

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Escuela Nacional de Estudios Profesionales

Zaragoza



OBTENCION DE DIGITOXIGENINA A PARTIR
DE LA SEMILLA DE THEVETIA

T E S I S
Q U E P R E S E N T A:
Ramón Rodríguez Hernández
PARA SU EXAMEN PROFESIONAL DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
ASESOR: QUIMICO IGNACIO REGLA

MEXICO, D. F.

1982



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.

INDICE

	PAG.
1.- INTRODUCCION	1
2.- FUNDAMENTACION DEL TEMA	6
3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
4.- OBJETIVO	21
5.- HIPOTESIS	22
6.- MATERIAL Y METODOS	23
7.- DESARROLLO	28
7.1 PARTE EXPERIMENTAL	28
7.2 RESULTADOS	41
8.- DISCUSION DE RESULTADOS	45
9.- CONCLUSIONES	47
10.- BIBLIOGRAFIA	48

La obtención de digitoxigenina a partir de la mezcla de tevetósidos, provenientes de las semillas de Thevetia peruviana y Thevetia thevetoides Schum. es poco práctica.

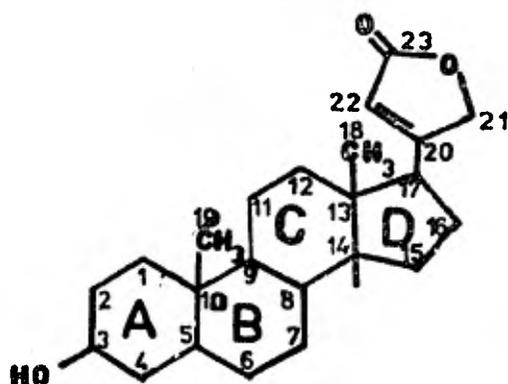
En este trabajo se propone una secuencia de reacciones diferentes a las del procedimiento que se usa para obtener la digitoxigenina a partir de la nerifolina (aislada de la mezcla de tevetósidos), aunque solo se obtuvo el dimesilato de nerifolina.

El procedimiento que se desarrollo con la nerifolina para obtener la digitoxigenina, se uso con la mezcla de tevetósidos.

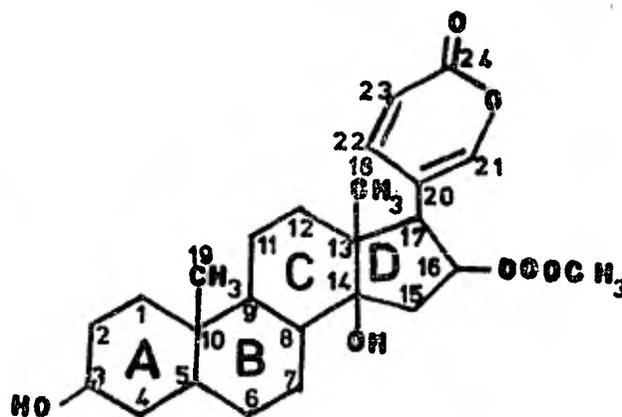
Es conveniente hacer resaltar que se encontró una -- reacción de deshidratación esteroespecífica del diacetato de -- nerifolina.

I. INTRODUCCION

A las sustancias cuya principal acción se efectúa - sobre el corazón y que estimulan marcadamente al miocardio, - se les conoce como cardiotónicos.^{1,2} Los cardiotónicos aislados de fuentes naturales, identificados como glucósidos cardiacos, están constituidos por un esteroide, el cual en la posición 3 está unido por medio de un enlace glucosídico a un monosacárido o a una cadena de monosacáridos.^{3,4,5} La parte esteroideal se conoce como aglucona o genina y se han descrito dos tipos, que se conocen como cardenólidos y bufadienólidos, siendo ejemplificados por la digitoxigenina y la bufotalina - respectivamente (Esquema 1.1). La diferencia entre la serie de cardenólidos y la serie de bufadienólidos es la unión en la posición 17 del esteroide, en donde está unida una lactona insaturada de cinco y seis miembros respectivamente.^{1,6,7,8,9}



DIGITOXIGENINA



BUFOTALINA

ESQUEMA 1.1 Digitoxigenina representa a la serie de las agluconas del tipo cardenólido y la bufotalina a la serie de las agluconas del tipo bufadienólidos, así como la numeración de los átomos de carbono y designación de la cadena.

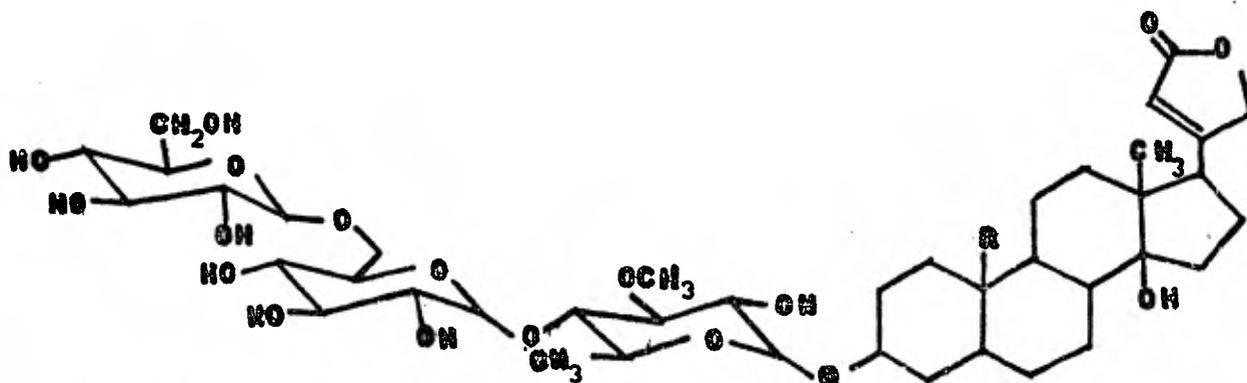
Los glucósidos cardiacos aumentan la contractilidad del miocardio, prolongan el periodo refractario del nodo auriculoventricular y del haz de Hiss y aumentan la sensibilidad del nodo senoauricular al control vagal.⁵

Esta actividad farmacológica se debe a la aglucona, que necesita no solo tener una función oxigenada en la posición 14, sino también retener la unión cis de las cadenas C/D y tener la lactona insaturada unida en la posición 17. El monosacárido o cadena de monosacáridos generalmente aumenta la potencia y facilita el transporte de los glucósidos cardiacos. - 4,5,6

Los glucósidos cardiacos son usados en clínica para el tratamiento de insuficiencia cardiaca, pero todos ellos tienen un margen de seguridad muy estrecho. 5,10,11

Las fuentes naturales de donde se han obtenido los cardiotónicos son plantas y secreción de la piel de sapo. 1, 11, 12 En México crecen plantas de la familia Apocinaceae y del género Thevetia que contienen estos compuestos. 13,14

De las semillas de Thevetia peruviana se han identificado dos glucósidos cardiacos que son la tevetina A y la tevetina B o cerberósido (Esquema 1.2).¹⁵



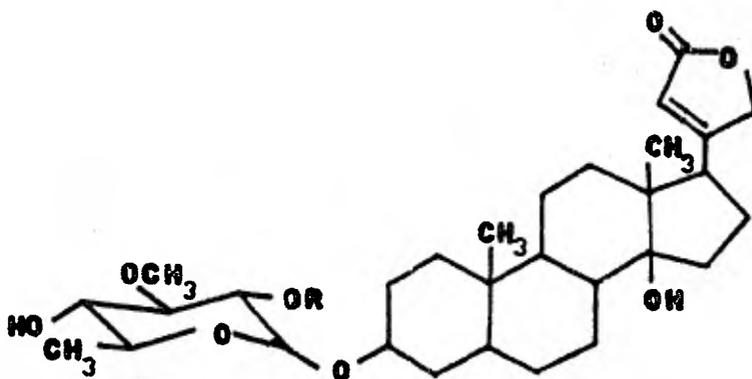
a. R= CH₃ Tevetina B

b. R= CHO Tevetina A

ESQUEMA.1.2 Estructuras de la tevetina A y de la tevetina B aisladas e identificadas de semillas de Thevetia peruviana.

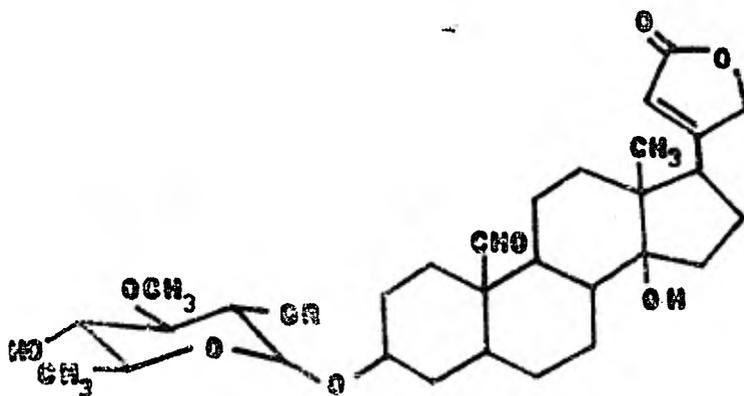
Las semillas de Thevetia peruviana y Thevetia thevetoides Schum. tienen encima endógenas que rompen los enlaces β -glucosídicos tanto 1-6 como 1-4. Después de la hidrólisis

sis encimática de estos glucósidos se han aislado e identificado la nerifolina, el peruvósido, el 2'-acetil peruvósido, la 2'-acetil nerifolina, la espirolactona y la 2'-acetil --espirolactona (Esquema 1.3). Esta mezcla se conoce como mezcla de Tevetósidos y contiene principalmente nerifolina y en menor cantidad 2'-acetil nerifolina. ^{13,16}



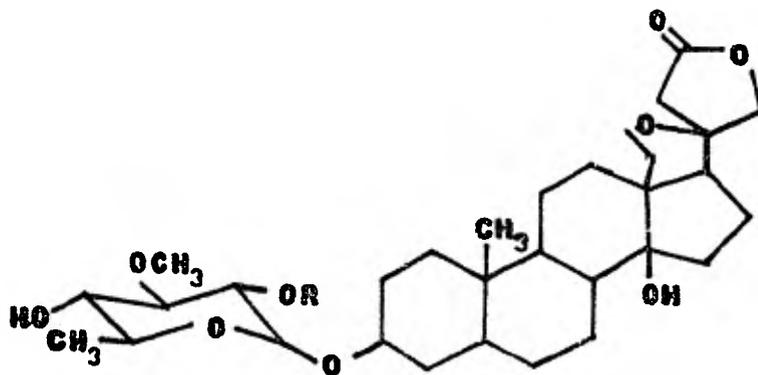
a. R = H nerifolina.

b. R = CO CH₃ 2'-acetil nerifolina.



c. R = H peruvósido.

d. R = CO CH₃ 2'-acetil peruvósido.



e. R = H espirolactona.

e. R = CO CH₃ 2'-acetil espirolactona.

ESQUEMA 1.3 Estructuras de los compuestos aislados -- e identificados de las semillas de Thevetia thevetoides Schum.- y Thevetia peruviana después de la hidrólisis enzimática.

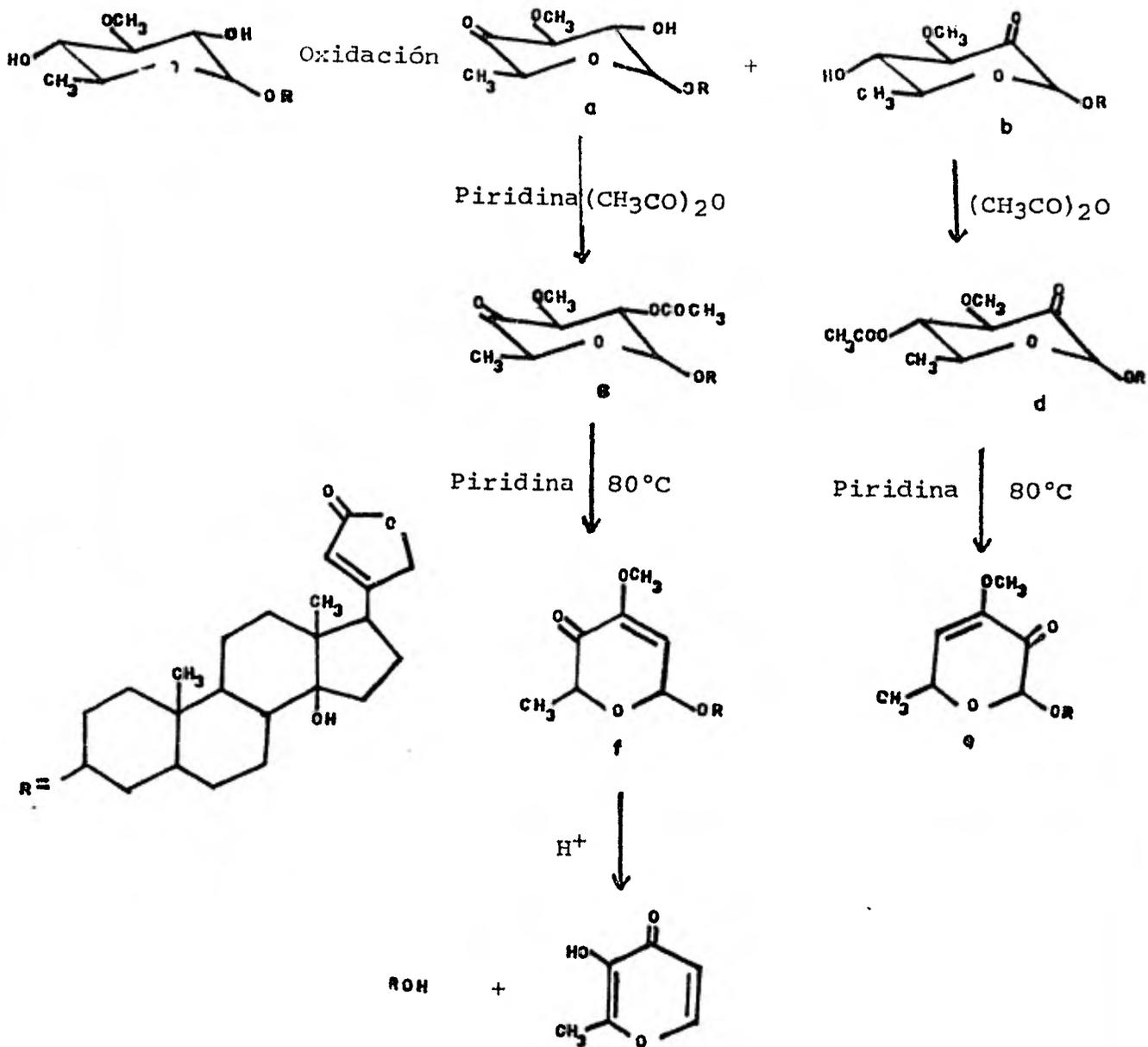
La digitoxigenina es la aglucona más simple, aislada hasta el momento de fuentes naturales de la serie cardenólidos y que tiene actividad farmacológica.¹¹ La digitoxigenina puede ser usada para la síntesis de derivados que pudieran tener uso clínico con un margen de seguridad más amplio.¹³

La nerifolina está constituida por la digitoxigenina, la cual en la posición 3 está unida a una l-tevetosa por medio de un enlace α -glucosídica.¹ La 2' - acetil nerifolina tiene la misma constitución que la nerifolina, sólo que la l-tevetosa esta acetilada en la posición 2' (Esquema 1.3).^{1,17} Por -- lo que la nerifolina y la 2' -acetil nerifolina pueden servir -- como fuente práctica para obtener la digitoxigenina.¹³

2. FUNDAMENTACION DEL TEMA

La obtención de digitoxigenina, a partir de la nerifolina y de la 2' -acetil nerifolina no es posible por medio de una hidrólisis ácida. Esta dificultad se debe a que, cuando una aglucona esta unida a un monosacárido 2-hidroxi la hidrólisis ácida ocurre en condiciones tan drásticas, que el grupo hidroxilo terciario de la aglucona es eliminado, pero cuando está unida a un monosacárido 2-desoxi, la hidrólisis ácida se puede llevar a cabo para obtener la aglucona, sin que se elimine su grupo hidroxilo terciario y como el primer caso es el de la nerifolina, es necesario eliminar el grupo hidroxilo de la posición 2' de la 1-tevetosa de la nerifolina, para tener el segundo caso. Aunque en la 2' -acetil nerifolina la 1-tevetosa está acetilada en la posición 2', no es posible hacer la hidrólisis ácida para obtener la digitoxigenina sin antes haber eliminado al grupo funcional oxigenado en la posición 2' de la 2. - acetil 1 -tevetosa. ^{1,4}

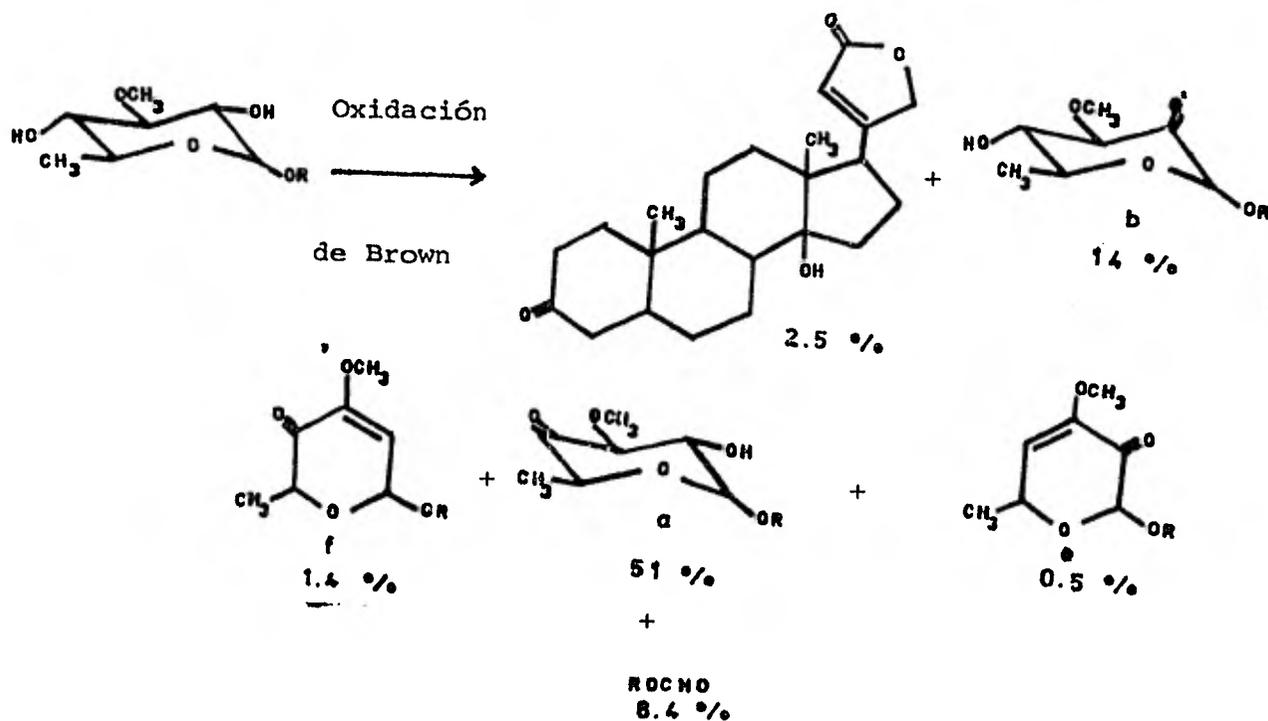
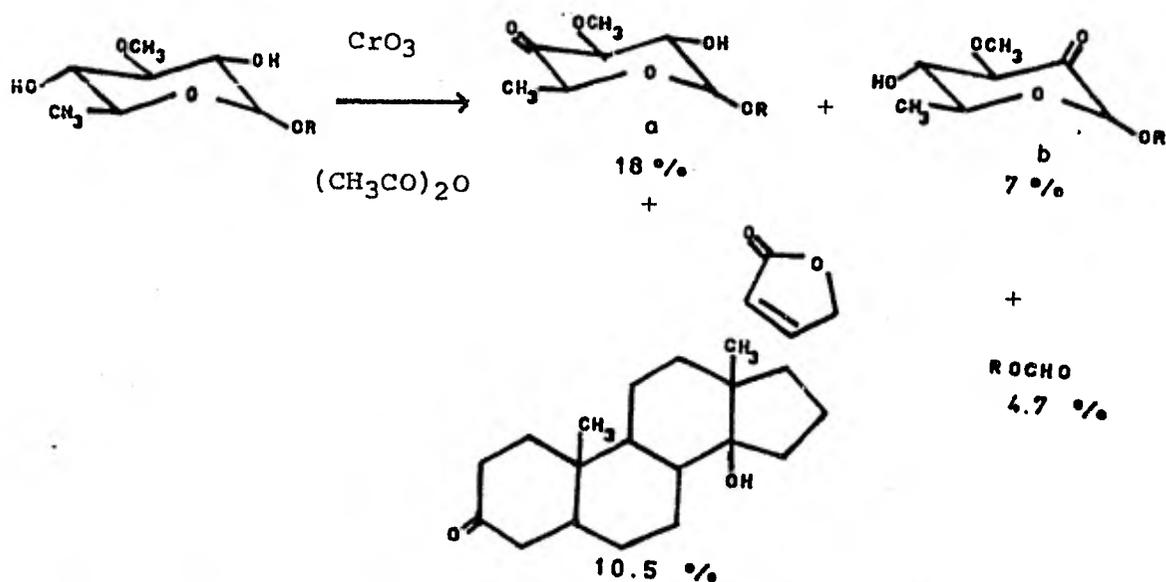
El laboratorio Syntex informó sobre la obtención de la digitoxigenina a partir de la nerifolina y de la 2' -acetil nerifolina, por medio de un procedimiento general, que consiste en una secuencia de reacciones, con las cuales se elimina el grupo funcional oxigenado de la posición 2' en la acetil 1-tevetosa (Esquema 2.1). ¹⁸

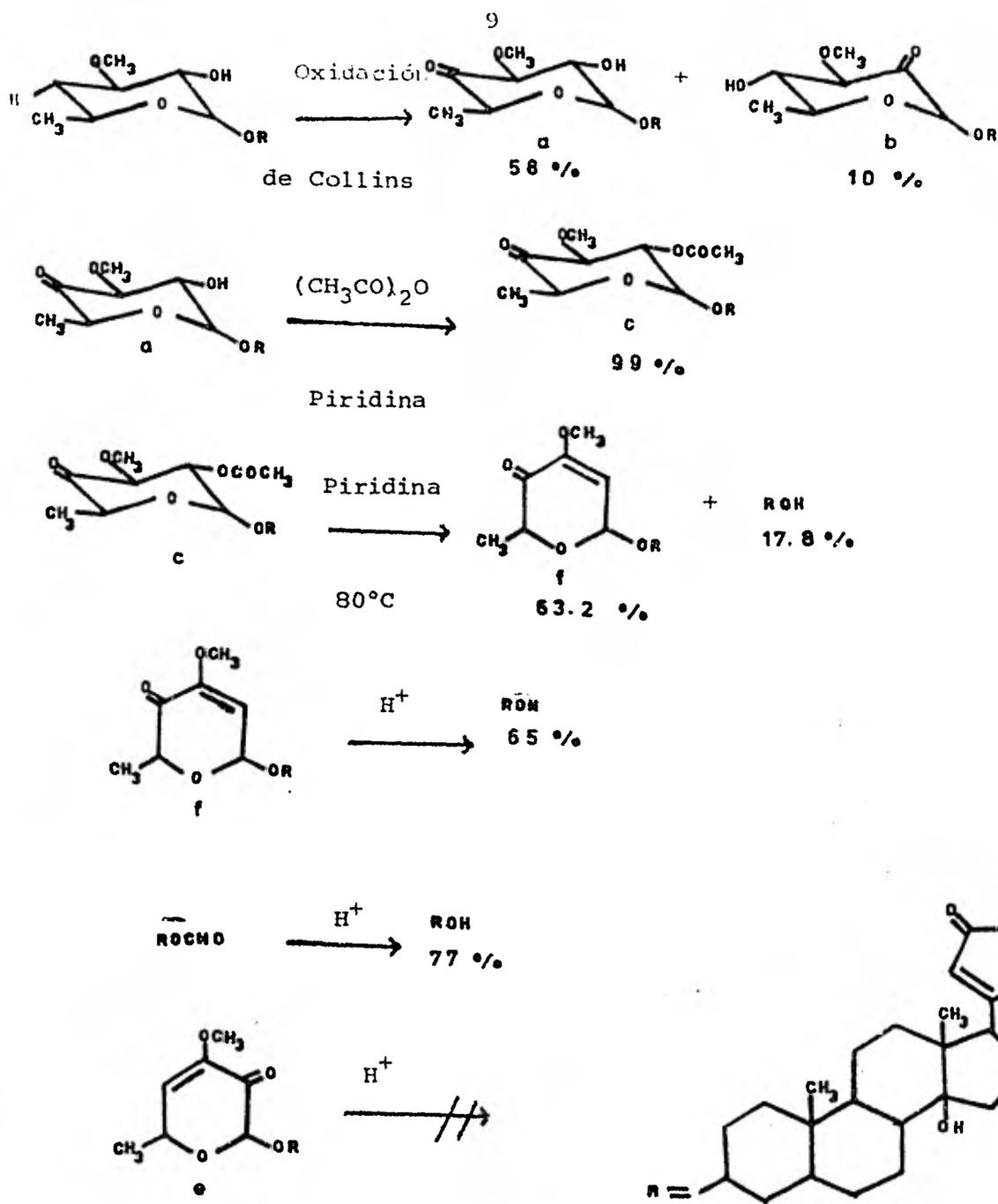


ESQUEMA 2.1 Secuencia de reacciones para obtener la digitoxigenina a partir de nerifolina.

Esta secuencia de reacciones se fundamentó en las --

reacciones realizadas a partir de la nerifolina, para obtener la digitoxigenina (Esquema 2.2)^{13,18}





ESQUEMA 2.2 Reacciones realizadas por el Laboratorio Syntex para proponer la secuencia de reacciones del esquema -- 3.1.

Como se muestra en el esquema 2.2 con los rendimientos para los productos obtenidos en cada reacción realizada para la obtención de digitoxigenina a partir de la nerifolina se pudo calcular - que cuando se usa la oxidación de Brown se obtiene el mejor rendimiento de digitoxigenina (37%); cuando se usa la oxidación de Collins la oxidación es muy limpia y el rendimiento es muy bueno (34%); y cuando se usa la oxidación con trióxido crómico en anhídrido acético se obtiene un rendimiento bajo de digitoxigenina (15%).

A partir de la enona e (esquema 2.1), que se obtiene en la secuencia de reacciones hechas con la nerifolina (Esquema 2.2) - por el Laboratorio Syntex se intentó obtener la digitoxigenina por medio de una hidrólisis ácida, pero esto no fue posible. Al analizar la estructura de la enona e, nos damos cuenta que en la posición 2' hay un grupo funcional oxigenado.¹³

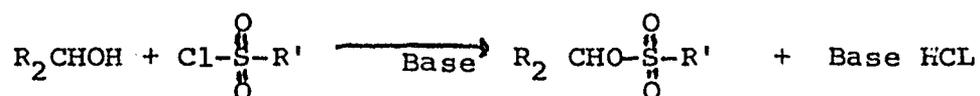
Por lo que en una forma general podemos decir que cuando hay un grupo funcional oxigenado en la posición 2' de un monosacárido unido a una aglucona, la hidrólisis ácida va ser muy difícil de lograr, pero no se menciona nada cuando hay un grupo funcional no oxigenado.

Para investigar este hecho sabemos que a partir de alcoholes primarios y secundarios de esteroides y serie de azúcares se pueden obtener los estéres sulfonato. Con los esterés sulfonato se pueden obtener una gran variedad de derivados, debido a que se puede hacer una sustitución nucleofílica que rompe el enlace C-O, con --

la eliminación del grupo sulfonyloxi.

Los ésteres sulfonato son preparados por la reacción entre el alcohol apropiado y el cloruro de sulfonilo en presencia de una base que capte el cloruro de hidrógeno que se forma. (Esquema 2.3)

Generalmente la sulfonilación es muy buena en presencia de una base orgánica anhidra. De las bases orgánicas anhidras la piridina es la mejor ya que funciona como base y como disolvente.



ESQUEMA 2.3 Preparación de ésteres sulfonato a partir de alcoholes primarios y secundarios.

En algunas sulfonilaciones realizadas en piridina, en las que se usan condiciones vigorosas, se pueden llevar a cabo reacciones laterales, que pueden eliminarse con solo bajar la temperatura.

Se pueden dar casos en los cuales es posible hacer una sulfonilación selectiva en los monosacáridos, debido a la diferencia en reactividad de los diferentes grupos hidroxilo. De las sulfonilaciones hechas en piranosidos, la evidencia muestra que los grupos hidroxilo primarios son los más reacti-

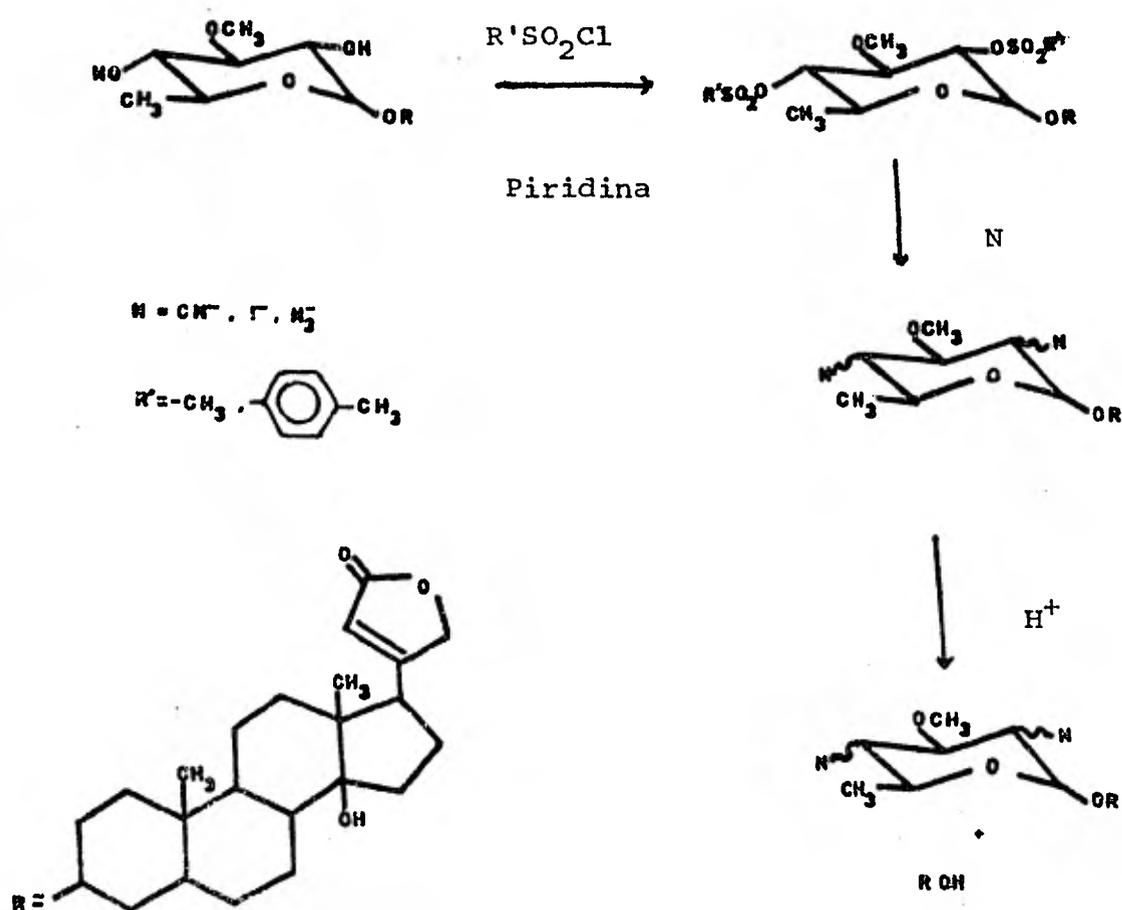
vos, el grupo hidroxilo en la posición 4 es el menos reactivo y los grupos hidroxilo axiales con menos reactivos que los -- grupos hidroxilo ecuatoriales.

Los ésteres sulfonato secundarios de piranósidos -- son más resistentes a la sustitución nucleofílica debido a -- que hay un gran impedimento estérico y electrónico en el estado de transición. El uso de disolventes apróticos de alto punto de ebullición y constante dieléctrica elevada como es la N,N-dimetilformamida, el sulfóxido de dimetilo, la N-metilpirrolidona, etc. han facilitado considerablemente la sustitución nucelofflica.

También la presencia de un grupo cis-axial adyacente a un grupo sulfoniloxi puede elevar las interacciones dipolares en el estado de transición y aumentar el impedimentoestérico, por lo que puede impedirse la sustitución nucleofílica.¹⁹

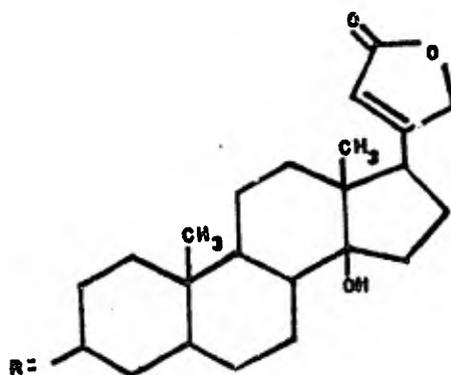
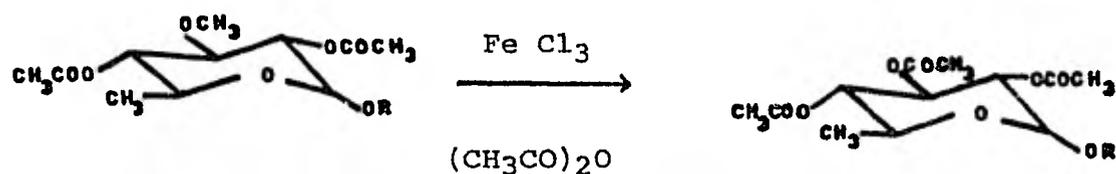
Todo esto nos ayuda a fundamentar una secuencia de reacciones que involucran la eliminación del grupo funcional oxigenado de la posición 2' de la l-tevetosa de la nerifolina y probar la hidrólisis con un grupo funcional diferente al -- grupo funcional oxigenado (Esquema 2.4). Posiblemente por esta secuencia de reacciones puede obtener la digitoxigenina -- con un mejor rendimiento. A demás podrían elaborarse una gran

cantidad de derivados, a los que se probaría su actividad farmacológica. Tal vez se podría predecir, analizando la estructura de la l-tevetosa de la nerifolina, que la sustitución nucleofílica en la posición 2', va a ser difícil que se logre, - debido a que se trata de un éster secundario, pero como aún - no se tienen datos de esto es necesario probarlo.



ESQUEMA 2.4 Ruta alternativa para obtener la digoxigenina a partir de la nerifolina.

Se reporta que los grupos O-metilo son generalmente muy estables e inertes, pero hay evidencia que pueden actuar en ciertos casos favorables como grupos participantes en reacciones de desplazamientos. Por esta razón y sabiendo que hay un nuevo método por el cual el rompimiento de éteres es en condiciones muy suaves decidimos intentar romper el enlace O-metilo del diacetato de nerifolina y obtener el O-COCH₃ (Esquema 2.5).^{20,21}



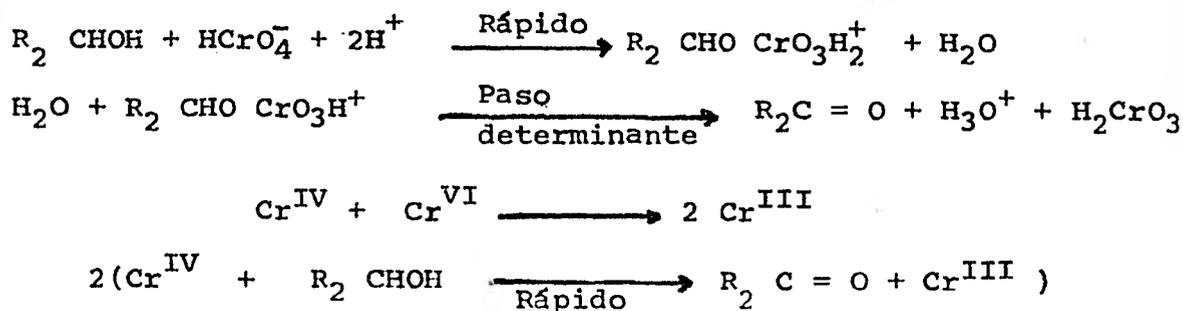
ESQUEMA 2.5 Reacción esperada del diacetato de nerifolina con el cloruro férrico en anhídrido acético.

Para dar la mejor ruta de obtención de digitoxigenina se probará la secuencia de reacciones con la mezcla de

tevetósidos, usando la oxidación de Brown, aislando la digi - toxigenina al final del proceso.

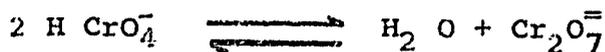
Es importante hacer notar que la oxidación de Brown- y la oxidación con trióxido crómico, son tratadas en una forma general como la oxidación con ácido crómico.^{22,23}

El mecanismo de reacción propuesto para la oxidación de alcoholes con ácido crómico (Esquema 2.6) la especie oxidan - te es el ión del ácido crómico.^{24,25}



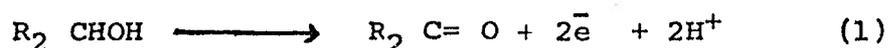
ESQUEMA 2.6 Mecanismo de reacción de la oxidación de alcoholes con ácido crómico.

Pero el ión del ácido crómico cuando está en solución acuosa se mantiene en equilibrio con el ión dicromato que no -- tiene poder oxidante. Este equilibrio se desplaza hacia el ión - del ácido crómico a medida que se va aumentando la acidez del - medio, por lo que el poder oxidante ésta en función de la aci - dez del medio (Esquema 2.7).²⁶

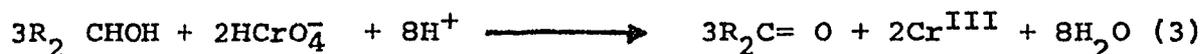


ESQUEMA 2.7 Equilibrio entre el ión del ácido crómico y el ión dicromato en solución acuosa.

A partir de las semirreacciones de óxido-reducción del alcohol con el ión del ácido crómico se puede calcular la acidez teórica del medio de reacción. ²⁷

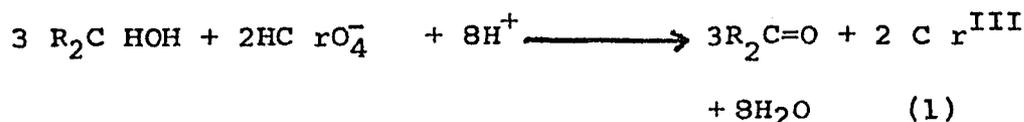


multiplicando la ecuación 1 por 3 y sumando con la ecuación 2 se obtiene:

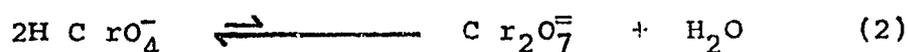


ESQUEMA 2.8 Semirreacciones de óxido-reducción del alcohol y del ión del ácido crómico, así como la reacción completa.

Si suponemos que por cada mol de ión dicromato se tiene que adicionar una cantidad equivalente a 4 moles de ión dicromato (Esquema 2.9).



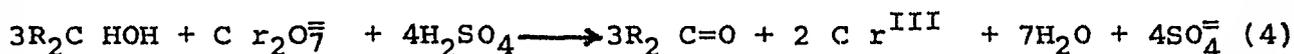
y si el equilibrio de la ecuación 2 está desplazada a la izquierda.



y si el equilibrio de la ecuación 3 está desplazado a la derecha.



la ecuación 1 se transforma en:



y de acuerdo a la ecuación 4, por cada mol de ion dicromato es necesario adicionar una cantidad equivalente de ácido sulfúrico a 4 moles de ión dicromato.

ESQUEMA 2.9. Cálculo de la acidez del medio con ácido sulfúrico, de acuerdo a la cantidad de ión dicromato adicionada.

Las condiciones que se dan ¹³ para hacer la oxidación de Brown son: 7.63 g de dicromato de sodio dihidratado que equivalen a 0.029 moles de ión dicromato disueltos en una solución con 4 ml de ácido sulfúrico concentrado que equivalen a 0.072 moles y 48 ml de agua destilada. Si usamos la relación encontrada de ácido sulfúrico con el ión dicromato, nos damos cuenta que se debieron haber adicionado 0.116 moles de ácido sulfúrico que equivalen a 6.44 ml de ácido sulfúrico concentrado y tal vez por esta razón no se haya llevado a cabo la oxidación de la

nerifolina en una forma completa, por lo que pensamos usar la relación encontrada para realizar la oxidación de la mezcla de tevetósidos. Otra razón por la que no fue completa la oxidación de la nerifolina sea el tiempo que se dejó, por lo que se dejará el tiempo necesario para que la reacción sea completa.

Como el paso crítico es el de la oxidación, y sabiendo que el agente oxidante de la oxidación de Jones es el ión del ácido crómico se probará esta oxidación con la mezcla de tevetósidos, calculándose el rendimiento de digitoxigenina obtenido siguiendo la secuencia de reacciones del esquema --

3.1.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La obtención de digitoxigenina a partir de la nerifolina, con el procedimiento que desarrolló el Laboratorio Syn - tex, es de un 47% usando la oxidación de Brown, pero la cantidad teórica que puede ser obtenida es de un 70%, por lo que es necesario seguir buscando un nuevo método que nos dé un mejor rendimiento de digitoxigenina.

Tampoco se ha dado un procedimiento para la obtención de digitoxigenina a partir de la mezcla de tevetósidos obtenida de la hidrólisis enzimática de las semillas de las especies de Thevetia ya que resulta poco práctico aislar la nerifolina y la 2' -acetil nerifolina, para después hacer la oxidación y volver aislar cada producto de la oxidación para posteriormente obtener la digitoxigenina.

Los carditónicos que se usan actualmente en clínica tienen un margen de seguridad muy estrecho y por esta razón -- en un momento dado se pueden presentar problemas de intoxicación, por lo que el empleo de estos fármacos es muy delicado, -- siendo necesario sintetizar nuevos derivados que tengan un margen de seguridad más amplio.

Se sabe que la hidrólisis ácida para obtener la digitoxigenina a partir de la nerifolina y de la 2' -acetil nerifolina, no es posible debido a que tienen un grupo funcional oxi

genado en la posición 2' de la l-tevetosa y de la 2'-acetil -
l-tevetosa, respectivamente, pero no se sabe nada como es es-
te comportamiento si hubiera un grupo funcional no oxigenado,
por lo que es necesario que se haga este tipo de derivados pa-
ra saber cual es el efecto.

4. OBJETIVO

1.- Obtener una ruta diferente a la propuesta para -
obtener la digitoxigenina a partir de la nerifolina.

2.- Obtener la digitoxigenina a partir de la mezcla-
de tevetósidos, por medio de la secuencia de reacciones del --
esquema 3.1, usando la oxidación de Brown y la oxidación de --
Jones.

3.- Sintetizar nuevos derivados de la nerifolina y -
de la 2'-acetil nerifolina y probar su actividad farmacológi -
ca.

5. HIPOTESIS

1.- La secuencia de reacciones propuestas por el Laboratorio Syntex para obtener la digitoxigenina a partir de la nerifolina puede funcionar con toda la mezcla de tevetósidos y hacerse el aislamiento hasta el final del proceso, con lo que el procedimiento será mucho más práctico.

2.- La formación de derivados de la nerifolina que no tengan un grupo funcional oxigenado en la posición 2' de la 1-tevetosa posiblemente facilite la hidrólisis ácida para obtener la digitoxigenina.

6. MATERIAL Y METODOS

REACTIVOS Y DISOLVENTES.

NOMBRE	MARCA
Dicromato de potasio.	Baker.
Trióxido crómico.	Baker.
Cloruro de tosilo.	
Yoduro de sodio.	Merck.
Acido metansulfónico.	Pen Wall.
Acida de sodio	
Mezcla de tevetósidos.	Obtenida por Arturo Medrano*.
Cloruro de tionilo.	
Sulfato de sodio anhidro.	Baker.
Cloruro de calcio anhidro.	Baker.
Borohidruro de sodio.	
Gel de sílice 60 para columna.	Merck.
Gel de sílice GF ₂₅₄ para capa fina.	Merck.
Placas de gel de sílice GF ₂₅₄ .	Merck.
Cianuro de sodio.	
Benceno.	Baker.
Acetona.	Baker.
Piridina.	Baker.
Acido sulfúrico.	Baker.

*Pasante de la Carrera de Q.F.B, que trabaja en el Laboratorio y la forma de obtención de la mezcla de tevetosidos se encuentra en prensa.

Acido acético.	Baker.
Dioxano.	Baker.
Hexano.	Baker.
Butanona.	Baker.
Acetato de etilo.	Baker.
Cloruro de metileno.	Baker.
Material.	

NOMBRE	CAPACIDAD
Matraces erlenmayer.	50, 125, 250, 500, 1000 y 2000 ml.
Probetas.	10, 25, 100, 250 y 100 ml.
Pipetas graduadas.	1,5 y 10 ml.
Vasos de precipitados.	10,50,100 y 500 ml.
Matraces aforados.	10,50,100, 250 y 500 ml.
Pipetas volumétricas.	1,5 y 10 ml.
Papel filtro.	
Porta objetos.	2.5 X 7.5 cm.
Capilares.	0.8-1.1 x 100 mm.
Equipo de vidrio con boca esmerilada 20/40	Corning.
Matraces de bola.	25 y 50 ml.
Equipo.	

NOMBRE	TIPO
Parrillas de calentamiento y agitacion	Thermolyne Type 100.
Estufa.	MAPSA HDP-334.
Refrigerador.	IEM 12".
Balanza granataria.	Sartorius 2354.
Balanza analítica.	Mettler H33AR.
Espectrofotómetro.	SP 8-100 PYE UNICAM.
Espectro de Infrarojo.	SP 1050 UNICAM.
Aparato para tomar punto de fusión.	Büchi.

Métodos.

La nerifolina se va a obtener a partir de la mezcla de tevetósidos por medio de una cromatografía de columna. Una vez aislada suficiente nerifolina, se procederá a sintetizar el derivado sulfonilo. Los cloruros de sulfonilo que se van a usar para sintetizar estos derivados son el cloruro de mesilo y el cloruro de tosilo.

Una vez preparado el derivado sulfonilo de la nerifolina, se procederá a hacer la sustitución nucleofílica con varios nucleófilos como el cianuro, yoduro, amina, acida en diferentes solventes como la N,N-dimetilformamida, el dimetilsulfóxido, la acetona, la butanona o el dioxano. Una vez obtenido -

el derivado de la nerifolina que no tenga un grupo funcional-oxigenado en la posición 2' de la l-tevetosa, se procederá a probar su actividad farmacológica, así como la hidrólisis ácida en condiciones adecuadas para ver si es posible obtener la digitoxigenina.

A partir de la 2' -acetil nerifolina se procederá de igual manera que para la nerifolina, pero sin tener que aislarla, debido a que hay una gran cantidad de este compuesto. La posibilidad de obtener la digitoxigenina a partir de la 2' -acetil nerifolina va a ser muy pequeña, porque no se va a obtener un derivado que no tenga una función oxigenada en la posición 2' de la 2' -acetil l-tevetosa, a menos que suceda otro tipo de reacciones, pero sí se podrán sintetizar nuevos derivados para probar su actividad farmacológica.

En caso de obtener por este método la digitoxigenina a partir de la nerifolina, se procederá a seleccionar que derivados sulfonilo y que condiciones de sustitución nucleofílica nos dan el mejor rendimiento de digitoxigenina. Una vez seleccionada la mejor secuencia de reacciones y si la obtención de digitoxigenina es igual o mayor que la registrada en la bibliografía, se procederá a probar por cual ruta se obtiene el mejor rendimiento de digitoxigenina, a partir de la mezcla de tevetósidos.

Si no es posible obtener la digitoxigenina a partir de la 2' -acetil nerifolina con la secuencia de reacciones -- propuesta por nosotros, entonces va a ser necesario que la -- mezcla de tevetósidos se trate con acetato de cinc en metanol para obtener la mezcla de tevetósidos transesterificados (nerifolina, espirolactona y peruvósido), para seguir entonces -- la secuencia de reacciones seleccionadas para obtener la digitoxigenina a partir de la nerifolina y aislar hasta el final del proceso la digitoxigenina.

También se probará la secuencia de reacciones para obtener la digitoxigenina, a partir de la nerifolina, pero -- ahora con la mezcla de tevetósidos, usando la oxidación de Jones que aún no se ha probado y la oxidación de Brown como referencia, aislándose hasta el final del proceso la digitoxigenina.

Se comparará entre las tres secuencias de reacciones para obtener la digitoxigenina, cual es la que da el mejor rendimiento y con ello cumplir el objetivo principal de este trabajo.

En una forma secundaria se hará la reacción entre -- el diacetato de nerifolina con el cloruro férrico en anhídrido acético para romper el enlace O-metilo de la posición 3' -- de la diacetil 1-tevetosa y obtener el derivado triacetilado.

7. DESARROLLO.

7.1 PARTE EXPERIMENTAL.

1. TRATAMIENTO DE LA NERIFOLINA CON EL CLORURO DE TOSILO.

Se disolvieron 50 mg (0.08 milimoles) de nerifolina - en 5 ml de piridina en un matraz provisto con una trampa de -- cloruro de calcio. Se enfrió a 0° C y se le adicionaron 80 mg- (0.42 milimoles) de cloruro de tosilo y se dejó toda la noche a 5° C. Se tomó muestra para cromatografía de capa fina, que reveló que no se había llevado al cabo la reacción, por lo que se calentó a 50° C. durante 2 horas y se dejó a 40° C durante una semana. Como la reacción no se había efectuado se adicionaron 110 mg (0.525 milimoles) de cloruro de tosilo dejandose a 40° C durante 24 horas más. Pero la reacción no se efectuó.

2. PREPARACION DEL CLORURO DE MESILO.

A 53 ml. (0.525 milimoles) de ácido metansulfónico -- contenidos en un matraz de tres bocas, se adicionaron 73 ml -- (1.04 moles) de cloruro de tionilo durante 4.5 horas mante- niendo la temperatura entre 85° y 88° C. Posteriormente se des- tiló a presión reducida (20 mm de Hg) hasta eliminar todo el - exceso de cloruro de tionilo, después se destiló el residuo a una presión de 0.5 mm. de Hg, un líquido con un punto de ebu- llición de 118-125° C, que al enfriar solidificó. Este sólido-

se recristalizó en éter-benceno obteniendo un producto cristalino de color blanco con un punto de fusión de 61-62° C; l.R.- (Cloroformo), 755. 970. 1182, 1380 cm.^{-1} .

36 g (0.208 moles) de anhídrido del ácido metansulfónico se calentaron a 94° C en un matraz de tres bocas, adicionándole 20 ml (0.29 moles) de cloruro de tionilo, manteniéndole la temperatura entre 94° y 96° C, una vez terminada la adición se destiló a una presión de 20 mm de Hg y a 35° C para eliminar el exceso de cloruro de tionilo y una presión de 0.5-mm de Hg y 35° C, se destiló el cloruro de metansulfonilo, obteniéndose 12 ml.

3. REACCION DE LA NERIFOLINA CON EL CLORURO DE MESILO.

Se disolvieron 470 mg (0.89 milimoles) de nerifolina en 3 ml. de piridina en un matraz provisto con una trampa de cloruro de calcio. Se enfrió a 0° C y se adicionaron 0.5 ml. (4.3 milimoles) de cloruro de mesilo y se dejó toda la noche a 5° C. Se tomó muestra para cromatografía de capa fina; y se observó la completa transformación del material de partida. Se adicionaron 10 ml. de agua en frío y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 2N hasta pH ácido y después con agua hasta neutralidad. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a sequedad, se obtuvieron 360 mg de un polvo blanco. Se cristalizó de ace-

tato de etilo-hexano y se obtuvo un sólido blanco con un punto de fusión de 188° - 190° C; I.R. (Cloroformo) 950 1025, 1180, -- 1368, 1452, 1748 cm^{-1} ; R. M. N. (CD Cl_3) δ 0.90 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 5.17 (d, J=4 Hz), 6 (s, 1H).

4. TRATAMIENTO DEL DIACETATO NERIFOLINA CON EL CLORURO DE MESILO.

Se disolvieron 100 mg (0.16 milimoles) del diacetato de nerifolina en un matraz provisto con una trampa de cloruro de calcio. Se enfrió a 0° C y se adicionaron 0.1 ml. (0.86 milimoles) de cloruro de mesilo y se dejó a 5° C durante 3 días. Se tomó muestra para cromatografía de capa fina, sin observar ningún cambio, se adicionaron 5 ml. de agua en frío y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con ácido -- clorhídrico 2N hasta franca acidez y después con agua hasta -- neutralidad. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. Se obtuvo el diacetato de nerifolina inalterado.

5. REACCION DE LA 2'-ACETIL NERIFOLINA CON EL CLORURO DE MESILO.

Se disolvieron 1.55 g (2.69 milimoles) de 2'-acetil - nerifolina en 3.2 ml de piridina en un matraz provisto con -- trampa de cloruro de calcio. Se enfrió a 0° C y se adicionaron 0.62 ml. (27.52 milimoles de cloruro de mesilo, dejándose a 5°

C durante toda la noche.

Se tomó muestra para cromatografía de capa fina y se observó completa transformación; se adicionó agua en frío y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con ácido clorhídrico 2N hasta franca acidez y después con agua destilada hasta neutralidad. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a sequedad; se obtuvo un polvo blanco con un punto de fusión de 162° - 164° C. Se recristalizó de acetona-hexano; se obtuvo un sólido blanco con un punto de fusión de 167° - 168° C; I.R. (Cloroformo), 960, 1029, 1179, 1248, 1365, 1451, 1748 cm^{-1} ; R. M. N. (CD Cl_3) δ , 0.867 (s, 3H), 0.967 (s, 3H) 2.09 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 5.1 (d, J=4 Hz), 5.9* (s, 1H).

6. TRATAMIENTO DEL MESILATO DE 2'-ACETIL NERIFOLINA - CON EL YODURO DE SODIO.

Se disolvieron 176 mg. (0.27 milimoles) del mesilato de la 2'-acetil nerifolina en 5 ml. de piridina. Se adicionaron 300 mg. (2 milimoles) de yoduro de sodio, se calentó a reflujo durante 8 horas, se tomó muestra para cromatografía de capa fina, y se observó únicamente el material de partida.

Se disolvieron 146 mg (0.224 milimoles) de mesilato de 2'-acetil nerifolina en 5 ml. de butanona y se adicionaron 370-mg. (2.13 milimoles) de yoduro de sodio. Se calentó a reflujo-

durante 8 horas, se tomó muestra para cromatografía de capa fina, se observó únicamente la materia prima, se adicionaron -- 0.5 ml. de agua y se calentó a reflujo durante 9 horas, con -- los mismos resultados.

Se disolvieron 146 mg. (0.224 milimoles) de mesilato de 2'-acetil nerifolina en 5 ml. de sulfóxido de dimetilo. Se adicionó 800 mg. (5.33 milimoles) de yoduro de sodio y se dejó a temperatura ambiente durante 48 horas, se tomó muestra para cromatografía de capa fina y se observó únicamente material de partida.

7. TRATAMIENTO DEL DIMESILATO DE NERIFOLINA CON BORO-HIDRURO DE SODIO.

Se disolvieron 140 mg. (0.201 milimoles) del dimesilato de nerifolina en 15 ml. de metanol-agua (4:1) y se adicionaron 60 mg de borohidruro de sodio disueltos en 5ml. de metanol durante 5 minutos. Después de 13 horas se le adicionaron 60 mg. de borohidruro de sodio y se dejó 2 horas, se tomó muestra para cromatografía de capa fina, se observó únicamente material de partida.

8. TRANSESTERIFICACION DEL DIACETATO DE NERIFOLINA CON DIACETATO DE ZINC.

Se disolvieron 6 g. (9.7 milimoles) de diacetato de nerifolina en 72 ml. de metanol, se adicionaron 12 g. (65 milimo-

les) de diacetato de zinc y se calentó a reflujo durante 48 horas. Se concentró hasta eliminar el metanol, se adicionó agua y se separó el cloroformo. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 2N hasta franca acidez y después con agua neutralidad. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se recristalizó de acetato de etilo-hexano y se obtuvieron 1.2 g. de nerifolina con un punto de fusión de 2.15° C.

9. TRATAMIENTO DEL DIMESILATO DE NERIFOLINA CON ACIDO-ACUOSO.

Se disolvieron 127 mg. (0.18 milimoles) de dimesilato de nerifolina en 8 ml. de metanol y se adicionaron 3 ml. de ácido sulfúrico 0.1N. Se calentó a reflujo durante 3 días, se tomó una muestra para cromatografía de capa fina, se observó únicamente la materia prima.

10. OBTENCION DE DIACETATO DE NERIFOLINA A PARTIR DE LA MEZCLA DE TEVETOSIDOS.

Se disolvieron 43 g. de mezcla de tevetósidos en 60 de piridina, se adicionaron 43 ml. de anhídrido acético y se dejó durante 3 horas a 40° C. Se concentró hasta sequedad, se extrajo con cloruro de metileno y se lavó con ácido clorhídrico 2N hasta acidez y después con agua hasta neutralidad. Se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta sequedad,-

se obtuvieron 43 g. de mezcla de diacetatos de tevetósidos.

Se separaron 6 g. de mezcla de diacetatos de tevetósidos por cromatografía en columna sobre 200 g. de gel de sílice 60. Se eluyó con una mezcla de acetato de etilo-hexano (1:1) y se colectaron fracciones de 200 ml/hr. El diacetato de nerifolina salió en la fracción 5 a la 8 y la fracción 9 a la 20 junto con el diacetato de espirolactona. Se obtuvieron 700 mg. de diacetato de nerifolina con un punto de fusión de 134° C; l.R. (Cloroformo), 1032, 1250, 1459, 1750 cm^{-1} ; R.M.N. δ , 0,87 (s, -3H), 2.1 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 5.1 (d, J=4 Hz), 5.87 (s, 1H).

11. TRATAMIENTO DEL MESILATO DE 2'-ACETIL NERIFOLINA- CON ACIDA DE SODIO.

Se disolvieron 54 mg. (0.083 milimoles) de mesilato de 2'- acetil nerifolina en 23 ml. de dioxano 1 ml. de agua. Se adicionaron 470 mg. (7.2 milimoles) de acida de sodio y se dejó a temperatura ambiente durante 4 días; se tomó una muestra para cromatografía de capa fina y se observó únicamente el material de partida; se calentó a reflujo durante 4 horas, sin que se observara ningún cambio en cromatografía de capa fina.

12. OBTENCIÓN DE NERIFOLINA A PARTIR DE LA MEZCLA DE- TEVETOSIDOS.

Se disolvieron 43 g. de mezcla de tevetosidos en 500-ml. de metanol. Se adicionaron 30 g. de diacetato de zinc, se-

calentó a reflujo durante 48 horas. Se concentró hasta sequedad y se extrajo con cloroformo. Se lavó con ácido clorhídrico 2 N y después con agua hasta neutralidad. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se encontró hasta sequedad.

Se separaron 9 g. de mezcla de tevetósidos libres por cromatografía en columna sobre 200 g. de gel de sílice 60. Se eluyó fracciones de 200 ml/hr. La nerifolina empezó a salir la fracción 12 a la 15 y se obtuvieron 1.82 g. de nerifolina. Se recristalizó de acetato de etilo-hexano (2:1), se obtuvo la nerifolina con un punto de fusión de 209°-212° C.

13. OBTENCION DE DIGITOXIGENINA A PARTIR DE LA MEZCLA DE TEVETOSIDOS. USANDO LA OXIDACION DE JONES.

PREPARACION DEL REACTIVO DE JONES. Se disolvieron 5.34 g. (0.048 moles) de trióxido crómico en aproximadamente 6 ml. de agua enfriando esta solución. Se adicionaron lentamente 4.6 ml. de ácido sulfurico concentrado, y se aforó con agua destilada hasta un volúmen final de 20 ml.

OXIDACION. Se disolvieron 10 g. de la mezcla de tevetósidos en 135 ml. de acetona. Se enfrió a una temperatura de 10° C y se adicionaron 20 ml. del reactivo de Jones durante 30 horas, manteniendo la temperatura entre 10° y 15° C. Se siguió la reacción por cromatografía de capa fina hasta la oxidación completa. Se filtran las sales reducidas de cromo y se lavaron con 10 ml. de acetona, mezclándose con el filtrado. Se adicionaron-

2.26 g. de bicarbonato de sodio y se dejó agitando durante 30 minutos, se concentró hasta eliminar la acetona con acetato de etilo. Se secó sobre su sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a sequedad, se obtuvieron 9 g. de un sólido de color café rojizo.

ACETILACION. La mezcla de 9 g. de mezcla de tevetósidos oxidados se disolvieron en 14 ml. de piridina y se adicionaron 10 ml. de anhídrido acético. Se dejó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se adicionaron 120 ml de agua destilada y se dejó agitando durante media hora. Se extrajo con cloruro de metileno y se lavó con ácido clorhídrico 2N hasta acidez. Se lavó con agua destilada hasta neutralidad y se secó sobre sulfato anhidro. Se filtró y se concentró a sequedad, se obtuvieron 7 g de un sólido café rojizo.

ELIMINACION. Los 7 g. obtenidos en el paso anterior se disolvieron en 22 ml. de piridina y se calentó a 80° C durante 16 horas. Se concentró hasta sequedad y se le acidionó agua. Se extrajo con cloruro de metileno, se lavó con ácido clorhídrico 2N hasta acidez, se lavó con agua hasta neutralidad y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró y se concentró a sequedad; se obtuvieron 6-5 g. de un sólido de color café rojizo.

HIDROLISIS. Los 6.5 obtenidos en la reacción anterior se disolvieron en 100 ml. de metanol. Se les adicionaron 25 ml. de ácido sulfúrico 0.1N y se calentó a reflujo durante 2 horas.

Se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se evaporó el metanol. Se extrajo con acetato de etilo y se secó con sulfato de sodio anhidro. Se filtró y se concentró a sequedad; se obtuvieron 5.85 g. de digitoxigenina cruda.

SEPARACION DE DIGITOXIGENINA. Se separaron los 5.85 g de digitoxigenina cruda por cromatografía en columna sobre 100 g. de gel de sílice 60. Se eluyó con acetato de etilo-hexano (2:1) y se recogieron fracciones de 50 ml/15 min. La digitoxigenina con un punto de fusión de 233°-235° C.

14, OBTENCION DE DIGITOXIGENINA A PARTIR DE LA MEZCLA- DE TEVETOSIDOS. USANDO LA OXIDACION DE BROWN.

OXIDACION. Una solución con 30 g de mezcla de tevetósidos en 960 ml. de cloruro de metileno se agitó vigorosamente a temperatura ambiente con una solución de ácido crómico preparada con 24g de dicromato de potasio, 18 ml. de ácido sulfúrico concentrado y ajustada a un volumen de 150 ml. con agua destilada. Se agitó durante 40 horas y se reemplazó con otra solución equivalente de ácido crómico, agitándose por 96 horas más. Pasada ese tiempo se reemplazó la solución de ácido crómico -- por otra equivalente y se agitó 106 horas. Se separó la fase orgánica y se lavó con agua destilada. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a sequedad; se obtuvieron 27 g de material oxidado.

ACETILACION. Los 27 g de mezcla de tevetósidos oxidados se disolvieron en 42 ml. de piridina y se adicionaron 30-ml de anhídrido acético, se dejaron a temperatura ambiente durante 3 horas. Pasado ese tiempo, se adicionaron 100 ml de agua destilada en un baño de agua y se dejó agitando durante 1 hora. Se extrajo con cloruro de metileno, se lavó con ácido clorhídrico 2N hasta franca acidez y después con agua destilada hasta neutralidad. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a sequedad, se obtuvieron 26 g de mezcla de tevetósidos oxidados y acetilados.

ELIMINACION. Los 26 g de la mezcla de tevetósidos oxidados y acetilados se disolvieron en 100 ml de piridina, se calentó a una temperatura de 80° C durante 22 horas, se concentró hasta sequedad y se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico hasta acidez y después con agua destilada hasta neutralidad. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró hasta sequedad.

HIDROLISIS. El residuo obtenido en el paso anterior se disolvió en 300 ml de metanol y 75 ml de ácido sulfúrico 0.1N; se calentó a reflujo durante 2 horas. Pasado ese tiempo se adicionaron 25 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con cloruro de metileno. Se concentró y se obtuvo digitoxigenina cruda, la cual fue recristalizada en

se tomó muestra para cromatografía de capa fina y se encontró que se habían formado varios productos. No se pudo aislar ni gún producto para determinar su estructura.

acetato de etilo, se obtuvieron 4 g de digitoxigenina con una pureza mayor al 90%. Las aguas madres se separaron por una columna con 175 g de gel de sílice 60. Se eluyó con acetato de etilo hexano (2:1) se recogieron fracciones de 50 ml/25. Empezó a salir la digitoxigenina entre la fracción 17 a la 20, se obtuvieron 350 mg con un punto de fusión de 237°-238° C.

15. REACCION DEL DIACETATO DE NERIFOLINA CON CLORURO FERRICO EN ANHIDRIDO ACETICO.

Se disolvieron 210 mg (0.33 milimoles) en 4 ml de una mezcla de disolventes de acetato de etilo-anhidrido acético (1:1). Se le adicionó agua y se dejó agitando durante 30 minutos. Se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua destilada hasta neutralidad. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a sequedad, se obtuvo un sólido de color blanco que con un punto de fusión de 185° C; l.R. (Cloroformo), 1032, 1250, 1459, 1750 cm^{-1} ; R.M.N. , 3.45 (s, 3H) en espectroscopía de masas el ión molecular 600.5 m/e.

16. REACCION DEL DIMESILATO DE NERIFOLINA CON EL CIANURO DE SODIO.

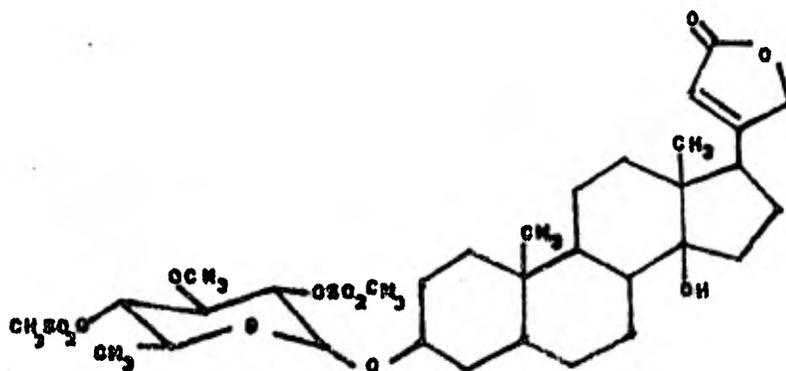
Se disolvieron 47 mg (0.067 milimoles) de dimesilato de nerifolina, en 2 ml de sulfóxido de dimetilo. Se adicionaron 480 mg (9.7) milimoles) de cianuro de sodio y se dejó agitando a temperatura ambiente durante 4 días. Pasado ese tiempo

7.2 RESULTADOS

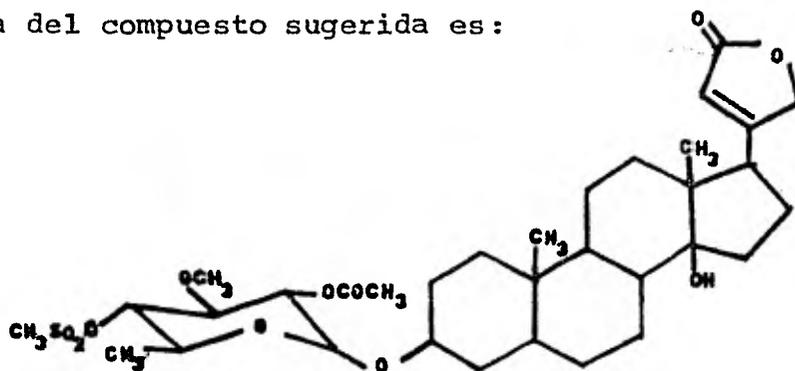
No se llevó a cabo la reacción entre la nerifolina y el cloruro de tosilo en las condiciones que se probaron.

Al preparar el cloruro de metansulfonilo, se obtuvo un sólido blanco, cuando se mantuvo la temperatura menor a 90°C y no a 94°C como específica el procedimiento ²⁸. Este sólido blanco se recristalizó de éter-benceno (4:1), obteniéndose -- unos cristales de color blanco con un punto de fusión de $61^{\circ} - 62^{\circ}\text{C}$. Aunque el punto de fusión del anhídrido del ácido metansulfónico reportado es de $67.5^{\circ} - 68^{\circ}\text{C}$ ²⁹, el punto de fusión de los cristales obtenidos es muy cercano y con las bandas identificadas en el espectro de Infrarrojo, se dedujo que los cristales obtenidos eran el anhídrido del ácido metansulfónico.

El cloruro de metasulfónico se hizo reaccionar con la nerifolina, se obtuvo un sólido blanco. Después de recristalizado el sólido blanco tiene un punto de fusión de $188^{\circ} - 190^{\circ}\text{C}$. Con las bandas identificadas, tanto en el infrarrojo como en resonancia magnética nuclear, se sugiere la siguiente estructura para el producto obtenido:



El cloruro de metansulfonilo se hizo reaccionar con la 2' acetil nerifolina, obteniendose un solido blanco con un punto de fusión de $167^{\circ} - 168^{\circ}\text{C}$. Con las bandas identificadas, tanto en el infrarrojo como en resonancia magnética nuclear, la estructura del compuesto sugerida es:



Cuando se trató el diacetato de nerifolina con el cloruro de mesilo no hubo reacción.

Se intentó hacer la hidrólisis del dimesilato de nerifolina para obtener la digitoxigenina, pero ésta no se efectuó.

El dimesilato de nerifolina se hizo reaccionar con el cianuro de sodio, dando varios productos de reacción sin que hubiera alguno que fuera predominante y sin que se identificara la estructura de alguno de ellos.

Se intentó hacer la reducción con borohidruro de sodio del dimesilato de nerifolina, pero esto tampoco se logró.

El mesilato de 2' -acetil nerifolina no reaccionó ni con el yoduro de sodio, ni con la acida de sodio, en todas las

condiciones de reacción probadas.

A partir de la mezcla de tevetósidos, se obtuvo el diacetato de nerifolina que se aisló hasta el final del proceso. Se caracterizó este compuesto por el punto de fusión que es de 134°C y por las bandas que se identificaron en el espectro de infrarrojo y en el espectro de resonancia magnética nuclear.

De 6 g de diacetato de nerifolina puro, después de realizada la transesterificación se obtuvieron 1.20 g (20%) de nerifolina, que fue caracterizada por el punto de fusión y por cromatografía.

De 6 g de diacetato de tevetósidos se obtuvieron 700 mg (8.4%) de diacetato de nerifolina, que se aisló de la mezcla de tevetósidos acetilados por cromatografía en columna.

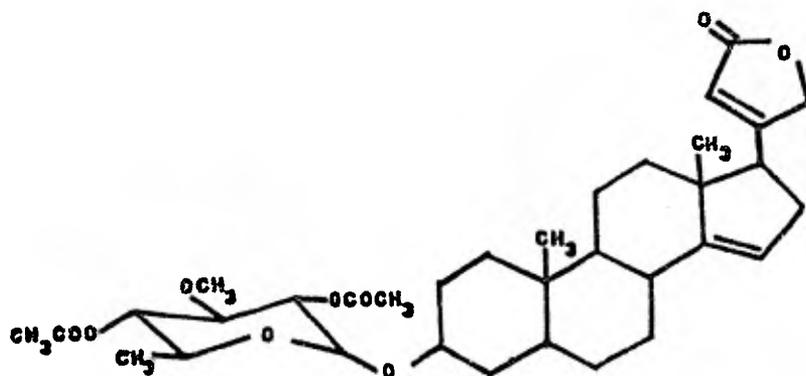
De 9 g de tevetósidos libres se obtuvieron 1.82 g (20.2%) de nerifolina, al aislarse por medio de cromatografía en columna de la mezcla de tevetósidos libres.

Siguiendo la secuencia de reacciones reportada, oxidando la mezcla de tevetósidos con la oxidación de Jones, se obtuvieron 378 mg de digitoxigenina (3.78%). La digitoxigenina fue caracterizada por el punto de fusión y por cromatografía.

Cuando se usó la oxidación de Brown, para oxidar 30g de la mezcla de tevetósidos y siguiendo la secuencia de reacciones se obtuvieron 4.35 g de digitoxigenina, siendo el rendi

miento de un 14.5%.

El diacetato de nerifolina se trató con cloruro férrico en anhídrido acético y se obtuvo un sólido blanco con un punto de fusión de 185° C. Cuando se hizo el espectro de infrarrojo y se comparó con el del diacetato de nerifolina no se observó ningún cambio, pero con el espectro de resonancia magnética nuclear se identificó un singulete a 3.45 ppm que corresponde a O-CH₃, por lo que no se obtuvo el derivado triacetilado de la nerifolina y se presentaba un singulete a 5.12 ppm que corresponde a un -derivado anhidro del diacetato de nerifolina. Se hizo un espectro de masas y da un ión molecular de 600.5 m/e que corresponde a un derivado anhidro del diacetato de la nerifolina. Por lo que la estructura sugerida del producto obtenido es:



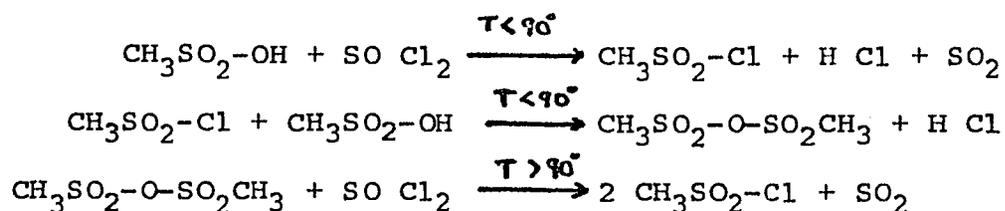
3. DISCUSION DE LOS RESULTADOS

Como se muestra en el esquema 2.4, la obtención del éster sulfonato de la nerifolina y de la 2' -acetil nerifolina, solo fue posible con el cloruro de mesilo, ya que en el cloruro de p-toluen sulfonilo no reaccionó bajo las condiciones probadas. Este resultado se debe probablemente a la baja reactividad del hidroxilo en la posición 4' de la l-tevetosa de la nerifolina y de la 2' -acetil nerifolina, al impedimento estérico en la posición 2' de la l-tevetosa de la nerifolina por el esteroide y a la menor reactividad del cloruro del p-toluensulfonilo.

Cuando se intentó hacer la sustitución nucleofílica del éster sulfonato de la nerifolina y de la 2' -acetil nerifolina con acida y con yoduro de sodio no hubo reacción, mientras que con cianuro había varios productos de reacción de los cuales no se pudo aislar ninguno. Este resultado puede deberse al gran impedimento estérico y electrónico en la sustitución nucleofílica de ésteres sulfonato secundarios y cuando se empleó un nucleofilo más poderoso tal como el ion cianuro se formaron una serie de productos probablemente debido a desplazamientos intramoleculares.

Con los resultados obtenidos al preparar el cloruro de mesilo, se pudo concluir que la temperatura es crítica, --

cuando se hace a una temperatura menor a 90° C se obtiene el anhídrido del ácido metansulfónico y no el cloruro de mesilo. Cuando la reacción se hace a una temperatura entre 94° - 96°C se obtiene el cloruro de mesilo, por lo que consideramos probable la siguiente secuencia.



De la secuencia de reacciones del esquema 2.1, usando la mezcla de tevetósidos y al final aislar la digitoxigenina, la oxidación que da el mejor rendimiento de digitoxigenina después de hecha la secuencia de reacciones, es la oxidación de Brown, pudiendo obtenerse la digitoxigenina con una pureza mayor del 90% con solo recristalizar.

Cuando se hizo la reacción del esquema 2.5, no se -- obtuvo el producto esperado, sino la --anhidro diacetil neri -- folina. Con esto se encontró un nuevo método para deshidratar la diacetil nerifolina en una forma estereoespecífica, rápida y sin problemas en el aislamiento.

9. CONCLUSIONES

1.- La sustitución nucleofílica de los ésteres sulfonatos obtenidos de la nerifolina y de la 2' -acetil nerifolina es muy difícil de lograr y cuando se consigue, se producen una serie de compuestos que no son fáciles de aislar.

2.- La oxidación que da el mejor rendimiento de digi toxigenina, es la oxidación de Brown, como se muestra en la secuencia de reacciones del esquema 2.1, con la mezcla de tevetósidos, bajo las condiciones probadas.

3.- Se da un nuevo procedimiento para deshidratar el diacetato de la nerifolina en una forma estereoespecífica.

10. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Fieser, L. y Fieser, M. Steroids. Van Nostrand Reinhold - Company, USA., 1959.
- 2.- Korolkovas, A. Compendio Esencial de Química Farmacéutica. Reverté, España, 1978.
- 3.- Encyclopedia of Science and Technology. Mac Graw-Hill, v.6, 1960
- 4.- Kirk-Othmer. Encyclopedia of Chemical Technology. John -- Wiley & Sons, Inc., v.4, Ed. 2, USA., 1964.
- 5.- Kirk-Othmer. Encyclopedia of Chemical Technology. John -- Wiley & Sons, Inc., v.4, Ed. 3, USA., 1978.
- 6.- Codd, L; Dijkhoff, y col. editores. Material and Technology Longman Group Ltd., v. 5, USA, 1972.
- 7.- Goodman, L y Gilmad, A. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Mac Millan Publishing. Co. Inc., Ed. 5, USA., 1975.
- 8.- Ode, R; Pettit, G y Kamano, Y. Cardenolides y Bufadienolides. International Reviews of Science. Butter vorths, v. 8, USA., 1976. 145-171 p.
- 9.- Turner, R. Chemical Reviews. v. 43, 1948.
- 10.- Méndez, R. Archivos del Instituto de Cardiología de México. n. 4, v. XLIX, 1979.
- 11.- Rodd's Chemistry of Carbon Compuonds. Alicyclic Compounds., Elsevier Publishing Company, v. II parte D Ed. 2, Netherlands, 1970.
- 12.- Yoshiaki, K; Pettit, G y col. J. Org. Chem v. 42, n. 5, 1977. 906-908.
- 13.- Cruz, A; Regla, I y col. J. Org. Chem. v. 42, n.22, 1977. 3580-3584.
- 14.- Martínez, M. Plantas medicinales de México. Ed. 5, Ediciones Botas, México, 1969.

- 15.- Bloch, R; Rangaswami, S y Schindler, O. Hel. Chim Act. v. 43, 1960. 652.
- 16.- Cruz, A; Guzmán, A. y col. J. Org. Chem. v. 44, n. 20, -- 3511-3515.
- 17.- Frérejacque, M; Reichstein, T. y col. Hel. Chim Act. v. - 45, 1962. 938-943.
- 18.- U.S. 3,933,791. (Cl. 260-210.5; 07J, 20 Jan. 1976, Appl.- 506,362,16 Sep. 1974; 6pp.)
- 19.- Rodd's Chemistry of Carbon Compounds. Aliphatic Compounds.- Elsevier Publishing Company, v. I, -- Part F. Ed. 2, Netherlands, 1970.
- 20.- Ganem, B. y Small, V. J. Org. Chem. v. 39, n. 25, 1974. - 3728-3730.
- 21.- Blair, I.; Gordon, R. y col. Aust. J. Chem. v. 31, 1978.- 2333-2335.
- 22.- Waters, W. Mechanisms of Oxidation of Organic Compounds.- Methuen's Chemical Monographs S.S. London, --- 1964.
- 23.- Ross, S. Oxidation Mechanisms. W.A. Benjamin Inc., New -- York, 1964.
- 24.- Edwards, F. Organic Reactions in Steroid Chemistry. Van - Nostrand Reinhold Company, v. I.
- 25.- Holboway, F y Cohen, M.J. Am. Chem. Soc. v. 73, 1951. 65.
- 26.- Ying-Peh, J. y King, E.J. Am. Chem. Soc. v. 75, 1953. 6180.
- 27.- Orozco, F. Análisis Químico Cuantitativo. Editorial Porrúa ed. 3., México, 1956.
- 28.- Rabjohn. Organic Synthesis. Collective. v. IV Wiley & Sons, Inc. USA. 1963.
- 29.- Field, Y y Settlage, P. J. Am. Chem. Soc. v. 76, 1954. 1222.