el substituyente C-19 -- tiene diferente tamaño en los dienos esteroidales XXIV, XXV y XXVI; y en todos ellos ocupa una configuración -- β -axial. Cuando se determinaron las curvas de dicroísmo circular de los dienos antes mencionados se observó que todos ellos presentan un efecto de Cotton negativo- (Tabla 3).

	U.V. $\lambda_{\text{máx}}$	D.C. $\lambda_{\text{máx}}$	$[\theta]_{\text{máx}}$
XXIV	265	265	-0.8×10^4
XXV	265	265	-0.9×10^4
XXVI	262	262	-2.0×10^4

Esto hace pensar que estos dienos esteroi-
dales, de acuerdo con la regla del dieno cisoide for-
man una hélice izquierda, lo cual sólo es posible cuan-
do la fusión de anillos A-B es trans con configuración
 5α (31).

Como se puede observar por los valores de
la elipticidad molecular de la Tabla 3, el tamaño del
sustituyente C-10 axial, tiene marcada influencia sobre
la movilidad del sistema de butadieno, ya que tales va-
lores se elevan al aumentar el volumen del sustituyen-
te. Este incremento en la elipticidad molecular se de-
be probablemente a un aumento en el ángulo de torci-
miento del dieno (11), provocado por el volumen del --
sustituyente C-19, pero sin que esta variación en el -
ángulo provoque un cambio conformacional apreciable en
la totalidad del anillo, a causa de la rigidez natural
en esta clase de compuestos.

Si se toma en cuenta la elipticidad molecu-
lar reportada para el $(-)\alpha$ -felandreno a temperatura -
ambiente $[\theta]_{255}^{20} = -33100$, los valores que nosotros ob-
servamos en nuestros dienos, son más bajos; esto lo po-
demos atribuir, como ya ha sido observado por Weiss, -
Ziffer y Charney (21), a una variación en la intensi-

dad relativa entre la primera ($\approx 207 \text{ m}\mu$) y la segunda ($\approx 265 \text{ m}\mu$) transiciones electrónicas del cromóforo.

La teoría predice que la primera y segunda transiciones están asociadas con efectos de Cotton de signo opuesto. Esto es, que en los dienos esteroidales que hemos preparado la fuerza de la segunda transición se incrementa y decrece la de la primera; por lo tanto, la actividad óptica asociada con esta transición aparece como más pequeña que la de los otros tipos de dienos. Estos resultados no solamente confirman la observación de los investigadores antes mencionados, quienes únicamente tuvieron a mano un solo dieno esteroideal 1,3 sino también hacen hincapié en la influencia ejercida por el tamaño de los sustituyentes del ciclohexadieno sobre la conformación precisa de la hélice y por lo tanto, sobre la intensidad del efecto de Cotton asociado al dieno.

PARTE EXPERIMENTAL

3-acetato de 5 α -androstandio-3 β ,19-diol-17-ona (X)

Diez gramos de 3-acetato de androst-5-eno-3 β ,19-diol-17-ona (VII), se disolvieron en 200 ml de metanol, que contenía 2 g de paladio en carbón al 10%, previamente hidrogenados, y se pusieron bajo atmósfera de hidrógeno con agitación, hasta que dejaron de absorber hidrógeno. Después se filtró el catalizador, se evaporó el disolvente y el residuo aceitoso se cristalizó de acetato de etilo-hexano, obteniéndose 6 g del producto cristalino con p.f. 165-166°; ν ^{KBr} máx 3400, 1735 y 1250 cm^{-1} ; R.M.N. 0.9 ppm, singulete (metilo -- 18), 1.88 ppm, singulete (OH-19), 2.05 ppm, singulete (acetato-3), 3.88 ppm, singulete (metileno-19).

+ Los microanálisis fueron hechos por el Dr. A. Bernhard, Mülheim (Alemania). Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Kofler y no están corregidos. Las rotaciones se determinaron entre 16 y 22° con un tubo de 1 dm en la línea D del sodio (589 m μ) en solución de cloroformo, a menos que se indique lo contrario. Las curvas de dicroísmo circular fueron determinadas con un dicrógrafo Roussel-Jouan.

Los espectros de absorción en el infrarro-

jo se determinaron en un espectrofotómetro Perkin Elmer modelo 337. Los espectros de resonancia magnética nuclear se determinaron en un espectrómetro analítico Varian- A-60, utilizando cloroformo deuterado como disolvente, a menos que se indique otra cosa y tetrametil silicio como referencia interna; el desplazamiento químico está expresado en partes por millón (ppm), utilizando el parámetro δ . Los espectros de absorción en el ultravioleta fueron determinados en un espectrofotómetro Perkin Elmer modelo 202. Las cromatografías se efectuaron en placa delgada usando como adsorbente sílice --- GF-254 de Merck, utilizando sulfato cérico como revelador.

Los espectros de masas fueron determinados en un espectrómetro Hitachi Perkin Elmer RMU-6D.

Agradezco al Químico E. Díaz su valiosa ayuda en la interpretación de los espectros de resonancia magnética nuclear.

3-acetato-19-éter-tetrahidropiránílico del 5 α -androsta-
no-3 β ,19-diol-17-ona (XI)

Diez gramos del 3-acetato de 5 α -androstano-3 β ,19-diol-17-ona, se disolvieron en 200 ml de benceno seco y se destiló hasta aproximadamente 150 ml. Por o-

tro lado se secó de la misma manera por destilación -- azeotrópica una solución de 100 mg de ácido p-toluensul fónico en 100 ml de benceno.

Las dos soluciones se mezclaron a temperatura ambiente y se agregaron 7.5 ml de dihidropirano; la mezcla se dejó a temperatura ambiente durante una hora, al cabo de la cual una cromatografía en placa delgada indicó que la reacción se había completado. En seguida se lavó la solución bencénica con solución de bicarbonato de sodio y después con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro, se evaporó el disolvente, obteniéndose -- 12 g del producto deseado como un aceite que no cristalizó. $\nu_{\text{máx}}^{\text{CCl}_4}$ 1735 y 1250 cm^{-1} ; R.M.N. 0.89 ppm, singulete (metilo-18), 2.0 ppm, singulete (acetato-3), 4.0 -- ppm, dos dobletes (metileno-19), 4.55 ppm, singulete -- (base del tetrahidropirano).

19-éter tetrahidropiranílico del 5 α -androstando-3 β ,19---
diol (XII)

Doce gramos del 3-acetato 19-éter-tetrahidropi ranílico del 5 α -androstando-3 β ,19-diol-17-ona, se disolvieron en 350 ml de dietilenglicol tridestilado y --- 200 ml de hidrato de hidrazina, la mezcla se calentó a reflujo durante dos horas; en seguida se agregaron poco

a poco 48 g de hidróxido de potasio. Cuando se terminó de agregar la base se adaptó un aparato de destilación y se destiló hasta que la temperatura se elevó a 215°; en seguida se dejó hervir a reflujo durante dos horas, repitiendo durante este tiempo la destilación - cada media hora. Posteriormente se dejó enfriar y se vertió en agua, con lo cual precipitó un sólido que se filtró y lavó con agua. Después de repetidas cristalizaciones de hexano se obtuvo la muestra analítica con p.f. 138-139° $[\alpha]_D = -11^\circ$; $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}} 3400$ y 1025 cm^{-1} R.M.N. 0.75 ppm, singulete (metilo-18), 3.63 ppm, dos dobletes, $J = 15$ cps (metileno-19), 4.6 ppm, singulete (base del tetrahidropirano).

Análisis para $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_3$

Calculado: %C 76.55; %H 10.71; %O 12.75

Encontrado: %C 76.66; %H 10.58; %O 12.85

5 α -androstano-3 β ,19-diol (XIII)

Dos gramos del 19-éter tetrahidropiranílico - de 5 α -androstano-3 β ,19-diol, se disolvieron en 15 ml - de metanol que contenían 1.5 ml de ácido clorhídrico - 2N y se dejaron a temperatura ambiente durante toda -- una noche, al cabo de la cual precipitó un sólido cris

talino que se filtró y lavó con agua. Después de cristalizar varias veces de metanol acuoso se obtuvo la muestra analítica de p.f. 205-206°, $[\alpha]_D = +14^\circ$; $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ 3400 y 1025 cm^{-1} R.M.N. 0.72 ppm, singulete (metilo-18), 3.62 ppm, singulete ancho (metileno-19), 4.09 ppm triplete (OH-19), 4.35 ppm, doblete (OH-3).

Análisis para $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_2$

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

Encontrado: %C 77.89; %H 10.85; %O 11.07

Diacetato de 5 α -androstando-3 β ,19-diol (XIV)

Dos gramos del 5 α -androstando-3 β ,19-diol se disolvieron en 5 ml de piridina y se le agregaron 3 ml de anhídrido acético; la mezcla se dejó a temperatura ambiente durante la noche, en seguida se evaporó a sequedad y se agregó agua, con lo cual precipitó un sólido que cristalizado de metanol dio la muestra analítica de p.f. 86-87; $[\alpha]_D = -7^\circ$; $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ 1735 y 1225 cm^{-1} ; R.M.N.- 0.81 ppm, singulete (metilo-18), 1.92 y 2.1 ppm, singuletes (acetatos-3 y 19), 4.28 ppm, dos dobletes $J = 12$ cps (metileno-19).

Análisis para $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_4$

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

Encontrado: %C 73.21; %H 9.51; %O 17.16

19-acetato de 5 α -androstando-3 β ,19-diol (XV)

Un gramo del diacetato de 5 α -androstando-3 β ,19-diol, se trató con una suspensión de 500 mg de carbonato de potasio anhidro en medio ml de agua y 25 ml de metanol. La reacción se controló por cromatografía en placa delgada y al cabo de dos horas y media se completó. Rápidamente se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó hasta reacción neutra, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó a un volumen pequeño, con lo cual se obtuvo un sólido cristalino de p.f. 123--125°; $[\alpha]_D = 0^\circ$; $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ 3400, 1735 y 1225 cm^{-1} ; R.M.N. --- 0.7 ppm, singulete (metilo-18), 2.08 ppm, singulete (acetato-19), 4.35 ppm, dos dobletes $J = 12$ cps (metileno-19).

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

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

Encontrado: %C 75.39; %H 10.08; %O 14.40

Acetato de 5 α -androstando-3-ona-19-ol (XVI)

1.3 gramos del 19-acetato de 5 α -androstando-3 β ,

19-diol, se disolvieron en 50 ml de acetona destilada - de permanganato de potasio, la solución se enfrió a 5°- y se le agregaron 2 ml de reactivo de Jones 8N. Des--pués de 5 minutos se agregó 1 ml de isopropanol, se ver--tió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó - con agua, secó con sulfato de sodio y evaporó el disol--vente obteniéndose un aceite que cristalizó de acetona--acuosa; la muestra analítica mostró un p.f. de 90-91°;- $[\alpha]_D = +12^\circ$; $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}} 1710, 1735 \text{ y } 1225 \text{ cm}^{-1}$; R.M.N. 0.75--ppm, singulete (metilo-18), 2.1 ppm, singulete (acetato--19), 4.5 ppm, singulete (metileno-19).

Análisis para $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3$

Calculado: %C 75.86; %H 9.70; %O 14.44

Encontrado: %C 75.74; %H 9.54; %O 14.29

Acetato de 5 α -androst-1-eno-3-ona-19-ol (XVIII)

A una solución de 3.5 g del acetato de 5 α -an--drostano-3-ona-19-ol en 25 ml de una mezcla de ácido - acético glacial y tetracloruro de carbono 4:1, se le a--gregaron 0.5 ml de una solución de ácido bromhídrico en ácido acético y después 18.7 ml de una solución de bro--mo en tetracloruro de carbono de concentración 90 mg/ml. La mezcla de reacción se dejó 10 minutos a temperatura-

ambiente y en seguida se evaporó en frío casi a sequedad, se vertió en hielo, extrajo con éter, lavó a neutralidad, secó con sulfato de sodio y se evaporó a sequedad en frío. Este derivado bromado, sin purificar, se trató de la siguiente manera: El producto anterior se disolvió en 90 ml de dimetil formamida y se le agregaron 5 g de carbonato de litio y 3.5 g de bromuro de litio. La mezcla se calentó a reflujo durante una y media horas en atmósfera de nitrógeno; en seguida se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo y se trató de la manera usual, obteniéndose un aceite oscuro. Este aceite se cromatografió en placa delgada de sílice, usando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo 95:5; la mancha central correspondió al producto deseado del cual se obtuvieron 1.2 g como un aceite que no cristalizó $\nu_{\text{máx}}^{\text{CHCl}_3}$ 3010, 1735, 1660, -- 1225. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 227 m μ , $\epsilon = 9500$; R.M.N. 0.78 ppm, singulete (metilo-18), 1.9 ppm, singulete (acetato-19), 2.25-ppm, doblete (metileno-4), 4.37 ppm, dos dobletes -- $J = 12$ cps (metileno-19), 5.91 ppm, doblete (metilino-1), 6.9 ppm, doblete (metilino-2), $J_{1-2} = 10$ cps.

5 α -androst-1-eno-3-ona-19-ol (XIX)

Un gramo del acetato de 5 α -androst-1-eno-3-ona-19-ol, se disolvió en 10 ml de metanol que contenían 500 mg de carbonato de potasio y 1 ml de agua; la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante 4 horas, después se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua a neutralidad, se secó con sulfato de sodio y se evaporó el disolvente, obteniéndose un aceite que cristalizó fácilmente de cloroformo-hexano. Después de cristalizar varias veces se obtuvo un producto con p.f. 178-179°; $[\alpha]_D = +22^\circ$ $\left. \begin{array}{l} \text{KBr} \\ \text{máx} \end{array} \right\}$ 3400, 3010, 1660 y 1050 cm^{-1} ; R.M.N. 0.75 ppm, singulete (metilo-18), 3.95 ppm, dos dobletes J = 11 cps (metileno-19), 6.1 ppm, doblete (metilino-1), 7.1 ppm, doblete (metilino-2), $J_{1-2} = 10$ cps; $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}} = 231 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 8300$.

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

Calculado: %C 79.12; %H 9.79; %O 11.10

Encontrado: %C 79.03; %H 9.62; %O 10.96

5 α -androst-1-eno-3 β ,19-diol (XX)

Cien miligramos de 5 α -androst-1-eno-3-ona-19-ol, se disolvieron en 2 ml de alcohol isopropílico-

que contenía 100 mg de isopropilato de aluminio. La mezcla se hirvió a reflujo durante 6 horas, usando como refrigerante una columna Vigreux; posteriormente se vertió en agua acidulada, se extrajo con cloroformo, lavó con agua, se secó y evaporó, obteniéndose 60 mg de un sólido que cristalizó de metanol obteniéndose un p.f. de 192-193°; $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ 3300, 3010 y 1025 cm^{-1} ; R.M.N. (DMS)-0.76 ppm, singulete (metilo-18), 3.62 ppm, señal ancha (metileno-19), 5.62 ppm, dos dobletes $J = 10$ cps (metilinos-1 y 2).

Análisis para $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_2$

Calculado: %C 78.62; %H 10.34; %O 11.03

Encontrado: %C 78.65; %H 10.33; %O 11.07

Diacetato de 5 α -androst-1-eno-3,19-diol (XXI)

Quinientos miligramos del 5 α -androst-1-eno-3 β ,19-diol se disolvieron en 3 ml de piridina y se agregaron 2 ml de anhídrido acético. La mezcla de reacción se dejó una noche a temperatura ambiente. En seguida se evaporó a sequedad, se extrajo con éter y se trabajó de la manera usual obteniéndose un aceite que no cristalizó. $\nu_{\text{máx}}^{\text{CHCl}_3}$ 1735 y 1225 cm^{-1} ; R.M.N. 0.75 ppm, singulete (metilo-18) 1.9 y 2.0 ppm, singuletes (acetatos 3 y-

19), 4.25 ppm, dos dobletes $J = 11$ cps (metileno-19), - 5.16 ppm, dos dobletes $J = 10$ cps (metilinos 1 y 2).

19-acetato de 5 α -androst-1-eno-3 β ,19-diol (XXII)

El aceite obtenido en la reacción anterior, se disolvió en 10 ml de metanol y se le agregaron 100mg de carbonato de potasio disueltos en 0.25 ml de agua. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante 15 minutos, al cabo de los cuales la cromatografía en placa delgada indicó que la reacción se había completado. Se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, el extracto orgánico se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio y se evaporó, obteniéndose un sólido - que cristalizó de hexano y tuvo un p.f. de 58-60°; --- $[\alpha]_D = +2^\circ$; $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}} 3300, 1735 \text{ y } 1225 \text{ cm}^{-1}$; R.M.N. 0.75ppm (metilo-18), 2.0 ppm, singulete (acetato-19), 4.3 ppm, - dos dobletes $J = 10$ cps (metileno-19), 5.7 ppm, dos dobletes $J = 10$ cps (metilinos 1 y 2).

Acetato de 5 α -androsta-1,3-dieno-19-ol (XXIV)

Cuatrocientos miligramos del 19-acetato de 5 α -androst-1-eno-3 β ,19-diol, se disolvieron en 4 ml de benceno anhidro. La solución se enfrió a 5° y se le agregaron 0.2 ml de cloruro de tionilo; a esta temperatura se mantuvo durante una hora, en seguida se evaporó -

al vacío a temperatura ambiente, se le agregó 1 g de bicarbonato de sodio sólido y después una solución acuosa de la misma sal. Se extrajo con cloruro de metileno, lavó con agua, secó con sulfato de sodio y evaporó a temperatura ambiente obteniéndose un aceite, el cual se trató de la siguiente manera:

El aceite obtenido antes se disolvió en 7 ml de dimetilformamida y 1 ml de piridina y se hirvió a reflujo durante seis horas; después se vertió en agua se extrajo con cloruro de metileno y después de trabajar el extracto orgánico de la manera usual se obtuvo un aceite, el cual se cromatografió en capa delgada de sílice usando como eluyente benceno. La mancha menos polar correspondió al producto deseado, el cual no cristalizó; $\nu_{\text{máx}}^{\text{CHCl}_3}$ 3010, 1735 y 1225 cm^{-1} ; $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}}$ 265 μ , $\epsilon = 3200$; R.M.N. 0.75 ppm, singulete (metilo-18), 2.1 ppm, singulete (acetato-19), 4.25 ppm, dos dobletes $J = 11$ cps (metileno-19), 5.9 ppm, multiplete (sistema diénico).

5 α -androsta-1,3-dieno-19-ol (XXV)

Se disolvieron 190 mg del acetato de 5 α -androsta-1,3-dieno-19-ol en 8 ml de metanol acuoso que contenían 300 mg de hidróxido de sodio y se calentaron

a reflujo durante una hora. Después se vertió en agua, extrajo con cloroformo, lavó, secó y evaporó, obteniéndose 100 mg de un aceite $\nu_{\text{máx}}^{\text{CHCl}_3}$ 3400, 3010 y 1080 cm^{-1} ; - MeOH $\lambda_{\text{máx}}$ 268 $\text{m}\mu$ $\epsilon = 2980$; R.M.N. 0.75 ppm, singulete (metileno-18), 3.8 ppm, dos dobletes $J = 10$ cps (metileno-19), 5.9 ppm, multiplete (sistema diénico).

19-hexahidrobenczoato de 5 α -androsta-1,3-dieno-19-ol

(XXVI)

Se disolvieron 30 mg del 5 α -androsta-1,3-dieno-19-ol en 2 ml de piridina y se le agregaron 50 mg de cloruro de hexahidrobenczoilo. La mezcla se dejó a temperatura ambiente durante 6 horas, al cabo de las cuales se vertió en agua, se extrajo con éter y el extracto etéreo se trabajó de la manera usual obteniéndose un aceite, el cual se purificó por cromatografía en placa delgada de sílice, de esta manera se separó un sólido cristalino de p.f. 123°; $\nu_{\text{máx}}^{\text{CHCl}_3}$ 3010 y 1725 cm^{-1} ; - MeOH $\lambda_{\text{máx}}$ 269 $\text{m}\mu$ $\epsilon = 3000$; R.M.N. 0.75 ppm, singulete (metileno-18), 4.2 ppm, dos dobletes $J = 10$ cps (metileno-19), 5.9 ppm, multiplete (sistema diénico).

Análisis para $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_2$

Calculado: %C 81.67; %H 9.95; %O 8.38

Encontrado: %C 81.69; %H 9.94; %O 8.37

3 α -metil-5 α -androst-1-eno-3 β ,19- δ xido (XXIX)

Una solución del acetato XVIII en 20 ml de éter anhidro, se agregó gota a gota sobre una solución de 3 g de yoduro de metilmagnesio. La mezcla de reacción se mantuvo agitando durante 12 horas a temperatura ambiente. En seguida se agregó una solución acuosa al 5% de cloruro de amonio, se separó la fase orgánica, se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio y se evaporó el disolvente, obteniéndose una mezcla de XXVII y XXIX.

La mezcla obtenida antes, se disolvió en metanol y se le agregó un mililitro de ácido clorhídrico 2N; la solución se calentó agitando durante cinco minutos, se vertió en agua, con lo cual precipitó un sólido amorfo que por cristalización de metanol tuvo un punto de fusión de 81-82°; $[\alpha]_D = +128^\circ$; $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}} 3020, 1605 \text{ y } 1030 \text{ cm}^{-1}$; R.M.N. 0.71 ppm, singulete (metilo-18), 1.3 ppm, singulete (metilo-3), 3.23 ppm, doblete y 4.1 ppm, doblete $J = 9 \text{ cps}$, (metileno-19), 6.25 ppm, dos dobletes $J = 8 \text{ cps}$ (metilinos-1 y 2). E. de M. m/e 256 (P), m/e 30 (100%).

Análisis para $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}$

Calculado: %C 83.80; %H 10.07; %O 5.60

Encontrado: %C 83.40; %H 10.50; %O 6.07

Eter tetrahidropiránico de 5 α -androst-1-eno-3-ona-
19-ol (XXX)

Una solución de 2 g. del alcohol XVIII en-
40 ml de benceno se secó por destilación azeotrópica -
hasta un volumen de 30 ml. Por otro lado, una solución
de 20 mg de ácido p-toluensulfónico en 30 ml de bence-
no se secó de la misma manera. Las dos soluciones se-
mezclaron a temperatura ambiente y se les agregó 1.5-
ml de dihidropirano. Cuando una cromatoplaça indicó -
que la reacción había terminado (40 min), la solución-
se lavó con bicarbonato de sodio, agua y se trabajó de
la manera usual obteniéndose un sólido que cristaliza-
fácilmente de metanol acuoso. La muestra analítica --
tiene un p.f. de 100-101°; $\nu_{\text{máx}}$ ^{KBr} 3030, 1680; $\lambda_{\text{máx}}$ ^{EtOH} ---
230 μ $\epsilon = 8850$; R.M.N. 0.75 ppm, singulete (metilo- -
18) 4.0 ppm banda ancha (metileno-19, metilino-1 y me-
tileno-6), 6.0 ppm, doblete, J = 10 cps (metilino-1).
E. de M. m/e 372 (P).

Análisis para C₂₄H₃₆O₃

Calculado: %C 77.37; %H 9.74; %O 12.88

Encontrado: %C 77.15; %H 10.01; %O 12.99

19-Eter tetrahidropiránico de 3ε-metil-5α-androst-1-eno-3ε,19-diol (XXXI)

A una solución del ceto-éter (XXX) 200 mg- en 20 ml de éter anhidro, se agregaron 5 ml de una solución etérea de yoduro de metilmagnesio (título 0.092 g/ml). La mezcla de reacción se mantuvo agitando durante una noche a temperatura ambiente. En seguida se agregó solución de cloruro de amonio al 5% y se trabajó de la manera usual, obteniéndose un producto amorfo de p.f. 125-126°; $\nu_{\text{KBr}}^{\text{max}}$ 3250, 1075 y 1030 cm^{-1} R.M.N. - 0.78 ppm, singulete (metilo-18), 1.25 ppm singulete - (metilo-3), 3.6 ppm, banda ancha (metileno-19 y metileno-6), 4.5 ppm, multiplete (metilino-1), 5.5 ppm, doblete J = 10 cps (metilino-2), 5.76 ppm, doblete J = 10 cps (metilino-1).

Cuando esta substancia se trató con ácido-clorhídrico 2N en metanol, se vertió en agua y se filtró se obtuvo el compuesto (XXIX).

3α-metil-5α-androstano-3β,19-óxido (XXXII)

Se disolvieron 50 mg del óxido (XXIX) en 15 ml de metanol, que contenían 10 mg de óxido de platino, previamente hidrogenados. La mezcla se agitó en

atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica hasta que dejó de tomar hidrógeno. En seguida se filtró el catalizador, se evaporó el disolvente y el residuo se cristalizó de metanol acuoso, obteniéndose un producto cristalino de p.f. 72-74°; $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ 1040 cm^{-1} ; R.M.N. 0.65 ppm, singulete (metilo-18), 1.0 ppm singulete (metilo-3), 3.75 ppm, doblete y 4.3 ppm, doblete $J = 9$ cps (metileno-19).

5 α -androstano-3 β -metoxi-3 β ,19-oxido (XIIb)

A una solución de (XIIa) en metanol, 200mg en 10 ml, se le agregaron 3 ml de ácido clorhídrico 2N. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente 24 horas, al cabo de las cuales cristalizó un sólido, que después de recrystalizar varias veces dio un p.f. de 94-95°; $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ 1115 y 1035 cm^{-1} ; R.M.N. 0.6 ppm, singulete (metilo-18), 3.31 ppm, singulete (metoxilo-3), 3.9 ppm, doblete y 4.2 ppm, doblete $J = 9$ cps (metileno-19).

CONCLUSIONES

- 1.- Se sintetizaron tres dienos esteroidales de configuración determinada para estudiar la influencia del tamaño del sustituyente angular en C-10, sobre la conformación del cromóforo diénico.
- 2.- Durante el proceso de síntesis se obtuvo el óxido XXIX y se determinó su estructura.
- 3.- En el espectro de resonancia magnética nuclear - del compuesto XXXII se observó un acoplamiento a larga distancia de tipo 4σ .
- 4.- Se obtuvieron las curvas de dicroísmo circular de los dienos preparados y se estudió la influencia del volumen de los sustituyentes en C-10 sobre la movilidad conformacional del sistema diénico observándose que a mayor volumen del sustituyente, mayor torcimiento del dieno.
- 5.- El efecto de Cotton negativo observado para los dienos preparados, denota que el sistema de butadieno sigue una espiral izquierda, y la diferencia de intensidad del efecto de Cotton de los compuestos XXIV, XXV y XXVI, indica la influencia -- del grupo en C-10 sobre la quiralidad del dieno - homoanular.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- R. Deen and H.J.C. Jacobs, Koninkl. Nederl. Akademi Wetenschappen (Amsterdam), 64, 313 (1961).
- 2.- A. Moscovitz, E. Charney, U. Weiss and H. Ziffer, J. Am. Chem. Soc., 83 4661 (1961).
- 3.- A. Moscovitz, Tetrahedron, 13, 48 (1961)
- 4.- H. Ziffer and U. Weiss, J. Org. Chem., 27, 2694 - (1961).
- 5.- U. Weiss, Tetrahedron, 21, 3105 (1965).
- 6.- A. W. Burgstahler, H. Ziffer and U. Weiss, J. Am. Chem. Soc. 83, 4660 (1961).
- 7.- U. Weiss, H. Ziffer and E. Charney, Chem. and Ind, 1286 (1962).
- 8.- H. Ziffer, E. Charney and U. Weiss, J. Am. Chem. Soc., 84, 2961 (1962)
- 9.- H. Ziffer, T. J. Batterham, U. Weiss and E. von Rudolff, Tetrahedron, 20, 67 (1964)
- 10.- K. Mislow and A. Moscovitz, Tetrahedron Letters - No. 11 (699) (1963).
- 11.- U. Weiss, Tetrahedron, 21, 3127 (1965)
- 12.- E. Charney, Tetrahedron 21, 3121 (1965)
- 13.- A. W. Burgstahler, J. Am. Chem. Soc., 83, 4660 (1961).
- 14.- W. G. Dauben, J. Org. Chem., 28, 1698 (1963)

- 15.- W. L. Meyer, Tetrahedron Letters, 691 (1962).
- 16.- L. H. Zalkov, J. Org. Chem., 27, 3535 (1963).
- 17.- W. A. Ayer, Canad. J. Chem., 41, 1113 (1963).
- 18.- El mismo caso se ha observado en la isomentona.
C. Djerassi, Optical Rotatory Dispersion, McGraw Hill Book Co. Inc. New York (1960) ps. 106 y 107.
- 19.- J. C. W. Chien, J. Am. Chem. Soc., 82, 4762 (1960)
- 20.- G. Horsman and C. A. Emeis, Tetrahedron 22, 167 (1966).
- 21.- G. Snatzke, Tetrahedron Letters, No. 38 4551 (1966)
- 22.- C. M. Lee, W. F. Trager and A. H. Beckett, Tetrahedron 23, 375 (1967).
- 23.- A. F. Beecham and A. Mcl Mathieson, Tetrahedron Letters No. 27, 3139 (1966).
- 24.- L. H. Knox, E. Blossey, H. Caripio, L. Cervantes, P. Crabbé, E. Velarde and J. A. Edwards, J. Org. Chem. 30, 2198 (1965).
- 25.- C. Djerassi, C. R. Engel and A. Bowers, J. Org. Chem., 21, 1547 (1956).
- 26.- A. D. Cross, I. T. Harrison, P. Crabbé, F. A. Kincl and R. I. Dorfman, Steroids 4: 2, 229
- 27.- J. Wicha and E. Caspi, Can. J. Chem. 45 707 (1967)
- 28.- C. Djerassi, N. Finch, R. C. Cookson and C. W. Bird, J. Am. Chem. Soc. 82, 5488.

- 29.- R. Joly et J. Warnant, Bull. Soc. Chem. France 367 (1958).
- 30.- A. Bowers, A. D. Cross, J. A. Edwards, H. Carpio, M. C. Calzada and E. Denot, J. Medicinal Chemistry 6 156 (1963).
- 31.- B. Berkoz, A. D. Cross, M. E. Adame, H. Carpio and A. Bowers, J. Org. Chem. 28, 1976 (1963).
- 32.- J. Mainwold, et al. J. Am. Chem. Soc. 84, 2514 (1962).
- 33.- Bhacca N. and D. H. Williams. Applications of N.M.R. Spectroscopy in Organic Chemistry, Holden Day, 1964, ps 116.
- 34.- A. S. Dreiding, Helv. Chim. Acta, 42, 1339 (1959)
- 35.- a) C. Djerassi and M. A. Kielczewski, Steroids 3, 125 (1963).
- b) O. Halpern, R. Villotti, and A. Bowers, Chem. Ind., 116 (1963).

SEGUNDA PARTE

SINTESIS Y PROPIEDADES OPTICAS DE OXIMAS

ESTEROIDALES

INTRODUCCION

Recientemente han adquirido un gran desarrollo los estudios de dispersión óptica rotatoria y dicroísmo circular, principalmente en la resolución de problemas estructurales, de configuración y conformación en moléculas orgánicas (1,2), pues a pesar de que la espectroscopía en el ultravioleta, infrarrojo o resonancia magnética nuclear proporcionan valiosa información acerca de la estructura de un compuesto, existe también el problema de la distribución de sus átomos en el espacio, es decir, su estereoquímica. En la solución de esta clase de problemas la dispersión óptica rotatoria y el dicroísmo circular son las técnicas más adecuadas.

La dispersión óptica rotatoria puede ser aplicada a cualquier molécula ópticamente activa y el dicroísmo circular solamente da información acerca de compuestos que tienen uno o varios cromóforos ópticamente activos, en el rango espectral bajo examen.

Una molécula mostrará actividad óptica, cuando carezca de tres elementos de simetría; esto es, un centro, un plano y un eje de simetría.

Debido a que muchos de los compuestos ópticamente activos que contienen uno o más cromóforos dan lugar a curvas anómalas de dispersión óptica rotatoria y dicroísmo circular, i.e. un efecto de Cotton, el estudio

de esta clase de substancias es el que ha recibido mayor atención.

Los cromóforos ópticamente activos se pueden dividir en dos tipos: a) el cromóforo intrínsecamente asimétrico y b) el cromóforo intrínsecamente simétrico, pero asimétricamente perturbado.

En los cromóforos intrínsecamente asimétricos la actividad óptica resulta de la geometría innata del cromóforo y en los cromóforos simétricos, pero asimétricamente perturbados, dicha actividad es una consecuencia de la perturbación provocada por el ambiente asimétrico del cromóforo.

Hasta hace algunos años los estudios de dispersión óptica rotatoria y dicroísmo circular se habían llevado a cabo principalmente sobre cetonas saturadas, α, β -no saturadas y dienos, lográndose importantes avances en este campo, como son el establecimiento de las reglas de los octantes (3) y la de la helicidad de los dienos torcidos (4) (ver capítulo I de esta tesis); sin embargo, en años recientes, con la fabricación de aparatos más exactos y que cubren un intervalo mayor de longitudes de onda se han estudiado nuevos cromóforos como lactonas, lactamas, azidas, derivados de alcoholes y aminas, oximas, compuestos etilénicos, aromáticos, etc.

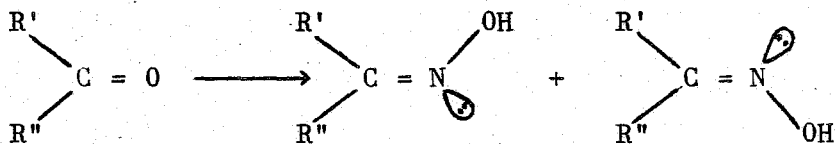
Recientemente se han hecho estudios preliminares sobre la actividad óptica del cromóforo oxima (5) y se ha tratado de relacionar la estereoquímica en la vecindad de estos derivados de cetonas, con el signo y la intensidad del efecto de Cotton observado; inclusive G. Lyle y colaboradores (6) han demostrado que se pueden distinguir los dos isómeros geométricos sin y anti por la intensidad de dicho efecto, lo cual solamente se había efectuado químicamente por medio de la transposición de Beckmann (7) o por métodos espectroscópicos como son el infrarrojo (8, 9, 10, 11), resonancia magnética nuclear (12, 13, 14, 15) o medidas de momentos dipolares (16).

El objeto de este trabajo es el estudio detallado sobre este interesante cromóforo ópticamente activo, con el fin de obtener la información estructural y quiral que se puede deducir a partir del efecto de Cotton de una oxima, por comparación con los datos que se pueden obtener del efecto de Cotton asociado al carbonilo.

DISCUSSION

La formación de una oxima implica la transformación de un cromóforo simétrico (cetona o aldehído) en un nuevo cromóforo que presenta una cierta asimetría, - debido a la incorporación de la isomería geométrica del tipo sin y anti característica de la función oxima.

En el grupo oxima C=N-OH, tanto el átomo de carbono como el de nitrógeno son trigonales; los dos átomos y sus substituyentes, incluyendo el par de electrones libre del nitrógeno, se encuentran en el mismo plano. El grupo oxhidrilo sobre el átomo de nitrógeno puede ser cis o trans con respecto a alguno de los dos substituyentes sobre el átomo de carbono, por ejemplo - R' o R"; estos grupos se denominan sin o anti, si están del mismo lado o en el lado opuesto que el grupo oxhidrilo respectivamente.



Si uno de los substituyentes R' o R" es hidrógeno, este siempre se tomará como base para decidir el tipo de isómero que se tiene: por ejemplo (a) es una oxima sin y (b) una oxima anti.

otros cromóforos, puesto que las oximas de las cetonas saturadas muestran solamente una transición electrónica entre 190-210 μ , con un coeficiente de extinción molecular de alrededor de 2000, lo cual hace que el efecto de Cotton correspondiente sea de más fácil interpretación.

Las oximas escogidas para esta investigación fueron de tipo cíclico, generalmente derivados de cetonas esteroidales en la posición 3, con substituyentes en las posiciones 2 ó 4; algunas son saturadas y otras de tipo homo conjugado, con la doble ligadura entre las posiciones 5-6 (numeración tipo esteroide).

También se prepararon algunas oximas esteroidales, con un éter 3-bromo tetrahidropiranílico en la posición 17, con el objeto de hacer un estudio posterior por difracción de rayos X y poder correlacionar la conformación y configuración observada, con el signo y la intensidad del efecto de Cotton en dicroísmo circular.

En la preparación de la 4,4'-dimetil-5 α -androstano-3-ona-17 β -ol (VI) se encontraron algunas dificultades.

La 4,4'-dimetil-androst-5-eno-3-ona-17 β -ol (1) se preparó por el método descrito (18) a partir de-

testosterona, por tratamiento con terbutilato de potasio y posteriormente con un exceso de yoduro de metilo. Se ha reportado la hidrogenación directa de este esteroide I (18), pero nosotros no logramos efectuar tal hidrogenación selectiva, a pesar de haber utilizado varios tipos de catalizadores; siempre obtuvimos el 4,4'-dimetil-5 α -androstano-3 β ,17 β -diol II, es decir el producto de reducción de la doble ligadura en C-5 así como del grupo carbonilo en C-3, como un sólido cristalino de p.f. 245-247° (18), o bien materia prima recuperada.

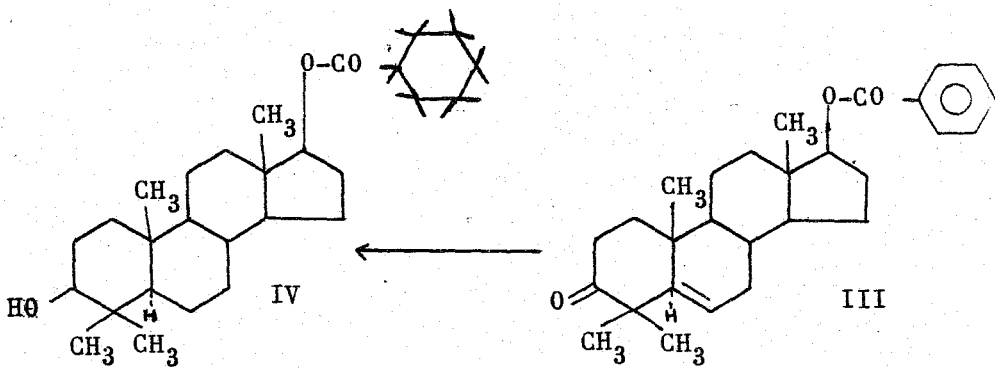
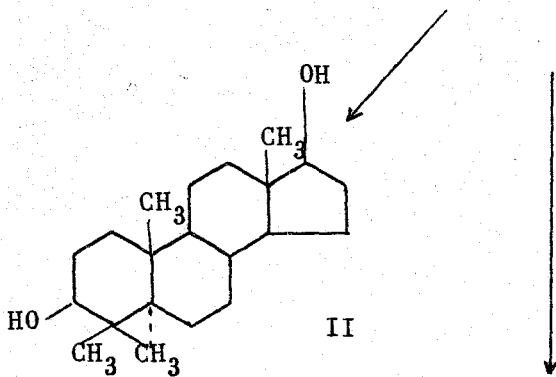
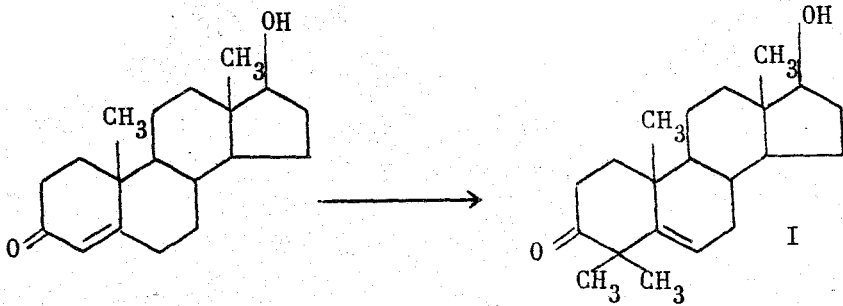
La necesidad de usar un catalizador muy activo se puede deber a razones estéricas, es decir que los grupos metilo en la posición 4 ejercen un efecto protector sobre la doble ligadura C-5, con los resultados ya mencionados.

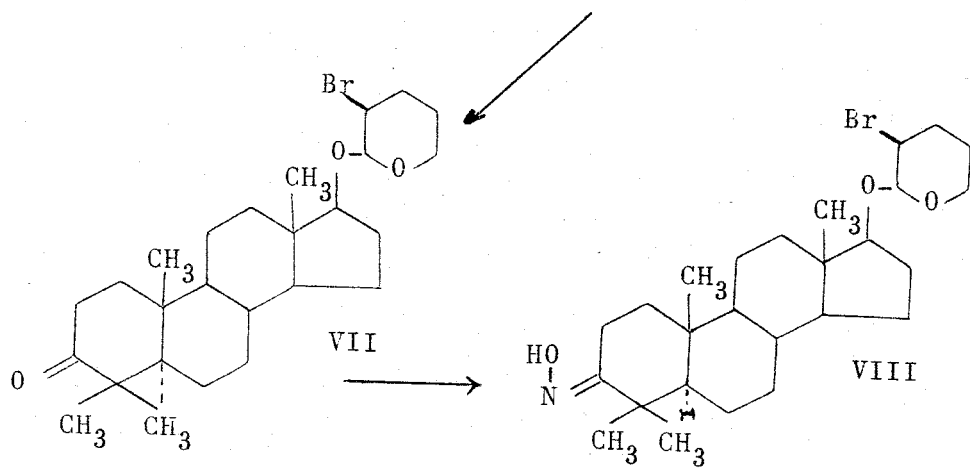
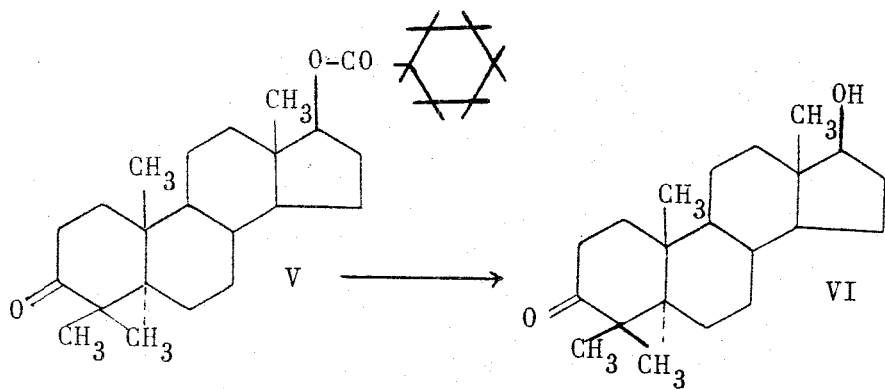
En vista de lo anterior, se procedió a seguir un camino alternativo; primero se preparó el 17-benzoato correspondiente III por tratamiento del ceto alcohol I con cloruro de benzoílo en solución de piridina, con lo cual se obtuvo un producto cristalino de p.f. 200-202°. El benzoato III tiene bandas en el espectro de infrarrojo en 1600 y 1700 cm^{-1} , típicas del anillo bencénico y del carbonilo del éster benzoico, además de la banda a 1715 cm^{-1} de la cetona en la posición 3. La resonancia

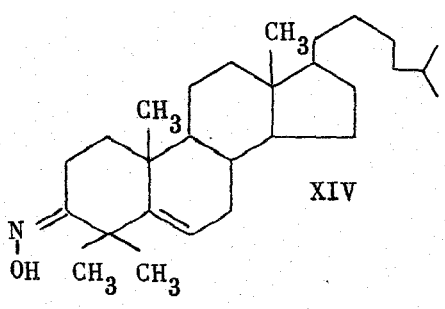
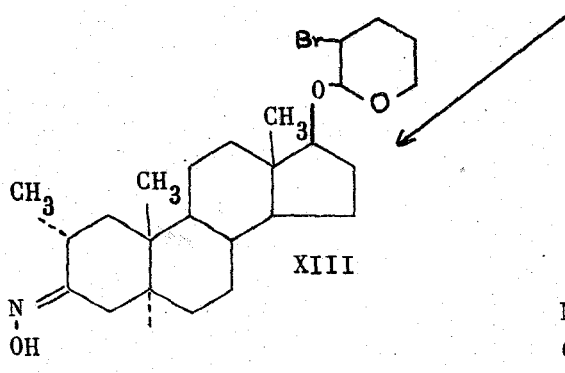
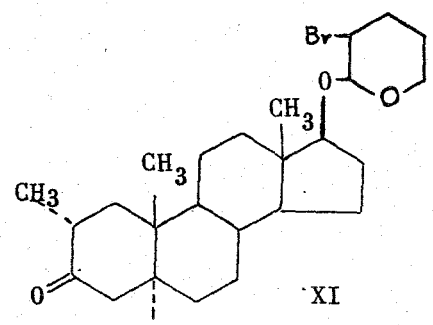
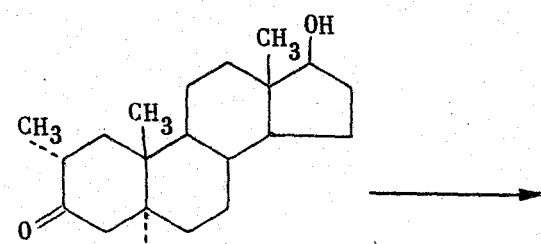
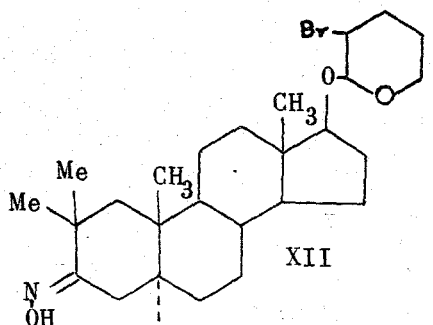
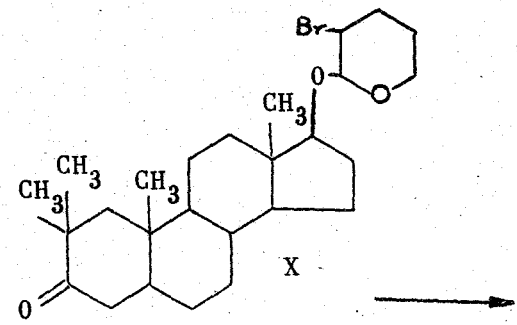
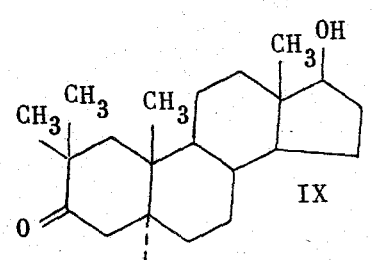
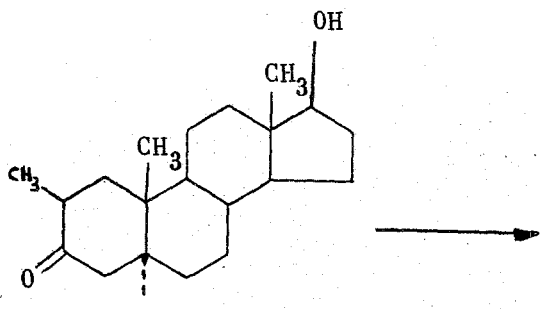
magnética nuclear muestra un multiplete centrado en -- 7.8 ppm que integra para 5 protones y que corresponden a los hidrógenos aromáticos.

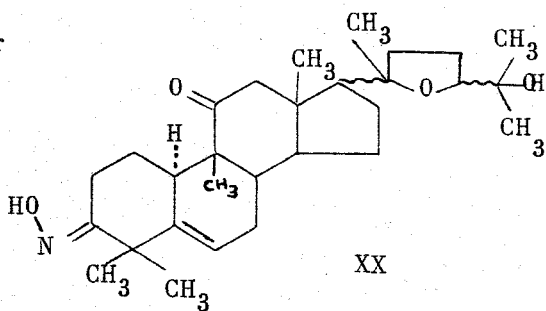
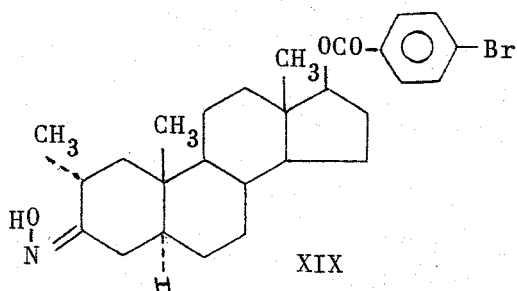
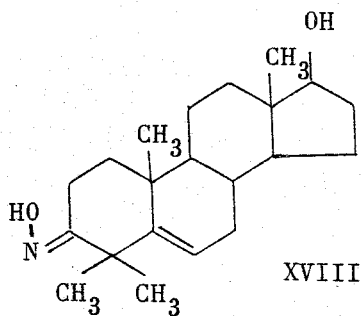
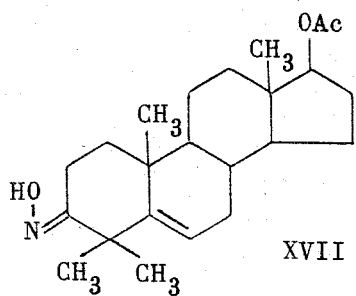
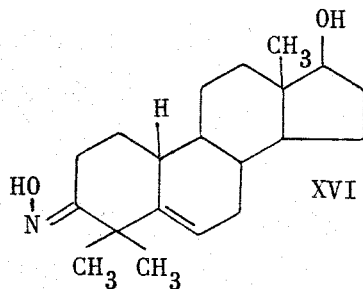
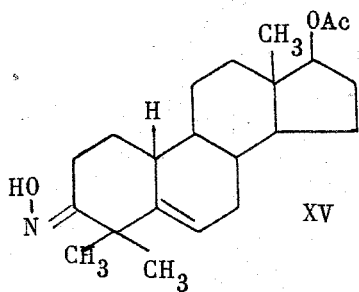
El benzoato de 4,4'-dimetil-androst-5-eno-3-ona-17 β -ol, (III) obtenido antes, se hidrogenó catalíticamente en solución de ácido acético y con óxido de platino como catalizador; en estas condiciones no sólo se hidrogenó la doble ligadura en 5-6, sino también el grupo cetónico en la posición 3 y el anillo bencénico del éster benzoico. El producto así obtenido 17-hexahidrobenzoato de 4,4'-dimetil-5 α -androstano-3 β ,17 β -diol (IV) tuvo un p.f. de 198-200°. El espectro de infrarrojo de esta substancia muestra bandas en 3500 y 1720 cm⁻¹. El hexahidrobenzoato IV se oxidó con ácido crómico 8N (20) transformándose en el hexahidrobenzoato de la 4,4'-dimetil-5 α -androstano-3-ona-17 β -ol, (V) con p.f. de 147°. Esta cetona presenta bandas en el infrarrojo a 1700 y - 1720 cm⁻¹. El cetoéster anterior se saponificó con hidróxido de sodio en metanol, obteniéndose el producto deseado, 4,4'-dimetil-5 α -androstano-3-ona-17 β -ol (VI) - con p.f. de 145-146°.

Cuando el ceto-alcohol (VI) se trató a temperatura ambiente con 2,3-dibromo pirano en presencia de piridina (20) se obtuvo el 17-éter 3-bromo tetrahidropi









ranílico correspondiente (VII) como un aceite que no --
cristalizó debido a que se trata de una mezcla de isóme
ros en el carbono 2 del dihidropirano. Este ceto-éter-
se hizo reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina, pa
ra obtener la oxima cristalina VIII, la cual mostró un-
p.f. de 220-223°.

La oxima XII se sintetizó a partir de la 2,2'-
dimetil-5 α -androstano-3-ona-17 β -ol (IX) preparado de a-
cuerdo con el método descrito (21). El 5 α -androstano--
3-ona-17 β -ol se trató con terbutilato de potasio y yodu
ro de metilo en exceso; el éter 3-bromo tetrahidropirani
lico correspondiente (X) se hizo por tratamiento con -
2,3-dibromo tetrahidropirano (20). El mismo procedi---
miento se utilizó para preparar el éter XI a partir de-
2 α -metil-5 α -androstano-3-ona-17 β -ol.

Las oximas XIII, XIV, XV, XVI, XVII y XVIII -
se obtuvieron por el método general, tratamiento de las
correspondientes cetonas con clorhidrato de hidroxilami
na y acetato de sodio en solución de metanol o terbuta-
nol (22).

PROPIEDADES OPTICAS

En la figura 1 se puede observar claramente -
que la diferencia en la posición de los substituyentes-

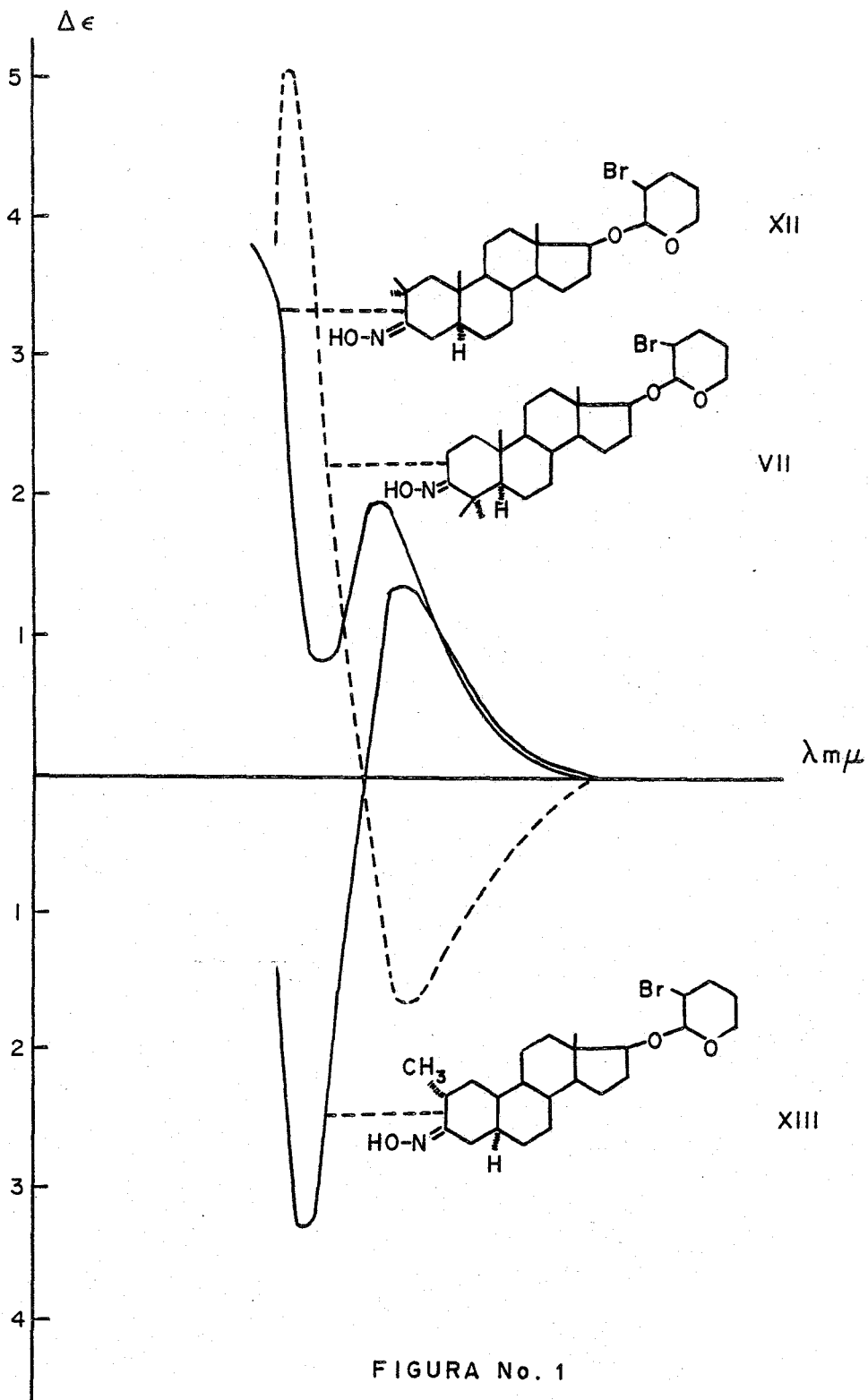


FIGURA No. 1

Falta la página 10

metilo de las oximas VIII y XII se manifiesta por signos opuestos del efecto de Cotton.

La oxima XII con los sustituyentes en la posición 2, muestra un efecto de Cotton positivo en la región de 215 $m\mu$, mientras que en el compuesto VIII con los sustituyentes en 4, el efecto de Cotton es negativo en la misma región, siendo la elipticidad molecular aproximadamente igual para las dos sustancias $[\theta]_{215-220} \approx 6600$; además ambas oximas XII y VIII presentan un efecto de Cotton positivo en la región de 290 $m\mu$.

Si comparamos los efectos de Cotton con los de las cetonas correspondientes (cerca de 300 $m\mu$) se nota que es el mismo que el de las oximas (23) Fig. 2, pero la curva de estas últimas no presenta estructura fina como la de sus predecesoras. La oxima XIII presenta también un efecto de Cotton positivo, en 219 $m\mu$, pero más débil, y además una elipticidad molecular negativa a 200 $m\mu$, lo cual indica que el dicroísmo circular permite diferenciar fácilmente entre el compuesto monometilado XIII y dimetilado XII. Como en los casos anteriores la cetona correspondiente tiene un efecto de Cotton del mismo signo que las oximas, o sea positivo, en la región de 300 $m\mu$. Otras oximas estudiadas fueron de tipo homo-conjugado, disubstituídas en el átomo de carbono 4 y con la doble ligadura entre las posiciones 5-6. Los resultados obtenidos con esta clase de subs-

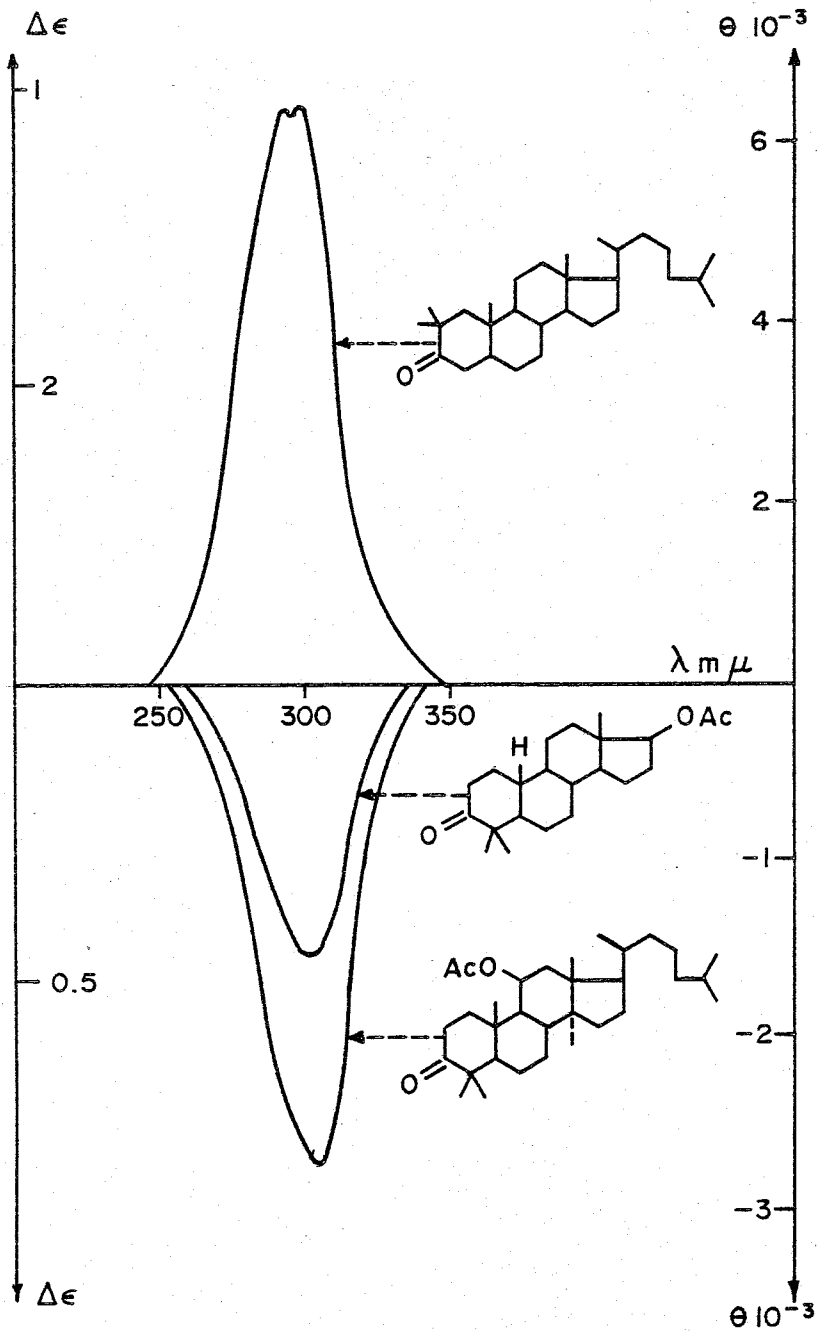


FIGURA No. 2

tancias se resumen en la Tabla 1.

Todas estas oximas de la serie esteroidal presentan un efecto de Cotton positivo, pero su intensidad es de aproximadamente el doble de la de las oximas de cetonas saturadas, 2,2'-disubstituídas, cuyo efecto de Cotton, también es positivo. Por el signo de este efecto se puede distinguir una oxima 4,4'-disubstituída con la configuración 5α , de una 4,4'-disubstituída, pero homoconjugada en 5-6, ya que la primera tiene un efecto de Cotton negativo y la segunda positivo y de intensidad muy diferente.

Comparando los efectos de Cotton de esta clase de oximas con los de las cetonas correspondientes -- (23), se puede concluir que el signo es el mismo, siempre que la vecindad asimétrica del cromóforo no se varríe, pero la intensidad en el caso de las oximas es de un valor alrededor del doble.

Crabbé y Pinelo estudiaron algunas oximas de cetonas terpénicas. En la Figura 3 se muestran las curvas de dicroísmo circular, de las oximas correspondientes a las cetonas monoterpénicas: (+)-alcanfor (XXI) y (-)-mentona (XXII).

El (+)-alcanfor tiene un efecto de Cotton po-

TABLA I

COMPUESTO	DICROISMO CIRCULAR EFECTO DE COTTON
Oxima de 4,4'-dimetil- colest-5-eno-3-ona (XIV)	$[\theta]_{214} + 12870$ (EtOH)
17-acetato de la oxima de 4,4'-dimetil-19-nor- androst-5-eno-3-ona-17 β - ol (XV)	$[\theta]_{290} + 7260$ $[\theta]_{220} + 34650$ (EtOH) $[\theta]_{204} - 64020$
Oxima de 4,4'-dimetil-19- norandrost-5-eno-3-ona- 17 β -ol (XVI)	$[\theta]_{220} + 34650$ $[\theta]_{203} - 57750$ (EtOH)
Oxima de 4,4'-dimetil-an- drost-5-eno-3-ona-17 β -ol (XVIII)	$[\theta]_{213} + 2210$ (EtOH)

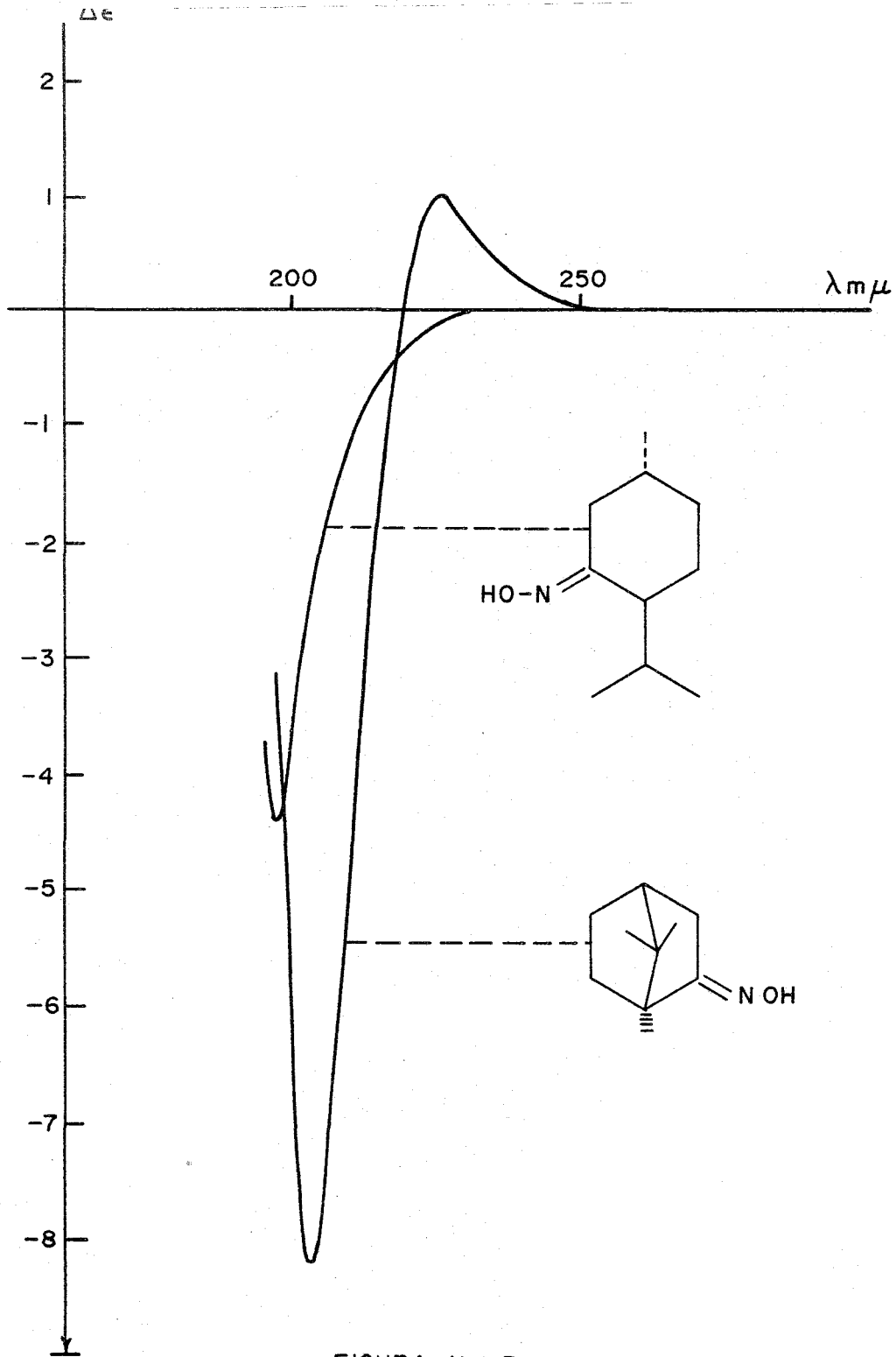


FIGURA No. 3

sitivo en la región de 216 $m\mu$, pero un extremo fuertemente negativo $\Delta\epsilon = -8.5$ alrededor de 193 $m\mu$.

La curva de dicroísmo circular de la oxima de la (-)-mentona es sumamente sencilla; muestra un efecto de Cotton negativo en 197 $m\mu$.

En el caso del alcanfor el efecto de Cotton tanto de la cetona (24, 25) como de la oxima, tienen el mismo signo, positivo; sin embargo, para la (-)-mentona el efecto de Cotton de la curva de dicroísmo circular es débilmente positiva (26, 27, 28, 29, 30), o sea de signo contrario al de la oxima correspondiente y de una intensidad muy diferente.

Los mismos investigadores estudiaron algunas oximas de cetonas α, β -no saturadas y encontraron que el cromóforo de la oxima conjugada presenta una sola banda de absorción óptica en la región de 220 a 350 $m\mu$, atribuida a la transición $n \rightarrow \pi^*$ o sea que para las oximas de esta clase se tienen curvas de dicroísmo circular -- más sencillas comparadas con las de las cetonas en las que se tienen dos transiciones, una débil $n \rightarrow \pi^*$ a 340 $m\mu$ y otra muy intensa $\pi \rightarrow \pi^*$ a 250 $m\mu$. Esto hace que el derivado oxima sea también apropiado para investigaciones estereoquímicas, lo cual es evidente en el caso de las curvas de los compuestos XXIII y XXIV. Figura 4.

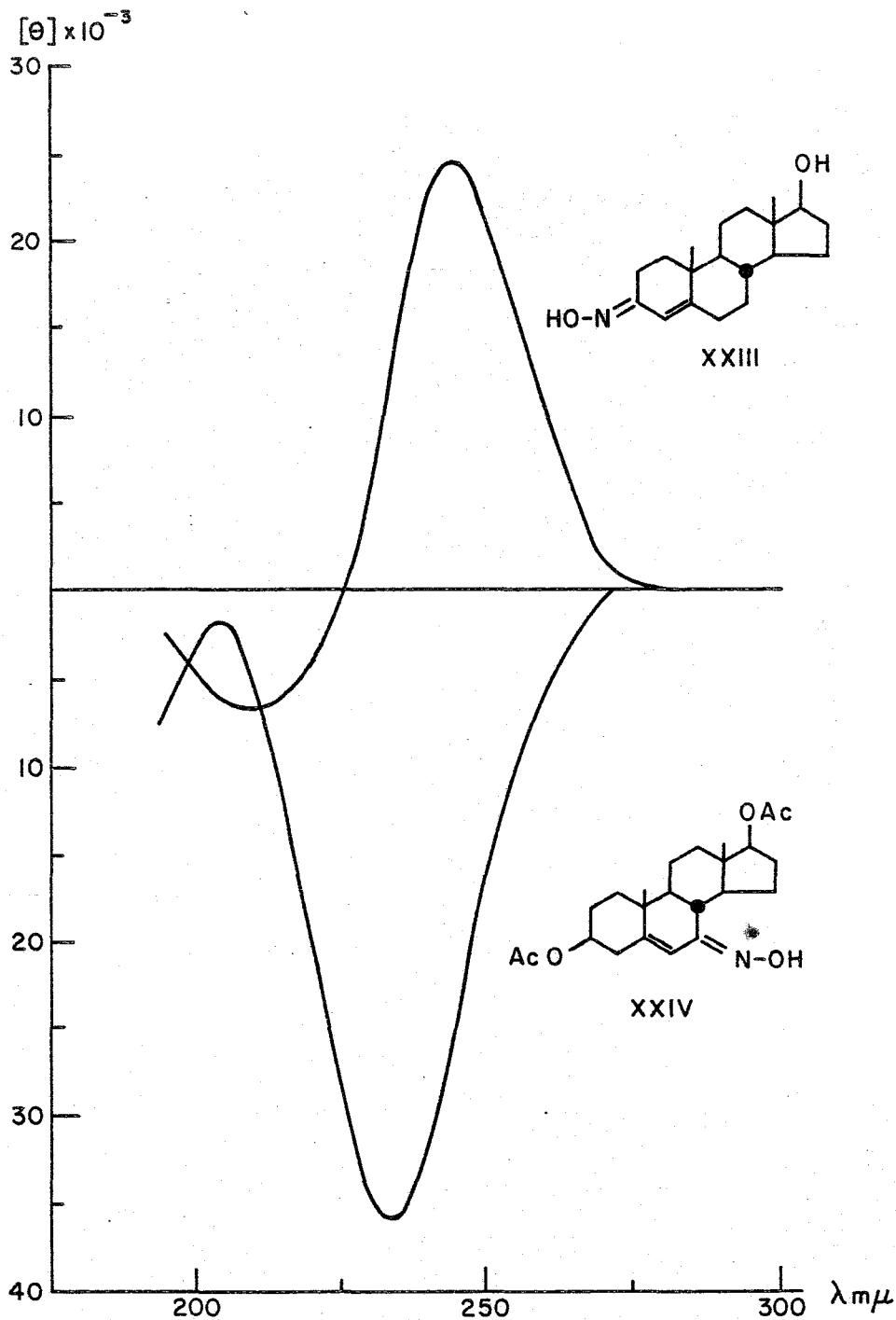
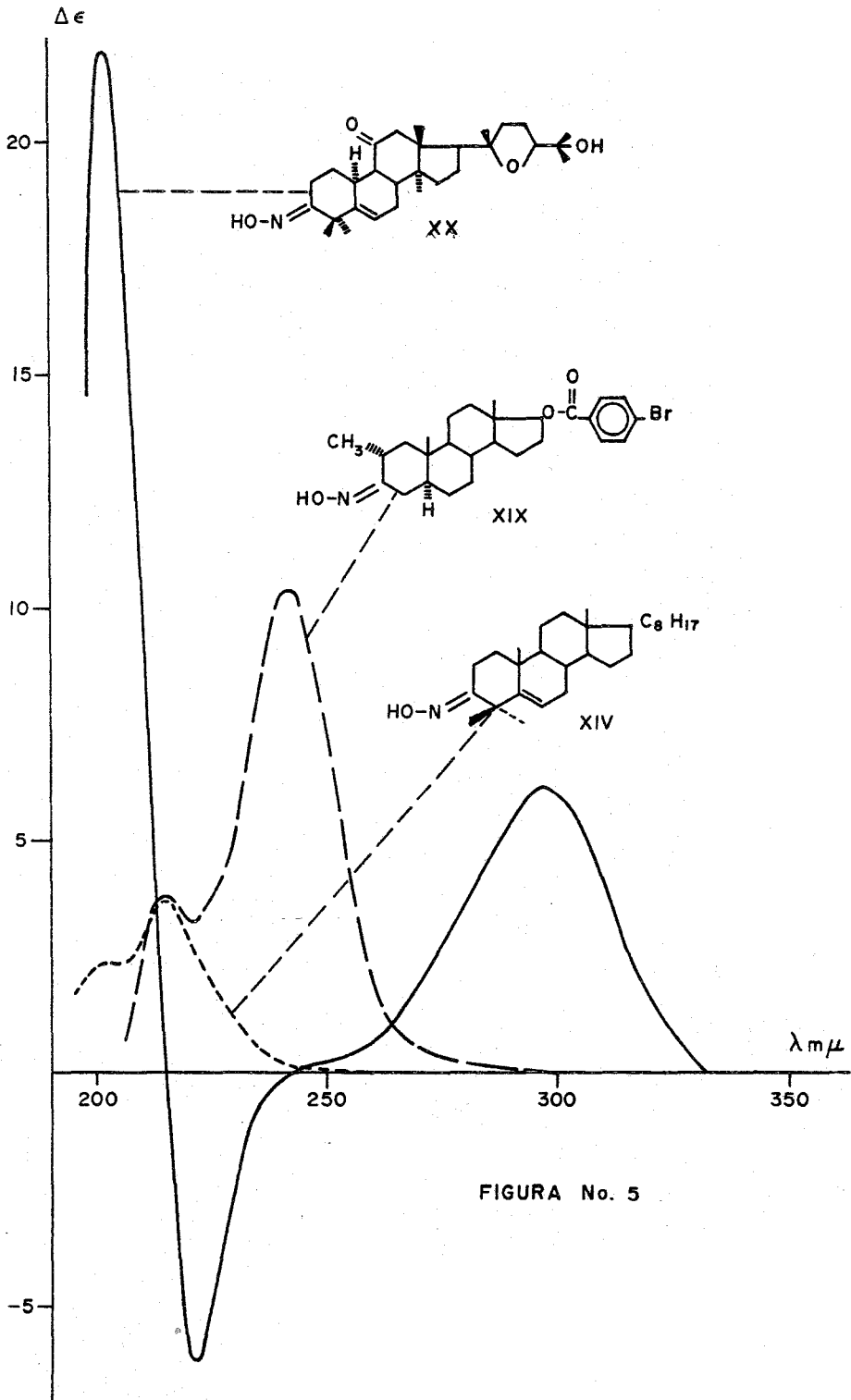


FIGURA No. 4

En muchos casos se ha encontrado otra ventaja en la determinación de las curvas de dicroísmo circular sobre las oximas, en lugar de sobre las cetonas; esta es que difícilmente hay sobreposición de las bandas de otros cromóforos, a causa de la longitud de onda tan baja en la región del ultravioleta (190-210 $m\mu$) a que absorbe el cromóforo oxima.

Esto último es evidente en la curva de dicroísmo circular del compuesto XIX (Figura 5) donde claramente se ve que la banda del cromóforo éster aromático, aparece en una longitud de onda diferente (243 $m\mu$) del de la oxima (215 $m\mu$). Lo mismo se observa en la curva de dicroísmo circular de la oxima XX derivada de un triterpeno, donde el efecto de Cotton positivo del cromóforo cetona de la posición 11, aparece en la región de 298 $m\mu$, mientras que la oxima homoconjugada presenta una elipticidad molecular negativa a 221 $m\mu$. Además a 202 $m\mu$ se observa un fuerte efecto de Cotton positivo. El signo del efecto de Cotton (negativo) asociado a la oxima XX, claramente indica la configuración enantiomérica en las posiciones 9 y 10 que diferencia el compuesto XX de la oxima homoconjugada XIV, cuyo efecto de Cotton es positivo a 214 $m\mu$ (Figura 5).



A partir de estos resultados, se confirma que el signo y la intensidad del efecto de Cotton está relacionado a la estereoquímica en la vecindad del cromóforo, aunque en el caso de las oximas que hemos preparado no se ha buscado, ni se logró obtener conclusiones acerca de la configuración del oxhidrilo en el grupo oxima; no obstante, a causa del impedimento estérico que ejercen los grupos metilo en las posiciones 2 ó 4, deben formarse solamente los isómeros de las oximas con el grupo oxhidrilo en posición anti con respecto a los sustituyentes metilo. Esto se pudo confirmar, ya que todas las oximas que hemos preparado muestran después de purificación y recristalizaciones una sola mancha en cromatografía de capa delgada, eluyendo con varios sistemas de disolventes.

A causa de que las curvas de dicroísmo circular de las oximas estudiadas carecen de estructura fina y de que los efectos de Cotton aparecen a longitudes de onda corta, este cromóforo es factible de usarse, cuando no se puedan sacar conclusiones seguras a partir de los efectos de Cotton de las cetonas.

PARTE EXPERIMENTAL

4,4'-dimetil-oximinocolest-5-eno-3-ona (XIV)

Una mezcla de 50 mg de clorhidrato de hidroxilamina, 40 mg de acetato de sodio y 50 mg de 4,4'-dimetil-colest-5-eno-3-ona (18), se suspendió en 40 ml de metanol y se calentó a reflujo durante tres horas; en seguida se evaporó el disolvente, se agregó agua y el sólido insoluble se filtró y lavó. Después de cristalizar varias veces de acetato de etilo se obtuvieron 30 mg. de la muestra analítica con p.f. de 233-234° -- $[\alpha]_D = \pm 0^\circ$; $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ 1630, 3300 y 3650 cm^{-1} ; R.M.N. -- 5.6 ppm, singulete (metilino-6), 9.3 ppm, singulete -- (oxhidrilo de la oxima). DC ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), $\Delta\epsilon_{260} = 0$, -- $\Delta\epsilon_{224} = 2.0$, $\Delta\epsilon_{214} = 3.9$, $\Delta\epsilon_{205} = 3.9$, $\Delta\epsilon_{205} = 2.4$, -- $\Delta\epsilon_{200} = 2.5$, $\Delta\epsilon_{195} = 1.8$.

Análisis para $\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{NO}$

Calculado: %C 81.44; %H 11.55; %N 3.28; %O 3.74

Encontrado: %C 81.59; %H 11.56; %N 3.28; %O 3.86

Los microanálisis fueron hechos por el Dr. A. Bernhardt, Mülheim (Alemania). Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Kofler y no están corregidos. Las rotaciones se determinaron a temperatura ambiente -

con un tubo de 1 dm en la línea D del sodio (589 m μ). - Las curvas de dicroísmo circular se determinaron en un dicroógrafo Roussel-Jouan gracias a la amable colaboración del Dr. M. Legrand de los laboratorios Roussel-Uclaf, en Paris. Los espectros de absorción en el infrarrojo se determinaron en un espectrofotómetro Perkin Elmer modelo 337. Los espectros de Resonancia magnética nuclear se determinaron en un espectrómetro analítico Varian A-60 utilizando CDCl₃ como disolvente y tetrametil silicio como referencia interna. La pureza de las sustancias se verificó por cromatografía en capa delgada de sílice G. Merck, utilizando vapores de yodo o solución de sulfato cérico al 1% en ácido sulfúrico acuoso al 1% como reveladores.

Agradezco al Químico E. Díaz la ayuda prestada en la interpretación de los espectros de resonancia magnética nuclear.

Acetato de 4,4'-dimetil-19-nor-3-oximinoandrost-5-eno-17 β -ol (XVI)

Una mezcla de 50 mg de clorhidrato de hidroxilamina, 40 mg de acetato de sodio y 50 mg del acetato de 4,4'-dimetil-19-nor-androst-5-eno-3-ona-17 β -ol, (21) se suspendió en 50 ml de metanol y se hirvió a reflujo-

durante 3 horas. En seguida se evaporó el disolvente, - se agregó agua y se filtró el sólido insoluble. Después de cristalizar de acetona acuosa se obtuvieron 28 mg de la muestra analítica con p.f. 218° ; $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ 1650, 1740 y -- 3250 cm^{-1} ; R.M.N.: 0.83 ppm, singulete (metilo-18), 1.25 ppm, singulete (metilos-4), 2.3 ppm, singulete (acetato-17), 4.6 ppm, triplete (base del acetato-17), 5.63 ppm, - singulete (metilino-6), 9.4 ppm, banda amplia (oxhidrilo del grupo oxima).

Análisis para $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{N}$

Calculado: %C 73.50; %H 9.25; %O 13.35; %N 3.90

Encontrado: %C 73.25; %H 9.35; %O 13.45; %N 3.94

4,4'-dimetil-19-nor-oximinoandrost-5-eno-17 β -ol (XV)

Una mezcla de 50 mg de hidroxilamina, 40 mg de acetato de sodio y 50 mg de 4,4'-dimetil-19-nor-androst-5-eno-3-ona-17 β -ol (21) se suspendió en 50 ml de metanol y se hirvió a reflujo durante 3 horas. Se evaporó el di- solvente, se agregó agua y el sólido insoluble se filtró. Después de cristalizar de etanol acuoso se obtuvieron -- 30 mg de la muestra analítica de p.f. 218-220 $^{\circ}$ $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ -- 1640 y 3300 cm^{-1} ; R.M.N.: 0.79 ppm, singulete (metilo-18), 1.25 y 1.28 ppm, singuletes (dimetilo 4), 5.65 ppm,

singulete (metilino-6).

Análisis para $C_{20}H_{31}O_2N$

Calculado: %C 75.67; %H 9.84; %O 10.08; %N 4.41

Encontrado: %C 75.50; %H 10.00; %O 9.91; %N 4.39

Acetato de 4,4'-dimetil-3-oximinoandrost-5-eno-17 β -ol

(XVII)

Una mezcla de 100 mg de clorhidrato de hidroxilamina, 80 mg de acetato de sodio y 100 mg de 4,4'-dimetil-androst-5-eno-3-ona-17 β -ol (18), se suspendieron en 50 ml de alcohol ter-butílico y se hirvieron a reflujo durante 3 horas. Se evaporó el disolvente, se agregó agua y el sólido insoluble se filtró. Después de -- cristalizar de metanol se obtuvieron 60 mg de la muestra analítica con p.f. de 227-228°; $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ 1260, 1735, -- 3300 y 3650 cm^{-1} ; R.M.N.: 0.82 y 0.85 ppm, singuletes - (metilos-18 y 19), 1.25 y 1.33 singuletes (metilos-4), - 2.3 ppm, singulete (acetato-17), 4.6 ppm, triplete (base del acetato-17), 5.6 ppm, singulete (metilino-6), - 8.8 ppm, banda ancha (oxhidrilo del grupo oxima); D.C.- (C_2H_5OH) $\Delta\epsilon_{250} = 0$; $\Delta\epsilon_{220} = 3.9$; $\Delta\epsilon_{205} = 2.4$; $\Delta\epsilon_{200} = -2.5$; $\Delta\epsilon_{195} = 1.8$.

Análisis para $C_{23}H_{35}O_3N$

Calculado: %C 73.95; %H 9.45; %O 12.85; %N 3.75

Encontrado: %C 74.05; %H 9.50; %O 12.73; %N 3.71

4,4'-dimetil-3-oximinoandrost-5-eno-17 β -ol (XVIII-A)

100 mg de la oxima XVIII se disolvieron en 50 ml de alcohol isopropílico que contenían 100 mg de hidróxido de potasio y se dejaron a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó, se agregó agua y el sólido insoluble se filtró. Después de cristalizar de acetona acuosa se obtuvieron 65 mg de la muestra analítica de p.f. 248-249°, $[\alpha]_D = \pm 0^\circ$; $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}} - 1640$ y 3300 cm^{-1} , D.C. (C_2H_5OH) $\Delta\epsilon_{250} = 0$; $\Delta\epsilon_{217} = 3.7$; $-\Delta\epsilon_{208} = 2.5$; $\Delta\epsilon_{200} = 2.6$; $\Delta\epsilon_{190} = 1.8$.

Análisis para $C_{19}H_{29}O_2N$

Calculado: %C 75.20; %H 9.63; %O 10.55; %N 4.62

Encontrado: %C 75.22; %H 9.64; %O 10.40; %N 4.50

Eter 3-bromo-tetrahidropiránílico de 2,2'-dimetil-5 α -androstano-3-ona-17 β -ol (X)

5.5 ml de dihidropirano se disolvieron en 50ml de cloruro de metileno; la mezcla se enfrió a -20° y se-

le agregó bromo gota a gota hasta que la solución adquirió un ligero color amarillo. La solución se evaporó rápidamente a una temperatura menor a 10° con una corriente de nitrógeno.

Al 2,3-dibromo tetrahidropirano obtenido antes se le agregaron 2 g de 2,2'-dimetil-5 α -androstandro-3-ona-17 β -ol disueltos en 50 ml de benceno anhidro y 3 ml de piridina; la mezcla se calentó a 60° durante 10 minutos y luego se dejó toda la noche a temperatura ambiente. La solución bencénica se lavó con agua, secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó. El aceite que quedó después de la evaporación se cromatografió en placa delgada de sílice, usando benceno como eluyente.

Después de cristalizar varias veces de metanol con huellas de trimetilamina se obtuvieron 300 mg de la muestra analítica de p.f. 166-167°; $[\alpha]_D = + 5.4^\circ$; $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ 1130 y 1700 cm^{-1} ; R.M.N.: 0.78 ppm, dos singuletes (metilo-18), 0.92 ppm, singulete (metilo-19), 1.1 ppm, dos singuletes (dimetilo-2), 3.1 ppm, singulete (base del tetrahidropirano), 3.75 ppm, banda amplia (base del bromo).

Análisis para $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{O}_3\text{Br}$

Calculado: %C 64.83; %H 8.58; %O 9.97; %Br 16.60

Encontrado: %C 64.88; %H 8.70; %O 9.83; %Br 16.50

Eter 3-bromo-tetrahidropiránfilico de 2,2'-dimetil-3-oxi-
mino-5 α -androstandano-17 β -ol (XII)

Una mezcla de 200 mg de clorhidrato de hidroxilamina, 200 mg de acetato de sodio y 200 mg del esteroide correspondiente (X) se suspendieron en 60 ml de alcohol terbutílico y se calentaron a reflujo durante 3 horas. Se evaporó el disolvente, se agregó agua y se filtró el sólido insoluble. Después de cristalizar de acetato de etilo, se obtuvieron 160 mg de la muestra analítica con p.f. de 236-237°; $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ 1130, 1620, 3250 y 3550 cm^{-1} ; R.M.N.; 0.8 ppm, singulete (metilo-18), 0.9 ppm, singulete (metilo-19), 1.17 ppm, dos singuletes (dimetilo-2), 3.85 ppm, doblete (base del bromo), 4.55 ppm, doblete (base del tetrahidropirano), 9.3 ppm, banda ancha (oxhidrilo del grupo oxima). D.C. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) $\Delta\epsilon_{255} = 0$; $\Delta\epsilon_{230} = 0.6$; $\Delta\epsilon_{214} = 1.96$; $\Delta\epsilon_{205} = 0.9$; $\Delta\epsilon_{195} = 3.2$.

Análisis para $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{NBr}$

Calculado: %C 62.88; %H 8.52; %O 9.66; %N 2.82.

Encontrado: %C 63.09; %H 8.70; %O 9.82; %N 3.03.

Eter 3-bromo-tetrahidropiránfilico de 2 α -metil-5 α -andro-
tano-3-ona-17 β -ol (XI)

Se preparó el 2,3-dibromo-tetrahidropirano a

partir de 5.5 ml de dihidropirano, de acuerdo con la --
técnica descrita para el compuesto X y se le agregaron-
2 g de 2 α -metil-5 α -androstano-3-ona-17 β -ol (24) disuel-
tos en 50 ml de benceno anhidro y 3 ml de piridina. La
mezcla se calentó a 60° durante 10 minutos y luego se -
dejó a temperatura ambiente durante una noche. La solu-
ción bencénica se lavó con agua, secó con sulfato de so-
dio anhidro y evaporó el disolvente. El residuo se cro-
matografió en placa delgada de sílice, usando benceno -
como eluyente. Después de cristalizar de metanol con -
huellas de trimetilamina se obtuvieron 200 mg de la --
muestra analítica de p.f. 189°; $[\alpha]_D = + 68.32$; $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}} -$
1160, 1705 cm^{-1} ; R.M.N.: 0.78 ppm, singulete (metilo- -
18), 0.92 ppm, singulete (metilo-19), 0.95 ppm, doblete
(metilo-2), 3.9 ppm, banda ancha (base del bromo), --
4.55 ppm, doblete (base del tetrahidropirano).

Eter 3-bromo-tetrahidropiranílico de 2 α -metil-3-oximino

5 α -androstano-17 β -ol (XIII)

200 mg del ceto-éter XI se mezclaron con --
200 mg de clorhidrato de hidroxilamina y 200 mg de ace-
tato de sodio; la mezcla se suspendió en 60 ml de al---
cohol terbutílico y se hirvió a reflujo durante 3 horas.
En seguida se evaporó el disolvente, se agregó agua y -

el sólido insoluble se filtró. Después de cristalizar de metanol con huellas de trimetilamina se obtuvieron - 125 mg de la muestra analítica de p.f. 201-202°; --- $[\alpha]_D = + 90.6$; $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}} 1620$ y 3250 cm^{-1} ; R.M.N.: 0.78 ppm singulete (metilo-18), 0.92 ppm, singulete (metilo 19), 1.05 ppm, doblete (metilo-2), 3.9 ppm, banda ancha (base del bromo), 4.55 ppm, doblete (base del tetrahidropirano), 8.7 ppm, banda ancha (oxhidrilo del grupo oxima) D.C. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) $\Delta\epsilon_{255} = 0$; $\Delta\epsilon_{230} = 0.7$; $\Delta\epsilon_{219} = 1.28$; -- $\Delta\epsilon_{213} = 0.6$; $\Delta\epsilon_{200} = -3.1$; $\Delta\epsilon_{195} = -1.4$.

Análisis para $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{NBr}$

Calculado: %C 62.22; %H 8.35; %O 9.94; %N 2.90

Encontrado: %C 62.39; %H 8.24; %O 10.12; %N 2.92

Benzoato de 4,4'-dimetil-androst-5-eno-3-ona-17 β -ol

(III)

A una solución de 0.5 g de I (18) en 10 ml de piridina se le agregaron 0.5 ml de cloruro de benzoi lo. La mezcla se dejó una noche a temperatura ambiente. Después se vertió en agua, se extrajo con éter, lavó -- con ácido clorhídrico al 5%, bicarbonato de sodio y -- agua, secó con sulfato de sodio y el disolvente se evapo

ró. El residuo se cristalizó de acetona-hexano obteniéndose 300 mg de la muestra analítica de p.f. 200-202° $[\alpha]_D = + 12.2^\circ$; $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ 1275, 1600 y 1700 cm^{-1} ; R.M.N.: - 0.88 ppm, singulete (metilo-18) 0.98 ppm, singulete (metilo-19), 1.25 ppm, singulete (dimetilo-4), 4.9 ppm, - triplete (base del benzoato-17). 5.6 ppm, singulete (metilino-6), 7.8 ppm, multiplete (anillo bencénico).

17-hexahidro benzoato de 4,4'-dimetil-5 α -androstano-
3 β ,17 β -diol (IV)

Un gramo del benzoato III se agitó en atmósfera de hidrógeno con 0.5 g de óxido de platino previamente hidrogenado en 100 ml de ácido acético. Cuando dejó de absorber hidrógeno, se filtró el catalizador, - evaporó el disolvente y el residuo se cristalizó de acetona obteniéndose 750 mg de la muestra analítica con -- p.f. 198-200° $[\alpha]_D = - 1.2^\circ$; $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ 1720 y 3550 cm^{-1} ; - R.M.N.: 0.8 ppm, singulete (metilo-18), 0.88 ppm, singulete (metilo-19), 0.98 ppm, singulete (dimetilo-4), -- 3.2 ppm, triplete (base del oxhidriilo-3), 4.5 ppm, triplete (base del hexahidrobencenoato-17).

Hexahidro benzoato de 4,4'-dimetil-5 α -androstando-3-ona-
17 β -ol (V)

200 mg del compuesto IV se disolvieron en 5 ml de acetona, la solución se enfrió a 5° y se le agregó 0.1 ml de ácido crómico 8N. Se dejó reaccionar durante 5 minutos y se agregó 1 ml de alcohol isopropílico, se evaporó el disolvente, se agregó agua y el sólido insoluble se filtró. Después de cristalizar de acetona-hexano se obtuvieron 175 mg de la muestra analítica de p.f. 145-147°. $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ 1700 y 1720 cm^{-1} ; R.M.N.: 0.85 ppm, singulete (metilo-18), 1.1 ppm, singulete (metilo-19), 4.5 ppm, triplete (base del hexahidrobencato 17).

4,4'-dimetil-5 α -androstando-3-ona-17 β -ol (VI)

500 mg del hexahidrobencato V se disolvieron en 50 ml de metanol que contenían 300 mg de hidróxido de sodio. La solución se hirvió a reflujo 1 hora, se vertió en agua, extrajo con acetato de etilo; el extracto se lavó con agua, secó con sulfato de sodio anhidro y evaporó. El residuo sólido (380 mg) se cristalizó de acetona acuosa, obteniéndose la muestra analítica con p.f. 145-146° (18); $[\alpha]_{\text{D}}$ = -11°; $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ 1700 y 3500 cm^{-1} ; R.M.N.: 0.8 ppm, singulete (metilo-18), 1.05 ppm, singulete (metilo-19), 1.12 ppm, dos singuletes (dimeti

lo-4), 3.0 ppm, banda ancha (base del oxhidrilo-17).

Eter 3-bromo-tetrahidropiránfilico de 4,4'-dimetil-5 α -androstando-3-ona-17 β -ol (VII)

Se preparó el 2,3-dibromo-tetrahidropirano a partir de 5.5 ml. de dihidropirano, de acuerdo con la técnica descrita para el compuesto X y se le agregaron 2 g del ceto-alcohol VI (18) en 50 ml de benceno anhidro y 3 ml de piridina. La mezcla se calentó a 60° durante 10 minutos y se dejó toda la noche a temperatura ambiente. En seguida se lavó con agua, seccó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente. El residuo se cromatografió en placa delgada de sílice usando como eluyente 40% de benceno, 59% de hexano y 1% de metanol. La mancha central correspondió al producto deseado, del cual se obtuvieron -- 300 mg y no cristalizó a pesar de todos los intentos que se hicieron. \checkmark CHCl_3 máx 3 1700 y 1600 cm^{-1} ; R.M.N.: - 0.79 ppm, singulete (metilo-18), 1.0 ppm, singulete (metilo-19), 1.07 y 1.12 ppm, dos singuletes (metilos 4) 3.0 ppm, banda ancha (protón-17), 3.95 ppm, banda ancha (base del bromo), 4.6 ppm, doblete (base del esteroide en el anillo de tetrahidropirano).

Eter 3-bromo-tetrahidropiránílico de 4,4'-dimetil-3-oxi-
mino-5 α -androstando-17 β -ol (VIII)

Una mezcla de 200 mg del ceto-éter VII, --
200 mg de acetato de sodio y 200 mg de clorhidrato de -
hidroxilamina, se suspendieron en 60 ml de alcohol ter-
butílico; la suspensión se hirvió a reflujo durante 3 -
horas. En seguida se evaporó el disolvente, se agregó -
agua, con lo cual precipitó un sólido. Después de fil-
trararlo se cristalizó de acetona obteniéndose 102 mg de -
la muestra analítica con p.f. de 220-223° $[\alpha]_D = -38^\circ$; -
 $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}} 1160, 3550 \text{ cm}^{-1}$; R.M.N. 0.78 ppm, singulete (me-
tilo-18), 1.0 ppm, singulete (metilo-19), 1.07 y 1.14 -
ppm, dos singuletes (dimetilo-4), 3.1 ppm, banda ancha -
(protón-17), 3.9 ppm, banda ancha (base del bromo), --
4.6 ppm, doblete (base del esteroide en el anillo de te-
trahidropirano), 9.4 ppm, banda ancha (oxhidrilo del --
grupo oxima); D.C. (C₂H₅OH) $\Delta\epsilon_{250} = 0$; $\Delta\epsilon_{230} = -1.1$; --
 $\Delta\epsilon_{221} = -1.8$; $\Delta\epsilon_{205} = + 1.8$; $\Delta\epsilon_{197} = + 5.1$; $\Delta\epsilon_{195} = +3.6$

Análisis para C₂₆H₄₂O₃NBr

Calculado: %C 62.90; %H 8.46; %O 9.67; %N 2.82

Encontrado: %C 62.92; %H 8.50; %O 9.45; %N 2.90

CONCLUSIONES

- 1.- Se prepararon varias oximas esteroideas saturadas y β,γ -no saturadas.

- 2.- Se determinaron las curvas de dicroísmo circular - de tales oximas y se relacionó el efecto de Cotton observado y la estereoquímica en los alrededores - del cromóforo.

- 3.- Se llegó a la conclusión de que el cromóforo oxima es susceptible de ser usado para estudios de es---tereoquímica y que a veces el arreglo espacial al- rededor del cromóforo se deduce más fácilmente a - partir del efecto de Cotton de la oxima que del -- cromóforo carbonilo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- C. Djerassi, Optical Rotatory Dispersion, McGraw Hill Book Company Inc. 1960
- 2.- P. Crabbé, Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry, Holden-Day Inc., -- San Francisco (1965).
- 3.- W. Moffitt, R.B. Woodward, A. Moscowitz, W.Klyne y C. Djerassi, J. Am. Chem. Soc. 83, 4013 (1961).
- 4.- A. Moscowitz, E. Charney, U. Weiss y H. Ziffer, -- J. Am. Chem. Soc., 83, 4661 (1961).
- 5.- P. Crabbé y L. Pinelo, Chem. and Ind. 158 (1966).
- 6.- G. Lyle y R. Mestrallet, J. Org. Chem., 29, 3311 - (1964).
- 7.- L. G. Donaruma y W. Z. Heldt, Organic Reactions, 11 51 John Wiley and Sons, Inc., New York (1960).
- 8.- D.H.R. Barton y J.M.A. Beaton, J. Chem. Soc., 3504- (1961).
- 9.- G. Janzsó, F. Kállay e I. Koczor, Tetrahedron 23, - 3699 (1967).
- 10.- R.H. Mazur, J. Org. Chem., 26 (1289) (1961).
- 11.- A. Palm y H. Werbin, Can. J. Chem., 31, 140 (1958).
- 12.- G.J. Karabatsos y N. Hsi, Tetrahedron, 23, 1079 - (1967).
- 13.- G. Slomp y W.J. Wechter, Chem. and Ind., 41 (1962).

- 14.- C.W. Shoppee, M. I. Aktar y R.E. Lack, J. Chem. --
Soc., 3392 (1964).
- 15.- K. Oka y S. Hara. Chem. Ind., 911 (1968).
- 16.- O. Exner, J. Hollerova y V. Jehlicka, Coll -----
Czechoslov Chem. Commun., 32, 2096 (1967).
- 17.- Gy. Göndös, B. Matkovics y O. Kovács, Microchemi--
cal Journal, 8, 415 (1964).
- 18.- H.J. Ringold y G. Rosenkranz, J. Org. Chem. 22, --
602 (1957).
- 19.- C. Djerassi, C. R. Engel y A. Bowers, J. Org. Chem.
21 1547 (1956).
- 20.- A. D. Cross e I. T. Harrison, Steroids, 6:4, 397 -
(1965).
- 21.- A. Bowers y H.J. Ringold, J. Am. Chem. Soc. 81, -
424 (1959).
- 22.- R.D. Haworth, J. Mehenna y R.G. Powell, J. Chem. -
Soc., 1110 (1953).
- 23.- P. Witz, H. Herrmann, J. M. Lehn y G. Ourisson, --
Bull. Soc. Chim. France 1101 (1964).
- 24.- G. Jacob, C. Ourisson, y A. Rassat, Bull. Soc.
Chim. France, 1959, 1374
- 25.- D. E. Bays, G. W. Cannon, y R. C. Cookson J. Chem.
Soc. (B) 886 (1966)

- 26.- T. M. Lowry y R. E. Lishmund, J. Chem. Soc. 709 --
(1935)
- 27.- C. Djerassi, Tetrahedron, 13, 13 (1961)
- 28.- W. Klyne, Experientia, 12, 119 (1956)
- 29.- C. Djerassi, Proc. Chem. Soc. 314 (1964)
- 30.- K. M. Wellman, P. A. Laur, W.S. Briggs, A. Mosco--
witz y C. Djerassi 87 66 (1965).

TERCERA PARTE

SINTESIS Y QUIRALIDAD DE BIFENILOS, BICILOHEXIL

ETANOS Y ETENOS

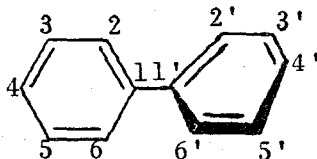
INTRODUCCION

Desde el año 1926 varios investigadores (1,2,3) sugirieron que los anillos de los bifenilos sustituidos en las posiciones 2,2', 4 y 4' no deberían existir en forma planar, a causa de la interacción que presenta el volumen de los substituyentes en tales posiciones, obligando a los dos anillos bencénicos a colocarse --- aproximadamente perpendiculares entre sí. Esto origina que tales anillos formen un ángulo, cuya magnitud puede variar, dependiendo de la interacción experimentada -- (Fig. 1).

La consecuencia inmediata de la existencia de cualquier forma no planar, será la pérdida de alguno de los elementos de simetría: un centro, un plano o un eje lo cual ocasionará que tales substancias sean ópticamente activas.

En efecto, bifenilos tetraorto sustituidos, -- usualmente pueden ser resueltos en un par de enantiómeros (4,5).

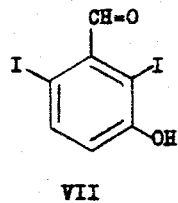
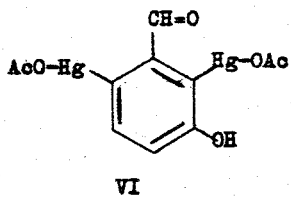
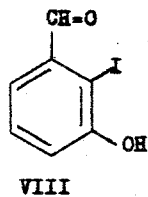
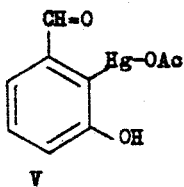
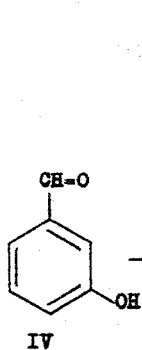
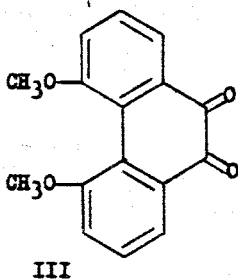
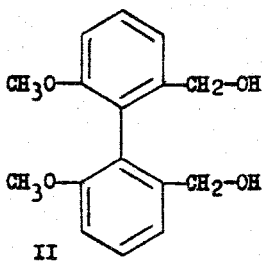
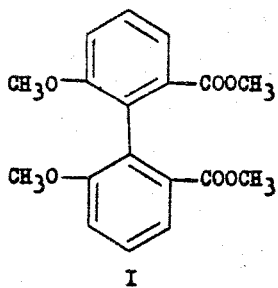
Nosotros hemos preparado varios bifenilos tetraorto sustituidos y hemos encontrado que uno de ellos no presenta las propiedades generales que deberían esperarse para este tipo de compuestos.



DISCUSION

El bifenilo I se preparó por el método descrito (6), mediante una reacción de Ullman (7) a partir -- del 2-yodo, 3-metoxi benzoato de metilo. Cuando I se -- trató con hidruro de litio y aluminio en solución de tetrahidrofurano se transformó en el diol II. Todos los -- intentos que se hicieron para hidrogenar el compuesto I no tuvieron éxito, aún usando condiciones experimenta-- les drásticas de presión y temperatura, pero cuando se -- trató con sodio en amoniaco líquido a -33° se obtuvo la fenantren quinona III; lógicamente este producto se for -- mó mediante una condensación aciloínica sobre I.

El compuesto IX se logró preparar a partir de 2-yodo, 3-hidroxi benzaldehido VIII (8), por copulación con cobre en polvo. En la preparación del 2-yodo, 3-hi -- droxi benzaldehido, se encontraron ciertas dificultades. La materia prima utilizada fue el metahidroxi benzalde -- hido IV (9), el cual por tratamiento con la cantidad -- teórica de acetato mercúrico debería dar con un rendi-- miento casi cuantitativo, el 2-acetoximercurio, meta-hi -- droxi benzaldehido V, con un punto de fusión de $185-186^{\circ}$. Nosotros obtuvimos una cantidad tal de producto crudo - de reacción que de acuerdo con el cálculo estequiométri -- co para el producto deseado, también fue casi cuantita -- tivo.



Este producto crudo, tiene un punto de fusión de aproximadamente 185° , pero si se cristaliza de ácido acético o etanol, el rendimiento baja considerablemente y tal producto cristalino no funde a menos de 300° .

Es muy probable que el punto de fusión observado por Henry y Sharp (8) corresponda a una mezcla de los derivados mercuriados V y VI y metahidroxibenaldehído que no haya reaccionado, lo cual hace que se observe un punto de fusión bajo. El espectro en el infrarrojo de la mezcla de derivados mercuriados V y VI presenta una banda ancha a 3300 cm^{-1} debida a la vibración longitudinal de la ligadura O-H de los oxhidrilos fenólicos; una banda fuerte a 1680 cm^{-1} que corresponde a la vibración del carbonilo del grupo aldehído y otra a 1660 cm^{-1} correspondiente al carbonilo del acetato unido al átomo de mercurio.

Estos derivados mercuriados se trataron con solución acuosa de yodo-yoduro de potasio, con lo cual se obtuvo una mezcla de dos derivados yodados, uno de los cuales se aisló con un rendimiento de 15% y que corresponde al 2-yodo-3-hidroxibenaldehído VIII descrito por los investigadores anteriores (8). Además se logró aislar el derivado biyodado VII con un rendimiento de 40%. El 2-yodo-3-hidroxibenaldehído VIII presenta

un espectro en el infrarrojo y resonancia magnética nuclear que están de acuerdo con su estructura.

El segundo producto obtenido VII presenta un espectro en el infrarrojo con bandas a 3340 cm^{-1} para oxhidrilos fenólicos y 1685 cm^{-1} para la vibración de un carbonilo de aldehído. El análisis de esta sustancia es $\text{C}_7\text{H}_4\text{O}_2\text{I}_2$ y corresponde a un metahidroxibenzoaldehído diyodado.

La estructura de este derivado diyodado se demostró a partir del espectro de resonancia magnética nuclear, el cual presenta una señal sencilla a 6.22 ppm que integra para un protón y la cual desaparece al agregar agua deuterada. Esta señal corresponde al oxhidrilo fenólico; presenta además un par de señales dobles, una en 7.18 ppm y la otra en 7.88 ppm, cada una de las cuales integra para un protón y tienen una constante de acoplamiento $J=9$ cps. El valor de esta constante nos indica que corresponde a dos protones en posición "orto". Cada pico de la señal doble que se encuentra en 7.88 ppm se divide a su vez en dos señales con una constante de acoplamiento $J=0.7$ cps, lo que muestra que esta señal se debe a un protón que está interaccionando a través del sistema con el protón del aldehído.

La interacción antes mencionada se confirmó - puesto que la señal debida al protón del aldehído aparece como un doblete en 10 ppm con una $J = 0.7$ cps.

Estas consideraciones y las que se pueden sacar a partir de las reglas de orientación (10) nos llevan a la conclusión de que la estructura del derivado diyodado corresponde a VII. Cuando el 2-yodo, 3-hidroxi - benzaldehído se trató con cobre en polvo (7) en ausencia de oxígeno, se obtuvo el 2,2'-diformil 6,6'-dihidroxi bifenilo IX con un rendimiento de 20%.

Este bifenilo presenta bandas en el infrarrojo a 3200 y 3500 cm^{-1} que corresponden al oxhidrilo libre y asociado respectivamente. Además presenta una banda a 1685 cm^{-1} debida a las vibraciones del grupo carbonilo - del aldehído.

El espectro en el ultravioleta del compuesto - IX tiene una banda en 253 $\text{m}\mu$ con un coeficiente de extinción molecular $\epsilon = 17600$, aún más alto que el del bifenilo no sustituido ($\epsilon = 16000$) (11). El espectro de resonancia magnética nuclear tiene una señal ancha centrada en 4 ppm que corresponde a los protones de los oxhidri-- los fenólicos (al tratar con agua deuterada desaparece - la señal); una señal compleja centrada en 7.45 ppm, debida a los protones aromáticos y una señal simple en ---

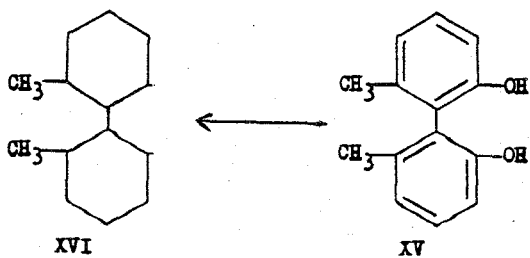
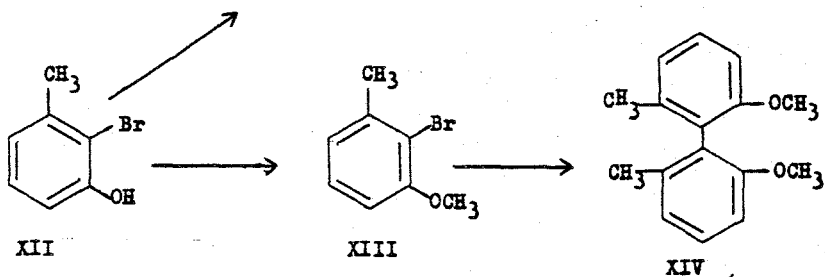
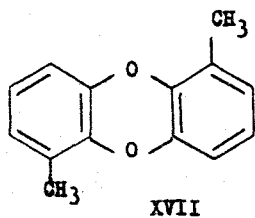
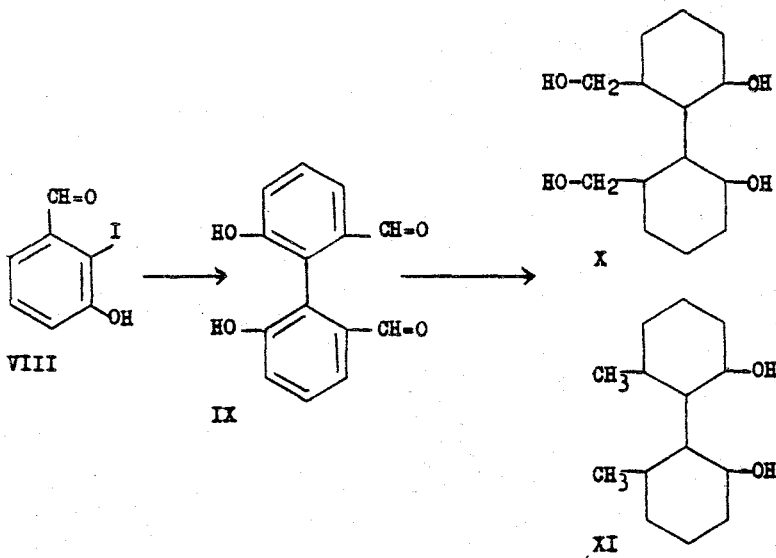
9.98 ppm correspondiente a los protones de los grupos -- formilo.

El compuesto IX fácilmente se hidrogenó a 50lb de presión, temperatura ambiente y usando óxido de platino como catalizador, para dar una mezcla de los perhidro bifenilos X y XI, los cuales se separaron por cromatografía en capa delgada.

El 2,2'-dimetil 6,6'-dihidroxi dodecahidro bifenilo XI se forma mediante una reacción de hidrogenólisis sobre X, común en las hidrogenaciones a presión de productos oxhidrilados (12).

El espectro de resonancia magnética nuclear -- del tetraol X presenta una señal compleja centrada a -- 1.7 ppm, debida a los metilenos de los anillos de ciclohexano; un singulete a 2.72 ppm que desaparece al agregar agua deuterada y que corresponde a los protones de los oxhidrilos; una señal doble centrada a 3.5 ppm correspondiente a los metilenos de los grupos metilenoxi y al protón axial en la base de uno de los oxhidrilos secundarios y finalmente un singulete a 4.12 ppm que corresponde al protón ecuatorial en la base del otro oxhidrilo secundario.

El perhidro bifenilo XI tiene un espectro de resonancia magnética nuclear con una señal cuádruple cen



trada a 0.9 ppm que corresponde a los grupos metilo; una señal compleja concentrada en 1.55 ppm debida a los metilenos de los anillos; un singulete a 2.33 ppm que desaparece al agregar agua deuterada y que corresponde a los oxhidrilos secundarios; una señal ancha centrada a 3.60-ppm correspondiente a un protón axial base de uno de los oxhidrilos y finalmente una señal ancha en 4.10 ppm que corresponde a un protón ecuatorial en la base del otro oxhidrilo.

El 2,2'-dimetil 6,6'-dihidroxi-bifenilo XV se preparó usando como materia prima el 2-bromo, 3-metil-fenol XII, preparado de acuerdo con la técnica descrita -- por Huston y Peterson (13). Cuando este derivado bromado se trató con cobre en polvo (7) a 200°, no se obtuvo el producto de copulación normal, sino que en su lugar se formó el 1,6-dimetil-dibenzo para-dioxin XVII, con un rendimiento de 15%. El compuesto XVII ya ha sido preparado por un método diferente, (14) y a partir del 2-metil 6-bromo-fenol, pero con un rendimiento de solamente 5%. Para evitar la formación de XVII, el 2-bromo 3-metil-fenol se metiló con sulfato de metilo en medio básico (15) para obtener el 2-bromo 3-metil anisol. Este derivado -- del anisol tratado con cobre en polvo (7) se transformó en el 2,2'-dimetil 6,6'-dimetoxi-bifenilo XIV. El bifenilo XIV (16) tiene un máximo en el ultravioleta en --

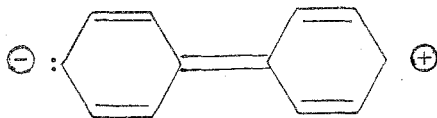
275 μ , con un coeficiente de extinción molecular $\epsilon=5300$. El espectro de resonancia magnética nuclear de esta sustancia muestra dos singuletes en 2.0 y 3.68 ppm que se atribuyen a los grupos metilo y metoxilo respectivamente y una señal múltiple centrada en 7.0 ppm, para los protones aromáticos.

Para efectuar la demetilación del compuesto XIV éste se calentó a 140° con ácido bromhídrico de punto de ebullición constante, en un tubo cerrado, con lo cual se obtuvo el producto deseado, 2,2'-dimetil, 6,6'-dihidroxibifenilo (XV).

El diol XV presenta en el espectro de infrarrojo bandas en 3450 y 3500 cm^{-1} para los grupos oxhidrilo. El espectro en el ultravioleta tiene un máximo a 280 μ con un coeficiente de extinción $\epsilon = 6400$, el cual sufre un desplazamiento batocrómico al agregarle solución acuosa de hidróxido de sodio al 10%. En el espectro de resonancia magnética nuclear se pueden observar señales simples en 2.7 ppm correspondientes a los grupos metilo y en 4.72 ppm para los protones de los grupos oxhidrilo. Este último singulete desaparece al agregar agua deuterada. El bifenilo XV se sometió a la hidrogenación catalítica, usando como catalizador rutenio en carbón; sin embargo, esta reacción solamente se llevó a cabo utilizando condiciones

drásticas como son 2300 libras de presión y 150°. No obstante haber usado rutenio como catalizador, se efectuó la hidrogenólisis de los grupos oxhidrilo, obteniéndose el 2,2'-dimetil-perhidrobifenilo (XVI) como producto de reacción.

Un bifenilo deberá tener isómeros rotacionales-aislables, si la barrera rotacional es mayor de 20 Kcal/mol (17); cuando el valor de tal barrera es menor, la resolución en dos enantiómeros no se puede llevar a cabo; no obstante hay otros medios que ponen en evidencia la falta de coplanaridad de los anillos. La demostración más clara se obtiene a partir del espectro en el ultravioleta; así el bifenilo tiene un máximo de absorción a 249 m μ con $\epsilon = 15000$, a causa de un estado excitado que incluye la conjugación de los dos anillos bencénicos (figura 2).



La introducción de un solo metilo en una posición orto (18) desplaza el máximo de absorción a 237m μ y hace que descienda el coeficiente de extinción molecular a un valor de 10500.

Cuando se introducen dos grupos metilo en dos -

posiciones orto como en el 2,2'-dimetil-bifenilo XVII, aunque no se resuelve en sus dos enantiómeros, la banda de absorción del núcleo de bifenilo desaparece y el espectro de la molécula en el ultravioleta se vuelve muy parecido al del orto xileno (19).

Una de las razones por la cual desaparece la banda de absorción debida al bifenilo, puede ser que la conformación preferida para esta substancia es aquella en la que hay una desviación considerable de la planaridad de los dos anillos, debido a la interferencia entre los grupos metilo, lo cual produce una inhibición estérica de la resonancia.

Es interesante notar que en el bifenilo mismo aunque hay evidencias espectrales para una planaridad considerable, los dos anillos no son completamente coplanares, sino que forman un ángulo entre sí de aproximadamente 40° (20).

Estudios teóricos indican que la resonancia no se inhibe hasta que el ángulo de torcimiento interplanar se hace muy grande (21). En bifenilos orto disustituídos el ángulo entre los dos anillos varía de 60 a 90° , dependiendo del grupo sustituyente (22), lo cual se manifiesta claramente como una disminución en el valor del coeficiente de extinción molecular obser-

vada (23).

En la figura 3 se muestran los espectros en el ultravioleta de los bifenilos preparados.

Los compuestos I, II, XIV y XV tienen un coeficiente de extinción molecular con un valor que varía entre 4000 y 7000.

La magnitud de esta constante denota que el ángulo de torcimiento entre los dos anillos bencénicos es bastante grande, lo cual es lógico, si se toma en cuenta el volumen de los sustituyentes colocados en las posiciones orto; en cambio en el compuesto IX nosotros observamos un coeficiente de extinción anormalmente elevado (figura 3) ya que no se puede pensar que los sustituyentes formilo y oxhidrilo sean lo suficientemente pequeños como para permitir una coplanaridad de los anillos aún mayor que en el propio bifenilo.

Una explicación para esta aparente anomalía la encontramos al observar la banda correspondiente a la vibración O-H en el espectro de infrarrojo; en ella se puede ver que existe asociación molecular por puente de hidrógeno, la cual debe ser de tipo intramolecular, entre los oxígenos de los carbonilos en los grupos formilo y los hidrógenos de los oxhidrilos, ya que la banda para el oxhidrilo asociado no desaparece al -

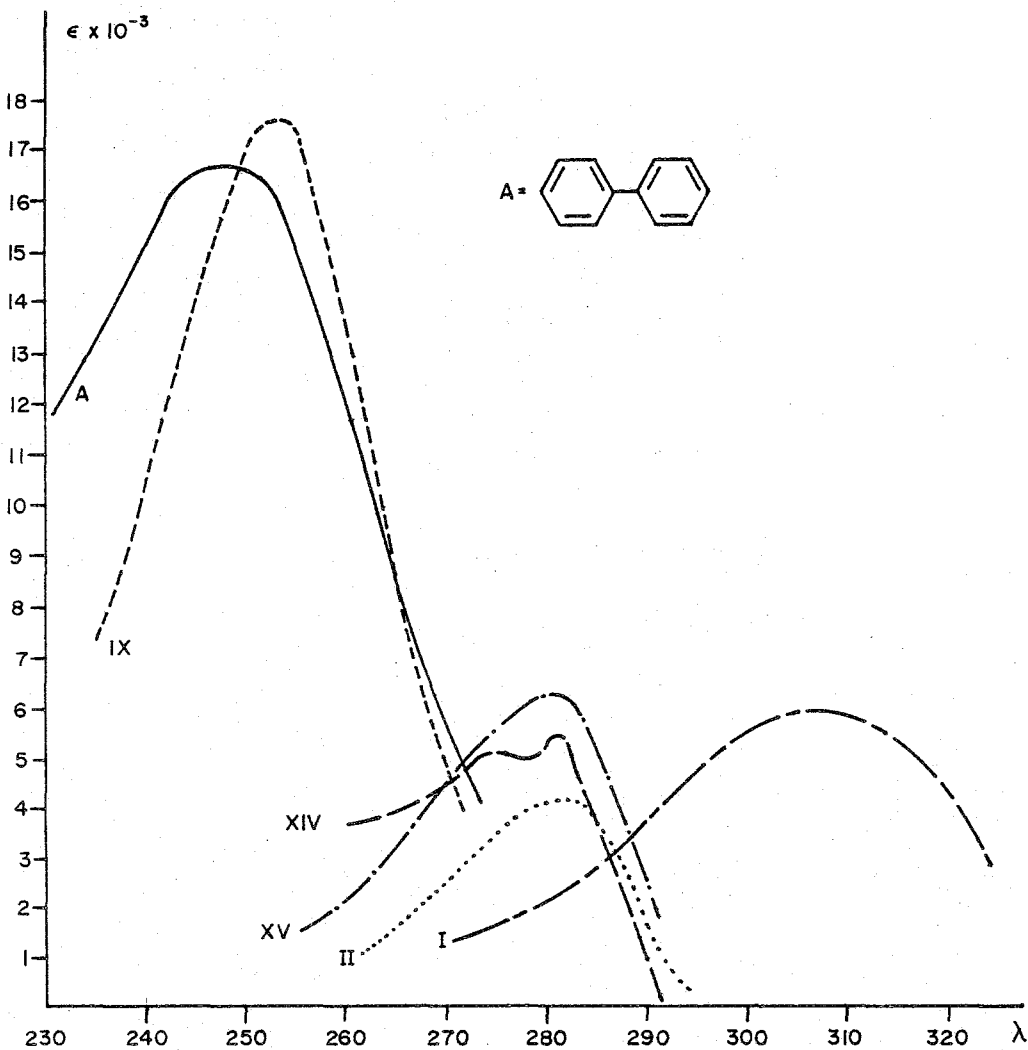


FIGURA No. 3

diluir la muestra (figura 4).

La formación de este puente de hidrógeno obliga a los dos anillos bencénicos a colocarse lo más cerca posible de un plano común.

Otro hecho que apoya la diferencia en planaridad de los bifenilos preparados, es la facilidad o dificultad para hidrogenarlos.

De acuerdo con el mecanismo propuesto para la reacción de hidrogenación catalítica (24), inicialmente la molécula no saturada se adsorbe en la superficie del catalizador por el lado menos impedido estéricamente. En el caso de los bifenilos, si estos se encuentran torcidos, el anillo en posición vertical impedirá que el - anillo horizontal se adsorba sobre el catalizador y viceversa, de tal manera que a mayor coplanaridad mayor - facilidad para entrar en contacto con la superficie del catalizador y por lo tanto mayor facilidad para efec---tuar la hidrogenación (24).

En el caso del compuesto IX la reacción de adición de hidrógeno se llevó a cabo en condiciones suaves; con el bifenilo XV sólo se efectuó en condiciones rás^ticas, pero con el compuesto I ni aún a presión y -- temperatura elevada se logró hidrogenarlo.

Estos resultados están de acuerdo con la afirma



mación que se hace de que los anillos del bifenilo IV - son cuasi coplanares, lo que también es parcialmente debido a la estructura plana de los grupos aldehído cuyos átomos de carbono tienen la hibridización Sp^2 .

Otros de los compuestos quirales sintetizados fueron algunos derivados del biciclohexil etano y eteno, siguiendo la secuencia de reacciones que se indican a continuación.

La 2,2'-dimetil ciclohexanona (XX) utilizada como materia prima se preparó a partir de 2-metil ciclohexanona (XVIII) utilizando la técnica de Bailey y Maddoff (25). Cuando la cetona XX se trató con oxiclóruo de fósforo en solución de dimetilformamida (26) se transformó en el 1-formil-2-cloro-3,3-dimetil 1-ciclohexeno (XXI).

Este clorovinil aldehído es un líquido que fácilmente da una 2,4-dinitrofenil hidrazona.

El compuesto clorado XXI tiene una banda en el infrarrojo en 1690 cm^{-1} , típica del aldehído α,β -no saturado. El espectro de resonancia magnética nuclear presenta una señal simple en 1.28 ppm que corresponde a los grupos metilo y un singulete en 10.13 ppm para el protón del grupo aldehído.

Cuando el aldehído XXI se trató con aluminio-

metálico en benceno anhidro, se obtuvo el pinacol correspondiente XXII. Este pinacol tiene un espectro en el infrarrojo con bandas en 3400 cm^{-1} típica de los grupos oxhidrilo.

En el espectro de resonancia magnética nuclear se pueden observar dos señales simples en 1.10 y 1.12ppm correspondientes a los grupos metilo. Estos metilos aparecen como dos señales ligeramente diferentes, quizá debido a cierta rigidez conformacional de la molécula. También se puede ver una señal simple en 2.59 ppm la cual corresponde a los protones de los oxhidrilos; finalmente, aparece un singulete en 4.76 correspondiente a los protones alílicos en la base de los oxhidrilos.

El pinacol XXII fácilmente da el acetónido XXIII por tratamiento con acetona anhidra y ácido perclórico, comprobando así la estructura del diol XXII.

El acetónido XXIII presenta dos singuletes en el espectro de resonancia magnética nuclear en 1.1 y 1.42 ppm los cuales corresponden a los metilos en los anillos y los metilos del grupo acetónido respectivamente. En 4.95 ppm aparece el singulete correspondiente a los protones alílicos de la base del grupo acetónido.

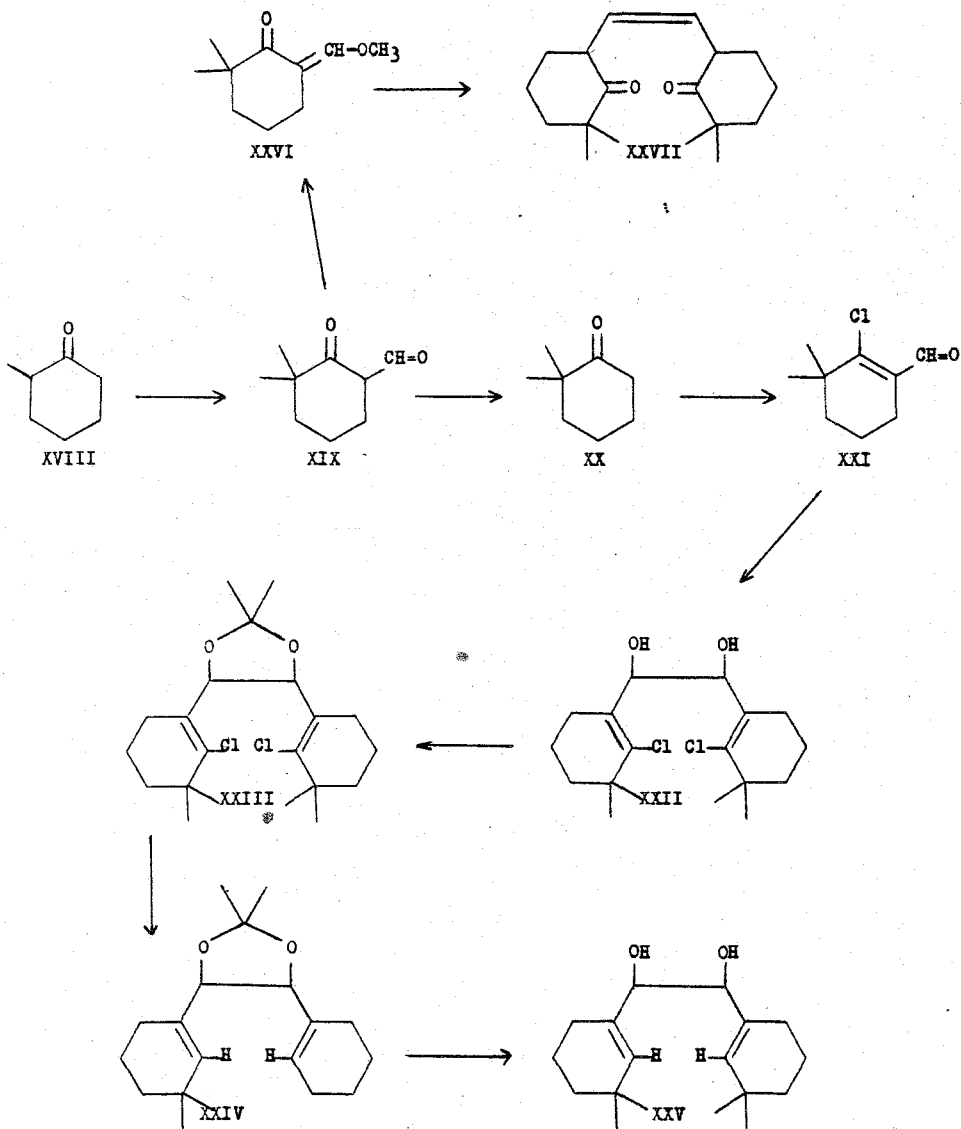
Cuando el acetónido XXIII se trató con sodio metálico en tolueno, calentando a reflujo, se transformó

fácilmente en el organosodio correspondiente, pero este derivado organometálico no se copula consigo mismo como en las reacciones de Wurtz, sino que se conserva estable, sin reaccionar, durante varios días. Esta observación se comprobó al efectuar la hidrólisis con metanolacuoso y obtener el producto de decloración XXIV como un aceite que inmediatamente se trató con ácido clorhídrico 2N en solución de metanol, con lo cual se transformó en el pinacol XXV.

El acetónido XXIV presenta en el espectro de resonancia magnética nuclear cuatro señales sencillas, dos de ellas corresponden a los metilos en los anillos y los metilos del grupo acetónido y aparecen en 0.97 y 0.99 cps respectivamente; las otras dos señales se encuentran en 4.4 y 5.4 ppm y corresponden a los protones alílicos en la base del grupo acetónido y a los protones vinílicos respectivamente.

Por otro lado el espectro de resonancia magnética nuclear de XXV tiene una banda en 3500 cm^{-1} en el espectro de infrarrojo, que corresponde a los grupos oxhidrilo.

Cuando la 2,2-dimetil, 6-formil ciclohexanona XIX se trató con metanol anhidro y ácido perclórico, se transformó en el éter de enol XXVI. Este éter de enol-



se trató con aluminio metálico en benceno anhidro con el objeto de que se formara el pinacol correspondiente a partir del grupo cetónico, pero sorprendentemente lo que se obtuvo fue el derivado del etileno XXVII.

El compuesto XXII tiene dos átomos de carbono asimétricos por lo cual debe de tener cuatro isómeros ópticos, o sea dos pares de enantiómeros. Un par corresponde a la forma eritro, o meso y el otro a la forma treo. Los enantiómeros meso se sobrepone, por lo tanto solamente tendremos tres isómeros ópticos.

Usando los modelos moleculares (27) de estas sustancias, podemos sacar algunas conclusiones acerca de su estereoquímica.

Para que se forme el acetónido XXIII, los dos grupos oxhidrilo, necesariamente deben quedar en posición cis o eclipsados (considerando a esta sustancia como un derivado del etano). En estas condiciones tanto los anillos de ciclohexeno como los protones, también deben de quedar eclipsados; sin embargo cuando se eclipsan los dos anillos de ciclohexeno, se obtiene una conformación poco favorable, ya que en estas condiciones existen interacciones bastante fuertes, con lo cual la formación del acetónido no sería fácil.

Por otro lado, si consideramos la forma treo,

la conformación más favorable será aquella en la que los anillos de ciclohexeno quedan en sitios alejados (conformación oblicua) y como consecuencia los grupos oxhidri--lo quedan eclipsados, o sea en posición favorable para -- que se forme el acetónido.

En vista de la facilidad con que se forma tal-acetónido (parte experimental), nos inclinamos a pensar--que el compuesto XII tiene la configuración treo.

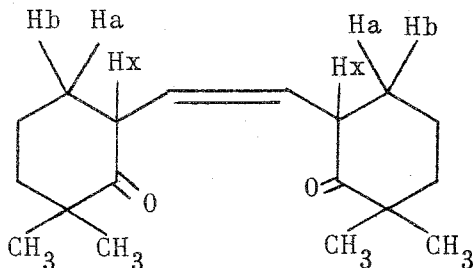
Ya que el diol XXV proviene del pinacol XXII,--es lógico pensar que tenga la misma configuración de --XXII o sea la treo.

En cuanto al derivado del etileno XXVII, tiene un espectro en el infrarrojo con bandas en 3010 y 1700 - cm^{-1} correspondientes a la doble ligadura y a los carbonilos cetónicos respectivamente.

Su espectro de resonancia magnética nuclear, --presenta dos señales simples en 1.08 y 1.18 ppm, correspondientes a los grupos metilo; una señal múltiple cen--trada en 3.38 ppm para los protones alílicos y dos señales dobles en 4.62 y 5.71 ppm, con dos constantes de acoplamiento $J = 2$ cps y $J = 5$ cps, para los protones vinílicos.

Los protones alílicos interaccionan tanto con los hidrógenos vinílicos como con los hidrógenos Ha y Hb de los anillos de ciclohexanona (fig. 5), esa es la ra--

zón por la cual aparecen como una señal múltiple en --
3.38 ppm.



Si se obtiene el espectro de resonancia magnética nuclear a 100 M.c. y se usa la técnica de la doble irradiación, se puede ver claramente que al irradiar la frecuencia de resonancia de los protones vinílicos, los hidrógenos alílicos aparecen como un doblete de doblete con constante de acoplamiento $J = 5.5$ y $J = 12.5$ cps a causa de la interacción únicamente con los protones H_a y H_b en el anillo. La constante de acoplamiento con el valor pequeño $J = 5$ cps corresponde a la interacción de dos protones que se encuentran colocados estéricamente de tal manera que el ángulo entre sí es de aproximadamente 60° (28).

Para este acomodamiento espacial existen dos posibilidades, una con dos protones en posición axial-equatorial y la otra con dos protones en posición equator

rial. Por otro lado la constante de acoplamiento mayor $J = 12$ cps corresponde a dos protones que forman entre sí un ángulo aproximado de 180° (28), o sea dos protones en posición axial-axial. De aquí se puede deducir que el valor de $J = 5.5$ cps para la constante de acoplamiento de $H_a - H_x$ corresponde a una interacción ecuatorial-axial. De la misma manera se deduce que los protones alílicos H_x tienen la configuración axial y como consecuencia el sustituyente voluminoso (etileno) es ecuatorial.

PARTE EXPERIMENTAL

2,2'-dimetilenoxi-6,6'-dimetoxi-bifenilo (II)

En un matraz de 500 ml provisto de un refrigerante, agitador mecánico y embudo de adición, se pusieron 1.5 g de hidruro doble de litio y aluminio suspendidos en 200 ml de tetrahidrofurano anhidro. A la suspensión anterior se le agregó lentamente y con agitación una solución de 5 g de 2,2'-dicarboximetil 6,6'-dimetoxi bifenilo (6) en 25 ml de tetrahidrofurano. Después de la adición, la solución se calentó a reflujo durante tres horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se le agregó gota a gota y agitando una solución acuosa de ácido sulfúrico al 1% hasta que no se observó reacción alguna. En seguida se extrajo tres veces con 50 ml de acetato de etilo, y los extractos después de lavarse con agua, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se evaporaron. El residuo sólido se cristalizó de metanol obteniéndose 4.1 g de un producto cristalino de pf 157-158°; $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}}$ 282 μ , $\epsilon = 4300$; $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ = 3200, 1575, 1460, 1250 cm^{-1} ; R.M.N. 3.68 y 3.70, singuletes (grupos metoxilo), 4.12 ppm, singulete (metilenos exocíclicos); 7.05 ppm, multiplete (protones aromáticos).

Análisis para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4$

Calculado: %C 70.05; %H 6.61; %O 23.33

Encontrado: %C 69.96 %H 6.70 %O 23.36

+ Los microanálisis fueron hechos por el Dr. A. Bernhardt Mülheim (Alemania). Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Kofler y no están corregidos. Los espectros de absorción en el infrarrojo se determinaron en espectrofotómetro Perkin Elmer modelo 337. Los espectros de resonancia magnética nuclear se determinaron en un espectrómetro analítico Varian A-60, utilizando cloroformo-deuterado como disolvente, a menos que se indique otra cosa y tetrametil silicio como referencia interna; el desplazamiento químico está expresado en partes por millón (ppm) utilizando el parámetro δ .

Los espectros de absorción en el ultravioleta fueron determinados en un espectrofotómetro Perkin Elmer-modelo 202.

Las cromatografías se efectuaron en placa delgada usando como adsorbente sílice GF-254 de Merck, utilizando vapores de yodo o solución de sulfato cérico al 1% en ácido sulfúrico acuoso al 1% como reveladores.

Los espectros de masas fueron determinados en un espectrómetro Hitachi Perkin Elmer RMU-6D.

Agradezco al Químico E. Díaz su valiosa ayuda en la interpretación de los espectros de resonancia magnética nuclear.

4,5-dimetoxi-fenantrenquinona-9,10 (III)

Un gramo del 2,2'-dicarboximetil-6,6'-dimetoxi-bifenilo se disolvió en 100 ml de amoníaco líquido a --
-35°. A esta solución se le agregaron, lentamente y con
agitación, 1.75 g de sodio metálico. Después de 15 minu-
tos se agregaron a la mezcla de reacción 50 ml de etanol
anhidro y se dejó una noche a temperatura ambiente. Des-
pués que se evaporó el amoníaco se agregó agua y el sólido
insoluble, de color rojo se filtró y se lavó con agua.
Después de cristalizar de hexano se obtuvieron 80 mg de
un producto cristalino de p.f. 100-103°. λ_{max} 260 μ , --
 $\epsilon = 15720$; \checkmark ^{KBr} máx 1705, 1285, 1160 cm^{-1} ; R.M.N. 3.76 ppm,
singulete (grupo metoxilo), 7.2 ppm, multiplete (proto--
nes aromáticos).

Análisis para $C_{16}H_{12}O_4$

Calculado: %C 71.63; %H 4.51; %O 23.85

Encontrado: %C 71.50; %H 4.55; %O 23.94

2-bromo-3-metilfenol (XII)

A una solución fría de 108 g de m-cresol en --
450 ml de ácido sulfúrico fumante de 23%, se le agrega--
ron lentamente y con agitación 160 g de bromo. Después-
de la adición de bromo, la mezcla de reacción se dejó a-

temperatura ambiente durante 24 horas, al cabo de lo -- cual se diluyó con 500 ml de agua, se calentó a 180° y se arrastro con vapor. El destilado se separó del agua y el aceite obtenido se destiló a 4 mm de presión obteniéndose una fracción a 80-85° y otra a 114-116°. La fracción de 80-85° se sembró con cristales de 2-bromo--3-hidroxi-tolueno y se dejó en baño de hielo durante una noche. Después se filtró el sólido y se cristalizó de alcohol hasta obtener un p.f. de 58-59° (13); $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ 3350, 1600, 1460 y 780 cm^{-1} . R.M.N.: 2.39 ppm, singulete (metilo-3), 5.65 ppm, singulete (oxhidrilo), 7.0 ppm multiplete (protones aromáticos).

1,6-dimetildibenzo-p-dioxin (XVII)

Dos gramos de 2-bromo-3-metilfenol se mezclaron con 2 g de cobre y se colocaron en una ampollita cerrada. La ampollita se metió en un baño de aceite durante dos horas a 220-230°. En seguida se enfrió en un baño de hielo, se abrió y el sólido que contenía se extrajo varias veces con hexano, obteniéndose 169 mg de un sólido que después de sublimarlo a 100° y presión -- ambiente tuvo un p.f. de 163-165° (14); λ_{max} 290 μ ; $\epsilon = 2449$; $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ 1600, 1480 y 1300 cm^{-1} . R.M.N.: 2.21 ppm singulete (grupos metilo), 6.71 ppm, singulete (protones aromáticos).

2-bromo-3-metil anisol (XIII)

Diez gramos de 2-bromo-3-metilfenol se disolvieron en 17 ml de hidróxido de sodio al 15%. La mezcla se calentó a reflujo y cuando comenzó a hervir se le agregaron lentamente y con agitación constante 8.5ml de sulfato de dimetilo. Después de 10 minutos se le agregaron 8.5 ml de la solución de hidróxido de sodio al 15% y en seguida 4 ml de sulfato de dimetilo. La misma operación se repitió dos veces más y luego se agregó solución de hidróxido de sodio hasta pH alcalino. Se dejó hervir a reflujo durante media hora, se enfrió a 10° y el sólido que precipitó se filtró y se lavó hasta reacción neutra obteniéndose 8.4 g de un producto cristalino de p.f. 40-41° (15); ^{KBr} máx 3350, 1600, 1470 cm⁻¹. R.M.N. 2.4 ppm, singulete, (metilo); 3.8 ppm singulete- (metoxilo), 6.9 ppm señal múltiple (protones aromáticos).

2,2'-dimetil-6,6'-dimetoxibifenilo (XIV)

Un gramo de 2-bromo-3-metil anisol se mezcló con un gramo de cobre en polvo y se introdujo en una ampollita, la cual se cerró con soplete. La ampollita se calentó en baño de aceite a 230-250° durante tres horas. En seguida se enfrió en un baño de hielo, se abrió y el

polvo café que se obtuvo, se extrajo varias veces con hexano, obteniéndose 350 mg de un sólido que después de cristalizarlo de metanol tuvo un p.f. de 122-23° (16) - Hexano
 $\lambda_{\text{máx}}$ 275 μ , $\epsilon = 5300$. \checkmark KBr $\lambda_{\text{máx}}$ 1590, 1470, 1250 y 1080 cm^{-1} R.M.N. 1.93 ppm, singulete (grupos metilo), 3.68 ppm, singulete (grupos metoxilo), 7.0 ppm, multiplete -- (protones aromáticos).

Análisis calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_2$

Calculado: %C 79.31; %H 7.49; %O 13.21

Encontrado: %C 79.25; %H 7.30 %O 13.20

2,2'-dimetil-6,6'-dihidroxibifenilo (XV).

Se disolvieron 50 mg de 2,2'-dimetil-6,6'-dimetoxibifenilo en 0.5 ml de ácido acético glacial y 0.5 ml de ácido bromhídrico de punto de ebullición constante. La solución se colocó en un tubo cerrado y se calentó en baño de aceite a 130-140° durante una hora y cuarto. El tubo se enfrió en baño de hielo, se abrió y se le agregó agua, con lo cual cristalizó un sólido que se filtró y se lavó con agua.

Después de purificarlo por sublimación tuvo un p.f. de 159-160°, (16). Se repitió la operación partiendo de 5.5 g y se obtuvieron 4.1 g del producto des-

metilado; $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}}$ 283 μ , $\epsilon = 6500$; $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}}$ (NaOH 5%) 300 μ
 $\epsilon = 6000$. $\lambda_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ 3400, 3450, 1590, 1480 y 1180 cm^{-1} --
R.M.N. 2.0 ppm, singulete (grupos metilo); 4.78 ppm, --
singulete (grupos oxhidrilo); 7.09 ppm multiplete (pro-
tones aromáticos).

Análisis para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2$

Calculado: %C 78.48; %H 6.59; %O 14.94

Encontrado: %C 78.29; %H 6.46; %O 14.90

2,2'-dimetilperhidro-bifenilo (XVI)

Dos gramos de 2,2'-dimetil-6,6'-dihidroxibi--
fenilo se disolvieron en 150 ml de etanol acuoso de 80%
A la solución anterior se le agregaron 1.5 g de rutenio
en carbon al 5% y la mezcla se colocó en una bomba de hi
drogenación a 2300 lb de presión y 150°. La reacción --
se dejó proseguir durante 24 horas, al cabo de las cua-
les se enfrió la bomba, se filtró el catalizador y se --
evaporó el disolvente obteniéndose 1.8 g de un aceite --
que mostró dos manchas en cromatografía en capa delga--
da. Este aceite se purificó por cromatografía en placa
fina usando como eluyente benceno y posteriormente se --
destiló a 104-106° y 3 mm de presión.

$\lambda_{\text{máx}}^{\text{película}}$ 3400 y 1380 cm^{-1} R.M.N. 0.95 ppm, doblete
(grupos metilo).

m-hidroxibenzaldehido (IV)

Esta substancia se obtuvo de acuerdo con el método de R. N. Icke y colaboradores (29), como única modificación que se hizo fue la de no destilar el dimetil cetil del m-amino-benzaldehido al vacío como se indica en el método, ya que fácilmente se descompone al calentarlo. Cristalizado de agua caliente o benceno muestra un p.f. de 106°.

2-acetoximercurio-m-hidroxibenzaldehido (V)

Se disolvieron 183 g de m-hidroxibenzaldehido en 1.5 lts de una solución etanol-agua al 50%; por otro lado se disolvieron 472 g de acetato mercúrico en 2 lts de una solución de etanol-agua al 50% que contenía --- 20 ml de ácido acético glacial, ambas soluciones se mezclaron en un matraz de 5 lts y se calentaron a reflujo durante dos, cinco, diez y veinte horas, en diferentes experimentos, pasado este tiempo se evaporó el disolvente al vacío, precipitando un producto crudo (560 g 98%) con un punto de fusión de 185° (30). Después de cristalizar de ácido acético se obtuvo un producto blanco, -- cristalino, con un punto de fusión superior a los 300°.

✓^{KBr}_{max} 3330, 1680, 1660 y 1570 cm⁻¹.

2-yodo-3-hidroxi-benzaldehido (VIII) y 2,6-diyodo-3-hidroxi-benzaldehido (VII)

Se suspendieron 50 g de 2-acetoximercurio, m-hidroxi benzaldehido en 100 ml de agua y se calentaron a ebullición. A la solución hirviendo se le agregó lentamente y con agitación una solución de 33.42 g de yodo y 100 g de yoduro de potasio hasta que no se observó de coloración de la solución de yodo. Inmediatamente se formó un precipitado café que se filtró en caliente; el filtrado se dejó enfriar lentamente con lo cual cristalizó el 2-yodo-3-hidroxi-benzaldehido (VIII) como agujas amarillas de p.f. 153°. Recristalizado de etanol o sublimado se obtiene como un producto de punto de fusión 159° (30). Rendimiento 4 g-6 g (14-18%) \checkmark CHCl_3 máx 3 - 3200 y 1690 cm^{-1} .

El precipitado café se disolvió en etanol de 96%, se decoloró varias veces con carbón y se cristalizó de etanol-agua, obteniéndose como agujas amarillas de p.f. 147°. Rendimiento 20 g 40% \checkmark KBr máx 3340 y 1685 cm^{-1} . R.M.N. 6.22 ppm, singulete (oxhidrilo), 7.18, señal doble (protón 4 aromático), 7.88 ppm, doblete de doblete (protón 5 aromático), 10.0 ppm señal doble (grupo formilo). Peso molecular por espectrometría de masas - M^+ 374 m/e, que corresponde a $\text{C}_7\text{H}_4\text{O}_2\text{I}_2$.

2,2'-diformil-6,6'-dihidroxi-bifenilo (IX)

En una ampollita de vidrio se colocaron 20 g de 2-yodo-3-hidroxi-benzaldehido con 20 g de cobre en polvo, se introdujo atmósfera de nitrógeno y se cerró con soplete. La ampollita se calentó lentamente en un baño de aceite hasta 130°, se suspendió el calentamiento tan pronto se observó fusión de la mezcla dentro de la ampollita; después se enfrió y el sólido de color café se extrajo con cloroformo en un Soxhlet durante 24 horas, se evaporó el disolvente al vacío obteniéndose un producto amarillo el cual por decoloración con carbón y posterior cristalización de cloroformo-hexano dio cristales blancos de p.f. 101°. Por sublimación el p.f. sube a 102°C. Rendimiento 3.8 g (18%). $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}}$ 253 m μ , $\epsilon = 17600$. $\nu_{\text{máx}}^{\text{CHCl}_3}$ 3200 y 1685 cm⁻¹. R.M.N. -- 4.05 ppm, banda ancha (oxhidrilos), 7.45, multiplete (protones aromáticos), 9.98 ppm, singulete (grupos formilo).

Análisis para C₁₄H₁₀O₄

Calculado: %C 69.42; %H 4.16 %O 26.42

Encontrado: %C 69.45; %H 4.26 %O 26.30

2,2-dimetilenoxi-6,6'-dihidroxi-decahidrobifenilo (X) y
2,6'-dimetil-6,6'-dihidroxi-decahidrobifenilo (XI)

Se disolvieron 500 mg de 2,2'-diformal-6,6'--dihidroxi-bifenilo en 25 ml de metanol y se agitaron en atmósfera de hidrógeno con 50 mg de óxido de platino, a 50 lb de presión y temperatura ambiente. Cuando el consumo de hidrógeno terminó, se filtró el catalizador, se evaporó el disolvente al vacío y el residuo aceitoso se cromatografió en placa delgada utilizando sílice G como adsorbente y como eluyente cloroformo. La fracción más polar correspondió a X el cual se obtuvo como un sólido blanco de p.f. 48-49°. Rendimiento 194 mg (37%). --
✓^{película}_{máx} 3350 y 2915 cm^{-1} . R.M.N. 2.72 ppm, singulete (grupos oxhidrilo), 3.50, doblete (metilenos exocíclicos), 4.12 ppm, singulete (protón ecuatorial base de uno de los grupos oxhidrilo).

La fracción menos polar correspondió a XI, el cual es un líquido de color ligeramente amarillento que se obtuvo con un rendimiento de 60 mg (15%) ✓^{película}_{máx} - 3360, 2996, 2915 y 1370 cm^{-1} . R.M.N. 0.8 y 0.82 ppm dos dobletes (grupos metilo), 2.33 singulete (grupos oxhidrilo), 3.60 ppm, señal ancha (protón axial base de un grupo oxhidrilo), 4.10, señal ancha (protón ecuatorial-base de un grupo oxhidrilo).

2,2'-dimetilciclohexanona (XX)

En un matraz de tres bocas de 500 ml provisto de un refrigerante, agitador mecánico y embudo de adición, se colocaron 25 g de 2-metilciclohexanona disueltos en 125 ml de éter anhidro y se le agregaron 7.6 g de sodamida; la mezcla se calentó hasta ebullición con lo cual se inició la reacción. El calentamiento a reflujo se continuó durante 4 horas hasta que se eliminó todo el amoníaco; en seguida se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron gota a gota y agitando 2.84 g de yoduro de metilo. La mezcla de reacción se volvió a calentar a reflujo durante 3 horas más, después se vertió en agua helada, la capa orgánica se separó y se lavó con solución de tiosulfato de sodio al 5% y después con agua hasta reacción neutra, se secó con sulfato de sodio y se evaporó obteniéndose un aceite amarillo.

El aceite anterior, que está formado por una mezcla de 2,2-dimetilciclohexanona y 2,6-dimetilciclohexanona, se agregó gota a gota y agitando, junto con 27.5 g de formiato de etilo a una suspensión de 70 g de metóxido de sodio libre de alcohol metílico en 150 ml de benceno anhidro.

La mezcla se dejó a temperatura ambiente du--

rante una noche, después se vertió en agua helada y la capa bencénica se separó y se extrajo dos veces con solución de hidróxido de sodio al 10%. Las fases acuosas se juntaron y se extrajeron una vez con éter, se acidularon con ácido clorhídrico al 10%, se saturaron con cloruro de sodio y se volvieron a extraer tres veces con éter. Estos últimos extractos se juntaron, se lavaron con agua, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se evaporaron, obteniéndose 19 g de 2,2-dimetil-6-formil-ciclohexanona. Este producto crudo se disolvió en 1.5 lts. de solución de hidróxido de sodio al 5% y se sometió a una destilación lenta. El destilado se saturó con cloruro de sodio y se extrajo varias veces con éter. Los extractos etéreos se secaron con sulfato de sodio anhidro y se evaporaron. El residuo destiló a 159-160° a 583 mm de presión. La 2,4-dinitrofenilhidrazona correspondiente tuvo un p.f. de 125° (25); $\nu_{\text{máx}}^{\text{pel.}}$ 1710 cm^{-1} ; R.M.N.: 1.07 ppm, singulete (grupos metilo).

1-formil-2.-cloro-3,3-dimetil-ciclohexeno 1 (XXI)

En un matraz de tres bocas provisto de un agitador mecánico, un refrigerante y un embudo de adición, se colocaron 73.1 g de dimetil formamida recién destilada y se enfrió a 5° en baño de hielo. En seguida se a-

gregaron lentamente y con agitación, 123 g de oxiclورو de fósforo, con lo cual la solución se torna de un color rosado. Después de la adición, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se continuó agitando durante 30 minutos más. Después de enfriar nuevamente en baño de hielo se agregaron lentamente y agitando, 63 g de 2,2-dimetilciclohexanona. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se continuó la agitación durante media hora más. Después se vertió en agua helada y se le agregó bicarbonato de sodio sólido hasta que dejó de desprenderse bióxido de carbono. El sólido que precipitó se filtró y se lavó con éter; el filtrado se extrajo con éter varias veces, los extractos etéreos se juntaron, se lavaron con agua, se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo aceitoso se destiló a 5.8 mm de presión recogíendose la fracción de p.e. 84-85°. El rendimiento fue de 50 g - n_D^{20} 1.523; $\nu_{\text{máx}}^{\text{película}}$ 2850, 1685 cm^{-1} . R.M.N. 1.27 ppm, singulete (grupos metilo), 10.13 ppm, singulete (grupo formilo).

Este cloroaldehído tratado con 2,4-dinitrofenilhidrazina dio la correspondiente hidrazona, la cual después de cristalizarla varias veces de cloroformo-me-

tanol dio la muestra analítica de p.f. 186-188°.

Análisis para $C_{15}H_{17}O_4N_4Cl$

Calculado: %C 51.06; %H 4.85; %O 18.14; %N 15.88
%Cl 10.05.

Encontrado: %C 51.15; %H 4.83; %O 17.98; %N 15.87
%Cl 9.95.

Pinacol de 1-formil-2-cloro-3,3-dimetilciclohexeno 1

(XXII)

Un gramo de 1-formil-2-cloro-3,3'-dimetilciclohexeno 1, se disolvió en 25 ml de benceno anhidro.- A la solución anterior se le agregaron 250 mg de lámina de aluminio y 25 mg de cloruro mercúrico. La mezcla se calentó a reflujo durante hora y media; en seguida se le agregó agua y se hirvió a reflujo durante una hora más. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con benceno. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se evaporaron. El residuo aceitoso cristalizó fácilmente dando 250 mg de un sólido de p.f. 162-166°. Después de recrystalizar de hexano-cloroformo el punto de fusión subió a 170-171°; $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ 3400, 1380 cm^{-1} . R.M.N. 1.1 y 1.3 ppm, singuletes (grupos metilo), 2.58 ppm banda ancha (grupos oxhidrilo), 4.77 ppm sin-

gulete (base de los grupos oxhidrilo).

Análisis para $C_{18}H_{28}O_2Cl_2$

Calculado: %C 62.24; %H 8.07; %O 9.22 %Cl 20.46

Encontrado: %C 62.07; %H 8.19; %O 9.37 %Cl 20.33

Acetonido del pinacol del 1-formil, 2-cloro-3,3-dimetil
ciclohexeno 1 (XXIII)

Se disolvieron 300 mg del pinacol XXII en --
25 ml de acetona anhidra que contenía 4 gotas de ácido-
perclórico. La mezcla de reacción se dejó a temperatu-
ra ambiente durante una hora al cabo de la cual se ob--
servó que la reacción había terminado, por medio de una
cromatografía en capa delgada corrida utilizando como -
eluyente benceno. Después se vertió en una solución hel
lada de bicarbonato de sodio al 10% y el sólido que prel
cipitó (300 mg) se filtró y se lavó con agua hasta reacl
ción neutra. Después de recristalizar de cloroformo-mel
tanol se obtuvo la muestra analítica de p.f. 132-134° -
✓^{KBr}
máx 1640, 1370 y 1470 cm^{-1} . R.M.N. 1.12 ppm, singulete
(grupos metilo en los anillos), 1.42 ppm, singulete-
(metilos del grupo acetónido), 4.95 ppm, singulete (prol
tones en la base del grupo acetónido).

Análisis para $C_{21}H_{32}O_3Cl_2$

Calculado: %C 65.10 %H 8.32 %O 8.26 %Cl 18.30

Encontrado: %C 64.92 %H 8.23 %O 8.38 %Cl 18.09

Acetónido del pinacol de 1-formil-3,3-dimetilciclohexe-
no-1 (XXIV)

Se disolvieron 100 mg del acetónido XXIII en 50 ml de tolueno anhidro. A esta solución se le agregaron 100 mg de sodio metálico y se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 48 horas. Después se agregó metanol húmedo y luego agua; se separó la capa orgánica y la fase acuosa se extrajo con éter. Los extractos de tolueno y éter se lavaron hasta reacción neutra, se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron, obteniéndose un residuo aceitoso que se cromatografió en placa delgada usando como eluyente benceno. La mancha más abundante correspondió al producto descrito, el cual se obtuvo como un aceite. $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ 1635, 1380 y 1465- cm^{-1} . R.M.N. 0.93 y 0.98 ppm, singuletes (metilos en los anillos de ciclohexeno), 1.42 ppm, singulete (metilos del grupo acetónido), 4.42 ppm, singulete (protones en la base del grupo acetónido), 5.4 ppm, singulete (protones vinílicos).

Pinacol del 1-formil-3,3-dimetilciclohexeno-1 (XXV)

Se disolvieron 100 mg del acetónico XXIV en 5 ml de metanol y se le agregaron 5 gotas de ácido clorhídrico 1N. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante una noche. En seguida se vertió en agua, se extrajo con cloroformo, el extracto se lavó con agua, secó con sulfato de sodio anhidro y evaporó, obteniéndose 50 mg de un producto sólido de p.f. 104°.- Después de cristalizar de hexano se obtuvo la muestra analítica de p.f. 110-111°; $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ 3450 y 1600 cm^{-1} ; -- R.M.N.: 0.91 y 0.95 ppm, singuletes (grupos metilo), -- 2.28 ppm, singulete (oxhidrilos), 3.93 ppm singulete (base de lo grupos oxhidrilo), 5.43 ppm singulete (protones vinílicos).

Análisis para $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_2$

Calculado %C 77.65; %H 10.86; %O 11.49

Encontrado: %C 77.70; %H 10.85; %O 11.45

Metil-éter de enol de la 2,2-dimetil-6-formilciclohexanona (XXVI)

Se disolvieron 10 g de la 2,2-dimetil-6-formilciclohexanona en 50 ml de metanol anhidro que contenía 5 gotas de ácido perclórico. Se dejó progresar la

reacción durante 45 minutos a temperatura ambiente y se vertió en una solución saturada acuosa de carbonato de sodio. Se extrajo con éter, el extracto etéreo se lavó con agua, se secó y se evaporó. El residuo se destiló al vacío, recogién dose una fracción de p.e. 79-81° a 0.8 mm de presión. El rendimiento obtenido fue de 5.6 g ^{película} $\nu_{\text{máx}}$ 1690, 1600, 1380 cm^{-1} . R.M.N. 1.03 ppm, singulete (grupos metilo en el anillo de ciclohexanona), 2.34 ppm, multiplete (protones alílicos), 3.83 ppm, singulete (metilo del grupo metoxilo), 7.08 ppm triplete (protón vinílico).

Di-6(2,2-dimetil-ciclohexanon)-1,2-etileno

(XXVII)

Se disolvieron 0.5 g del ceto éter de enol (XXVI) en 50 ml de benceno anhidro; a la solución anterior se le agregaron 100 mg de lámina de aluminio y 50 mg de cloruro mercúrico. La mezcla se hirvió a reflujo durante 20 horas, al cabo de ellas se vertió en agua. La capa bencénica se separó, se lavó, secó con sulfato de sodio y evaporó. El residuo aceitoso se disolvió en hexano con lo cual precipitaron 18 mg de un sólido que después de recrystalizar de metanol tuvo un p.f. de 162-164°. $\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ 3010, 1700 cm^{-1} . R.M.N.: 1.08 y

1.19 ppm, singuletes (grupos metilo) 3.39 ppm, multiplete (protones alílicos), 5.6 y 5.7 ppm, dobletes (protones vinílicos).

Análisis para $C_{18}H_{28}O_2$

Calculado:	%C	78.21;	%H	10.21;	%O	11.58
Encontrado:	%C	78.22;	%H	10.07;	%O	11.66

CONCLUSIONES

- 1.- Se prepararon varios bifenilos tetraorto sustituidos, perhidro bifenilos, bicilohexil etanos y etenos.
- 2.- El espectro en el ultravioleta del compuesto IX -- mostró un coeficiente de extinción molecular muy -- alto, lo cual es debido a que el ángulo de torcimiento interplanar ocasionado por la interferencia de los sustituyentes en las posiciones orto, es pe queña.
- 3.- La hidrogenación catalítica confirmó las conclusio nes anteriores.
- 4.- Se determinó la configuración de los compuestos -- XXII, XXV y XXVII químicamente y por resonancia -- magnética nuclear.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- F. Bell y J. Kenyon, Chem. Ind. 45, 864 (1926)
- 2.- W. H. Mills, Chem. Ind. 45, 884 (1926)
- 3.- E. E. Turner y R.J.W. Le Févre, Chem. Ind. 45, 831 (1926)
- 4.- R. Adams y H. C. Yuan, The Stereochemistry of diphenyls and analogous compounds, Chem. Revs. 12, 261 (1933)
- 5.- R. L. Shriner y R. Adams, Optical isomerism in H. Gilman, ed. Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc, New York, 1943, chap. 4 pp 343-383
- 6.- W. M. Atanley, E. McMahon y R. Adams, J. Am. Chem. Soc. 55, 706
- 7.- F. Ullman y colaboradores, Ann 332, 67 (1904)
- 8.- T. M. Henry y T.M.S. Sharp, J. Chem. Soc., 121, 1056 (1922)
- 9.- R. N. Icke, C. E. Rodeman y B.B. Wisergarver, Org. Synt. 29, 63 (1949)
- 10.- R.T. Morrison and R. N. Boyd, Electrophilic Aromatic Substitution, Chap. 11, Allyn and Bacon, Inc. Boston, 1966, pp 341
- 11.- J. R. Dyer, Applications of absorption Spectroscopy of Organic Compounds, Prentice Hall Inc. Englewood Cliffs, N. J. 1965 p.19.

- 12.- R. L. Augustine Catalitic Hydrogenation, Marcel Dekker, Inc. New York (1965)
- 13.- R. C. Huston y W.J. Peterson, J. Am. Chem. Soc., 55, 3888 (1933)
- 14.- S. Ueda, C. A. 58, 3419e
- 15.- R. A. Benkeser and W. E. Buting J. Am. Chem. Soc., 74, 3011 (1952)
- 16.- P. E. Santa, Chem. Rev. 38, 139 (1946); 64, 613 - (1964)
- 17.- G. B. Kistiakowsky y W. R. Smith, J. Am. Chem. Soc., 58, 1043 (1936)
- 18.- E. A. Braude, F. Sondheimer y W. F. Forbes, Nature 173, 117 (1954)
- 19.- M.T.O. Shaughnessy y W. A. Rodebush, J. Am. Chem. Soc. 62, 2906 (1940)
- 20.- I. L. Karle y L. O. J. Am. Chem. Soc. 66 1974 (1944)
- 21.- J. Guy, J. Chim. Phys., 46, 469 (1949)
- 22.- L. L. Ingraham, Steric Effects on certain physical properties in M. S. Newman, Steric Effects in -- Organic Chemistry, John Wiley and Sons, Inc., New-York, 1956 pp 511.
- 23.- B. Williamson y W. H. Rodebush, J. Am. Chem. Soc., 63, 3018.

- 24.- R. P. Linstead, W. E. Doering, S. B. Davis, P. Levine y R. R. Whetstone, J. Am. Chem. Soc., 64, -
1985
- 25.- W. J. Bailey y M. Maodff, J. Am. Chem. Soc., 76, -
2707 (1954)
- 26.- W. R. Benson y A. E. Phland, J. Org. Chem., 30, -
1126 (1965)
- 27.- A. S. Dreiding, Helv. Chim. Acta, 42, 1339 (1959)
- 28.- Bhacca N. and D. H. Williams, Applications of
N.M.R. Spectroscopy in Organic Chemistry Holden
Day, 1964
- 29.- R. N. Icke, C. E. Rodemann y B.B. Wisergarver, Org.
Synt. 29, 63 (1949)
- 30.- T. M. Henry y T. M. S. Sharp, J. Chem. Soc., 121, -
1056 (1922).