

UNIVERSIDAD IBEROAMERICANA

INCORPORADA A LA U. N. A. M.

ESCUELA DE CIENCIAS QUIMICAS

NUEVA TRANSPOSICION ACIDA
EN ADUCTOS FOTOQUIMICOS

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
Q U I M I C O
P R E S E N T A
PATRICIA PAULINA RIOJA Y MEHDJIAN

1 9 6 9



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.

UNIVERSIDAD IBEROAMERICANA

INCORPORADA A LA U. N. A. M.

ESCUELA DE CIENCIAS QUIMICAS

**NUEVA TRANSPOSICION ACIDA
EN ADUCTOS FOTOQUIMICOS**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
Q U I M I C O
P R E S E N T A
PATRICIA PAULINA RIOJA Y MEHDJIAN

1 9 6 9

JURADO QUE REVISÓ Y

PRESIDENTE Dr. JORGE CORREA P .

AFROBO LA PRESENTE

VOCAL Dr. PIERRE CRABBE D .

TESIS

SECRETARIO Dr. GEORGES MANGEOT .

LUGAR DONDE DESARROLLÓ EL TEMA

LABORATORIOS DE INVESTIGACION DE

SYNTEX , S . A .

SUSTENTANTE

PATRICIA PAULINA RIOJA Y MEHDJIAN .

ASESOR DEL TEMA

Dr. PIERRE CRABBE DOUTRELIGNE .

CON CARINO

A MIS PADRES

A MIS HERMANOS

ANGEL EDUARDO

ALEJANDRO ARTURO

CON GRAN CARIÑO

A MIS ABUELITOS

AGRADEZCO AL DR. PIERRE CRABBE
AL DR. JOSE IRIARTE, CON CARINO
A LA SEÑORITA QUIMICA ALICIA CRUZ
BAZAN SU AYUDA EN LA DIRECCION
DE MI TESIS .

INDICE . _

I INTRODUCCION .

II DISCUSION .

III PARTE EXPERIMENTAL .

IV CONCLUSIONES .

V BIBLIOGRAFIA .

I N T R O D U C C I O N

La fotocicloaddición de acetileno al sistema conjugado de cetonas esteroides no saturadas en posición α, β ha conducido a la formación de esteroides modificados por extensión de su sistema policíclico al formarse un nuevo anillo ciclobuténico.

Las propiedades químicas que presentan estos nuevos arreglos policíclicos, y en especial, las que derivan de la fusión de un ciclobuteno terminal al anillo D ciclopentánico del núcleo esteroide, presentan aspectos especiales por sus relaciones de reactividad, estereoquímica, tensión, etc. particulares.

En este trabajo se describe la síntesis de uno de estos aductos fotoquímicos y los resultados observados al ser sometido a condiciones de transposición ácida.

Nuestras observaciones indican que tiene lugar una transposición compleja con expansión del anillo ciclobuténico y aromatización eventual del nuevo ciclo formado. También incluye una doble migración de tipo Wagner-Merwein del metilo angular en C-13 y otras características que la hacen aparecer como un nuevo tipo de transposición con alteración de la estructura original de cetona α, β ciclobuténica homoconjugada.

I N T R O D U C C I O N

La fotocicloaddición de acetileno al sistema conjugado de cetonas esteroideas no saturadas en posición α, β ha conducido a la formación de esteroides modificados por extensión de su sistema policíclico al formarse un nuevo anillo ciclobuténico.

Las propiedades químicas que presentan estos nuevos arreglos policíclicos, y en especial, las que derivan de la fusión de un ciclobuteno terminal al anillo D ciclopentánico del núcleo esteroide, presentan aspectos especiales por sus relaciones de reactividad, estereoquímica, tensión, etc. particulares.

En este trabajo se describe la síntesis de uno de estos aductos fotoquímicos y los resultados observados al ser sometido a condiciones de transposición ácida.

Nuestras observaciones indican que tiene lugar una transposición compleja con expansión del anillo ciclobuténico y aromatización eventual del nuevo ciclo formado. También incluye una doble migración de tipo Wagner-Merwein del metilo angular en C-13 y otras características que la hacen aparecer como un nuevo tipo de transposición con alteración de la estructura original de cetona α, β ciclobuténica homoconjugada.

I N T R O D U C C I O N

La fotocicloadición de acetileno al sistema conjugado de cetonas esteroides no saturadas en posición α, β ha conducido a la formación de esteroides modificados por extensión de su sistema policíclico al formarse un nuevo anillo ciclobuténico.

Las propiedades químicas que presentan estos nuevos arreglos policíclicos, y en especial, las que derivan de la fusión de un ciclobuteno terminal al anillo D ciclopentánico del núcleo esteroide, presentan aspectos especiales por sus relaciones de reactividad, estereoquímica, tensión, etc. particulares.

En este trabajo se describe la síntesis de uno de estos aductos fotoquímicos y los resultados observados al ser sometido a condiciones de transposición ácida.

Nuestras observaciones indican que tiene lugar una transposición compleja con expansión del anillo ciclobuténico y aromatización eventual del nuevo ciclo formado. También incluye una doble migración de tipo Wagner-Merwein del metilo angular en C-13 y otras características que la hacen aparecer como un nuevo tipo de transposición con alteración de la estructura original de cetona α, β ciclobuténica homoconjugada.

D I S C U S I O N

ADICION FOTOQUIMICA DE ACETILENO SOBRE EL ACETATO DE PREGNA - 5 , 16 - DIEN - 3 β - OL - 20 - ONA (I) .

Se sabe desde hace más de cien años ¹ que las moléculas orgánicas - pueden ser transformadas por la luz visible y ultravioleta dando lugar a reacciones fotoquímicas cuyo comienzo fué probablemente desde que la luz existe y juegan un papel muy importante en el desarrollo de la vida.

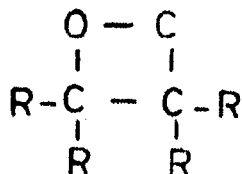
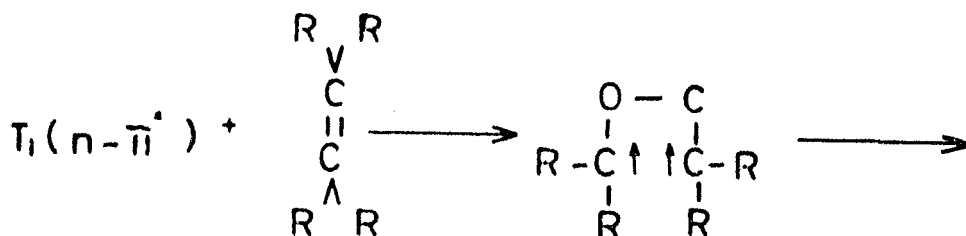
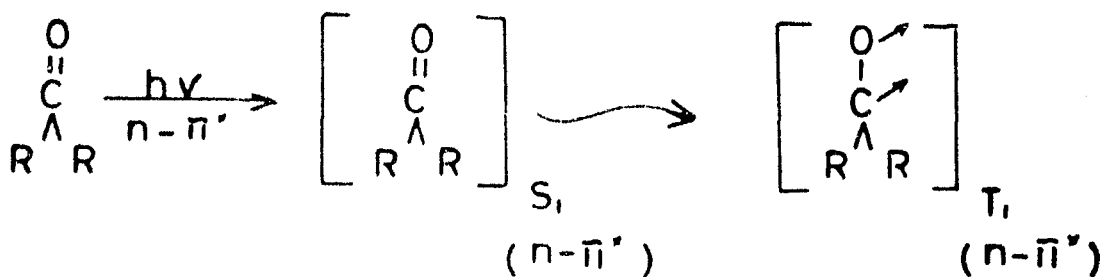
Estos fenómenos han sido aplicados en el campo de la química orgánica ^{2,3,4,5} haciendo diversos estudios sobre irradiación de luz ultravioleta - en ergosterol para la obtención de la vitamina D₂ , adiciones fotoquímicas de acetileno y aleno a ciclopentanonas, de etileno y anhídrido maleico a dienonas lineales de etileno y tetrafluoro etileno a 16 - dehidro - 20 - ceto esteroi - des obteniendo por este procedimiento, compuestos cuya síntesis por otros métodos sería complicada.

Es sabido ² que las reacciones fotoquímicas implican la adición de - una doble ligadura fotoactivada a una ligadura múltiple e inactivada que no - está en el cromóforo.

Las diferencias generales en el modo de cicloadición de carbonilos a derivados acetilénicos u olefínicos estriban en la naturaleza de los estados excitados ² .

En compuestos carbonílicos sencillos tales como benzoquinona, benzofenona y benzaldehído el estado excitado de mayor vida y menor energía es el n-II^v triplete. En este estado excitado n-II^v triplete el oxígeno del carbonilo es el átomo más electrofílico en el sistema y da reacciones de adición electrofílica con derivados olefínicos, de tal forma que da un diradical estable que posteriormente sufre ciclización para dar un oxetano.

El mecanismo es el siguiente :



Oxetano.

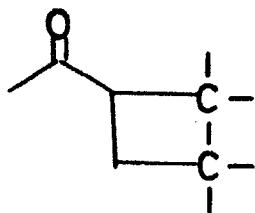
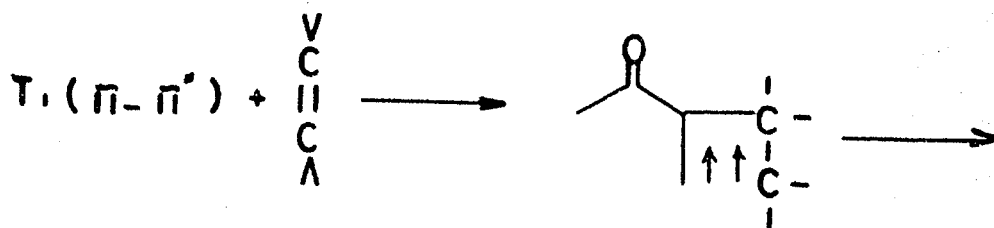
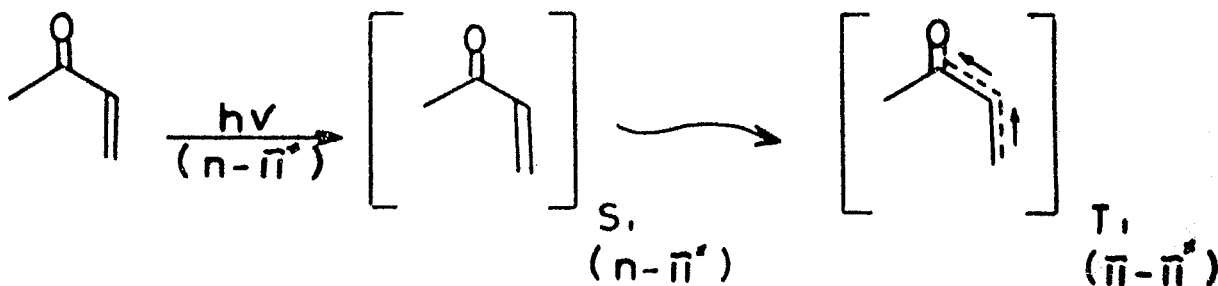
Sin embargo en las fotoadiciones de cetonas α, β no saturadas el estado excitado parece ser más $\pi-\pi^*$ que $n-\pi^*$ teniendo una deslocalización de electrones en todo el sistema de la enona².

El átomo de oxígeno en su estado excitado tiene una mayor densidad electrónica que en su estado basal y tendrá así un carácter nucleofílico mayor que electrofílico.

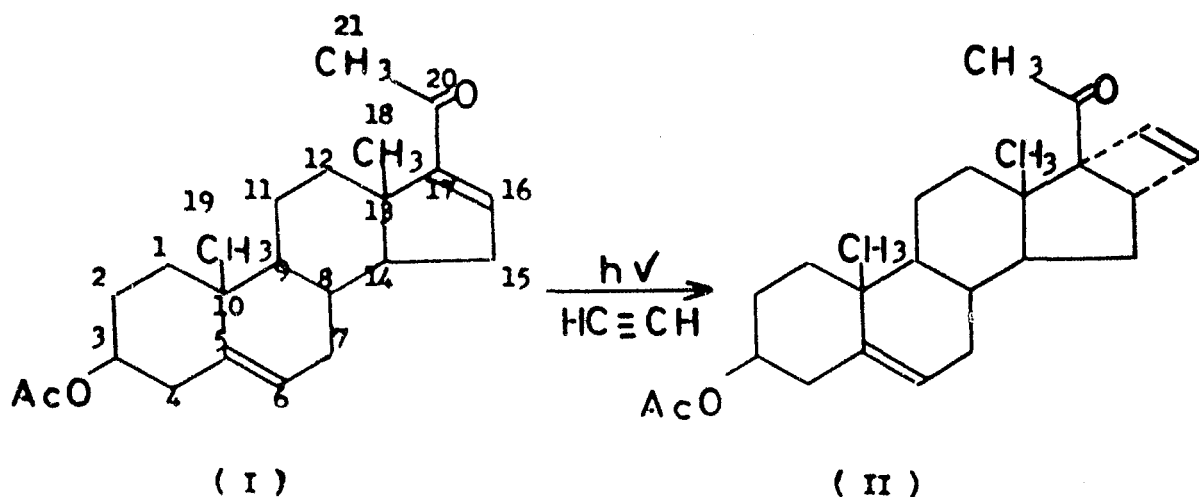
Los cálculos en la distribución electrónica en el sistema π de cetonas α, β no saturadas sugieren que el carbono α tiene una mayor deficiencia electrónica en el estado excitado, siendo así el átomo más electrofílico. De acuerdo con esto el paso inicial en un estado excitado $\pi-\pi^*$ tripleto es la formación de la ligadura C-C entre el átomo de carbono α de la cetona no satu-

reda y el átomo de carbono de la olefina más sensible a ataques electrofílicos formando así un diradical intermediario estable que posteriormente se cicliza.

El mecanismo general mediante el cual proceden este tipo de reacciones es el siguiente :



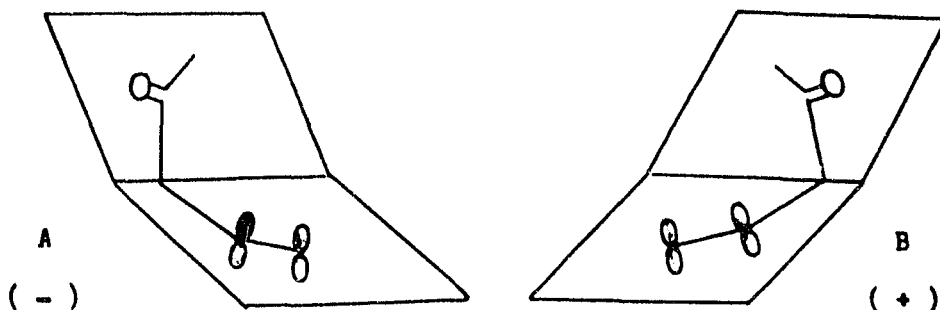
En el presente trabajo se hizo la adición fotoquímica de acetileno - sobre el acetato de preña - 5 , 16 - dien - 3 β - ol - 20 - ona (I) ; obte - niéndose como producto de fotoadición el acetato de 3 β - ol - 16 α - 17 α - vini - len - pregn - 5 - en - 20 - ona (II) ; con las siguientes características: punto de fusión 159 - 161°C , λ_{max} 290 - 6 ; $\log \{ 2.11 ; [\alpha]_D + 55.22^\circ$.



Espectros de absorción en el ultravioleta en sistemas $C_1^O - C_2 - C_3 - C_4$ sugieren que la banda alrededor de $290 \text{ m}\mu$ es anormalmente intensa cuando hay superposición de orbitales π entre los carbonos C_1 y C_3 del sistema ⁶.

Una observación semejante se encontró en el espectro del derivado fotoquímico (II), el cual mostró un pequeño máximo de absorción a $290 - 6 \text{ m}\mu$ con un coeficiente de extinción anormalmente grande ($\log \epsilon 2.11$); lo que nos confirmaba que la doble ligadura estaba en homoconjugación con el carbonilo.

La geometría que pueden presentar las cetonas β, γ no saturadas está representada en las siguientes figuras ⁷:

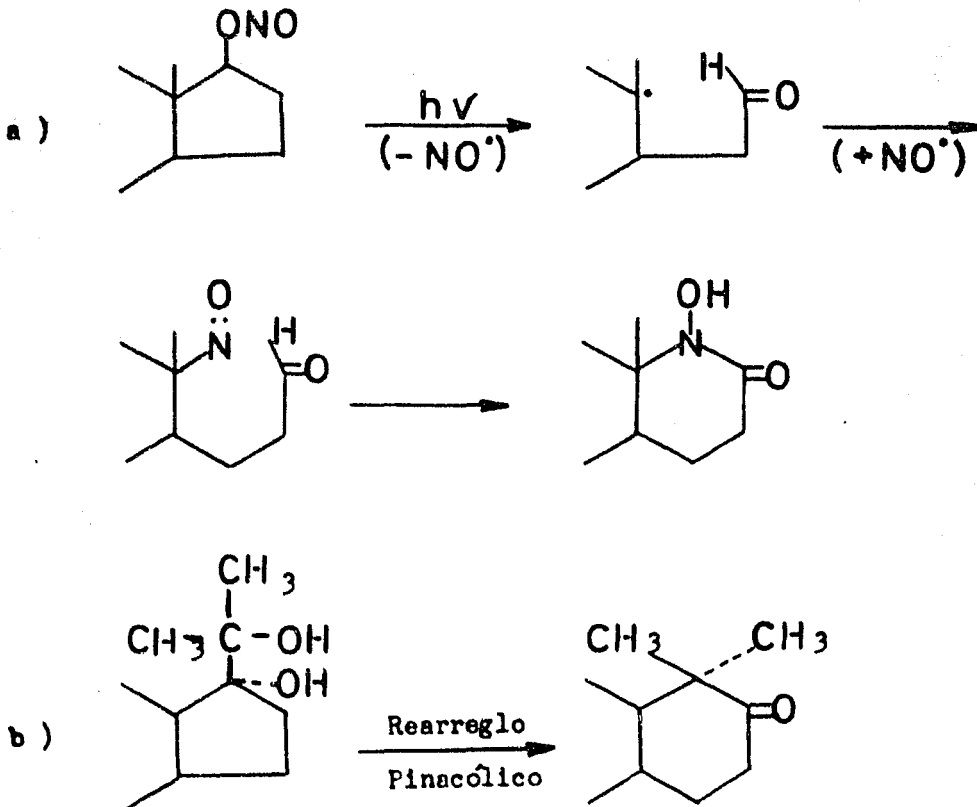


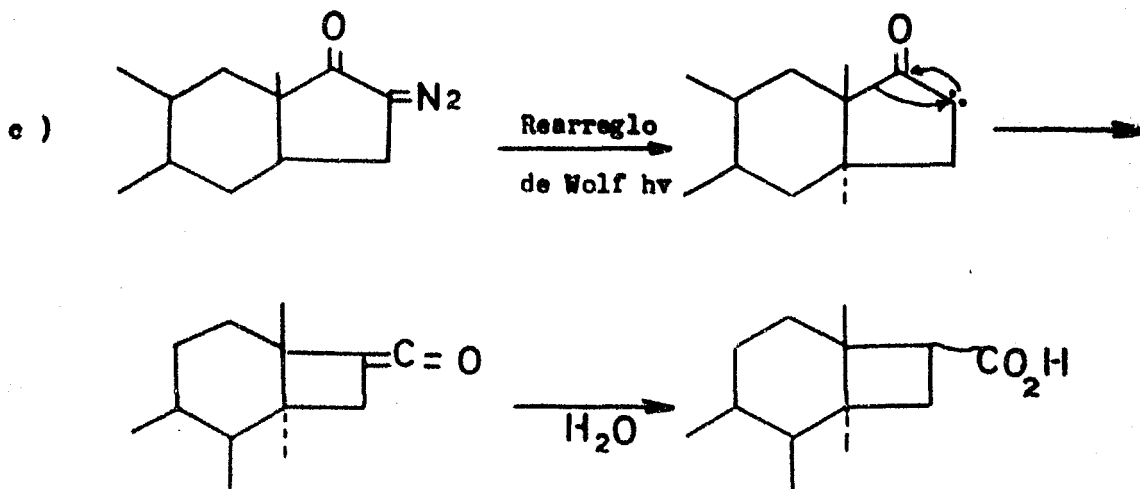
Es posible asociar el signo del efecto de Cotton del producto de - -
fotoadición (II) a una de las dos estereocímicas representadas. La asigna -
ción de conformación B está basada en el efecto de Cotton positivo que presen -
ta el fotoeducto .

TRANSPOSICION ACIDA DETERMINACION DE ESTRUCTURAS Y PROPOSICION DE POSIBLES MECANISMOS DE OBTENCION DEL ACETATO DE 16, 17 - (1' - METIL - 2', 3' - BENZO) - 18 - NORANDROST - 5 - EN - 3 β - OL Y DEL ACETATO DE 16, 17 - (1' - METIL - 5', 6' - CICLOHEX - 3' - ENO) - 18 - NORANDROSTA - 5, 13 (17), 14 - TRIEN - 3 β - OL .

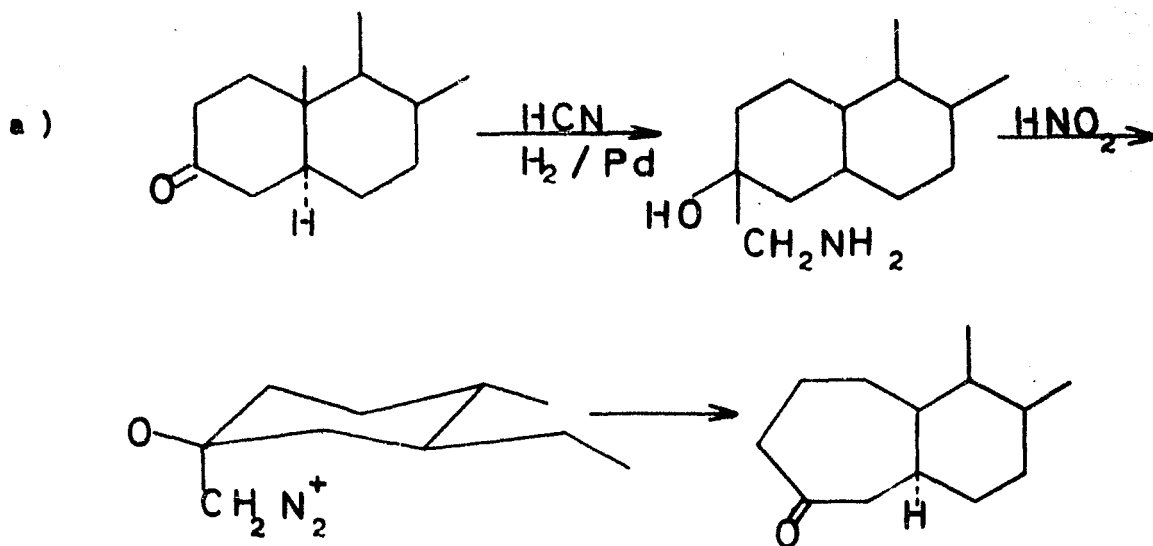
Diversas expansiones y contracciones en anillos esteroidales han sido el resultado de varios trabajos en el campo de la química orgánica; concretamente se conocen numerosos rearrreglos en el anillo D⁸ de esteroides tanto para introducir heteroátomos como para aumentar un átomo de carbono en dicho sistema .

Como ejemplos para ilustrar lo anteriormente dicho podemos citar los siguientes :

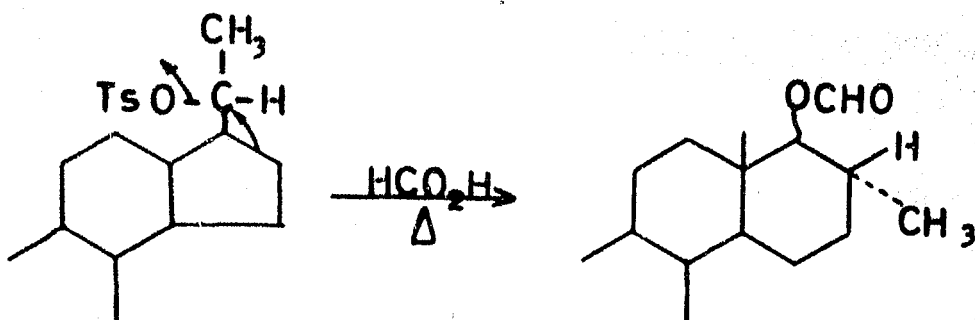




En el presente estudio se esperaba la formación de un anillo D expansionado en el producto de reacción al tratar el acetato de 3β -cl-16 α ,17 α -vinilén-pregn-5-en-20-ona (II), en medio ácido ya que han sido efectuadas en esteroides transposiciones catalizadas por ácidos en que se obtienen anillos expansionados⁸.



b)



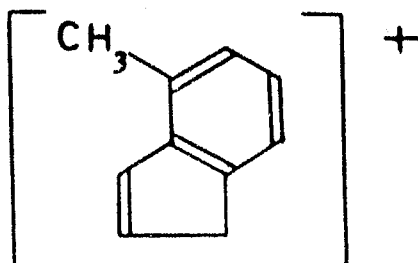
TRANSPOSICION ACIDA DETERMINACION DE ESTRUCTURA Y FORMULACION DE UN MECANISMO PARA LA OBTENCION DEL ACETATO DE 16, 17 - (1' - METIL - 2', 3' - BENZO) - 18 - NORANDROSTA - 5 - EN - 3 β - OL (IX) .

El tratamiento con ácida para toluensulfónico sobre el acetato de - 3 β - ol - 16 α - 17 α - vinilen - pregn - 5 - en - 20 - ona (II) dió un primer compuesto (IX), aislado en forma de agujas blancas con un punto de fusión - de 190 - 192°C , el cual mostraba en su espectro de infrarrojo cuatro bandas a 1612, 1470, 1465 y 1435 cm⁻¹, típicas de compuestos aromáticos y bandas de acetato a 1740 y 1235 cm⁻¹ .

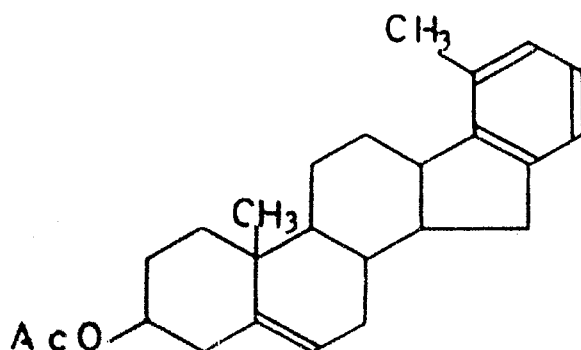
Su espectro de resonancia magnética nuclear fué de gran utilidad para establecer los rasgos generales de este compuesto (IX), pero no para determinar completamente su estructura; la presencia de un anillo aromático trisustituido era evidente, sin embargo la posición de estos sustituyentes no podía ser asignada con certeza, aparecían en el espectro la señal de un metilo aromático a 2.34 ppm así como un CH₂ y un CH benzfílicos a 2.4 y 2.85 ppm respectivamente, había desaparecido la señal del metilo C₁₈ lo que nos indicaba la posible migración de este metilo a otro átomo de carbono, correspondiendo este, posiblemente al metilo aromático que aparecía en el espectro. Tres señales correspondientes a tres protones aromáticos aparecían a 6.91, 6.99 y 7.09 ppm, la señal del metilo C₁₉ aparecía a 1.05 ppm, la del 3 β OAc a 2.05 ppm, la señal del protón 3 α en la región entre 4.5 y 4.8 ppm y la del protón vinílico del carbono 6 entre 5.34 y 5.51 ppm.

El espectro de masas de este compuesto mostró un ión molecular a 364 unidades de masa, que indicaba que el producto era derivado del material de partida con pérdida de una molécula de agua.

Un fragmento a 130 unidades de masa sugería la presencia del ión :



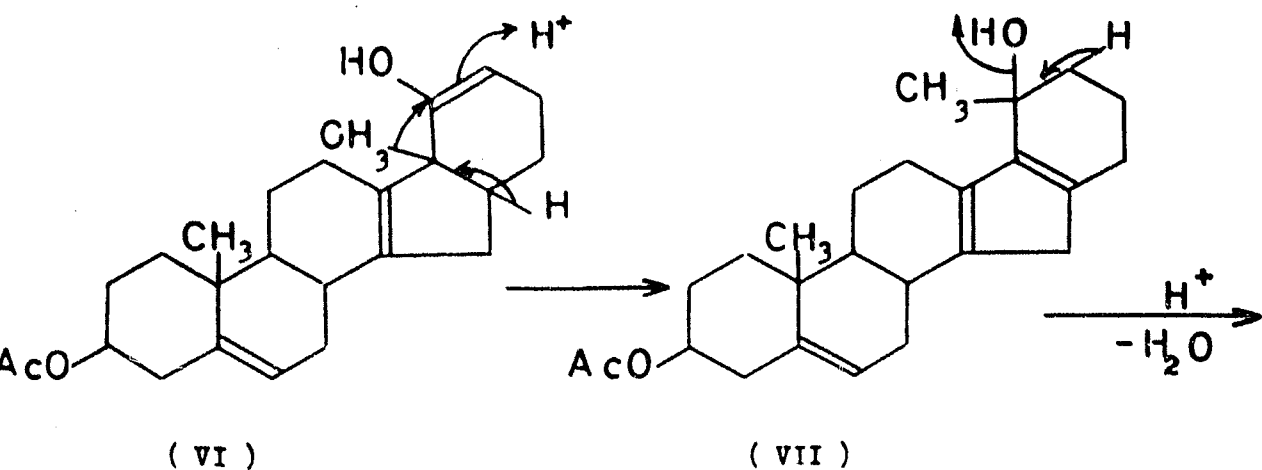
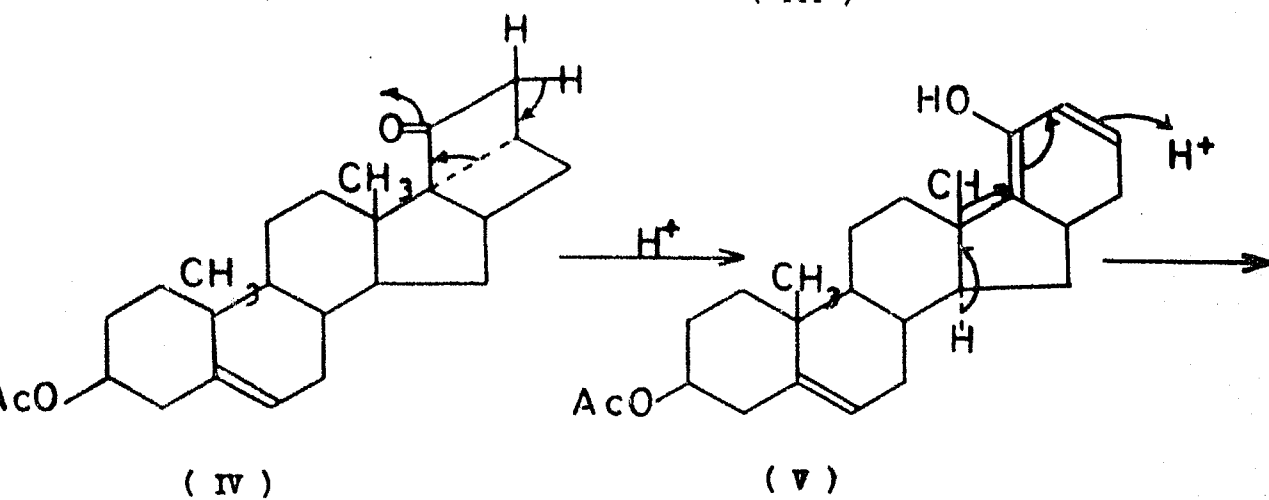
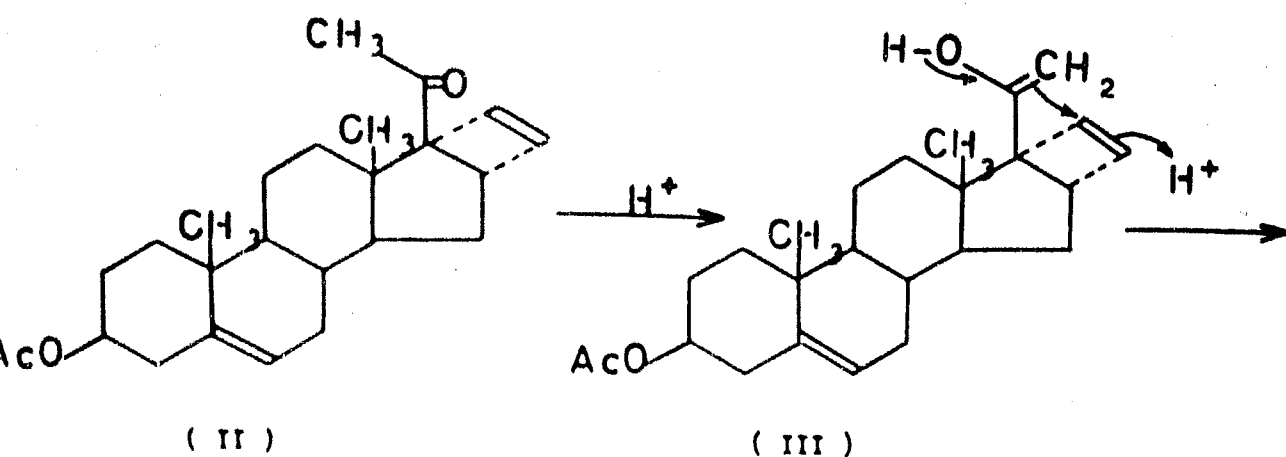
Con estos datos se podía sugerir para este compuesto la estructura siguiente :

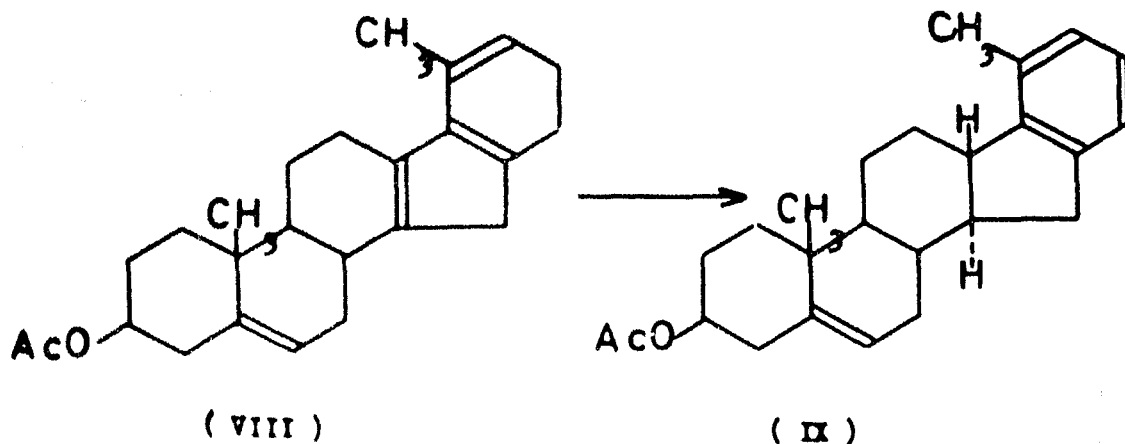


(IX)

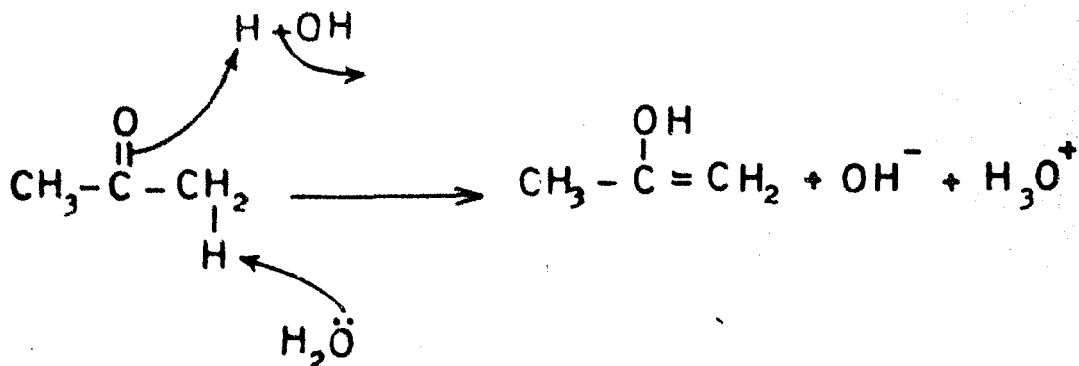
La formulación de un posible mecanismo que pudiera explicar la formación del anillo aromático se consideró como un problema de gran interés ya que la formación de este tipo de anillación en el núcleo esteroide era desconocida.

A continuación se propone un posible mecanismo fundamentando los pasos de este en conceptos mecanísticos ya establecidos, debido a que antecedentes sobre este tipo de rearrreglos no han sido reportados :

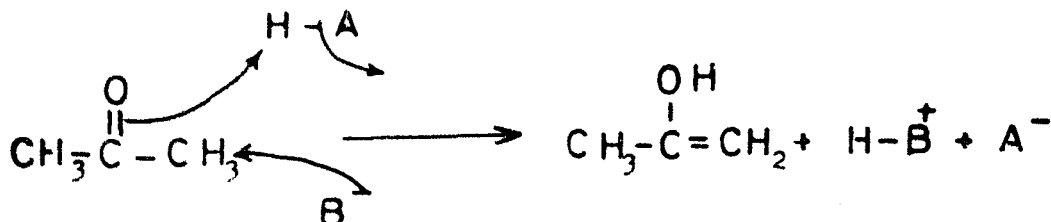




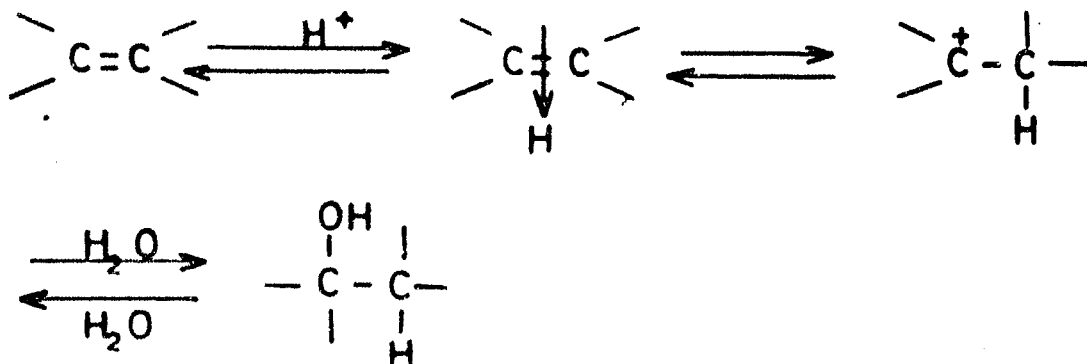
Como primer paso de este mecanismo se sugirió la enolización de la cetona (II) ya que teniendo un medio ácido es posible, pues es sabido ⁹ que en la enolización de cetonas un protón debe eliminarse del átomo de carbono y otro protón debe ser añadido sobre el oxígeno; si se tiene solo agua ella es la encargada de llevar a cabo estas funciones :



Sin embargo claramente es mejor si el protón es donado por un ácido más fuerte que el agua y si una base fuerte lo quita .



El segundo paso podría ser la rotura del anillo ciclobuténico (III) lo que nos daría un nuevo anillo. Teniendo como antecedente que las reacciones de olefinas son iniciadas por ataques electrofílicos como en el caso de hidratación y halogenación :

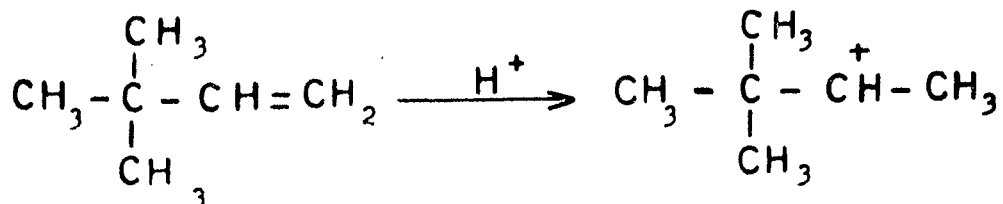


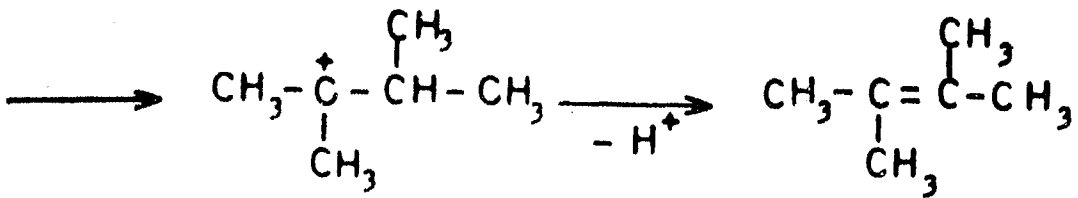
sería posible la protonación de la doble ligadura del ciclobuteno (III) - - dando lugar a una transposición mediante la cual se formaría el nuevo anillo .

Como siguiente paso se podría tener la migración del metilo C₁₈ - - (V) al nuevo anillo que podría llevarse a cabo mediante un doble rearrreglo semejante al de Wagner-Merwein.

Adiciones electrofílicas sobre derivados acetilénicos u olefínicos - pueden originar átomos de carbono deficientes en electrones pudiendo convertir estos iones carbonio en iones más estables por desplazamiento de un átomo de hidrógeno o de un grupo alquílico o arílico ¹¹ .

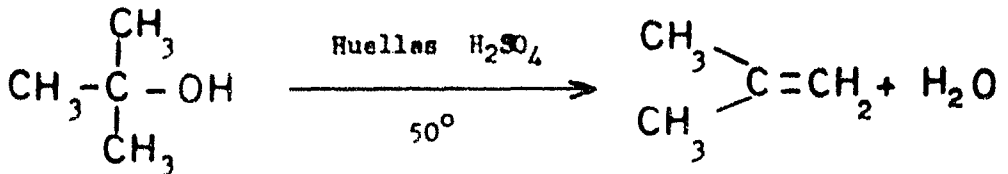
Como ejemplo de lo anteriormente dicho podemos citar el siguiente :



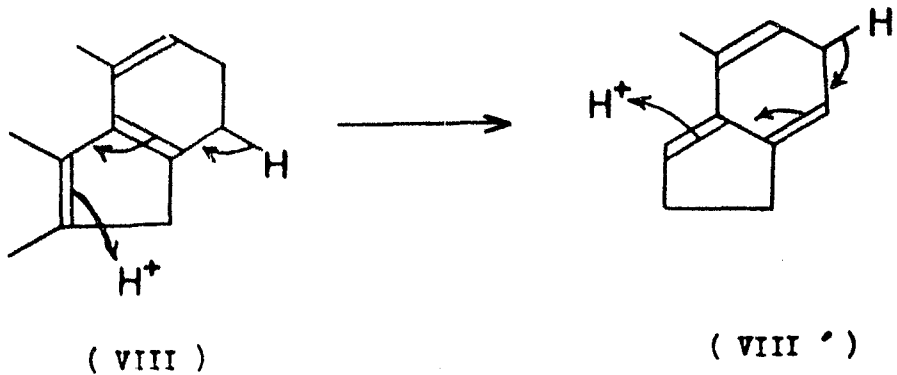


Así la protonación de una doble ligadura del nuevo anillo en el compuesto (V) podría dar lugar al desplazamiento del metilo C₁₈ llegando así - al compuesto intermediario (VII).

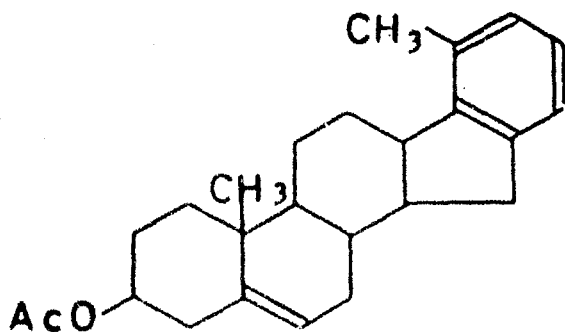
Como siguiente paso se propone la deshidratación del alcohol (VII). Cuando los alcoholes son tratados con ácidos fuertes ocurre una reacción de eliminación conocida como deshidratación que se lleva fácilmente con alcoholes terciarios :



Como último paso del mecanismo se propuso la aromatización del trieno conjugado (VIII) que podía ocurrir fácilmente mediante la migración de - las dobles ligaduras en medio ácido :



que nos daría finalmente el compuesto identificado como el acetato de 16, 17-
(1'-metil-2', 3'-benzo)-18-norandrosta-5-en-3 β -ol (IX).



(IX)

TRANSPOSICION ACIDA DETERMINACION DE ESTRUCTURA Y PROPOSICION DE UN POSIBLE MECANISMO PARA LA FORMACION DEL ACETATO DE 16, 17 - (1' - METIL - 5', 6' - CICLOHEXI - 3' - ENO) - 18 - NORANDROSTA - 5, 13 (17), 14 - TRIEN - 3 β - OL (XII) .

Al tratar el acetato de 3 β - ol - 16 \leftarrow - 17 \leftarrow - vinilen - pregn - 5 - en - 20 - ona (II), en medio ácido un segundo producto, de difícil cristalización, fué obtenido en forma amorfa pudiendo observar su gradual descomposición con el transcurso del tiempo .

Se desconoce su punto de fusión debido a descomposición del producto arriba de 130°C, carbonizando a temperaturas más altas.

Este producto (XII), mostraba absorción en el ultravioleta a 248 m μ (λ 6918), su espectro en el infrarrojo mostraba bandas a 1745 y 1250 cm⁻¹, el espectro de resonancia magnética nuclear tomado a 100 MC mostró la señal del metilo C₁₉ a 0.98 ppm, el metilo C₁₈ aparecía como un doblete centrado a 1.17 ppm; a 2.025 ppm aparecía la señal del β OHAc, el protón 3 \leftarrow aparecía entre 5.27 y 5.515 ppm, tres señales correspondientes a protones vinílicos aparecían a 5.015, 5.865 y 6.26 ppm.

El análisis de estos datos nos llevó a la formulación de una posible estructura (XII) para este compuesto: se podía pensar que no teniendo este producto algún grupo que pudiera explicar la absorción en el ultravioleta era posible la presencia de dobles ligaduras que estarían en el anillo D del esteroide, debido a que ligaduras conjugadas en anillos de 6 miembros darían una absorción mayor de 253 m μ .

Era evidente la presencia de una o dos dobles ligaduras debido a la aparición en el espectro de resonancia magnética nuclear de protones vinílicos.

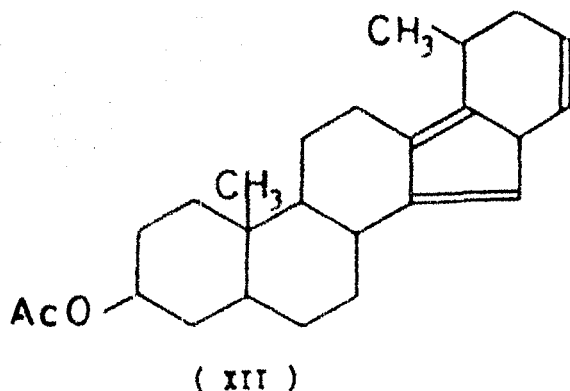
Es sabido que la presencia de dobles ligaduras puede ser detectada por una prueba con tetranitrometano, dicha prueba fué positiva con este produc-

to observándose una coloración café.

Otro dato importante era la señal del metilo C_{18} como un posible doblete, lo cual nos indicaba que este metilo no estaba sobre el carbono C_{13} ni en una doble ligadura.

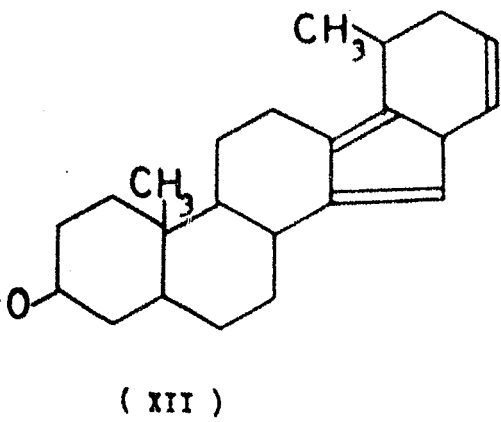
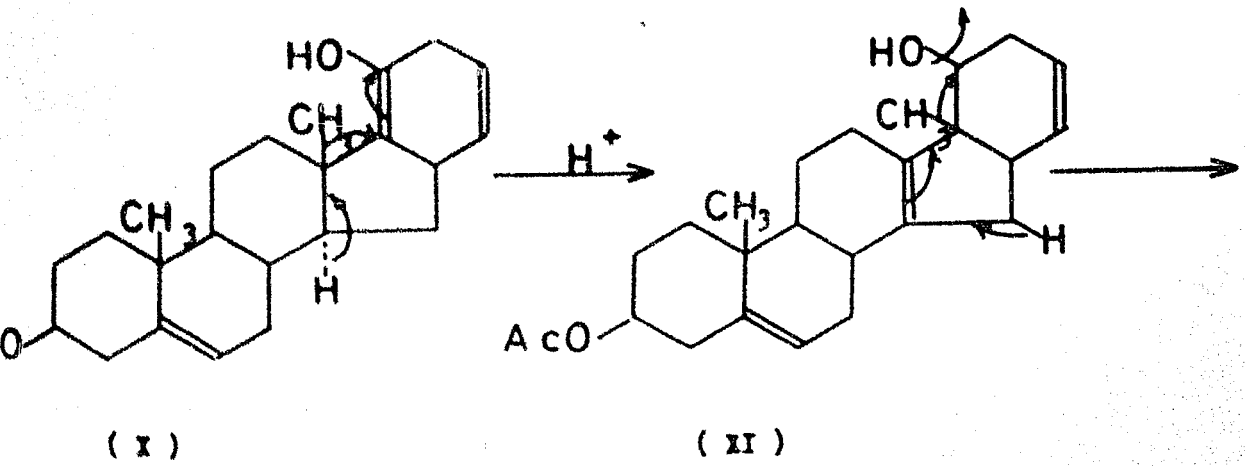
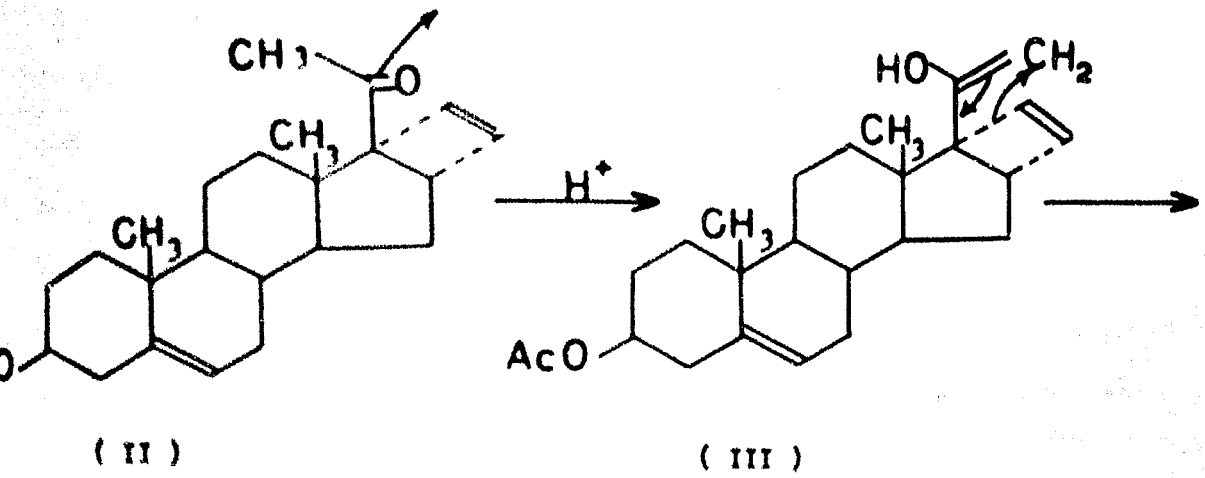
Su espectro de masas mostró un ión molecular M^+ 364.

Teniendo como antecedentes la posible formación de un nuevo anillo en la molécula se podía pensar que este nuevo compuesto era semejante al anterior, es decir, tenía un nuevo anillo y uno de sus sustituyentes era un metilo. Así se sugirió para este compuesto la siguiente estructura :



Así como se sugirió un posible mecanismo para la formación del compuesto aromático, se propondrá un mecanismo que nos pueda explicar la formación del trieno sobre los anillos D y E del esteroide.

Se podría suponer un mecanismo idéntico al anterior en los primeros pasos, sin embargo siguiendo esta secuencia no es posible formular un mecanismo por el cual no se obtengan las tres dobles ligaduras en conjugación lo cual daría migración de ellas en medio ácido y consecuentemente aromatización. Por esta razón, se acepta la proposición de un mecanismo diferente al ya citado, el cual se expone a continuación :



El paso clave que nos llevaría a la formación del compuesto identificado como el acetato de 16, 17 - (1' - metil - 5', 6' - ciclohex - 3' - eno) - 18 - norandrosta - 5, 13 (17), 14 - trien - 3 β - ol (XII), estaba en conservar la doble ligadura del ciclobuteno en la misma posición al efectuar la rotura de este para formar el nuevo anillo (X).

Como siguiente y último paso de este mecanismo se podía pensar en un doble rearrreglo de Wagner-Meerwein que nos llevaría al compuesto (XIII).

TRATAMIENTO ACIDO DEL ACETATO DEL ACETATO DE 16, 17 - (1' - METIL - 5', 6' - CICLOHEX - 3' - ENO) - 18 - NORANDROSTA - 5, 13 (17), 14 - TRIEN - 3 β - OL (XII) .

Siendo posible la formación del acetato de 16, 17 - (1' - metil - 2', 3' - benzo) - 18 - norandrosta - 5 - en - 3 β - ol (IX) a través de un intermediario triénico, y habiendo aislado como un segundo producto del rearrreglo ácido el acetato de 16, 17 - (1' - metil - 5', 6' - ciclohex - 3' - eno) - 18 - norandrosta - 5, 13 (17), 14 - trien - 3 β - ol (XII) a pesar de no haber podido relacionar ambos compuestos mecanísticamente, no se descartó la idea de que este trieno (XII) ya identificado fuera el posible intermediario del acetato de 16, 17 - (1' - metil - 2', 3' - benzo) - 18 - norandrosta - 5 - en - 3 β - ol (IX) .

Se hizo un estudio cromatográfico comparativo de la velocidad de reacción mediante cromatoplaques del crudo de reacción a los 2, 5, 10 y 15 minutos pudiendo observar que a los 2 minutos ya existía el producto aromático (IX) .

Se hicieron dos experimentos adicionales aumentando el tiempo de reacción a una y dos y media horas, las cromatoplaques del crudo de reacción no mostraban, como se esperaba, aumento del compuesto (IX), ni disminución de su posible intermediario (XII) . No fué posible aislar los productos de reacción de estos experimentos debido a descomposición y formación de subproductos.

De estos experimentos se podía concluir que el compuesto aromático - (IX), no tenía como posible intermediario el trieno (XII), aislado como segundo producto del rearrreglo ácido.

La evidencia más directa que confirmaría la no relación entre los dos compuestos ya identificados era efectuar el rearrreglo ácido empleando como materia prima el acetato de 16, 17 - (1' - metil - 5', 6' - ciclohex - 3' - eno) - 18 - norandrosta - 5, 13 (17), 14 - trien - 3 β - ol (XII) .

De esta reacción se lograron aislar dos fracciones : la primera correspondía por comparación en cromatoplaques al compuesto aromático (IX), esta fracción tenía una absorción ultravioleta de $274 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon$ 3.08 (muestra analítica del producto aromático IX ya identificado UV 272 - 278 $\text{m}\mu$, $\log \epsilon$ 3.29 - 3.31), su espectro de infrarrojo no era idéntico al de la muestra analítica en la región de las huellas digitales. La segunda fracción aislada correspondía en todas sus características con el de una muestra analítica del trieno XII siendo los espectros de infrarrojo idénticos en la región de las huellas digitales.

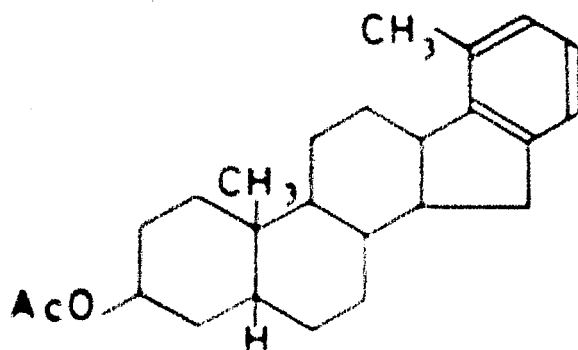
Así de los tres experimentos anteriores y de este último se podía afirmar que el acetato de 16 , 17 - (1' - metil - 5' , 6' - ciclohex - 3' - eno) - 18 - norandrosta - 5 , 13 (17) , 14 - trien - 3 β - ol (XII) no era intermediario del acetato de 16 , 17 - (1' - metil - 2' , 3' - benzo) - 18 - norandrosta - 5 - en - 3 β - ol (IX) .

TRANSPOSICION ACIDA DETERMINACION DE ESTRUCTURAS DEL ACETATO DE 16, 17 - (1' - METIL - 2', 3' - BENZO) - 18 - NORANDROSTA - 5 β H - 3 β - OL (XIV) Y DEL ACETATO DE 16, 17 - (1' - METIL - 5', 6' - CICLOHEX - 3' - ENO) - 18 - NORANDROSTA - 11 (17), 14 - DIEN - 5 β H - 3 β - OL (XV) .

Del tratamiento en medio ácido sobre el acetato de 3 β - ol - 5 β H - 16 α - 17 α - vinilen - pregnan - 20 - ona (XIII), se aislaron por cromatografía en capa delgada dos productos.

El primer producto aislado (XIV) en forma cristalina mostró las siguientes características : punto de fusión 193 - 194 $^{\circ}$ C, rotación específica - 67.02 $^{\circ}$, absorción máxima en el ultravioleta 273 - 279 m μ , log ϵ 3.21 - 3.25, ϵ 1622 - 1778; su espectro de absorción en el infrarrojo mostró bandas a 1710, 1495, 1450, 1258 y 1242 cm $^{-1}$; este espectro sugería aromaticidad en la molécula lo cual se confirmó por el espectro de resonancia magnética nuclear - que mostró la señal de dos protones benéficos a 2.70 y 2.85 ppm, una señal entre 3.10 y 3.25 ppm correspondiente a un protón benéfico; dos señales correspondientes a tres protones aromáticos a 6.85 y 7.20 ppm, la señal de un metilo aromático aparecía centrada a 2.33 ppm : así, estos datos nos confirmaban la presencia de un anillo aromático. El espectro de resonancia magnética nuclear mostraba además la señal del metilo C $_{19}$ a 0.68 ppm, no aparecía en el espectro la señal correspondiente al metilo C $_{18}$ sobre el C $_{13}$, lo que sugería la posible migración de este metilo al anillo aromático, pudiendo explicar así, la aparición del metilo aromático cuya señal aparecía en el espectro a 2.33 ppm, por último aparecía la señal del acetato en 3 β centrado a 2.03 ppm.

Con estos datos es posible sugerir para este compuesto XIV la estructura siguiente :



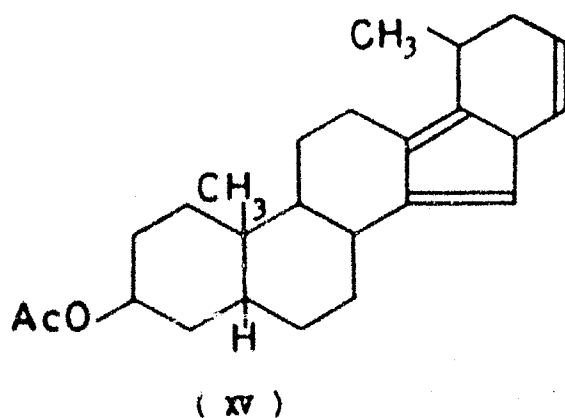
(IV)

Un segundo producto (IV) fue aislado al tratar el acetato de 3β -
 ol - 5β H - 16α - 17α - vinilen - pregnen - 20 - ona (XIII) en medio ácido. -
 Este producto mostró características semejantes al producto ya identificado co-
 mo el acetato de 16 , 17 - (17 - metil - $5'$, $6'$ - ciclohex - $3'$ - eno) - 18 -
 acrandrosta - 5 , 13 (17) , 14 - trien - 3β - ol (XII) a saber : el produe-
 to (IV) fue aislado en forma amorfa mostrando descomposición arriba de 80°C ,
 siendo así imposible determinar su punto de fusión, mostró absorción en el ul-
 travioleta a $248 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3.84$, $\epsilon = 4018$, su espectro de absorción en el infra-
 rojo mostró bandas de acetato a 1715 y 1250 cm^{-1} , su espectro de resonancia -
 magnética nuclear mostró la señal del metilo C_{19} a 0.92 ppm , la señal del meti-
 lo C_{13} a 1.25 ppm , la señal del 3β OAc a 3.04 ppm , la señal del protón 3α - -
 centrada a 5.04 ppm .

No teniendo este compuesto en su molécula algún grupo que pudiera ex-
 plicar la absorción en el ultravioleta, se sugiere la presencia de dobles -
 ligaduras conjugadas en el anillo D descartando la posibilidad de dobles liga-
 dures en anillo de 4 miembros ya que su absorción sería mayor a $255 \text{ m}\mu$.

No teniendo un número mayor de datos que nos permitiera poder a deter-
 minar su estructura debido a descomposición gradual del producto, con estos da-
 tos podemos concluir que este producto (IV) era un dieno inestable.

Sin embargo se sugiere una posible estructura análoga a la del trieno XII, debido a la semejanza existente entre ambos productos, identificando -tentativamente a este nuevo producto (XV) como el acetato de 16, 17 - (1' - metil - 5', 6' - ciclohex - 3' - eno) - 18 - norandrosta - 13 (17), 14 - dien - 5 β H - 3 β - ol .



PARTE EXPERIMENTAL

Las constantes físicas de los compuestos fueron determinadas en el laboratorio analítico de Syntex, S. A.

Los puntos de fusión fueron tomados en el aparato Mel-Temp.

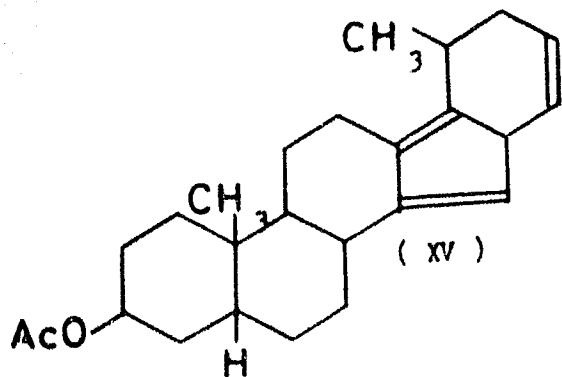
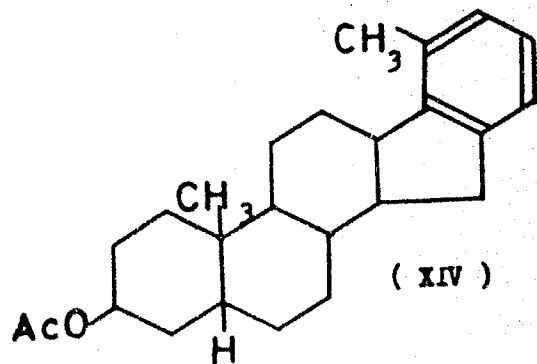
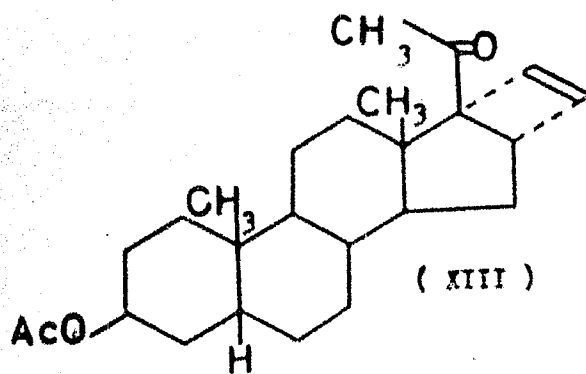
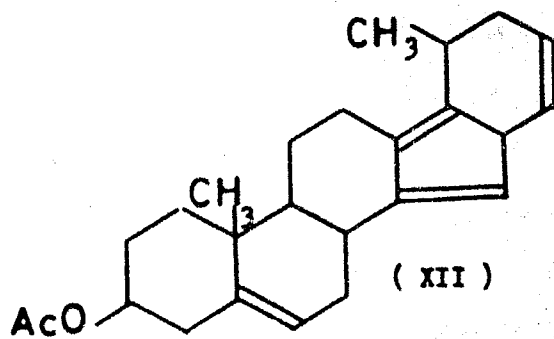
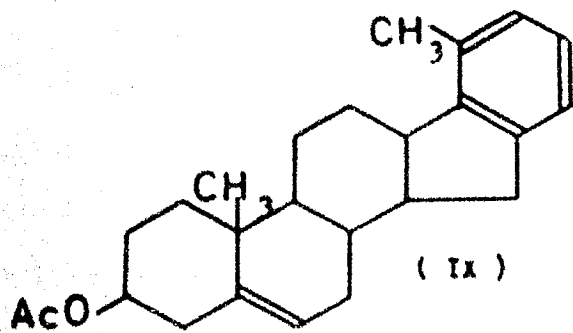
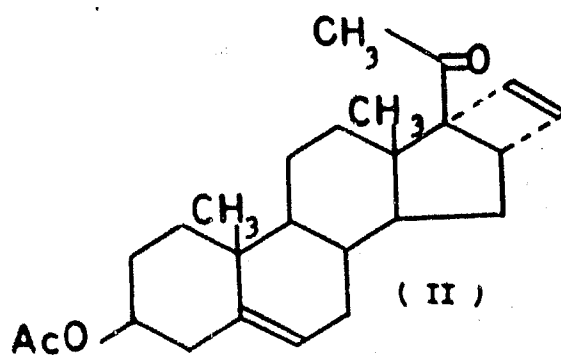
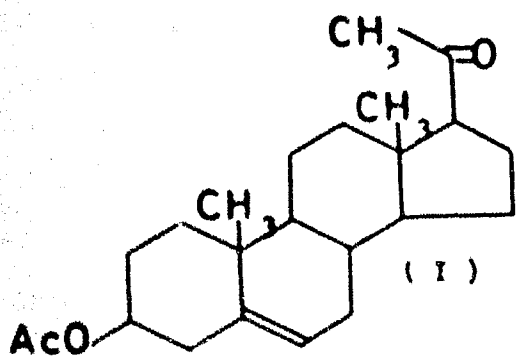
Los espectros de absorción en el ultravioleta se determinaron empleando etanol al 95 % en un espectrofotómetro Beckman DU.

Los espectros de absorción en el infrarrojo se determinaron empleando pastillas de bromuro de potasio en un aparato Perkin Elmer modelo 21.

Las rotaciones ópticas se determinaron a temperatura ambiente en un polarímetro de Rudolf no. 178 con celdilla fotoeléctrica adaptada, empleando como disolvente cloroformo.

Los análisis elementales se determinaron en Midwest MicroLab. Inc. - Forest Lane, Indianapolis 20, Ind. U. S. A.

Los espectros de resonancia magnética nuclear se determinaron en el Instituto de Investigación de Esteroides de Palo Alto, California.



ADICION FOTOQUIMICA AL ACETATO DE 5 , 16 - PREGNA - DIEN - 3 β - OL - 20 -
ONA (I) .

Se disolvieron 30 g. de acetato de 5 , 16 - preña - dien - 3 β - ol - 20 - ona (I) , de punto de fusión 170 - 172°C en 1,250 ml. de tetrahidrofurano libre de peróxidos: se le pasó una corriente de acetileno durante 15 minutos para saturar la solución, se hizo la irradiación con una lámpara de mercurio Hanau Q-91 (Quartz - lamp Gesellschaft M.B.H. Hanau Alemania) burbujando el gas en la solución y manteniendo agitación constante durante 3.30 horas.

El solvente se evaporó por destilación con vacío y el residuo se cromatografió en columnas de sílice en proporciones 1:6 empleando como solventes de elución mezclas de acetato de etilo-hexano 1:50 y 1:20 sucesivamente, las fracciones así obtenidas fueron purificadas mediante recristalizaciones sucesivas en cloruro de metileno-metanol, obteniendo así el producto de fotoadición (II) con las siguientes características: pf 159 - 161°C; $[\alpha]_D^{25} + 55.22^\circ$; λ_{max} 290 - 6 μ ; log ϵ 2.11.

(referencia : tesis a imprenta)

TRATAMIENTO ACIDO DEL ACETATO DE 3β - OL - 16α , 17α - VINILEN - PREGN - 5 - EN - 20 - ONA (II) .

Se disolvieron 2.416 g. de acetato de 3β - ol - 16α , 17α - vinilenpregn - 5 - en - 20 - ona (II) en 72.48 al. de benceno destilado; se agregaron 1.59 g. de ácido para toluensulfónico, se dejó a reflujo durante 15 minutos con agitación constante, se dejó enfriar la mezcla y se vertió en una solución saturada de bicarbonato de sodio: el producto de reacción se extrajo con benceno y se llevó a neutralidad con agua destilada, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y destiló con vacío casi a sequedad terminando de eliminar el disolvente con bomba de alto vacío. El producto peso 2.272 g.

El estudio de una alícuota por cromatografía en placa delgada mostró dos bandas. La mezcla de reacción fue cromatografiada en columna de florisil en proporción 1:100; empleando como solventes de elución: hexano, mezcla acetato de etilo-hexano 1:50 y acetato de etilo.

El peso en crudo de las fracciones, identificadas como acetato de 16 , 17 - ($1'$ - metil - $2'$, $3'$ - benzo) - 18 - norandrosta - 5 - en - 3β - ol - (IX), fue de 0.136 g. este se purificó mediante cromatografía en columna de florisil (en proporciones 1:100, empleando como eluyentes hexano, acetato de etilo-hexano en proporciones 1:50 y 1:20 y acetato de etilo) y posteriormente por cromatografía en placas de florisil empleando como solvente de elución una mezcla de acetato de etilo-hexano en proporción 1:10.

La muestra analítica de este producto se preparó mediante cristalizaciones sucesivas en eter-metanol y mostró las siguientes características:

pc $190 - 192^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_D - 127.8^{\circ}$

λ_{max} $272 - 278 \text{ m}\mu$: $\log \epsilon$ 3.29 - 3.31: ϵ 1950 - 2050.

\checkmark_{max} 1730, 1235, 1612, 1470, 1465, 1435 cm^{-1} .

r.m.n. 1.055 ppm (19 H), 2.05 ppm (3OAc), 4.5 - 4.8 ppm (3<H), 2.34 ppm (CH₃ arom), 2.85 ppm (CH benz), 2.4 ppm (CH₂ benz), 5.34 y 5.51 ppm (protón vinílico de C₆), 6.91, 6.99 y 7.09 ppm (3 protones aromáticos).

En la columna de florisil se aisló un segundo compuesto de mayor polaridad que el anterior, este se identificó como el acetato de 16, 17 - (1' - metil - 5', 6' - ciclohex - 3' - eno) - 18 - norandrosta - 5, 13 (17), 14 - trien - 3(β) - ol (XII).

El peso en crudo de este compuesto fué de 0.595 g. que fué purificado de igual manera que el anterior mediante cromatografía en columna y cromatoplaques de florisil empleando las mismas proporciones y mezclas; obteniendo por cristalizaciones sucesivas en eter-actanol la muestra analítica con las siguientes constantes:

$[\alpha]_D^{25} - 248.8^\circ$.

$\lambda_{max} 248 - 250 m\mu$; $\log \epsilon 4.01$.

$\nu_{max} 1730, 1235 cm^{-1}$.

r.m.n. 0.98 ppm (C₁₉ H), 1.17 ppm (doblete del metilo C₁₈ H), 2.025 ppm (3OAc), entre 4.5 y 4.8 ppm (3<H), entre 5.27 y 5.515 ppm (H de C₆), 5.015 - 1.865 - 6.26 ppm (protones vinílicos).

Espectro de masas M⁺ 364.

Análisis calculado para C₂₅ H₃₂ O₂ (M 364) : C, 82.37 ; H, 8.85.

Encontrado : C, 80.82 ; H, 8.70.

TRATAMIENTO ACIDO DEL ACETATO DE 16, 17 - (1' - METIL - 5', 6' - CICLOHEX - 3' - ENO) - 18 - MORANDOST/ - 5, 13 (17), 14 - TRIEN - 3 β - OL (XII).

Se disolvieron 0.190 g. de (XII) en 5.7 ml, de benceno destilado, se agregaron 0.125 g. de ácido para toluensulfónico, se dejaron a reflujo con agitación constante durante 15 minutos, la mezcla de reacción se dejó enfriar, se vertió sobre una solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con benceno, se llevó a neutralidad, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó por destilación con vacío.

El peso en crudo del producto de esta reacción fué de 0.199 g.

Dicho producto se purificó en cromatoplaques de sílice empleando como mezcla de elución acetato de etilo-hexano en proporción 1:20.

Las bandas se extrajeron con acetato de etilo, evaporando el disolvente por destilación con vacío.

Se aislaron dos bandas: la primera de ellas con un rendimiento en crudo de 38.9 mg. que mostró una absorción en el ultravioleta de 27% μ , $\log \epsilon$ 3.08; su espectro de infrarrojo mostró bandas a 3900, 3840, 1720, 1595, 1580, 1460, 1380, 1280, 1050, 1070 cm^{-1} .

La segunda banda de mayor polaridad que la anterior con un rendimiento en crudo de 10 mg. no mostró absorción en el ultravioleta, mostró en su espectro de infrarrojo bandas a 2910, 1730, 1455, 1370, 1250, 1130, 1070 cm^{-1} .

TRATAMIENTO ACIDO DEL ACETATO DE 3β -OL - 5β H - 16α , 17α -VINILEN - PREGNAN - 20 - ONA (XIII) .

Se disolvieron 1.5 g. de acetato de 3β -ol - 5β H - 16α , 17α -vinilen - pregnan - 20 - ona en 45 ml. de benceno destilado, se agregaron 0.990 gramos de ácido para toluensulfónico, se dejó a reflujo con agitación constante por 15 minutos; se dejó enfriar y se vertió en una solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo la mezcla de reacción con benceno, se llevó a neutralidad con agua destilada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó casi a sequedad mediante destilación con vacío, secando la mezcla de reacción con bomba de alto vacío.

El rendimiento en crudo fue de 1.426 g.

El estudio de una muestra por cromatografía en placa delgada mostró la formación de varios productos, la mezcla de reacción fue cromatografiada en placas de sílice y de ella se aislaron dos fracciones: la primera fue purificada mediante cristalizaciones sucesivas en cloruro de metileno-metanol obteniéndose la muestra analítica del compuesto identificado como el acetato de 16 , 17 - ($1'$ - metil - $2'$, $3'$ - benzo) - 18 - norandrosta - 5β H - 3β -ol - (XIV) con las siguientes constantes :

pf $193 - 194^{\circ}\text{C}$.

$[\alpha]_D^{25}$ - 67.04° .

λ max $273 - 279 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon$ $3.21 - 3.25$; ϵ $1622 - 1778$.

\checkmark max $1740, 1242, 1495, 1450, 1258 \text{ cm}^{-1}$.

r.m.n. 0.68 ppm (C_{19}H), 2.03 ppm ($3\beta\text{OAc}$), 2.33 ppm (CH_3 arom), $2.70 - 2.85 \text{ ppm}$ (CH_2 benz), $3.10 - 3.25 \text{ ppm}$ (CH benz), entre 6.85 y 7.20 ppm (3 protones aromáticos) .

Espectro de Masas M^+ 366

Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_2$ (M 366) : C, (81.92); H, 9.35 .

Encontrado : C, 80.98 ; H, 9.34 .

De las placas de sílice se aisló una segunda fracción de mayor polaridad que la anterior la cual se trató de purificar por cromatoplasas de sílice empleando como eluyente una mezcla acetato de etilo-hexano en proporción 1:10; posteriormente la fracción obtenida fue purificada por cromatografía en columna de sílice en proporción 1:50 empleando como solventes de elución hexano, mezcla acetato de etilo-hexano en proporciones 1:50 y 1:20 y acetato de etilo.

Mediante cristalizaciones sucesivas en eter-metanol se preparó la muestra analítica, amorfa, del compuesto identificado como el acetato de 16, 17 - (1' - metil - 5', 6' - ciclohex - 3' - eno) - 18 - norandrosta - 13 (17) , 14 - dien - 5 β H - 3 β - ol (IV) con las siguientes constantes:

λ_{max} 248 m μ ; $\log \epsilon$ 3.84 ; ϵ 6918 .

ν_{max} 1745, 1250 cm $^{-1}$.

r.m.n. 0.92 ppm (C₁₉ H), 1.25 ppm (C₁₈ H), 2.04 ppm (3 β OAc), 5.06 ppm (3 α H) .

CONCLUSIONES

1. _ Se hizo la adición fotoquímica de acetileno sobre el acetato de pregn-5, 16 - dien - 3β - ol - 20 - ona (I) obteniéndose como producto de la reacción el acetato de 3β - ol - 16 α , 17 α - vinilen - pregn - 5 - en - 20 - ona (II) .

2. _ Sobre el producto de la fotoadición (II) se llevó a cabo una transposición catalizada por ácido.

Se determinó la estructura de los productos :

Acetato de 16 , 17 - (1' - metil - 2' , 3' - benzo) - 18 - norandrosta - 5 - en - 3β - ol (IX) y acetato de 16 , 17 - (1' - metil - 5' , 6' - ciclohex - 3' - eno) - 18 - norandrosta - 5 , 13 (17) , 14 - trien - 3β - ol (XII) .

Se formula un posible mecanismo para su formación.

3. _ Se demostró que el acetato de 16 , 17 - (1' - metil - 5' , 6' - ciclohex - 3' - eno) - 18 - norandrosta - 5 , 13 (17) , 14 - trien - 3β - ol (XII) no es intermediario en esta reacción para la formación del acetato de 16 , 17 - (1' - metil - 2' , 3' - benzo) - 18 - norandrosta - 5 - en - 3β - ol (IX) .

4. _ Se hizo una transposición en medio ácido, sobre el producto de adición-fotoquímica acetato de 3β - ol - 5β H - 16 α , 17 α - vinilen - pregnan - 20 - ona (XIII) .

Se determinó la estructura de los productos de la transposición : acetato de - 16 , 17 - (1' - metil - 2' , 3' - benzo) - 18 - norandrosta - 5β H - 3β - ol - (XIV) y acetato de 16 , 17 - (1' - metil - 5' , 6' - ciclohex - 3' - eno) - 18 - norandrosta - 13 (17) , 14 - dien - 5β H - 3β - ol (XV) .

5. - Se reportan las propiedades físicas y espectroscópicas de los compuestos: acetato de 16, 17 - (1' - metil - 2', 3' - benzo) - 18 - norandrosta - 5 - en - 3 β - ol (IX); acetato de 16, 17 - (1' - metil - 5', 6' - ciclohex - 3' - eno) - 18 - norandrosta - 5, 13 (17), 14 - trien - 3 β - ol (XII); acetato de 16, 17 - (1' - metil - 2', 3' - benzo) - 18 - norandrosta - 5 β H - 3 β - ol (XIV) y acetato de 16, 17 - (1' - metil - 5', 6' - ciclohex - 3' - eno) - 18 - norandrosta - 13 (17), 14 - dien - 5 β H - 3 β - ol (XV), los cuales no habían sido reportados previamente en la literatura.

BIBLIOGRAFIA

1. _ F.A. Leermakers and G.F. Vesley, La fotoquímica Orgánica y el estado - excitado, J. Chem. Ed., Vol 41, 535 - 541 (1964) .
2. _ O.L. Chapman and G. Lenz, Organic Photochemistry. Vol I Marcel Dekker , Inc. N. Y. (1967) .
3. _ P.E. Eaton, Tetrahedron Letters No. 48 pp 3695 - 3698 (1964) .
4. _ F. Sunder-Flammann, J. Zderic and J.H. Fried, Tetrahedron Letters No. 29, pp 3451 - 3456 , (1966) .
5. _ F.H. Nelson, J.W. Murphy, J.A. Edwards and J.H. Fried. J. Am. Chem. Soc. 90 , 1307, (1968) .
6. _ R.C. Cookson and N.S. Wariyar. J. Chem. Soc. 2302, (1956) .
7. _ A. Moscovitz, K. Hialow, M.A.W. Glass and C. Djerassi J. Am. Chem. Soc. 84, 1945, (1962) .
8. _ F. de Mayo, Molecular Rearrangements, Part Two, Interscience Publishers, N. Y. (1964) .
9. _ R. Breslow, Organic Reaction Mechanisms, an introduction, W.A. Benjamin, Inc. N. Y. Amsterdam, (1966) .
10. _ R.T. Morrison and R.N. Boyd. Organic Chemistry, Second Edition. Allyn - and Bacon, Inc. Boston, (1966) .
11. _ D.J. Cram and G.S. Hammond. Organic Chemistry. Second Edition. Mc. Graw-Hill N. Y., (1964) .
12. _ John R. Dyer. Applications of Absorption Spectroscopy of Organic Com - pounds, Prentice-Hall, Inc. Englewood Cliffs, N. J. (1965) .